

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202291258 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.10.04(22) Дата подачи заявки  
2020.11.09

(51) Int. Cl. C07D 487/14 (2006.01)  
C07D 487/20 (2006.01)  
C07D 491/20 (2006.01)  
C07D 513/12 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)  
A61K 31/527 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)  
A61P 9/10 (2006.01)

## (54) ТРИЦИКЛИЧЕСКОЕ ДИГИДРОИМИДАЗОПИРИМИДОНОВОЕ ПРОИЗВОДНОЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ, ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 201911104067.9

(32) 2019.11.09

(33) CN

(86) PCT/CN2020/127426

(87) WO 2021/089032 2021.05.14

(71) Заявитель:  
ШАНХАЙ СИМР  
БИОТЕКНОЛОДЖИ КО.,  
ЛТД; ШАНХАЙ СИМРД  
БИОТЕКНОЛОДЖИ КО., ЛТД (CN)

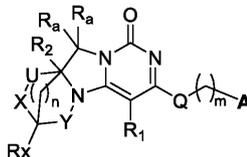
(72) Изобретатель:

Цзинь Юнь, У Цзиньхуа, Пэн Цзюнь,  
Сунь Юн (CN)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Раскрыто соединение, представленное общей формулой (I)



его цис-транс-изомер, его энантиомер, его диастереоизомер, его рацемат, его сольват, его гидрат или его фармацевтически приемлемая соль или его пролекарство, способ его получения, фармацевтическая композиция, содержащая это соединение, и применение этого соединения в качестве ингибитора Lp-PLA<sub>2</sub> (липопротеинассоциированная фосфолипаза A<sub>2</sub>).

A1

202291258

202291258

A1

РСТ/CN2020/127426 МПК: C07D 487/14 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)  
C07D 487/20 (2006.01) A61K 31/527 (2006.01)  
C07D 491/20 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
C07D 513/12 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)

## ТРИЦИКЛИЧЕСКОЕ ДИГИДРОИМИДАЗОПИРИМИДОНОВОЕ ПРОИЗВОДНОЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ, ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к новому трициклическому дигидроимидазопиримидиноновому соединению, способу его получения и фармацевтической композиции, содержащей соединение, а также его применению в лечении заболевания, опосредованного Lp-PLA<sub>2</sub>.

### Предшествующий уровень техники

Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>) представляет собой фосфолипазный A<sub>2</sub> фермент, вовлеченный в гидролиз липопротеиновых липидов или фосфолипидов, также известный как ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов (PAF-AH). Lp-PLA<sub>2</sub> мигрирует с липопротеинами низкой плотности (LDL) и быстро расщепляет молекулы окисленного фосфатидилхолина, образующиеся в результате окисления LDL. Lp-PLA<sub>2</sub> гидролизует sn-2 эфир окисленного фосфатидилхолина с образованием липидного медиатора лизофосфатидилхолина (lysoPC) и окисленной неэтерифицированной жирной кислоты (NEFA). В литературе сообщалось, что lysoPC и NEFA могут вызывать воспалительные реакции, поэтому Lp-PLA<sub>2</sub> опосредует окислительные воспалительные реакции *in vivo* (Zalewski A et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 25, 5, 923-31 (2005)).

В литературе (WO96/13484, WO96/19451, WO97/02242, WO97/12963, WO97/21675, WO97/21676, WO97/41098, WO97/41099, WO99/2442, WO00/10980, WO00/66566, WO00/66567, WO00/68208, WO01/60805, WO02/30904, WO02/30911, WO03/015786, WO03/016287, WO03/041712, WO03/042179, WO03/042206, WO03/042218, WO03/086400, WO03/87088, WO08/04886, US2008/0103156, US2008/0090851, US2008/0090852, WO08/048866, W005/003118, W006/063811, W006/063813, WO2008/141176, WO2013013503A1, WO2013014185A1, WO2014114248A1, WO2014114694A1, WO2016011930A1, JP200188847 US2008/0279846A1, US 2010/0239565A1, US 2008/0280829A1) описан ряд ингибиторов

Lp-PLA<sub>2</sub> и/или их применения для лечения заболеваний, в которые вовлечена дисфункция эндотелия сосудов или с которыми она связана; заболеваний, в которые вовлечено ассоциированное с активностью Lp-PLA<sub>2</sub> (например, ассоциированное с образованием лизофосфатидилхолина и окисленных свободных жирных кислот) окисление липидов, и заболеваний, в которые вовлечены активированные моноциты, макрофаги или лимфоциты или которые ассоциированы с повышенным вовлечением моноцитов, макрофагов или лимфоцитов. Примеры конкретных заболеваний включают нейродегенеративные заболевания (например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, сосудистую деменцию), различные нейропсихиатрические заболевания, такие как шизофрения и аутизм, периферический и церебральный атеросклероз, инсульт, метаболическое заболевание костей (например, аномалии костного мозга), дислипидемию, болезнь Педжета, диабет 2 типа, гипертензию, стенокардию, инфаркт миокарда, ишемию, реперфузионное повреждение, метаболический синдром, резистентность к инсулину и гиперфункцию паращитовидных желез, диабетические осложнения (например, отек желтого пятна, диабетическую ретинопатию и задний увеит, диабетические язвы и диабетическую нефропатию), диабетическую периферическую невропатическую боль, воспалительную боль, невропатическую боль, различные виды рака (например, рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак почки, рак легких и рак яичников и так далее), отек желтого пятна, заживление ран, мужскую эректильную дисфункцию, ревматоидный артрит, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), сепсис, острое и хроническое воспаление, псориаз и рассеянный склероз.

Научные результаты также доказывают, что ингибиторы Lp-PLA<sub>2</sub> можно использовать для лечения атеросклероза. В Wilensky et al. продемонстрировано влияние ингибиторов Lp-PLA<sub>2</sub> на компоненты атеросклеротических бляшек на свиной модели диабета и гиперхолестеринемии с ускоренным коронарным атеросклерозом (Wilensky et al., *Nature Medicine*, 10, 1015-1016 (2008)). Клинические исследования также показали, что ингибиторы Lp-PLA<sub>2</sub> могут стабилизировать склеротические бляшки у пациентов с атеросклеротическими бляшками, предотвращая дальнейшее развитие и разрыв бляшек (Serruys et al., *Circulation* 118: 1172-1182 (2008)).

Исследования показали, что высокая активность Lp-PLA<sub>2</sub> связана с высоким риском развития деменции, включая болезнь Альцгеймера (БА) и смешанную деменцию (Van Oijen et al., *Annals of Neurology*, 59, 139 (2006); Fitzpatrick et al., *Атеросклероз* 235:

384-391 (2014)). У пациентов с БА наблюдаются более высокие уровни окисленного LDL (Kassner et al., *Current Alzheimer Research*, 5, 358-366 (2008); Dildar et al., *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 24, April-June (2010); Sinem et al., *Current Alzheimer Research*, 7, 463-469 (2010)).

Кроме того, в US 2008/0279846 описано, что ингибиторы Lp-PLA<sub>2</sub> уменьшают проницаемость гематоэнцефалического барьера и нагрузку амилоида (Abeta) в головной мозг, что можно использовать для лечения заболеваний, ассоциированных с проницаемостью гематоэнцефалического барьера, таких как болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. В клинических исследованиях было показано, что ингибиторы Lp-PLA<sub>2</sub> предотвращают дальнейшее ухудшение когнитивной функции у пациентов с болезнью Альцгеймера (Maher-Edwards et al., *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 1, 131-140 (2015)).

Нейровоспаление (с высвобождением различных цитотоксических цитокинов) является общим признаком всех нейродегенеративных заболеваний (включая рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и так далее) (Perry, *Acta Neuropathol*, 120, 277-286 (2010)). Ингибиторы Lp-PLA<sub>2</sub> уменьшают высвобождение различных цитокинов путем ингибирования продукции lysoPC (Shi et al., *Atherosclerosis* 191, 54-62 (2007)). Следовательно, ингибирование Lp-PLA<sub>2</sub> является потенциальным способом лечения нейродегенеративных заболеваний (включая рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона и так далее).

LysoPC также вовлечен в активацию лейкоцитов, вызывая апоптоз и опосредуя дисфункцию эндотелиальных клеток сосудов (Wilensky et al., *Current Opinion in Lipidology*, 20, 415-420, (2009)). Таким образом, ингибиторы Lp-PLA<sub>2</sub> считаются полезными для лечения повреждения тканей, связанного с диабетом, за счет снижения продукции lysoPC. Высокая активность Lp-PLA<sub>2</sub> связана с высоким риском развития диабетической ретинопатии (Siddiqui et al., *Diabetologia*, 61, 1344-1353 (2018)). Ингибиторы Lp-PLA<sub>2</sub> могут ингибировать основные патологические изменения при ретинопатии на модели крыс с диабетом (Canning et al., *P.N.A.S.* 113, 7213-7218 (2016)). Клинические исследования также показали, что ингибиторы Lp-PLA<sub>2</sub> могут вызвать положительную динамику в отношении симптомов отека желтого пятна сетчатки и остроты зрения у пациентов с диабетической ретинопатией (Staurengi et al., *Ophthalmology* 122, 990-996 (2015)). Эти исследования показывают, что ингибиторы Lp-

PLA<sub>2</sub> можно использовать при диабетической ретинопатии.

Исследования показали, что активность Lp-PLA<sub>2</sub> у больных диабетом выше, чем у здоровых людей (Serban et al. J. Cell. Mol. Med. 6:643-647, (2002); Garg et al. Indian J. Med. Res. 141:107-114, (2015)). Как упоминалось выше, активность Lp-PLA<sub>2</sub> опосредует окислительную воспалительную реакцию. Предполагается, что ингибирующая активность Lp-PLA<sub>2</sub> может быть использована для лечения различных осложнений, вызванных окислительной воспалительной реакцией у больных диабетом, таких как диабетическая нефропатия, диабетические поражения периферических нервов и диабетические язвы кожи, и так далее.

Глаукома и возрастная дегенерация желтого пятна (AMD) представляют собой нейродегенеративные заболевания сетчатки. Воспаление играет важную роль в патогенезе глаукомы и AMD (Buschini et al., Progress in Neurobiology, 95, 14-25 (2011); Tezel, Progress in Brain Research, vol. 173, ISSN0079-6123, Chapter 28). Таким образом, ингибиторы Lp-PLA<sub>2</sub> могут иметь потенциальное терапевтическое применение при глаукоме и AMD.

У мужчин с эректильной дисфункцией активность Lp-PLA<sub>2</sub> *in vivo* была значительно выше, чем у здоровых людей, и считается, что высокую активность Lp-PLA<sub>2</sub> можно использовать для прогнозирования ранней мужской эректильной дисфункции (Otunctemur et al., Andrologia 47: 706-710 (2015)), что позволяет предположить, что ингибиторы Lp-PLA<sub>2</sub> можно использовать для лечения мужской эректильной дисфункции.

Существует высокая экспрессия Lp-PLA<sub>2</sub> в ткани рака простаты, и снижение уровня Lp-PLA<sub>2</sub> может снижать канцерогенез клеток простаты и способствовать апоптозу клеток рака простаты *in vitro* (Vainio et al., Oncotarget, 2: 1176-1190 (2011)), что позволяет предположить, что ингибиторы Lp-PLA<sub>2</sub> можно использовать для лечения рака предстательной железы.

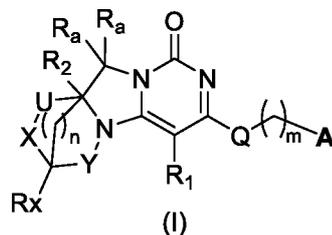
Однако в предшествующем уровне техники по-прежнему существует острая необходимость в новых ингибиторах Lp-PLA<sub>2</sub>.

#### **Сущность настоящего изобретения**

Цель настоящего изобретения заключается в предоставлении пиримидинового соединения и его фармацевтической композиции, которые могут быть использованы в качестве ингибитора Lp-PLA<sub>2</sub>.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы I, его

*цис-транс*-изомеру, его энантиомеру, его диастереомеру, его рацемату, его сольвату, его гидрату или его фармацевтически приемлемой соли или его пролекарству



где

$n$  равен 0, 1 или 2, и, когда  $n$  равен 0,  $R_2$  представляет собой метил или этил, и, когда  $n$  равен 1 или 2,  $R_2$  отсутствует;

$R_1$  представляет собой H, галоген, циано,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-8}$ циклоалкил или 3-8-членный гетероцикл,  $R_1$  может быть возможно замещен одним или более из следующих заместителей: галоген, циано,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-8}$ циклоалкил, 3-8-членный гетероцикл или 6-10-членный гетероарил;

$R_a$  независимо представляет собой H или D;

$m$  равен 1 или 2;

$R_x$  представляет собой H, галоген, гидроксил, карбоксил, циано, amino,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-8}$ циклоалкил, 3-8-членный гетероцикл, 6-10-членный арил, 6-10-членный гетероарил,  $-C(O)NR_bR_c$ ,  $-S(O)_2NR_bR_c$ ,  $R_x$  может быть возможно замещен одним или более из следующих заместителей: галоген, гидроксил,  $C_{1-6}$ алкокси, циано,  $C_{3-8}$ циклоалкил, 3-8-членный гетероцикл, 6-10-членный арил или 6-10-членный гетероарил;

$Q$  представляет собой  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CH_2-$  или  $-NR_b-$ ;

$X$  представляет собой  $-O-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-NR_c-$ ,  $-OCH_2-$  или отсутствует;

$R_b$  представляет собой H,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил, или 3-8-членный гетероцикл;

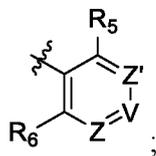
$R_c$  представляет собой L,  $L-C(O)-$ ,  $L-CH_2-$  или  $L-S(O)_2-$ , где L представляет собой H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил, 3-8-членный гетероцикл, 6-10-членный арил или 6-10-членный гетероарил, L может быть возможно замещен одним или более из следующих групп: галоген, гидроксил,  $C_{1-6}$ алкокси, циано,  $C_{3-8}$ циклоалкил, 3-8-членный гетероцикл, 6-10-членный арил или 6-10-членный гетероарил;

$Y$  представляет собой  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$  или отсутствует;

$U$  представляет собой  $-CH_2-$ ,  $-C(O)-$  или отсутствует;

X и U не отсутствуют одновременно;

Y и U могут быть возможно замещены одним или более из следующих заместителей: галоген, гидроксиль, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкокси, циано, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, 3-8-членный гетероцикл, 6-10-членный арил или 6-10-членный гетероарил;



A представляет собой

Z представляет собой N или CR<sub>3</sub>;

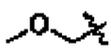
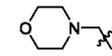
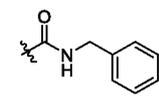
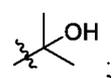
Z' представляет собой N или CR<sub>4</sub>;

каждый из R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> независимо представляет собой H, циано, галоген или C<sub>1-3</sub>галогеналкил;

V представляет собой N или CR<sub>9</sub>, где R<sub>9</sub> представляет собой H, циано, галоген, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>галогеналкил или -O-W;

W представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, который может быть возможно замещен одним или более из следующих заместителей: галоген, циано, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>галогеналкил и C<sub>1-3</sub>галогеналкокси.

В некоторых воплощениях, где n равен 0; R<sub>1</sub> представляет собой H, циано, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкокси или C<sub>1-3</sub>галогеналкил; R<sub>a</sub> представляет собой H; R<sub>x</sub> представляет

собой H, циано, фтор, дифторметил, амина, , ,  или  ;

R<sub>2</sub> представляет собой метил или этил; Q представляет собой -O-; X представляет собой -O-, -CH<sub>2</sub> или отсутствует; Y представляет собой -CH<sub>2</sub>-; U представляет собой -CH<sub>2</sub>- или отсутствует; X и U не отсутствуют одновременно.

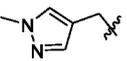
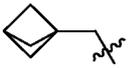
Дополнительно, R<sub>1</sub> представляет собой H, и R<sub>x</sub> представляет собой H.

В некоторых воплощениях, где n равен 1 или 2, R<sub>2</sub> отсутствует. Дополнительно, где R<sub>x</sub> представляет собой H. Дополнительно, где X представляет собой -O- или -CH<sub>2</sub>-.

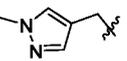
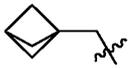
В некоторых воплощениях, где n равен 1; R<sub>x</sub> представляет собой H; и R<sub>1</sub> представляет собой H, циано, амина, галоген, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>галогеналкил или C<sub>1-6</sub>алкокси.

В некоторых воплощениях, где U представляет собой -CH<sub>2</sub>-; X представляет собой -CH<sub>2</sub>- или -O-, и Q представляет собой -O-.

В некоторых воплощениях, где U представляет собой -CH<sub>2</sub>-; X представляет собой -NR<sub>c</sub>-, и R<sub>c</sub> представляет собой метил, оксетанил, трифторэтил, бензоил, циклобутил,

бензил,  или .

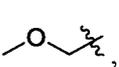
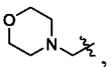
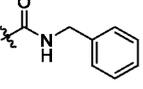
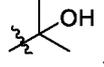
В некоторых воплощениях, где U представляет собой -C(O)-; R<sub>1</sub> и R<sub>x</sub> оба представляют собой H, Y представляет собой -CH<sub>2</sub>-; X представляет собой -NR<sub>c</sub>-, R<sub>c</sub> представляет собой L или L-C(O)-, где L представляет собой метил, трифторэтил,

бензоил, оксетан, циклобутан, бензил, , . Дополнительно, L представляет собой метил.

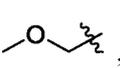
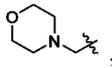
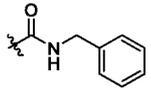
В некоторых воплощениях, где n равен 1; X представляет собой -CH<sub>2</sub>-; U отсутствует; R<sub>x</sub> представляет собой H, гидрокси, галоген, циано, amino, C<sub>1</sub>-залкокси, C<sub>1</sub>-згалогеналкил, 3-8-членный гетероциклил, R<sub>x</sub> может быть возможно замещен одним или более из следующих заместителей: галоген, гидрокси, C<sub>1</sub>-6алкокси, циано, 3-8-членный гетероциклил, 6-10-членный арил или 6-10-членный гетероарил.

В некоторых воплощениях, где Y представляет собой -CH<sub>2</sub>-; R<sub>1</sub> представляет собой H, циано, галоген, C<sub>1</sub>-залкил, C<sub>1</sub>-згалогеналкил, C<sub>1</sub>-6алкокси; Q представляет собой -O-.

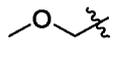
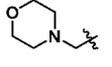
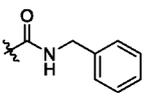
В некоторых воплощениях, где R<sub>x</sub> представляет собой H, галоген, циано, amino,

дифторметил, , ,  или .

В некоторых воплощениях, где Y представляет собой -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; R<sub>x</sub> представляет

собой H, галоген, циано, amino, дифторметил, , ,  или ; R<sub>1</sub> представляет собой H, циано, галоген, C<sub>1</sub>-залкил, C<sub>1</sub>-згалогеналкил или C<sub>1</sub>-6алкокси; Q представляет собой -O-. Дополнительно, R<sub>x</sub> представляет собой H.

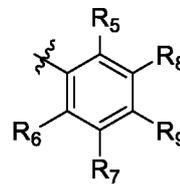
В некоторых воплощениях, где n равен 2; U представляет собой -CH<sub>2</sub>-; X представляет собой -CH<sub>2</sub>- или -O-; Y представляет собой -CH<sub>2</sub>- или отсутствует; R<sub>x</sub>

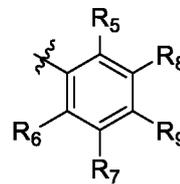
представляет собой H, галоген, циано, amino, дифторметил, , ,  или ; R<sub>1</sub> представляет собой H, циано, галоген, C<sub>1</sub>-залкил, C<sub>1</sub>-згалогеналкил или C<sub>1</sub>-6алкокси; и Q представляет собой -O-. Дополнительно, R<sub>x</sub> представляет собой H, и R<sub>1</sub> представляет собой H.

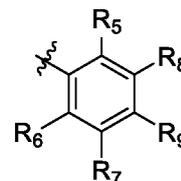
В некоторых воплощениях, где m=2; R<sub>1</sub> представляет собой H, циано или C<sub>1</sub>-

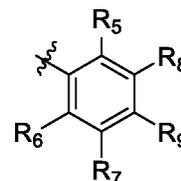
згалогеналкил; и  $R_x$  представляет собой H.

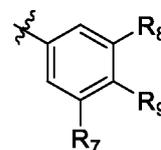
В некоторых воплощениях, где  $m=1$ ,  $R_1$  представляет собой H, циано, галоген,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ галогеналкил или  $C_{1-6}$  алкокси; и  $R_x$  представляет собой H.

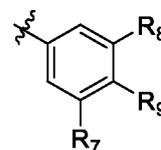


В некоторых воплощениях, где A представляет собой ,  $R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$  независимо представляют собой H, F или циано.

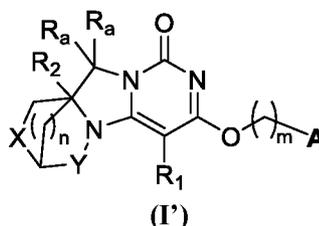


В некоторых воплощениях, где A представляет собой ,  $R_5, R_6, R_7$  и  $R_8$  независимо представляют собой H, F или циано;  $R_9$  представляет собой -O-W, и W представляет собой 5- или 6-членный гетероарил или фенил, который может быть возможно замещен одним или более из следующих заместителей:  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ галогеналкокси, циано, галоген и  $C_{1-6}$ алкил.



В некоторых воплощениях, где A представляет собой ,  $R_7$  и  $R_8$  независимо представляют собой H, F или циано;  $R_9$  представляет собой -O-W; W представляет собой пиридил, пиримидинил, пиразолил или фенил, который может быть возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $CHF_2$  и  $CH_3$ .

В некоторых воплощениях, соединение представляет собой соединение формулы  $\Gamma$

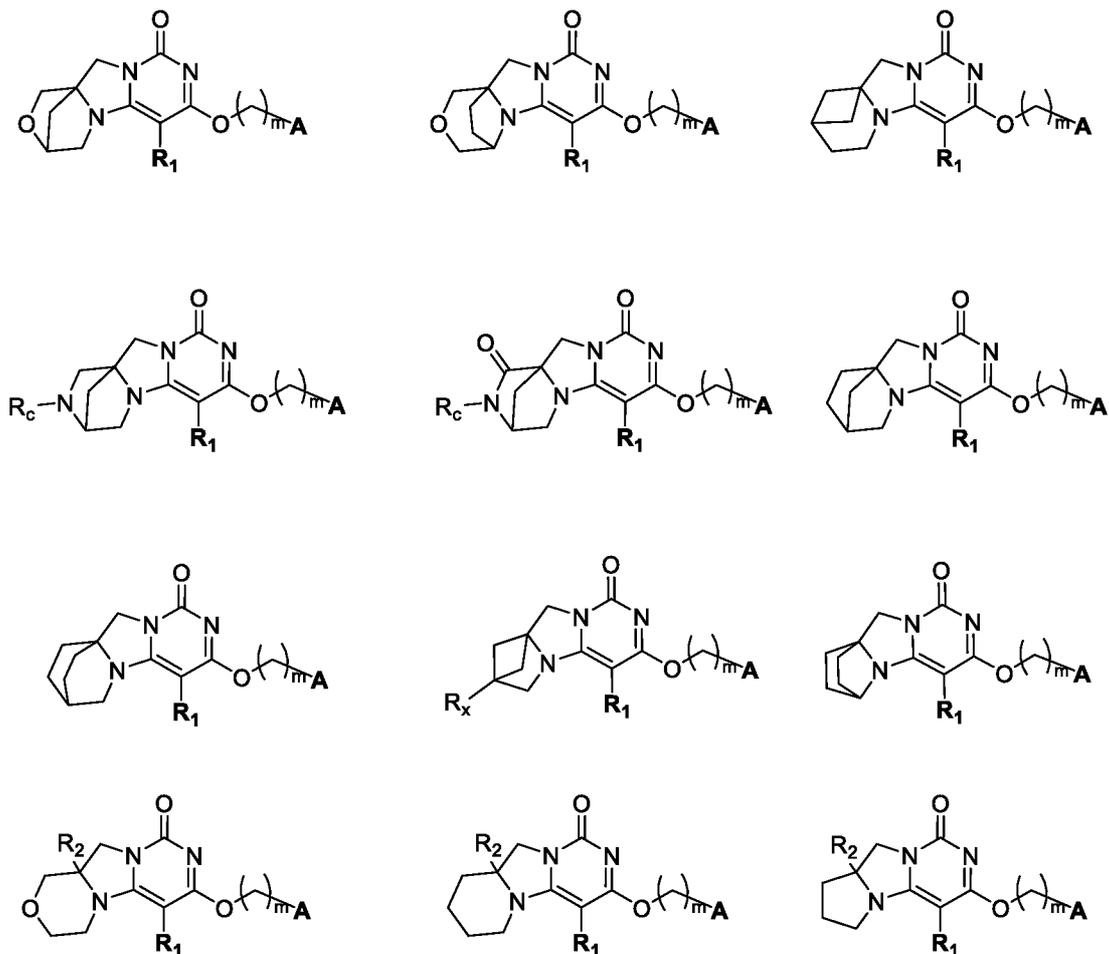


где  $R_1$  представляет собой H, циано, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкокси или  $C_{1-3}$ галогеналкил; X представляет собой -O-,  $-CH_2-$ ,  $-NR_c-$  или отсутствует;  $R_c$  представляет собой L или L-C(O)-, где L представляет собой H,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{3-}$

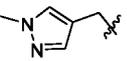
гетероциклоалкил, C<sub>1-3</sub>галогеналкил или бензил; Y представляет собой -CH<sub>2</sub>- или отсутствует; n, R<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, A, m являются такими, как определено в формуле (I) выше.

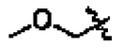
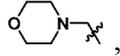
В некоторых воплощениях n равен 0, R<sub>2</sub> представляет собой метил или этил; R<sub>1</sub> представляет собой H; R<sub>a</sub> представляет собой H; m равен 1; X представляет собой -O- или -CH<sub>2</sub>-.

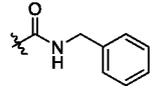
В некоторых воплощениях соединение представляет собой одно из следующих соединений:



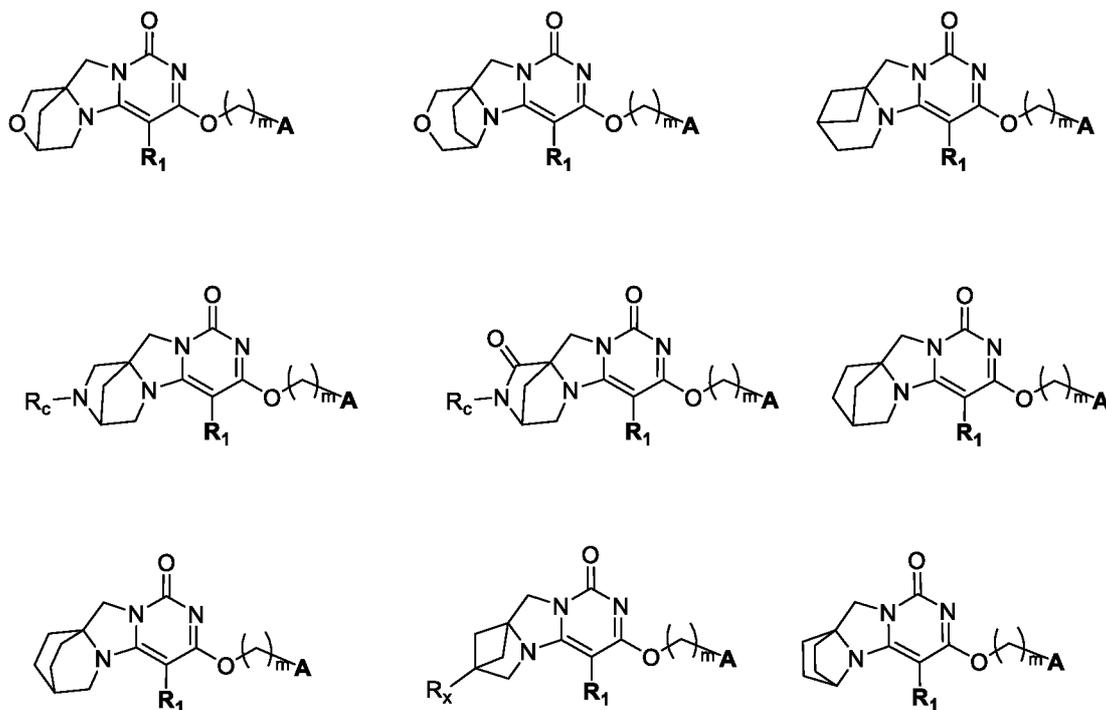
где R<sub>1</sub> представляет собой H, галоген, циано, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>галогеналкил или C<sub>1-6</sub>алкокси (дополнительно, галоген представляет собой фтор или хлор, и C<sub>1-6</sub>алкил представляет собой метил, этил или изопропил, C<sub>1-3</sub>галогеналкил представляет собой трифторметил, и C<sub>1-6</sub>алкокси представляет собой метокси); R<sub>2</sub> представляет собой метил или этил; R<sub>c</sub> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, 3-8-членный гетероциклил, C<sub>1-3</sub>галогеналкил,

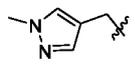
бензоил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, бензил или  (дополнительно, C<sub>1-6</sub>алкил представляет собой метил, 3-8-членный гетероциклил представляет собой оксетанил, C<sub>1-3</sub>галогеналкил представляет собой трифторэтил, и C<sub>3-8</sub>циклоалкил представляет собой циклобутил); R<sub>x</sub>

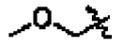
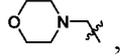
представляет собой Н, циано, галоген, C<sub>1-3</sub>-галогеналкил, amino, , ,

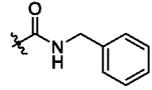
 или  (дополнительно, галоген представляет собой фтор, и C<sub>1-3</sub>-галогеналкил представляет собой дифторметил).

Дополнительно, соединение представляет собой одно из следующих соединений:



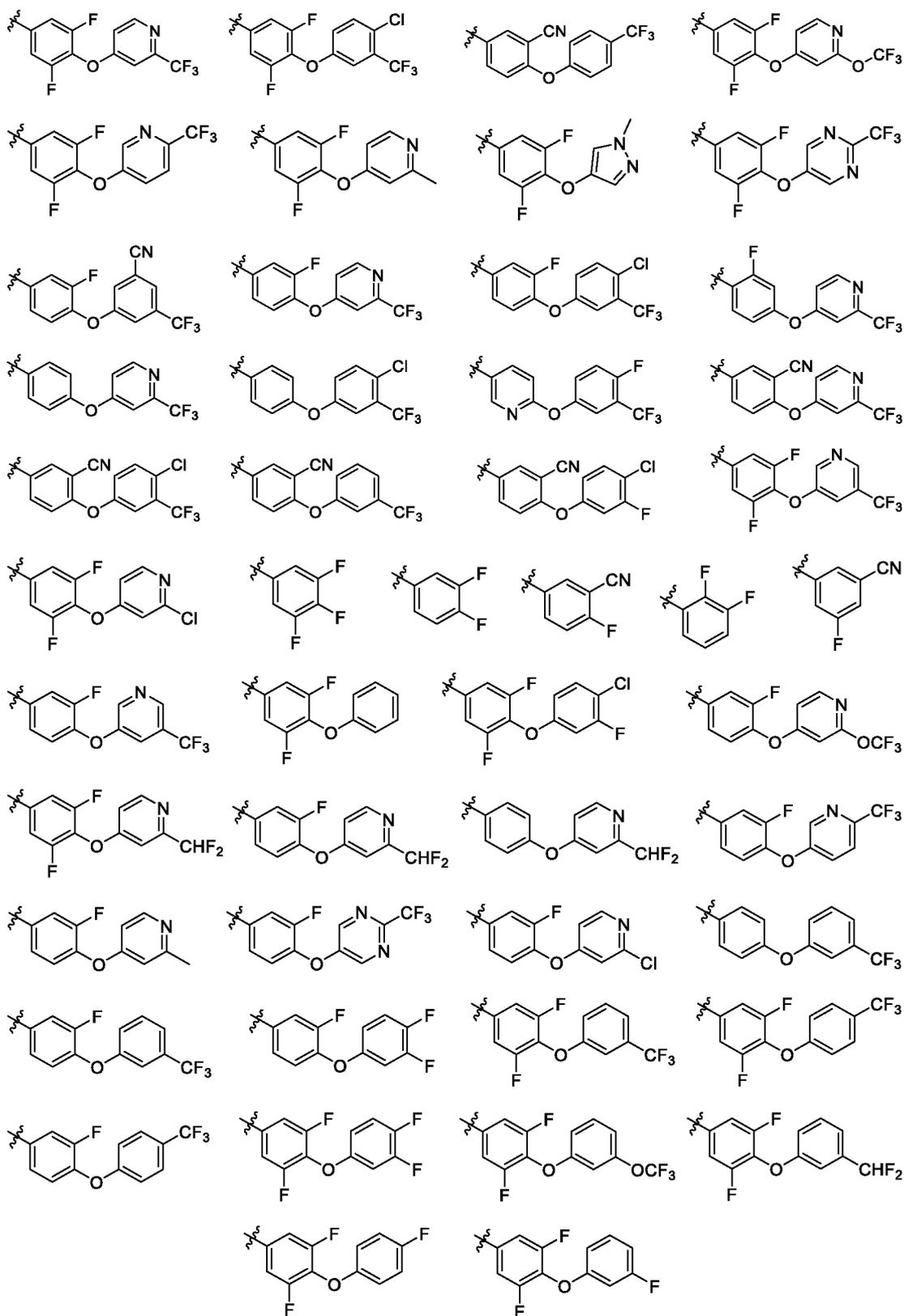
где R<sub>1</sub> представляет собой Н, галоген, циано, C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-3</sub>-галогеналкил или C<sub>1-6</sub>-алкокси (дополнительно, галоген представляет собой фтор или хлор, и C<sub>1-6</sub>-алкил представляет собой метил, этил или изопропил, C<sub>1-3</sub>-галогеналкил представляет собой трифторметил, и C<sub>1-6</sub>-алкокси представляет собой метокси); R<sub>2</sub> представляет собой метил или этил; R<sub>c</sub> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, 3-8-членный гетероцикл или C<sub>1-3</sub>-галогеналкил, бензоил, C<sub>3-8</sub>-циклоалкил, бензил или  (дополнительно, C<sub>1-6</sub>-алкил представляет собой метил, 3-8-членный гетероцикл представляет собой оксетанил, C<sub>1-3</sub>-галогеналкил представляет собой трифторэтил, и C<sub>3-8</sub>-циклоалкил представляет собой циклобутил); R<sub>x</sub>

представляет собой Н, циано, галоген, C<sub>1-3</sub>-галогеналкил, amino, , ,

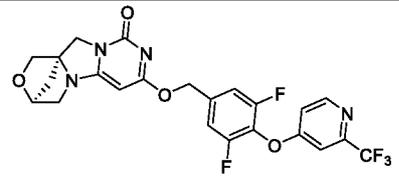
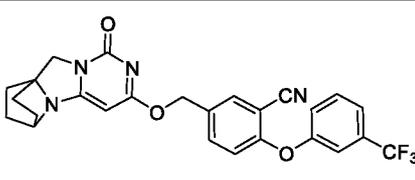
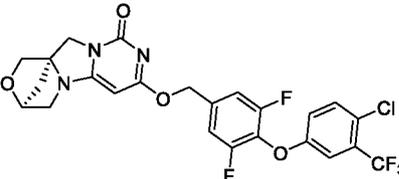
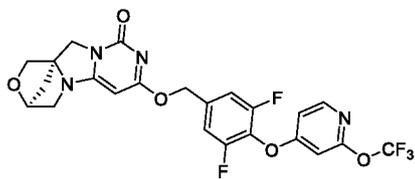
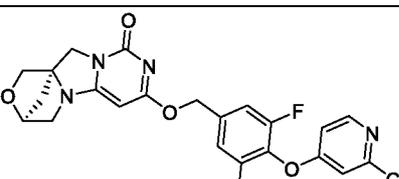
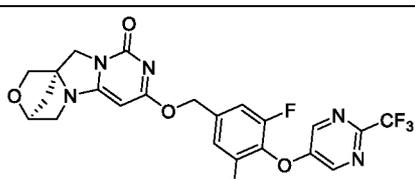
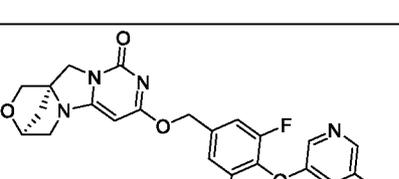
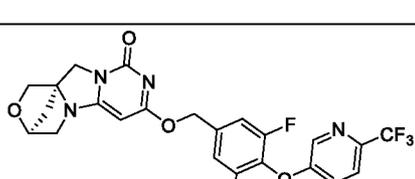
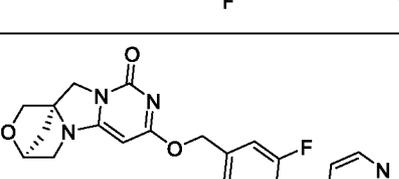
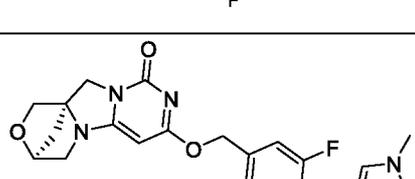
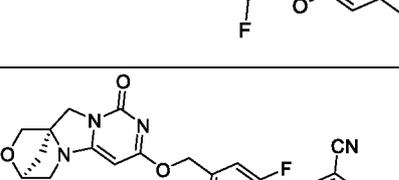
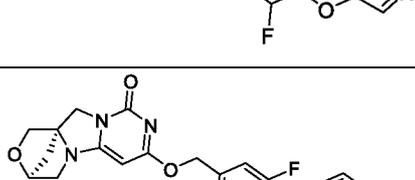
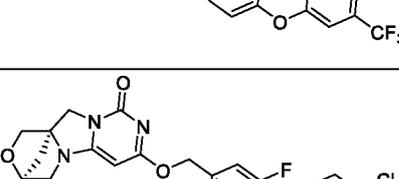
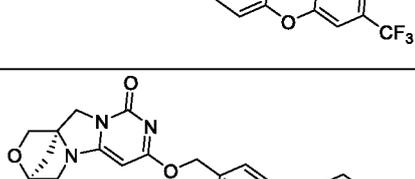
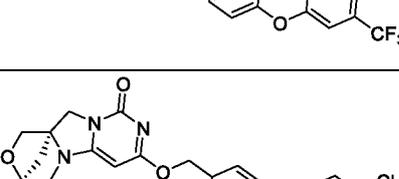
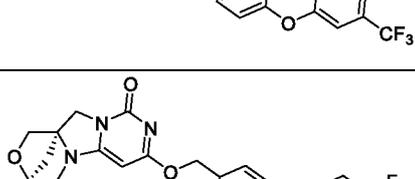
 или  (дополнительно, галоген представляет собой фтор, и C<sub>1-3</sub>-галогеналкил представляет собой дифторметил).

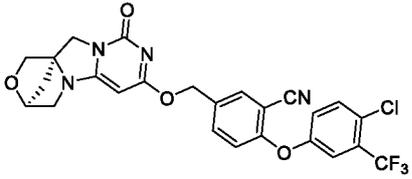
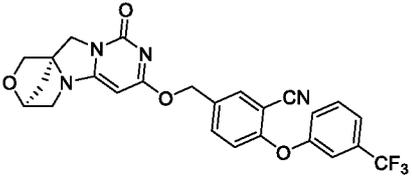
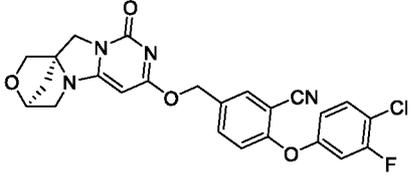
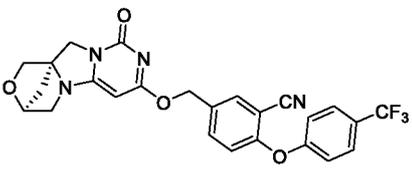
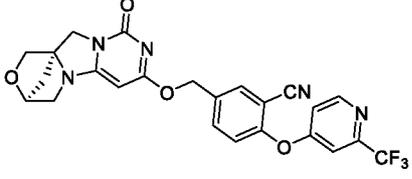
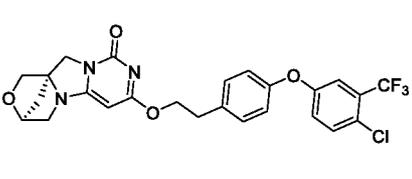
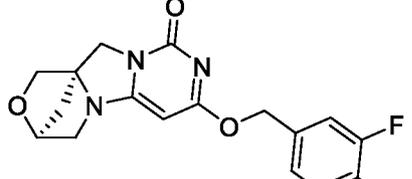
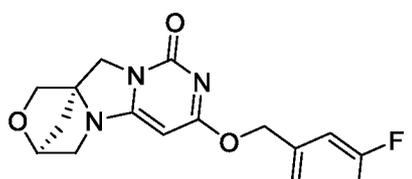
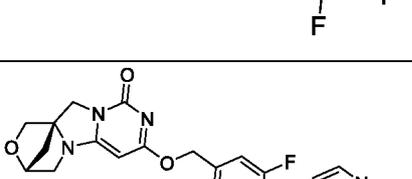
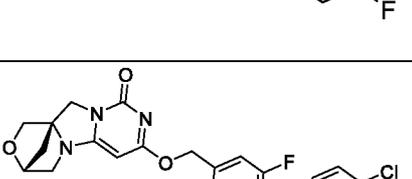
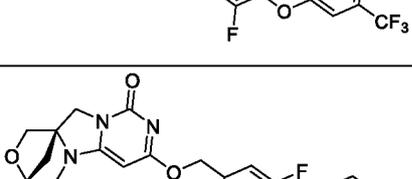
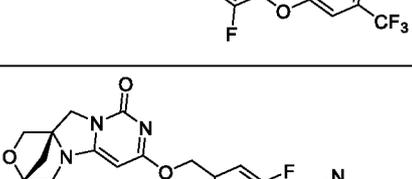
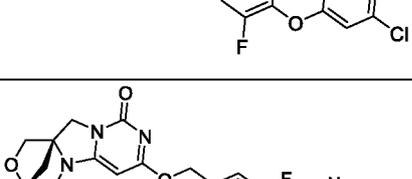
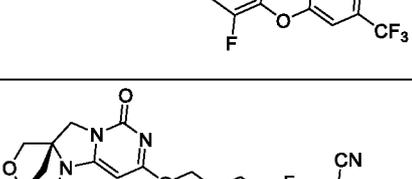
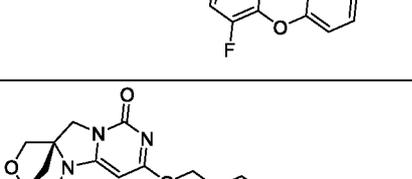
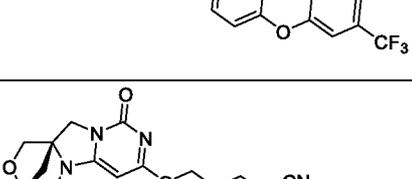
В некоторых воплощениях в соединении указанной выше общей формулы (I) A

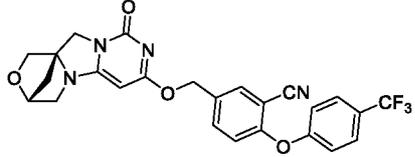
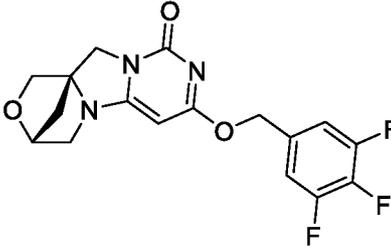
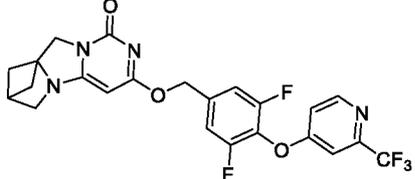
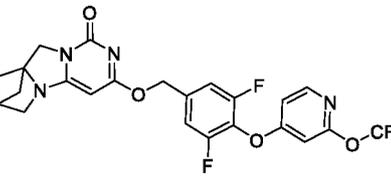
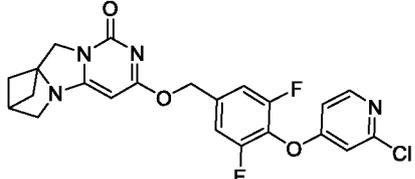
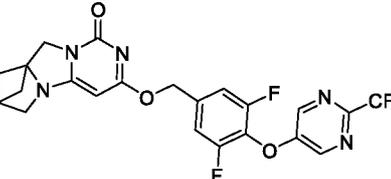
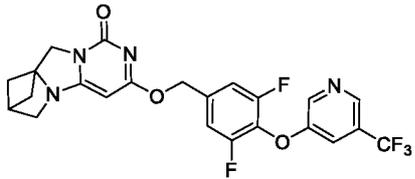
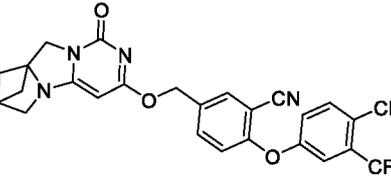
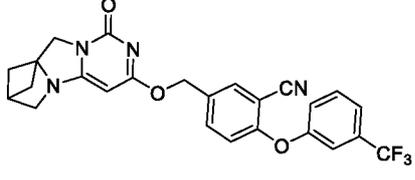
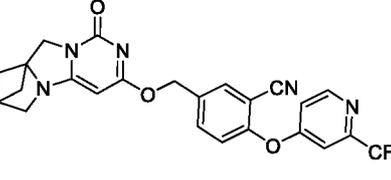
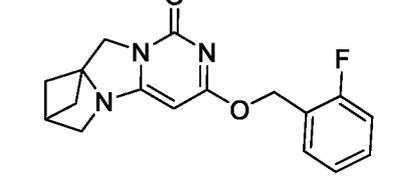
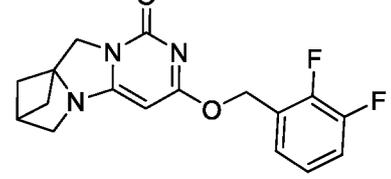
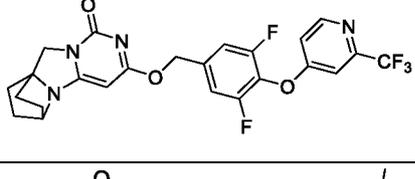
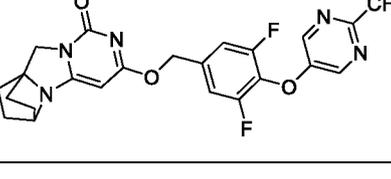
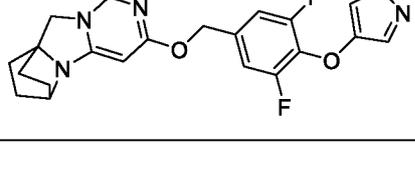
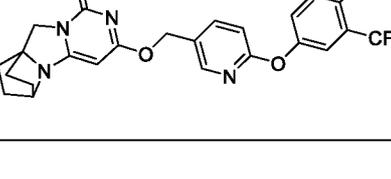
выбран из следующих групп:



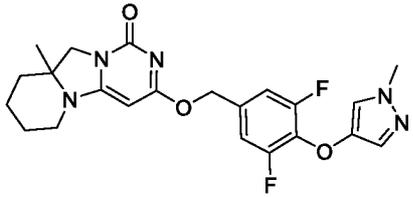
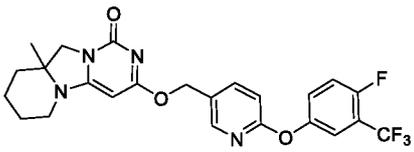
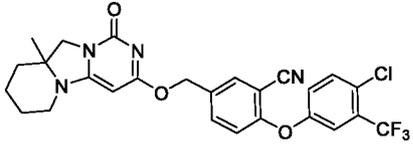
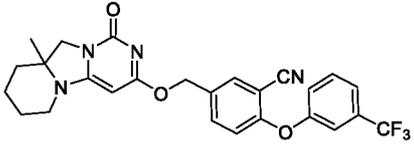
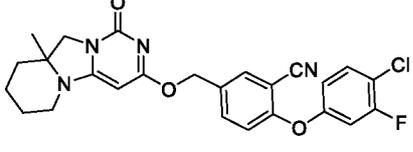
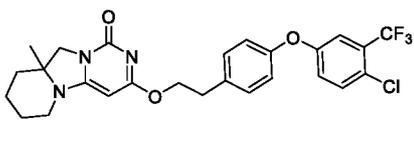
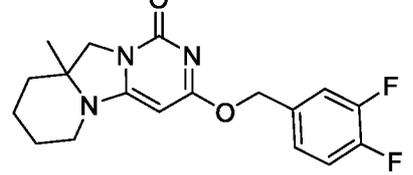
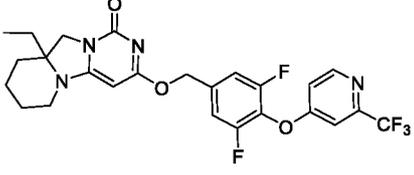
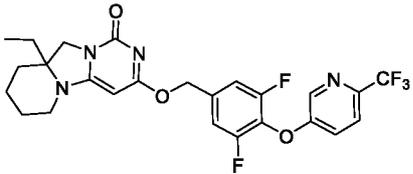
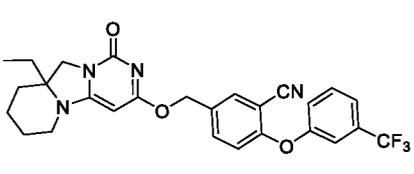
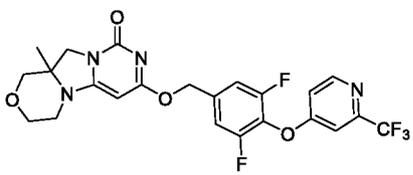
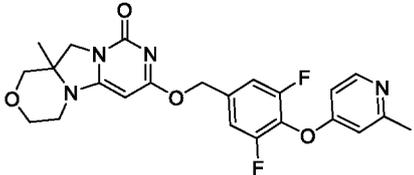
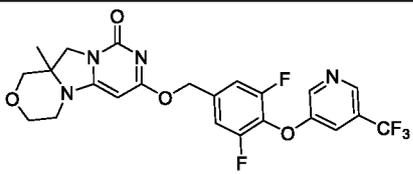
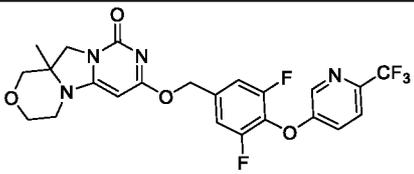
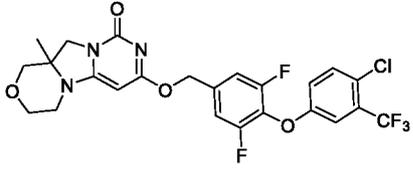
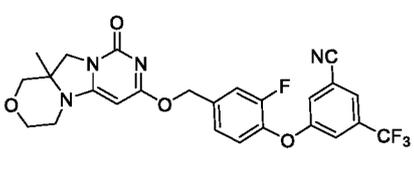
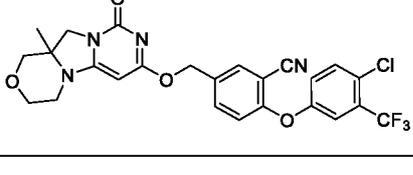
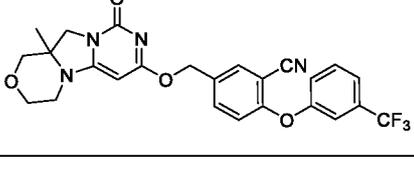
В некоторых воплощениях соединение указанной выше общей формулы (I) представляет собой одно из следующих соединений:

Пример	Структура	Пример	Структура
1		2	
4		5	
6		7	
8		9	
10		11	
12		13	
14		15	
16		17	

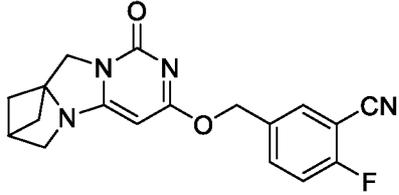
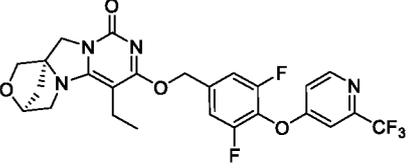
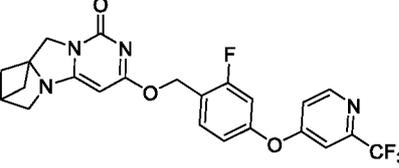
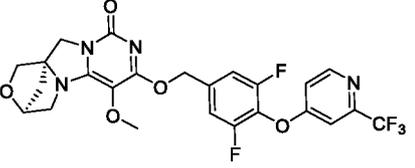
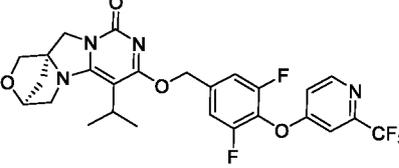
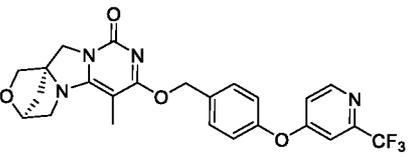
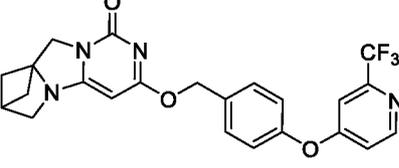
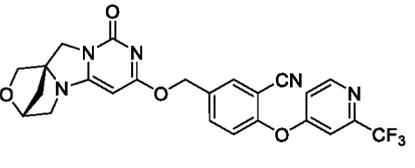
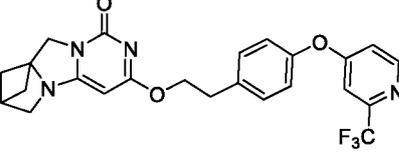
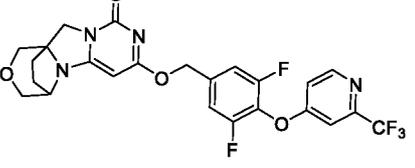
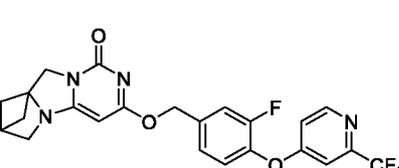
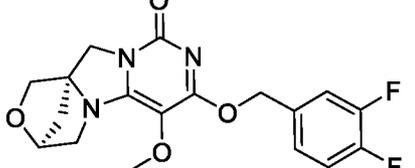
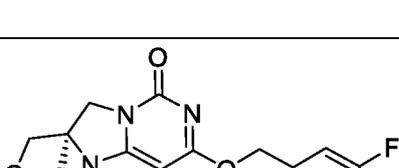
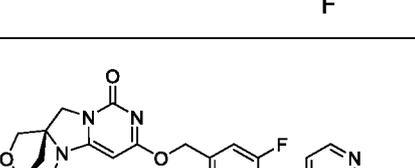
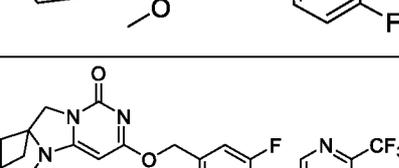
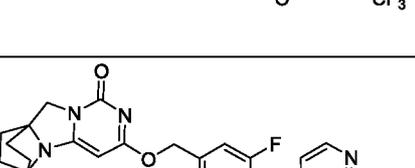
18		19	
20		21	
22		23	
24		25	
26		27	
28		29	
30		31	
32		33	

34		35	
36		37	
38		39	
40		41	
42		43	
44		45	
46		47	
48		49	

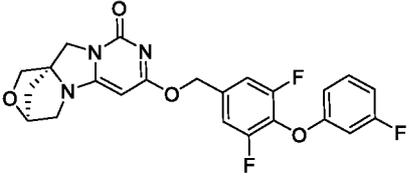
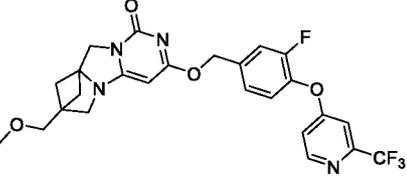
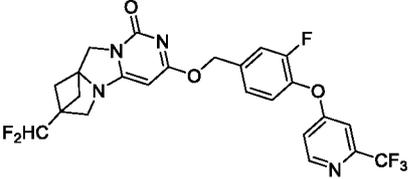
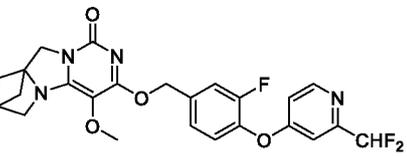
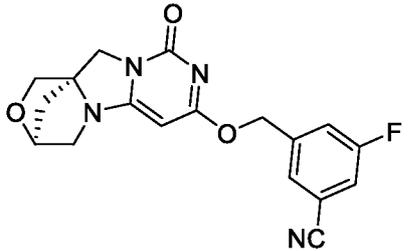
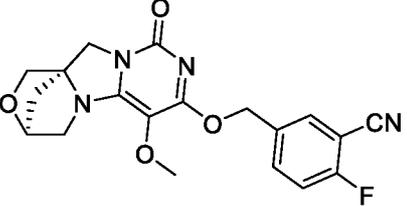
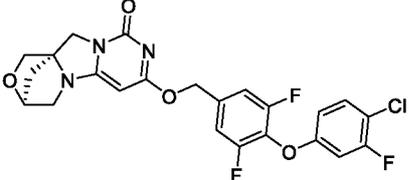
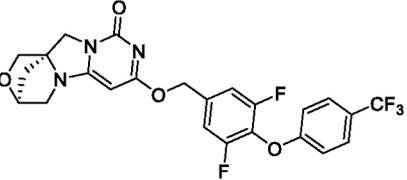
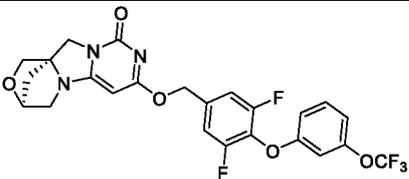
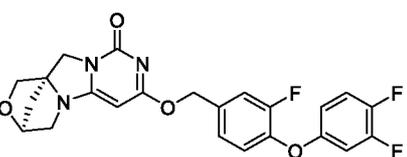
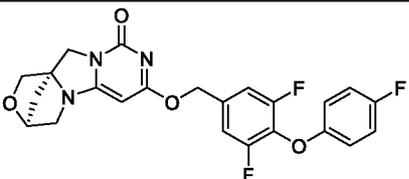
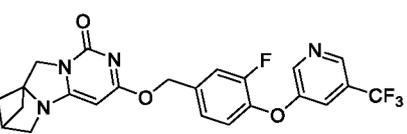
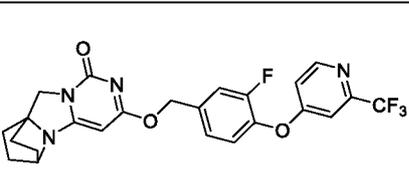
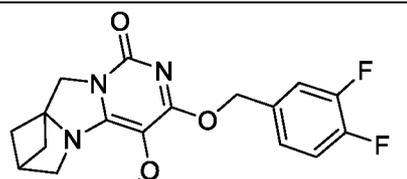
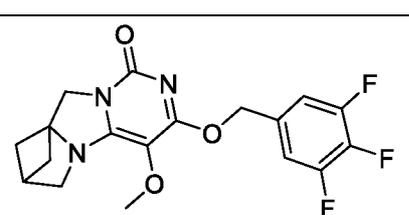
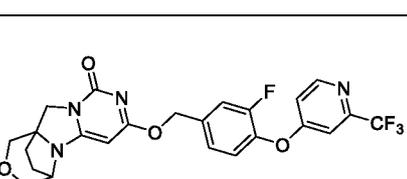
50		51	
52		53	
54		55	
56		57	
58		59	
60		61	
62		63	
64		65	
66		67	

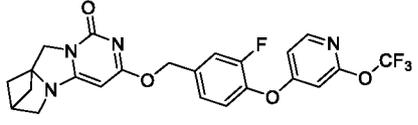
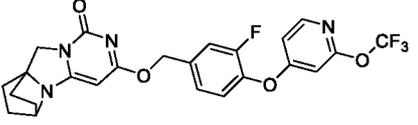
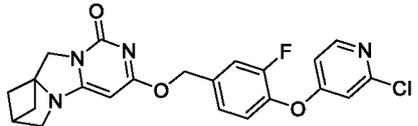
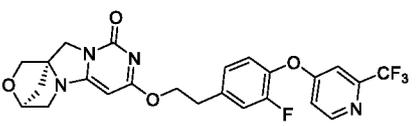
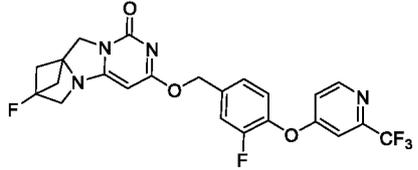
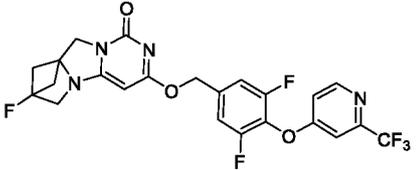
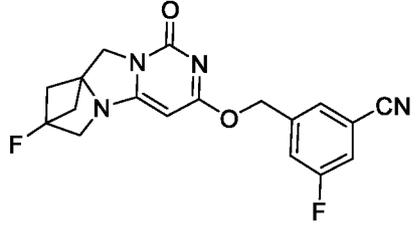
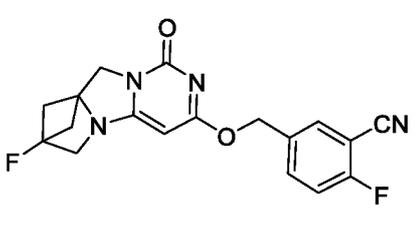
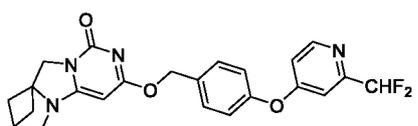
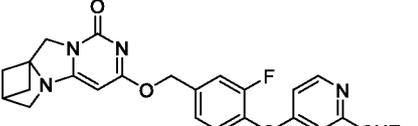
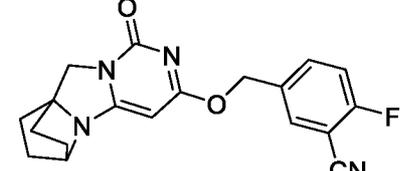
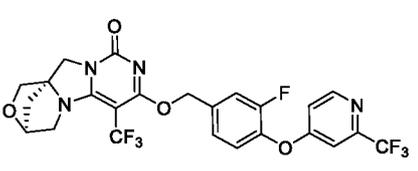
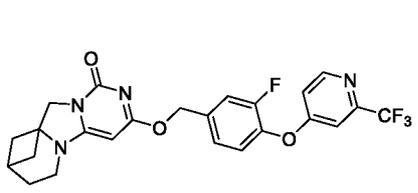
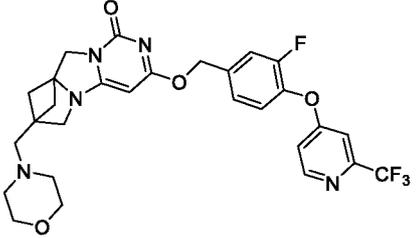
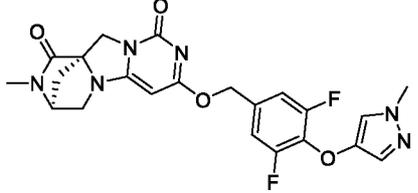
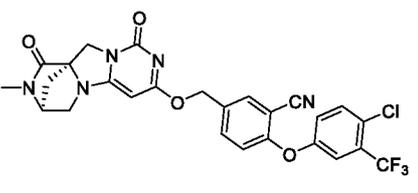
68		69	
70		71	
72		73	
74		75	
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	
84		85	

86		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	

103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	

119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	

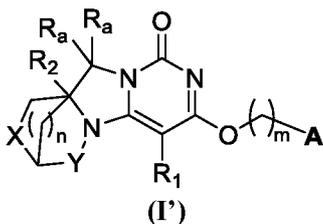
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	

153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	

169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
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	

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к соединению, представленному формулой I', его *цис-транс*-изомеру, его энантиомеру, его диастереомеру, его рацемату, его сольвату, его гидрату или его фармацевтически приемлемой соли или его пролекарству



где

$n$  равен 0, 1 или 2, и, когда  $n$  равен 0,  $R_2$  представляет собой метил или этил, и, когда  $n$  не равен 0,  $R_2$  отсутствует;

$R_1$  представляет собой H, галоген,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{3-6}$ циклоалкил;

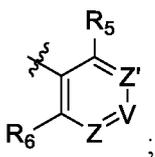
$R_a$  независимо представляет собой H или D;

$m$  равен 1 или 2;

X представляет собой -O-, -CH<sub>2</sub>-, -NR- или отсутствует;

R представляет собой L-C(O)-, L-CH<sub>2</sub>- или L-S(O)<sub>2</sub>-, где L представляет собой H,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил или фенил;

Y представляет собой -CH<sub>2</sub>- или отсутствует;



A представляет собой

Z представляет собой N или CR<sub>3</sub>;

Z' представляет собой N или CR<sub>4</sub>;

$R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  независимо представляют собой H, CN, галоген или  $C_{1-3}$ галогеналкил;

V представляет собой N или CR<sub>9</sub>, где  $R_9$  представляет собой H, CN, галоген,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ галогеналкил или -O-W;

W представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо или фенил, которые могут быть возможно замещены одним или более из следующих заместителей:  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ галогеналкокси, CN, галоген и  $C_{1-5}$ алкил.

В некоторых воплощениях соединение общей формулы (I') характеризуется тем, что  $n$  не равен 0, и оно имеет один или более из следующих признаков:

(1)  $R_1$  представляет собой H,  $R_a$  представляет собой H;

(2) X представляет собой O или отсутствует, Y представляет собой -CH<sub>2</sub>-, и  $n$  равен 1;

(3) X представляет собой -CH<sub>2</sub>-, Y представляет собой -CH<sub>2</sub>- или отсутствует, и  $n$

равен 2;

(4)  $m$  равен 1.

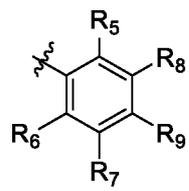
В некоторых воплощениях соединение общей формулы (I') характеризуется тем, что  $n$  равен 0, и оно имеет один или более из следующих признаков:

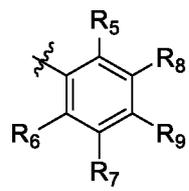
(1)  $R_1$  представляет собой H,  $R_a$  представляет собой H;

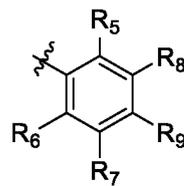
(2)  $R_2$  представляет собой метил;

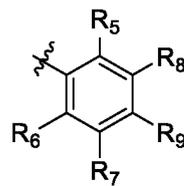
(3) X отсутствует, -O-, -CH<sub>2</sub>-;

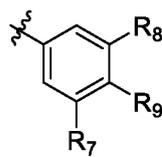
(4)  $m$  равен 1.

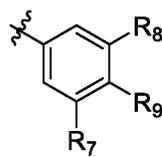


В одном воплощении A представляет собой , где  $R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$  независимо представляют собой H, F или CN.

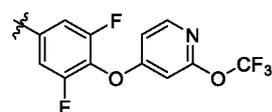
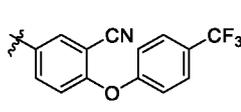
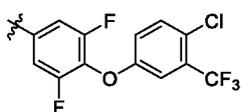
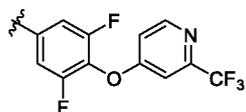


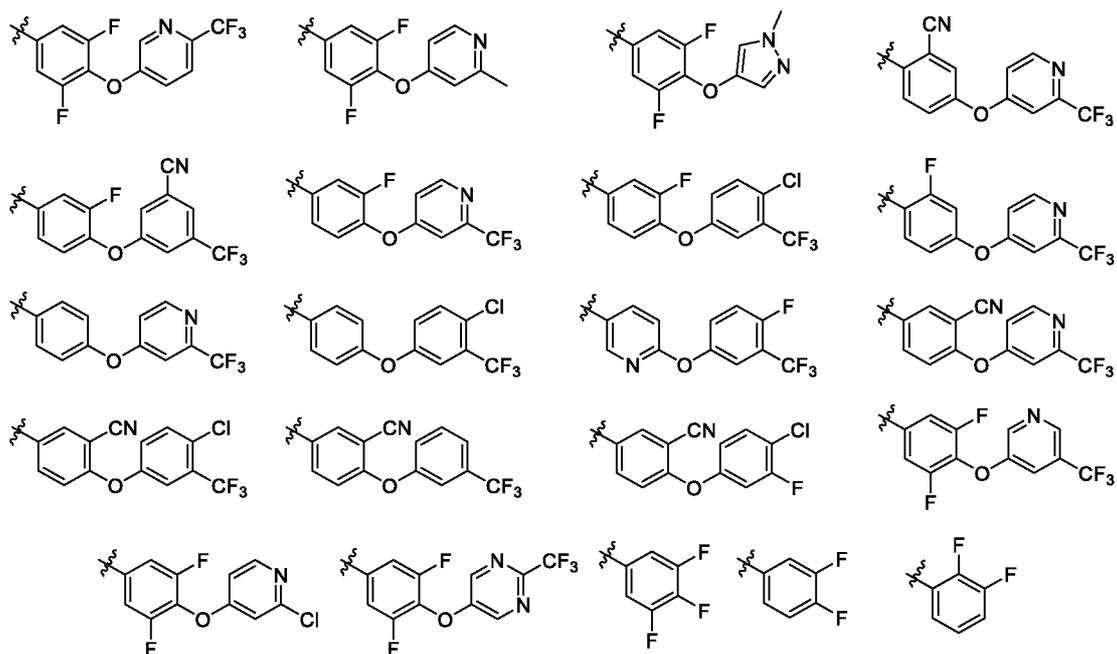
В одном воплощении A представляет собой , где  $R_5, R_6, R_7, R_8$  независимо представляют собой H, F или CN;  $R_9$  представляет собой -O-W; W представляет собой 5- или 6-членный гетероарил или фенил, где гетероарил или фенил возможно замещен одним или более из следующих заместителей: C<sub>1-3</sub>галогеналкил, C<sub>1-3</sub>галогеналкокси, CN, галоген и C<sub>1-5</sub>алкил.



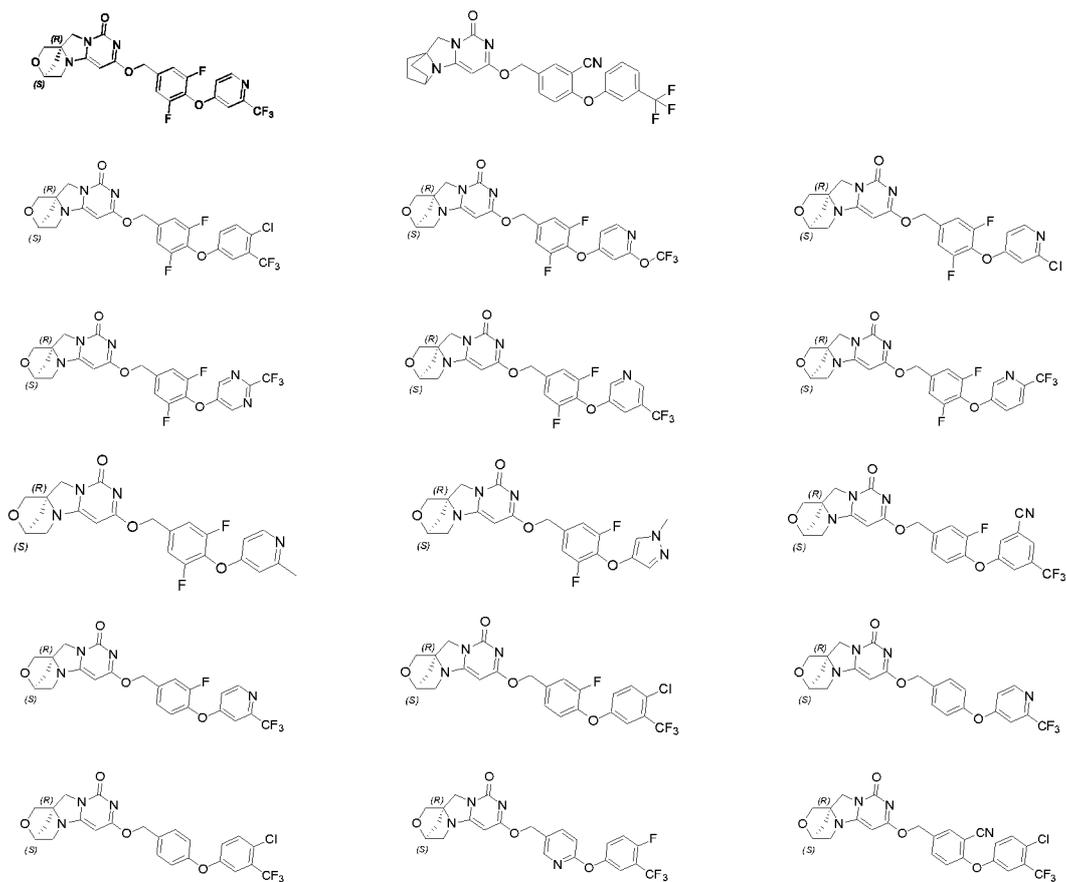
В одном воплощении A представляет собой , где  $R_7, R_8$  независимо представляют собой H, F или CN;  $R_9$  представляет собой -O-W; W представляет собой пиридил, пиримидинил, пиразолил и фенил, где пиридил, пиримидинил, пиразолил или фенил возможно замещен одним или более из следующих заместителей: галоген, CN, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> и CH<sub>3</sub>.

В некоторых воплощениях A представляет собой

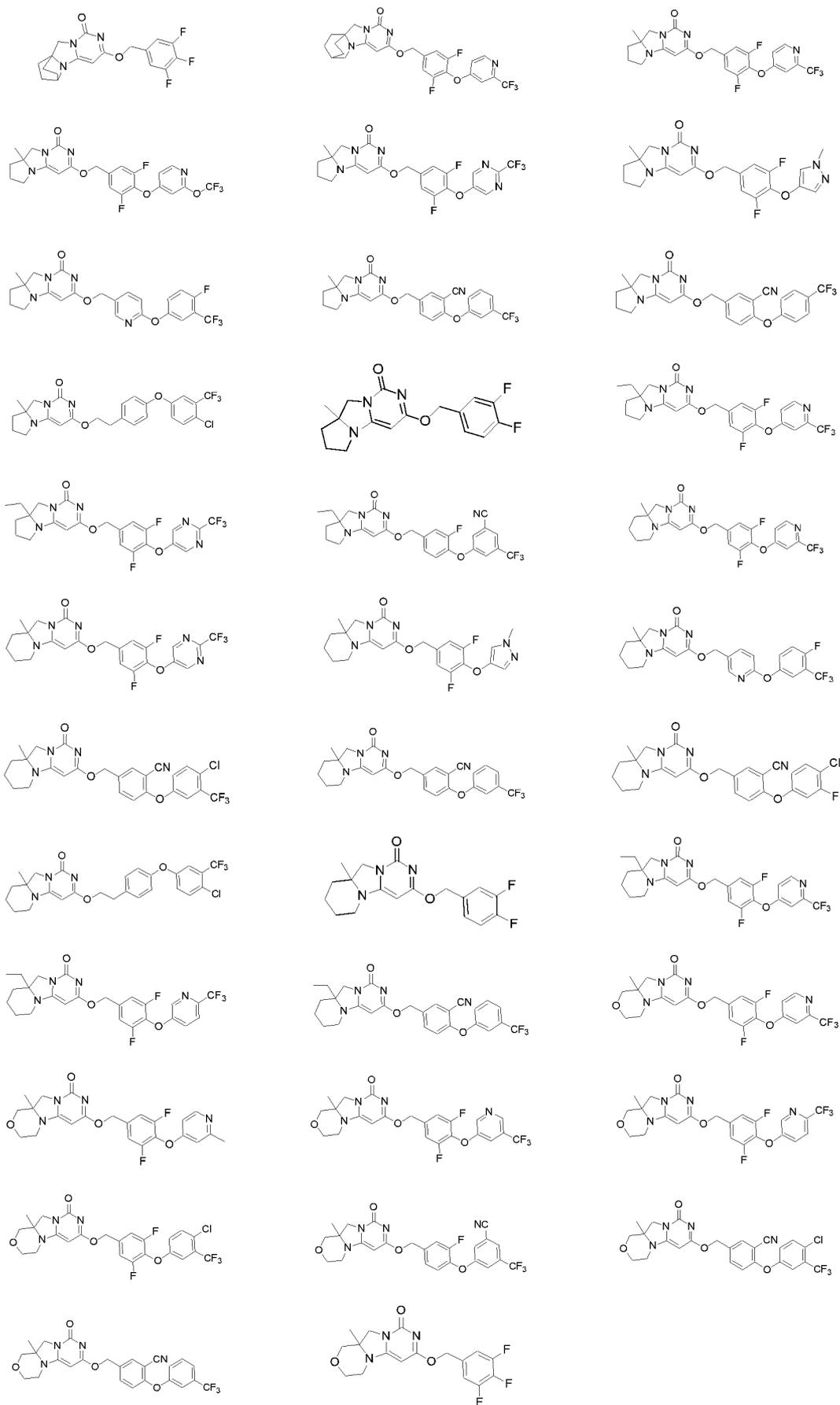


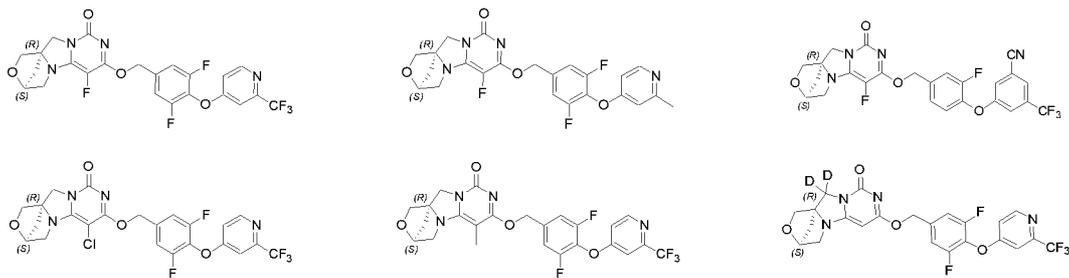


В одном воплощении соединение представляет собой любое из следующих соединений:









Соединения указанной выше формулы и их соли (например, фармацевтически приемлемые соли) могут существовать в стереоизомерных формах (например, которые содержат один или более асимметричных атомов углерода). Индивидуальные стереоизомеры (энантиомеры и диастереомеры) и их смеси включены в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение также включает различные дейтерированные формы соединений указанной выше формулы и их солей (например, фармацевтически приемлемых солей). Каждый имеющийся атом водорода, присоединенный к атому углерода, может быть независимо заменен атомом дейтерия. Специалист в данной области техники знает как синтезировать дейтерированные формы соединений указанной выше формулы и их солей (например, фармацевтически приемлемых солей). Имеющиеся в продаже дейтерированные исходные вещества могут быть использованы для получения дейтерированных форм соединений указанной выше формулы и их солей (например, фармацевтически приемлемых солей); альтернативно, эти соединения могут быть синтезированы традиционными методами с использованием дейтерированных реагентов, таких как алюмодейтерид лития.

Кроме свободной основной и свободной кислотной форм описанных в настоящем документе соединений также в объем настоящего изобретения включены солевые формы этих соединений. Соли или фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению могут быть получены *in situ* в ходе конечного выделения и очистки соединений, или могут быть получены путем отдельного взаимодействия очищенных соединений в свободной кислотной или свободной основной форме с подходящим основанием или подходящей кислотой, соответственно. Обзор подходящих фармацевтических солей представлен в Berge et al., J. Pharm, Sci., 66, 1-19, 1977; PL Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217; и Bigley et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, New York 1996, Volume 13, pages 453-497.

Описанные в настоящем документе соединения, их соли (например,

фармацевтически приемлемые соли), их дейтерированные формы, сольваты или гидраты могут существовать в одной или более полиморфных формах. Таким образом, в еще одном аспекте настоящего изобретения предложены полиморфы соединения и его соли (например, фармацевтически приемлемой соли), как они определены в настоящем документе, или полиморфы сольватов или гидратов соединения или его соли (например, фармацевтически приемлемой соли) как они определены в настоящем документе.

Настоящее изобретение также включает меченые изотопом соединения и соли, которые эквивалентны соединениям указанной выше формулы или их солям, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающиеся от наиболее часто встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения указанной выше формулы или его соли, представляют собой изотопы водорода, углерода, азота, дейтерия, такие как  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$  и  $^{18}\text{F}$ . Эти меченые изотопом соединения указанной выше формулы или их соли полезны в медицине и/или анализе распределения субстрата в ткани; например, изотопы  $^{11}\text{C}$  и  $^{18}\text{F}$  могут быть использованы в ПЕТ (позитронная эмиссионная томография). ПЕТ можно использовать для визуализации мозга. В некоторых воплощениях соединения указанной выше формулы или их соли не являются мечеными изотопом.

Соответственно, соединения по настоящему изобретению включают соединения указанной выше формулы или их соли, такие как их фармацевтически приемлемые соли. Репрезентативные соединения по настоящему изобретению включают описанные в настоящем документе соединения.

В третьем аспекте настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В четвертом аспекте настоящее изобретение также относится к способу лечения или предупреждения заболевания, ассоциированного с активностью Lp-PLA<sub>2</sub>, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения по настоящему изобретению. Заболевание может быть связано со следующим: повышенным вовлечением моноцитов, макрофагов или лимфоцитов, образованием лизофосфатидилхолина и окисленных свободных жирных кислот, ассоциированным с активностью Lp-PLA<sub>2</sub> окислением липидов или эндотеиальной дисфункцией.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения также предложен способ лечения или предупреждения заболевания путем ингибирования активности Lp-PLA<sub>2</sub>. Типичные заболевания включают, но не ограничиваются ими, нейродегенеративные заболевания (например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, сосудистую деменцию), различные нейропсихиатрические заболевания, такие как шизофрения и аутизм, периферический и церебральный атеросклероз, инсульт, метаболическое заболевание костей (например, аномалии костного мозга), дислипидемию, болезнь Педжета, диабет 2 типа, гипертензию, стенокардию, инфаркт миокарда, ишемию, реперфузионное повреждение, метаболический синдром, резистентность к инсулину и гиперпаратиреоз, диабетические осложнения (например, отек желтого пятна, диабетическую ретинопатию и задний увеит, диабетическую язву и диабетическую нефропатию), диабетическую периферическую невропатическую боль, воспалительную боль, невропатическую боль, различные виды рака (например, рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак почки, рак легких и рак яичников и так далее), отек желтого пятна, заживление ран, мужскую эректильную дисфункцию, ревматоидный артрит, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), сепсис, острое и хроническое воспаление, псориаз и рассеянный склероз. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению. Настоящее изобретение не предназначено, чтобы быть ограниченным какой-либо конкретной стадией заболевания (например, ранней или поздней).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения также предложен способ лечения или предупреждения болезни Альцгеймера. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения также предложен способ лечения или предупреждения атеросклероза. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения также предложен способ лечения или предупреждения заболевания глаз путем введения соединения по настоящему изобретению. В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложен способ лечения отека желтого пятна, включающий введение субъекту

терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению. В некоторых воплощениях отек желтого пятна ассоциирован с диабетическим заболеванием глаз (например, диабетическим отеком желтого пятна или диабетической ретинопатией). В одном воплощении отек желтого пятна ассоциирован с задним увеитом.

В пятом аспекте настоящего изобретения также предложено применение соединения по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения или предупреждении заболевания, связанного с Lp-PLA<sub>2</sub>. Типичные заболевания включают, но не ограничиваются ими, нейродегенеративные заболевания (например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, сосудистую деменцию), различные нейropsихиатрические заболевания, такие как шизофрения и аутизм, периферический и церебральный атеросклероз, инсульт, метаболическое заболевание костей (например, аномалии костного мозга), дислипидемию, болезнь Педжета, диабет 2 типа, гипертензию, стенокардию, инфаркт миокарда, ишемию, реперфузионное повреждение, метаболический синдром, резистентность к инсулину и гиперпаратиреоз, диабетические осложнения (например, отек желтого пятна, диабетическую ретинопатию и задний увеит, диабетическую язву и диабетическую нефропатию), диабетическую периферическую невропатическую боль, воспалительную боль, невропатическую боль, различные виды рака (например, рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак почки, рак легких и рак яичников и так далее), отек желтого пятна, заживление ран, мужскую эректильную дисфункцию, ревматоидный артрит, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), сепсис, острое и хроническое воспаление, псориаз и рассеянный склероз. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению. Настоящее изобретение не предназначено, чтобы быть ограниченным какой-либо конкретной стадией заболевания (например, ранней или поздней).

В шестом аспекте настоящего изобретения также предложено соединение по настоящему изобретению для применения в лечении или предупреждении заболеваний, описанных в настоящем документе.

При использовании в настоящем документе, термин “и/или” означает включение любых и всех возможных комбинаций одного или более связанных перечисленных элементов. Кроме того, следует понимать, что используемые в данном описании термины “содержащий” и/или “включающий” указывают на наличие указанного

признака, целого числа, этапа, операции, элемента и/или компонента, но не исключают наличие или добавление одного или более других признаков, объектов, этапов, операций, элементов, компонентов и/или их комбинаций.

В общем, используемая в настоящем документе номенклатура и описанные экспериментальные методы органической химии, медицинской химии и биологии хорошо известны и широко используются в данной области техники. Если не указано иначе, все используемые в настоящем документе технические и научные термины, обычно имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее раскрытие изобретения. В случае существования нескольких определений терминов, используемых в настоящем документе, определения в этом разделе имеют преимущественную силу, если не указано иначе.

### **Подробное описание настоящего изобретения**

#### **Определения**

При использовании в настоящем документе, если не указано иначе, термин “заболевание” относится к любому изменению состояния организма или некоторых органов, которое прерывает или мешает выполнению функции и/или вызывает симптомы у больного или контактирующего с ним (например, дискомфорт, дисфункцию, неблагоприятный стресс и даже смерть).

При использовании в настоящем документе, если не указано иначе, “диабетическая ретинопатия” относится к хронической прогрессирующей проницаемости микрососудов сетчатки и обструкции, возникающей в результате диабета. “Диабетический отек желтого пятна” относится к утолщению сетчатки или твердым экссудативным отложениям, вызванным индуцированным диабетом накоплением внеклеточной жидкости в пределах одного диаметра диска зрительного нерва в центральной ямке макулы.

При использовании в настоящем документе, если не указано иначе, “нейродегенеративное заболевание” относится к различным расстройствам центральной нервной системы, характеризующимся постепенной, прогрессирующей потерей нервной ткани и/или функции нервной ткани. Нейродегенеративные заболевания представляют собой класс заболеваний нервной системы, характеризующихся постепенной, прогрессирующей потерей нервной ткани и/или изменением функции нервной системы, обычно проявляющимся в виде снижения нервной функции, вызванным постепенной,

прогрессирующей потерей нервной ткани. В некоторых воплощениях нейродегенеративные заболевания, описанные в настоящем документе, включают нейродегенеративные заболевания, при которых существует дефектный гематоэнцефалический барьер (например, проницаемый гематоэнцефалический барьер). Примеры нейродегенеративных заболеваний, при которых существует дефектный гематоэнцефалический барьер, включают, но не ограничиваются ими, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, сосудистую деменцию и так далее.

При использовании в настоящем документе, если не указано иначе, “сосудистая деменция” также называется “мультиинфарктной деменцией”, которая относится к группе симптомов, вызванных различными механизмами (все из которых приводят к поражению кровеносных сосудов головного мозга). Например, основными подтипами сосудистой деменции являются сосудистые легкие когнитивное нарушение, мультиинфарктная деменция, сосудистая деменция вследствие крупного одиночного инфаркта (поражающего таламус, переднюю мозговую артерию, теменную долю или поясную извилину), сосудистая деменция вследствие геморрагических поражений, заболевание мелких сосудов (включая, например, сосудистую деменцию вследствие лакунарных поражений и болезнь Бинсвангера) и смешанная деменция.

При использовании в настоящем документе, если не указано иначе, “невропатическая боль” представляет собой боль, спровоцированную или вызванную первичным повреждением и дисфункцией нервной системы.

При использовании в настоящем документе, если не указано иначе, “воспалительная боль” представляет собой боль, вызванную локализованным острым воспалением или хроническим воспалением, которое стимулирует нервы.

При использовании в настоящем документе, если не указано иначе, “диабетическая периферическая невропатическая боль” относится к боли, вызванной повреждением нервов, связанным с диабетом, который, по меньшей мере, частично связан с уменьшением кровотока и гипергликемией.

При использовании в настоящем документе, если не указано иначе, “гематоэнцефалический барьер” или “BBB” используются в настоящем документе взаимозаменяемо для обозначения проницаемого барьера, присутствующего в кровеносных сосудах, проходящих через мозговую ткань, который строго ограничивает и точно регулирует обмен веществ между кровью и мозговой тканью. Компоненты

гематоэнцефалического барьера включают эндотелиальные клетки, образующие самую внутреннюю выстилку всех кровеносных сосудов, плотные соединения между соседними эндотелиальными клетками, которые служат структурно-ассоциированным веществом ВВВ, базальную мембрану эндотелиальных клеток и увеличенные синапсы, которые покрывают почти все открытые кровеносные сосуды, выстилающие близлежащие астроциты.

При использовании в настоящем документе, если не указано иначе, “метаболическое заболевание костей” относится к классу разнообразных заболеваний костей, характеризующихся постепенной и прогрессирующей потерей костной ткани. Метаболическое заболевание костей, как оно описано в настоящем документе, представляет собой метаболическое заболевание костей, при котором наблюдается состояние диффузного снижения плотности кости и/или уменьшения прочности кости. Такие заболевания характеризуются гистологическим внешним видом. Примеры метаболических заболеваний костей включают, но не ограничиваются ими, остеопороз, характеризующийся снижением содержания минералов и костного матрикса, и остеомалацию, характеризующуюся снижением содержания минералов, но с интактным костным матриксом.

При использовании в настоящем документе, если не указано иначе, “остеопеническое заболевание” или “остеопения” используются в настоящем документе взаимозаменяемо для обозначения состояния со сниженной кальцификацией и/или плотностью кости и используются в качестве описательного термина для обозначения состояния, при котором во всех скелетных системах наблюдается пониженная кальцификация и/или плотность кости. Остеопения также относится к остеопении из-за недостаточного синтеза остеоида.

При использовании в настоящем документе, если не указано иначе, “остеопороз” относится к расстройству, при котором уменьшено количество минералов и/или костного матрикса и/или уменьшен костный матрикс.

При использовании в настоящем документе, если не указано иначе, “алкил” представляет собой моновалентную, насыщенную углеводородную цепь, имеющую конкретное количество атомов углерода, например, C<sub>1-3</sub>-алкил относится к алкильной группе, имеющей от 1 до 3 атомов углерода. C<sub>1-5</sub>-алкил относится к алкильной группе, имеющей от 1 до 5 атомов углерода. C<sub>1-6</sub>-алкил относится к алкильной группе, имеющей от 1 до 6 атомов углерода. Алкил может быть прямолинейным или разветвленным. В

некоторых воплощениях разветвленный алкил может иметь одну, две или три ветвей. Типичный алкил включает, но не ограничивается ими, метил, метилэтил, этил, пропил (*n*-пропил и изопропил), бутил (*n*-бутил, изобутил и *трет*-бутил), пентил, гексил.

При использовании в настоящем документе, если не указано иначе, заместитель “алкокси” представляет собой группу формулы “R-O-”, где R представляет собой алкил, как он определен выше, например, C<sub>1</sub>-залкокси относится к заместителю алкокси, содержащему от 1 до 3 углеродов. Типичный заместитель алкокси включает, но не ограничивается ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, *n*-бутокси, *n*-пентокси, *n*-гексилокси, изопропокси, изобутокси, *втор*-бутокси, *трет*-бутокси, изопентилокси и неопентилокси.

При использовании в настоящем документе, “циклоалкил” относится к моновалентной насыщенной циклической углеводородной группе, включающей мостиковые кольца и спирокольца, предпочтительно имеющей от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (C<sub>3-8</sub>-циклоалкил), от 3 до 7 кольцевых атомов углерода (C<sub>3-7</sub>-циклоалкил) или от 3 до 6 кольцевых атомов углерода (C<sub>3-6</sub>-циклоалкил), например циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу или [1,1,1]пропелланилу и тем группам, которые конкретно проиллюстрированы ниже. Если не указано иначе, “C<sub>3-6</sub>-циклоалкил” представляет собой моновалентную группу, получаемую путем удаления одного атома водорода из 3-, 4-, 5- или 6-членного моноциклического циклоалкана. Типичный циклоалкил включает, но не ограничивается ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

При использовании в настоящем документе, если не указано иначе, “арил” относится к углеводородной группе, содержащей одно или более ароматических колец, такой как фенил или нафтил, и тому подобное.

При использовании в настоящем документе, в некоторых воплощениях, “гетероарил” представляет собой моновалентную группу, получаемую путем удаления одного атома водорода из моноциклического 5- или 6-членного гетероароматического кольца, при этом кольцо состоит из кольцевых атомов углерода и кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и кольцо является ароматическим. Например, гетероарил представляет собой моноциклический гетероарил, состоящий из 5 или 6 кольцевых атомов, из которых от 1 до 3 представляют собой кольцевые гетероатомы. Типичные гетероарильные группы включают, но не ограничиваются ими, фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил,

триазинил, азепинил, оксазепинил, тиазепинил и диазепинил. В других воплощениях, “гетероарил” относится к стабильному моноциклическому, бициклическому или трициклическому кольцу, имеющему вплоть до 7 атомов в каждом кольце, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере одно кольцо содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S. В рамках этого определения гетероарильные группы включают, но не ограничиваются ими, акридинил, карбазолил, циннолинил, хиноксалинил, хиназолинил, пиразолил, индолил, изоиндолил, 1H,3H-1-оксоизоиндолил, бензотриазолил, фуранил, тиенил, пиридоморфолинил, пиридопиперидинил, пиридопирролидинил, бензотиенил, бензофуранил, бензодиоксанил, бензодиоксифенил, хинолинил, изохинолинил, оксазолил, изоксазолил, бензоксазолил, имидазолил, пиразинил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, изотиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,5-триазинил, 1,2,4-триазинил, 1,2,4,5-тетразинил, тетразолил, ксантил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, азепинил, оксазепинил и тиазепинил. Конкретные гетероарильные группы имеют 5- или 6-членные кольца, их примеры включают фурил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, тиенил, изоксазолил, оксазолил, диазолил, имидазолил, пирролил, пиразолил, триазолил, тетразолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридоморфолинил, пиридопиперидинил, пиридопирролидинил.

При использовании в настоящем документе, в некоторых воплощениях “гетероциклил” представляет собой моновалентную группу, получаемую путем удаления одного атома водорода из 3-, 4-, 5- или 6-членного насыщенного моноциклического гетероцикла, состоящего из кольцевых атомов углерода и кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Типичные моноциклические насыщенные гетероциклильные заместители включают, но не ограничиваются ими, пирролидинил, диоксоланил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперидинил, диоксанил, морфолино, дитианил, тиоморфолино и пиперазинил. В других воплощениях “гетероцикл” или “гетероциклил” относится к циклическому углеводороду, в котором от 1 до 4 атомов углерода независимо заменены гетероатомом, выбранным из N, N(R), S, S(O), S(O) и O. Гетероциклы могут быть насыщенными или ненасыщенными, но они не являются ароматическими. Гетероциклильные группы также могут содержать 1, 2 или 3 кольца, включая мостиковые структуры и спироструктуры. Примеры подходящих гетероциклильных групп включают, но не ограничиваются ими: азетидинил, оксетанил,

тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пирролидинил, 2-оксопирролидинил, пирролинил, пиранил, диоксоланил, пиперидинил, 2-оксопиперидинил, пиразолинил, имидазолинил, тиазолинил, дитиоланил, оксатиоланил, диоксанил, диоксенил, диоксазолил, оксатиозолил, оксазолонил, пиперазинил, морфолино, тиоморфолинил, 3-оксоморфолинил, дитианил, тритианил и оксазинил.

При использовании в настоящем документе, если не указано иначе, “мостиковое кольцевое соединение” относится к соединению, у которого один или более атомов (т.е., С, О, N или S) соединяет(ют) два несмежных атома углерода или азота. Предпочтительное мостиковое кольцо содержит, но не ограничивается этим, один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и одну углерод-азотную группу. Стоит отметить, что мостик всегда превращает одинарное кольцо в тройное кольцо. В мостиковом кольце заместитель кольца также может появиться в мостике.

Термин “спироциклическое соединение” относится к полициклическому соединению, у которого два моноциклических кольца имеют один общий атом углерода, который называется спироатомом.

При использовании в настоящем документе, если не указано иначе, “галоген” относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) или йоду (I). Галогено относится к галогенной группе: фторной (-F), хлорной (-Cl), бромной (-Br) или йодной (-I).

При использовании в настоящем документе, если не указано иначе, “галогеналкил” представляет собой алкил, замещенный одним или более галогенными заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, например, C<sub>1</sub>-галогеналкил относится к галогеналкильному заместителю, содержащему от 1 до 3 углеродов. Типичные галогеналкильные заместители включают, но не ограничиваются ими, монофторметил, дифторметил, трифторметил, 1-хлор-2-фторэтил, трифторпропил, 3-фторпропил и 2-фторэтил.

При использовании в настоящем документе, и, если не указано иначе, в случаях, когда два заместителя в кольце соединены вместе с соединяющими их атомами с образованием другого кольца, кольцо может быть спиро-конденсированным или односторонне-конденсированным. Спиро-конденсированная кольцевая система состоит из двух колец, которые имеют только один совместный атом углерода. Односторонне-конденсированная кольцевая система состоит из двух колец, которые имеют только два общих атома и одну связь.

При использовании в настоящем документе, если не указано иначе, “возможно

замещенный” означает, что группа или кольцо могут незамещенными, или группа или кольцо могут быть замещены одним или более заместителями, которые определены в настоящем документе.

При использовании в настоящем документе, если не указано иначе, “4-, 5- или 6-членное насыщенное кольцо, возможно содержащее гетероатом, выбранный из N или O” относится к 4-, 5- или 6-членному насыщенному карбоциклическому кольцу, при этом один атом углерода в качестве члена кольца может быть возможно заменен гетероатомом, выбранным из N или O, и его примеры включают циклобутил, циклопентил, циклогексил, азитидинил, пирролидинил, пиперидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил и тетрагидро-2H-пиранил.

При использовании в настоящем документе, если не указано иначе, “лечить”, “подвергание лечению” или “лечение” в отношении заболевания означает: (1) облегчение заболевания или облегчение одного или более чем одного биологического проявления заболевания, (2) вмешательство в (а) одну или более чем одну точку в биологическом каскаде, который вызывает или способствует возникновению заболевания, или (б) одно или более чем одно биологическое проявление заболевания, (3) облегчение одного или более чем одного симптома или эффекта, связанного с заболеванием, и/или (4) замедление прогрессирования заболевания или одного или более чем одного биологического проявления заболевания и/или (5) снижение тяжести заболевания или вероятности биологического проявления заболевания.

При использовании в настоящем документе, если не указано иначе, “предупреждение” относится к профилактическому введению лекарственного средства для снижения вероятности или отсрочке возникновения заболевания или его биологических проявлений.

При использовании в настоящем документе, если не указано иначе, “субъект” относится к субъекту млекопитающему (например, собаке, кошке, лошади, корове, овце, козе, обезьяне и так далее); особенно субъекту, представляющему собой человека.

При использовании в настоящем документе, если не указано иначе, “фармацевтически приемлемая соль” относится к соли, которая сохраняет биологическую активность соединения и демонстрирует минимальные нежелательные токсикологические эффекты. Эти фармацевтически приемлемые соли могут быть получены *in situ* в ходе конечного выделения и очистки соединения или путем отдельного взаимодействия свободной кислотной формы или свободной основной

формы очищенного соединения с подходящим основанием или подходящей кислотой, соответственно.

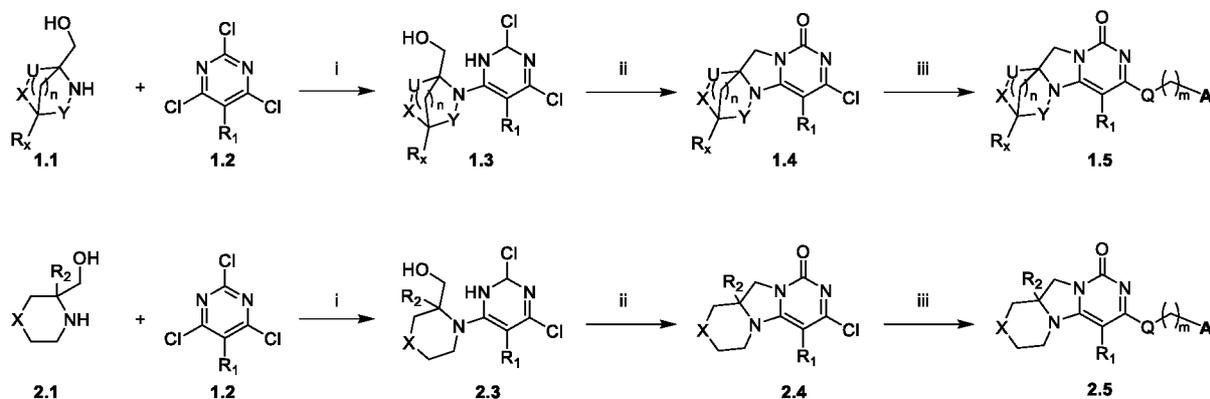
При использовании в настоящем документе, если не указано иначе, термин “терапевтически эффективное количество” относится к количеству, которое приводит к лечению или предупреждению заболевания у субъекта по сравнению с соответствующим субъектом, который не принимает такое количество, при этом такое количество является достаточно низким в рамках здравого медицинского суждения, чтобы избежать серьезных побочных эффектов (при разумном соотношении польза/риск). Терапевтически эффективное количество соединения будет варьироваться в зависимости от конкретного выбранного соединения (например, принимая во внимание активность, эффективность и период полувыведения соединения); выбранного пути введения; заболевания, подлежащего лечению; тяжести заболевания, подлежащего лечению; возраста, роста, веса и физического состояния подлежащего лечению пациента; истории болезни подлежащего лечению пациента; продолжительности лечения; характера сопутствующего лечения; желаемого терапевтического эффекта и так далее, но все еще может быть определено специалистом в данной области техники рутинным способом.

### **Синтез соединений**

Специалистам в данной области техники будет понятно, что, если описанный в настоящем документе заместитель несовместим с описанными в настоящем документе способами синтеза, то этот заместитель может быть защищен подходящей защитной группой, которая стабильна в условиях реакции. Защитную группу можно удалить в подходящий момент в реакционной последовательности с получением желаемого промежуточного соединения или целевого соединения. Подходящие защитные группы и способы защиты различных заместителей и снятия защиты с них с использованием таких подходящих защитных групп хорошо известны специалистам в данной области техники; и примеры этого можно найти в *I. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999)*. В некоторых случаях заместители, которые являются реакционноспособными в используемых реакционных условиях, могут быть выбраны специальным образом. В этих случаях, выбранный заместитель в реакционных условиях превращается в другой заместитель, который может быть использован в качестве промежуточного, или другой заместитель, который является желаемым заместителем в целевом соединении.

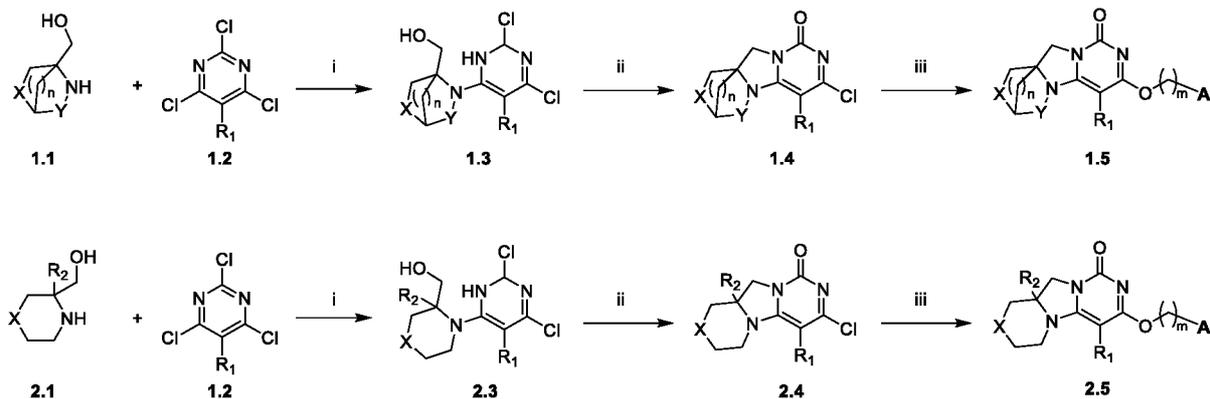
**Общая схема:**

На общей схеме предложены общие пути синтеза соединений формул 1.5 и 2.5, где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_x$ ,  $U$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $Q$ ,  $A$  являются такими, как определено в формуле (I).



Стадия (i) может быть использована в качестве  $S_NAr$ -реакции, в которой Соединения **1.1** и **1.2** подвергаются взаимодействию с использованием подходящего реагента (например, триэтиламина) в подходящем растворителе (например, ацетонитриле) при подходящей температуре (например, при комнатной температуре) с получением Соединения **1.3**. На Стадии (ii) Соединение **1.3** взаимодействует с подходящим реагентом (например, триэтиламино) и метансульфонилхлоридом или тионилхлоридом при подходящей температуре (например,  $0^\circ\text{C}$  или комнатной температуре) с превращением гидроксильного соединения в мезилатное или хлоридное, затем его без очистки подвергают реакции замыкания кольца в присутствии основания (например, карбоната калия) в подходящем растворителе (например, ацетонитриле) при кипячении с обратным холодильником с получением Соединения **1.4**. На Стадии (iii) **1.4** взаимодействует с соответствующим спиртом или амином  $\text{HQ}-(\text{CH}_2)_m\text{-A}$  ( $Q$  представляет собой  $-\text{O}-$  или  $-\text{NR}_b-$ ) в присутствии подходящего основания (например,  $\text{NaNH}$  или  $\text{DIPEA}$ ) в подходящем растворителе (например, ацетонитриле или 1,4-диоксане) с получением конечного продукта **1.5**. Соединение **2.5** получают, начиная со спирта **2.1** и  $R_1$ -замещенного трихлорпиримидина. Вариации реакционных условий и реагентов будут очевидны специалистам в данной области техники. В случае, когда  $Q$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$ , конкретная схема синтеза представлена в Примере 170.

Кроме того, на общей схеме предложены общие пути синтеза соединений формул **1.5** и **2.5**, где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $A$  являются такими, как определено в формуле (I')



Стадия (i) может быть использована в качестве S<sub>N</sub>Ar-реакции, в которой Соединения 1.1 и 1.2 подвергаются взаимодействию с использованием подходящего реагента (например, триэтиламина) в подходящем растворителе (например, ацетонитриле) при подходящей температуре (например, при комнатной температуре) с получением Соединения 1.3. На Стадии (ii) Соединение 1.3 взаимодействует с подходящим реагентом (например, триэтиламино) и метансульфонилхлоридом или тионилхлоридом при подходящей температуре (например, 0°C или комнатной температуре) с превращением гидроксильного соединения в мезилатное или хлоридное, затем его без очистки подвергают реакции замыкания кольца в присутствии основания (например, карбоната калия) в подходящем растворителе (например, ацетонитриле) при кипячении с обратным холодильником с получением Соединение 1.4. На Стадии (iii) 1.4 взаимодействует с соответствующим спиртом HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-A в присутствии подходящего основания (например, NaH) в подходящем растворителе (например, ацетонитриле) с получением конечного продукта 1.5. Соединение 2.5 получают, начиная со спирта 2.1 и R<sub>1</sub>-замещенного трихлорпиримидина. Вариации реакционных условий и реагентов будут очевидны специалистам в данной области техники.

### Применение

Соединения по настоящему изобретению являются ингибиторами Lp-PLA<sub>2</sub>. Соответственно, эти соединения полезны в лечении заболеваний, например лечении или предупреждении заболеваний, ассоциированных с активностью Lp-PLA<sub>2</sub>, что включает подвергание лечению субъекта, нуждающегося в таком лечении, терапевтически эффективным количеством ингибитора Lp-PLA<sub>2</sub>. Соответственно, один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения заболевания, ассоциированного с активностью Lp-PLA<sub>2</sub>. Как будет понятно специалистам в данной области техники, конкретное заболевание или его лечение могут включать один или более основных механизмов, включая один или более механизмов, описанных в

настоящем документе, которые связаны с активностью Lp-PLA<sub>2</sub>.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено применение соединения по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения или предупреждения любого из заболеваний, раскрытых в следующих опубликованных патентных заявках: WO96/13484, WO96/19451, WO97/02242, WO97/12963, WO97/21675, WO97/21676, WO97/41098, WO97/41099, WO99/24420, WO00/10980, WO00/66566, WO00/66567, WO00/68208, WO01/60805, WO02/30904, WO02/30911, WO03/015786, WO03/016287, WO03/041712, WO03/042179, WO03/042206, WO03/042218, WO03/086400, WO03/87088, WO08/048867, US2008/0103156, US2008/0090851, US2008/0090852, WO08/048866, WO05/003118 (CA2530816A1), WO06/063811, WO06/063813, WO2008/141176, WO2013013503A1, WO2013014185A1, WO2014114248A1, WO2014114694A1, WO2016011930A1, JP200188847, US2008/0279846 A1, US2010/0239565 A1 и US 2008/0280829 A1.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено применение соединения по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания глаз. Заболевания глаз, пригодные согласно настоящему изобретению, могут быть связаны с нарушением внутреннего гематоретинального барьера (iBRB). Типичные заболевания глаз относятся к диабетическим заболеваниям глаз, которые включают отек желтого пятна, диабетическую ретинопатию, задний увеит, окклюзию вены сетчатки и тому подобное. Дополнительные заболевания глаз включают, но не ограничиваются ими, окклюзию центральной вены сетчатки, окклюзию ветки вены сетчатки, синдром Ирвина-Гасса (после катаракты и после операции), пигментный ретинит, парспланит, дробовиковую ретинохориоидопатию (shotgun retinohoroidopathy), наружную мембрану сетчатки, опухоль сосудистой оболочки глаза, кистозный отек желтого пятна, парафовеальную телеангиэктазию, тракционную макулопатию, витреомакулярный тракционный синдром, отслоение сетчатки, нейроретинит, идиопатический отек желтого пятна и так далее. Более подробная информация о применении ингибиторов Lp-PLA<sub>2</sub> для лечения заболеваний глаз представлена в WO 2012/080497, который включен в настоящий документ путем ссылки.

Дополнительно, в некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено применение соединения по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения или предупреждения диабетического отека желтого пятна у субъекта. В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено применение

соединения по настоящему изобретению для лечения диабетического отека желтого пятна у субъекта.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено применение соединения по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения или предупреждения субъекта, имеющего отек желтого пятна или подверженного риску получить отек желтого пятна. В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено применение соединения по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения субъекта, страдающего от отека желтого пятна или подверженного риску развития отека желтого пятна. В других воплощениях отек желтого пятна ассоциирован с диабетическим заболеванием глаз, таким как диабетический отек желтого пятна или диабетическая ретинопатия. В других воплощениях отек желтого пятна ассоциирован с задним увеитом.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено применение соединения по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения или предупреждения глаукомы или макулярной дегенерации. В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено применение соединения по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения глаукомы или макулярной дегенерации.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено применение соединения по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения или предупреждения расстройства, ассоциированного с нарушением внутреннего гематоретинального барьера у субъекта, нуждающегося в таком лечении. В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено применение соединения по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения расстройства, ассоциированного с нарушением внутреннего гематоретинального барьера у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено применение соединения по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения или предупреждения любого из следующих заболеваний, в которые вовлечена эндотелиальная дисфункция, например атеросклероза (например, атеросклероза периферических сосудов и цереброваскулярного атеросклероза), диабета, гипертензии, стенокардии, состояний после ишемии и реперфузии.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено применение

соединения по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения или предупреждения любого из следующих заболеваний, в которые вовлечено окисление липидов, ассоциированное с ферментативной активностью, например заболеваний, отличных от таких заболеваний, как атеросклероз и диабет, и, например, ревматоидного артрита, инсульта, воспалительных заболеваний головного мозга (например, болезни Альцгеймера), различных нейropsychиатрических расстройств (например, шизофрении, аутизма), инфаркта миокарда, ишемии, реперфузионного повреждения, сепсиса, острого и хронического воспаления.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено применение соединения по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для снижения вероятности сердечно-сосудистого события (например, сердечного приступа, инфаркта миокарда или инсульта) у пациента, страдающего ишемической болезнью сердца.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено применение соединения по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения или предупреждения заболевания, в которое, как следует, вовлечены активированные моноциты, макрофаги или лимфоциты, поскольку все эти типы клеток экспрессируют Lp-PLA<sub>2</sub>, что включает заболевание, в которое вовлечены активированные макрофаги (например, M1, дендритные и/или другие макрофаги, продуцирующие окислительный стресс). Типичные расстройства включают, но не ограничиваются ими, псориаз, ревматоидный артрит, заживление ран, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), цирроз печени, атопический дерматит, эмфизему, хронический панкреатит, хронический гастрит, аневризму аорты, атеросклероз, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера и аутоиммунные заболевания, такие как волчанка.

В других воплощениях настоящего изобретения предложено применение соединения по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для первичного или вторичного предупреждения острого коронарного события (например, вызванного атеросклерозом); предупреждения адьювантной терапии при рестенозе или задержки развития диабета или гипертонической почечной недостаточности. Предупреждение включает лечение субъекта, которому грозит такое расстройство.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения заболевания нервной системы, ассоциированного с дисфункцией

гематоэнцефалического барьера (BBB), воспалением и/или активацией микроглии у субъекта, нуждающегося в таком лечении. В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения заболевания нервной системы, ассоциированного с дисфункцией гематоэнцефалического барьера (BBB), воспалением и/или активацией микроглии у субъекта, нуждающегося в таком лечении. Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению. В других воплощениях дисфункция BBB относится к осмотическому BBB. В других воплощениях заболевание представляет собой нейродегенеративное заболевание. Такое нейродегенеративное заболевание представляет собой, например, но не ограничивается ими, сосудистую деменцию, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона. В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложен способ лечения и предупреждения заболевания, ассоциированного с проницаемостью через гематоэнцефалический барьер (BBB), у субъекта. В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, ассоциированного с проницаемостью через гематоэнцефалический барьер (BBB), у субъекта. Типичные заболевания включают, но не ограничиваются ими, кровоизлияние в мозг, церебральную амилоидную ангиопатию. В некоторых воплощениях дейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера. В конкретных воплощениях дейродегенеративное заболевание представляет собой сосудистую деменцию. В некоторых воплощениях дейродегенеративное заболевание представляет собой рассеянный склероз (РС).

В некоторых воплощениях соединение по настоящему изобретению полезно в лечении или предупреждении дейродегенеративного заболевания у субъекта. Способ включает введение соединения по настоящему изобретению (например, в форме фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению) субъекту, нуждающемуся в таком лечении. В некоторых воплощениях соединение по настоящему изобретению полезно в лечении дейродегенеративного заболевания у субъекта. Типичные нейродегенеративные заболевания включают, но не ограничиваются ими, болезнь Альцгеймера, сосудистую деменцию, болезнь Паркинсона, и болезнь Хантингтона. В конкретных воплощениях дейродегенеративное заболевание, как оно упомянуто в настоящем изобретении, ассоциировано с аномальным гематоэнцефалическим барьером. В некоторых воплощениях субъектом, которому вводят агент, ингибирующий активность Lp-PLA<sub>2</sub>, является человек.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения субъекта, имеющего сосудистую деменцию или подверженного риску развития сосудистой деменции. Способ включает введение субъекту соединения по настоящему изобретению (например, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению). В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложен способ лечения субъекта, имеющего сосудистую деменцию или подверженного риску развития сосудистой деменции. В конкретных воплощениях сосудистая деменция ассоциирована с болезнью Альцгеймера.

В некоторых воплощениях настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения метаболического заболевания костей путем введения субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению. В некоторых воплощениях настоящее изобретение относится к способу лечения метаболического заболевания костей путем введения субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению. Типичные метаболические заболевания костей включают заболевания, ассоциированные с потерей костной массы и плотности кости, включая, остеопороз и остеопению, но не ограничиваясь ими. Типичные заболевания, представляющие собой остеопороз и остеопению, включают, но не ограничиваются ими, миелоидную аномалию, дислипидемию, болезнь Педжета, диабет II типа, метаболический синдром, резистентность к инсулину, гиперпаратиреоз и родственные заболевания. В других воплощениях, субъектом, нуждающимся в таком лечении, является человек.

Считается, что на описанный в настоящем документе способ предупреждения остеопороза и/или остеопении может влиять ингибирование экспрессии Lp-PLA<sub>2</sub> и/или ингибирование белковой активности Lp-PLA<sub>2</sub>. Соответственно, в некоторых воплощениях настоящего изобретения предложен способ ингибирования Lp-PLA<sub>2</sub> путем блокирования ферментативной активности. В других воплощениях предложен способ ингибирования Lp-PLA<sub>2</sub> путем снижения и/или подавления экспрессии РНК Lp-PLA<sub>2</sub>. В других воплощениях предотвращение и/или уменьшение потери костной массы и/или потери плотности кости приводит к предупреждению или уменьшению симптома, ассоциированного с метаболическим заболеванием костей, таким как остеопороз и/или остеопения.

В конкретных воплощениях способ дополнительно включает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, дополнительного терапевтического агента для лечения метаболического заболевания костей. Например, в случаях, когда метаболическое заболевание костей представляет собой остеопороз, можно использовать дополнительный терапевтический агент, такой как бисфосфат (например, алендронат, ибандронат, ризедронат, кальковарин, ралоксифен), селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (SERM), терапию эстрогенами, заместительную гормональную терапию (ЕТ/НРТ) и терипаратид.

В некоторых воплощениях системные воспалительные заболевания, такие как ювенильный ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Кавасаки, рассеянный склероз, саркоидоз, полиартериит, псориазический артрит, реактивный артрит, системная красная волчанка, синдром Фуку-Коянаги-Харада, болезнь Лайма, болезнь Бехчета, анкилозирующий спондилит, хроническая гранулематозная болезнь, энтезит, могут быть основной причиной заднего увеита, поражающего сетчатку, и это может привести к отеку желтого пятна. Настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения заднего увеита или любого из этих системных воспалительных заболеваний путем введения терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению. В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложен способ лечения заднего увеита или любого из этих системных воспалительных заболеваний путем введения терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

Лечения и/или предупреждения заболевания, ассоциированного с активностью Lp-PLA<sub>2</sub>, можно достигнуть путем использования соединений по настоящему изобретению в монотерапии или в двойной или множественной комбинированной терапии. Например, соединение по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с антигиперлипидемическим, антиатеросклеротическим, противодиабетическим, антиангинальным, противовоспалительным или антигипертензивным агентом или агентом для снижения уровня липопротеина (а) (Lp(a)) для лечения или предупреждения описанных в настоящем документе заболеваний. Примеры таких агентов включают, но не ограничиваются ими, ингибитор синтеза холестерина, такой как статины; антиоксидант, такой как пробукол; сенсibilизатор инсулина; антагонист кальциевых каналов и противовоспалительное лекарственное средство, такое как нестероидное противовоспалительное лекарственное средство

(NSAID). Агенты для снижения уровня Lp(a) включают фосфорамидаты, описанные в WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 и WO 98/28312. В некоторых воплощениях соединение по настоящему изобретению можно использовать с одним или более статинами. Статины являются хорошо известными средствами для снижения уровня холестерина и включают аторвастатин, симвастатин, правастатин, церивастатин, флувастатин, ловастатин и розувастатин. В некоторых воплощениях соединение по настоящему изобретению можно использовать с противодиабетическим агентом или сенситизатором инсулина. В некоторых воплощениях соединение по настоящему изобретению можно использовать с активатором PPAR $\gamma$ , таким как GI262570 (GlaxoSmithKline), и глитазоновым соединением, таким как розиглитазон, троглитазон и пиоглитазон. Агент можно вводить, например, в терапевтически эффективном количестве, известном в данной области техники, или в меньшем или большем количестве, чем известное в данной области техники, для обеспечения эффективного лечения.

Комбинированная терапия включает введение терапевтических агентов вместе в отдельных лекарственных формах или в одной лекарственной форме. Комбинированная терапия может включать одновременное или раздельное введение терапевтических агентов, которое может быть по существу одновременным или по существу раздельным введением. Как правило, комбинированная терапия включает введение каждого агента таким образом, чтобы терапевтически эффективное количество каждого агента присутствовало у субъекта в течение, по меньшей мере, перекрывающегося периода времени.

### **Способ применения**

Терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению будет зависеть от многих факторов, включая, например, возраст и вес предполагаемого реципиента, подлежащее лечению конкретное состояние и его тяжесть, характер композиции и путь введения, и в конечном итоге будет зависеть от усмотрения лечащего врача. Однако, терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению для лечения описанных в настоящем документе заболеваний обычно будет находиться в диапазоне от 0,1 до 100 мг/кг массы тела реципиента/сутки, чаще от 1 до 10 мг/кг массы тела/сутки. Так, например, для взрослого млекопитающего весом 70 кг фактическое количество в сутки обычно составляет от 70 до 700 мг, и это количество можно вводить в разовой дозе в сутки или в виде нескольких поддоз в сутки,

таких как две, три, четыре, пять или шесть доз в сутки. Или введение можно осуществлять с перерывами, например через сутки, один раз в неделю или один раз в месяц. Предполагается, что аналогичные дозы могут быть подходящими для лечения других описанных выше состояний.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать одно или более чем одно соединение по настоящему изобретению. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция может содержать больше одного соединения по настоящему изобретению. Например, в некоторых воплощениях, фармацевтическая композиция может содержать два или более соединений по настоящему изобретению. Кроме того, фармацевтическая композиция также возможно может содержать одно или более чем одно дополнительное фармацевтически активное соединение.

“Фармацевтически приемлемый эксципиент”, используемый в настоящем изобретении, относится к фармацевтически приемлемому исходному материалу, компоненту или носителю, который участвует в придании формы или консистенции фармацевтической композиции. При смешивании каждый эксципиент совместим с другими ингредиентами фармацевтической композиции, тем самым позволяя избежать взаимодействия, которое могло бы значительно уменьшить эффективность соединения по настоящему изобретению при введении субъекту, и избежать взаимодействия, которое могло бы привести к получению фармацевтически неприемлемого фармацевтического ингредиента.

Соединение по настоящему изобретению и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов могут быть включены в лекарственную форму, подходящую для введения субъекту желаемым путем введения. Например, лекарственная форма включает формы, подходящие для следующих путей введения: (1) для перорального (включая трансбуккальное или подъязычное) введения, при этом примеры включают таблетку, капсулу, каплету, пилюлю, пастилку, порошок, сироп, отвар, суспензию, раствор, эмульсию, саше и облатку; (2) для парентерального (включая подкожное, внутримышечное, внутривенное или внутрикожное) введения, при этом примеры включают стерильный раствор, суспензию и порошок для восстановления; (3) для чрескожного введения, при этом примеры включают трансдермальный пластырь; (4) для ректального введения, при этом примеры включают суппозиторий; (5) для назальной ингаляции, при этом примеры включают сухой порошок, аэрозоль, суспензию и раствор;

и (б) для местного (включая трансбуккальное, подъязычное или чрескожное) введение, при этом примеры включают крем, мазь, лосьон, раствор, пасту, спрей, пену и гель. Такие композиции могут быть приготовлены любым способом, известным в области фармации, например путем объединения соединения вышеуказанных формул с носителем или эксципиентом.

Фармацевтическая композиция, подходящая для перорального введения, может быть представлена в виде отдельной единицы, такой как капсула или таблетка; порошок или гранулы; раствор или суспензия в водной или неводной жидкой форме; съедобная пена или съедобный “кнут”; жидкая эмульсия масло-в-воде или жидкая эмульсия вода-в-масле.

Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты могут варьироваться в зависимости от конкретной выбранной лекарственной формы. Кроме того, подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны в соответствии с конкретной функцией, которую они выполняют в композиции. Например, некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны по их способности облегчать получение однородных лекарственных форм. Некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны по их способности облегчать получение стабильных лекарственных форм. Определенные фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны по их способности облегчать доставку или транспорт одного или более соединений по настоящему изобретению из одного органа или одной части тела в другой орган или другую часть тела при введении субъекту. Некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны по их способности повышать соблюдение пациентом режима лечения.

Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты включают следующие типы эксципиентов: разбавитель, наполнитель, связующее вещество, разрыхлитель, смазывающее вещество, скользящее вещество, гранулирующий агент, покрывающий агент, смачивающий агент, растворитель, соразтворитель, суспендирующий агент, эмульгатор, подсластитель, корригент, маскирующий вкус агент, краситель, агент против слеживания, увлажнитель, хелатирующий агент, пластификатор, агент для повышения клейкости, антиоксидант, стабилизатор, сурфактант и буфер. Специалистам в данной области техники будет понятно, что некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут выполнять более одной функции и могут выполнять дополнительную функцию в зависимости от того, сколько эксципиента присутствует в

композиции и какой другой эксципиент присутствует в композиции.

Специалист в данной области техники обладает знаниями и навыками в данной области, чтобы быть в состоянии выбрать подходящее количество подходящего фармацевтически приемлемого эксципиента для применения в настоящем изобретении. Кроме того, специалист в данной области техники имеет доступ ко многим ресурсам, которые описывают фармацевтически приемлемые эксципиенты и могут быть использованы для выбора подходящего фармацевтически приемлемого эксципиента. Примеры включают Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing, Inc., The Handbook of Pharmaceutical Additives, Gower Publishing, Inc., и Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, Inc.

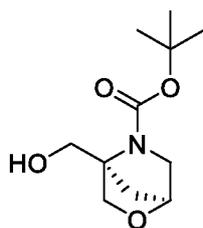
Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению получают с использованием методики и способа, известных специалистам в данной области техники. Некоторые часто используемые в уровне техники способы описаны в Remington Pharmaceutical Sciences (Mack Press).

В одном аспекте настоящее изобретение относится к твердой пероральной лекарственной форме, такой как таблетка или капсула, содержащей терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению и разбавитель или наполнитель. Подходящий разбавитель и наполнитель включает лактозу, сахарид, декстрозу, маннит, сорбит, крахмал (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал и прежелатинизированный крахмал), целлюлозу и ее производное (например, микрокристаллическую целлюлозу), сульфат кальция и гидрофосфат кальция. Пероральная твердая лекарственная форма также может содержать связующее вещество. Подходящее связующее вещество включает крахмал (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал и прежелатинизированный крахмал), желатин, гуммиарабик, альгинат натрия, альгиновую кислоту, ксантановую камедь, гуаровую камедь, повидон и целлюлозу и ее производное (например, микрокристаллическую целлюлозу). Пероральная твердая лекарственная форма также может содержать разрыхлитель. Подходящий разрыхлитель включает кросповидон, натрия крахмалгликолят, кроскармеллозу, альгиновую кислоту и карбоксиметилцеллюлозу натрия. Пероральная твердая лекарственная форма также может содержать смазывающее вещество. Подходящее смазывающее вещество включает стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция и тальк.

В конкретных воплощениях настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей от 0,01 мг до 1000 мг одного или более соединений, имеющих описанные в настоящем документе формулы, или их фармацевтически приемлемых солей и от 0,01 г до 5 г одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

### Промежуточное соединение 1

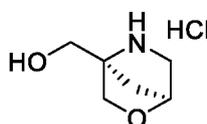
*трет*-Бутиловый эфир (1*S*,4*R*)-4-(гидроксиметил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоновой кислоты



Метилловый эфир (1*S*,4*S*)-5-*трет*-бутоксикарбонил-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновой кислоты (0,88 г, 3,4 ммоль, *Chemistry Letters*, **2017**, 566-568) добавляли к безводному тетрагидрофурану (30 мл), охлаждали до 0°C, медленно добавляли борогидрид лития (222 мг, 10,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до 0°C и добавляли декагидрат сульфата натрия для гашения реакции. Реакционный раствор вливали в дихлорметан, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и осадок на фильтре промывали смесью дихлорметан/метанол (20/1), и фильтрат концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (1,5 г).

ЖХ-МС (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия):  $m/z$   $[M+H-tBu]^+ = 174$ .

### Гидрохлорид ((1*S*,4*R*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-4-ил)метанола

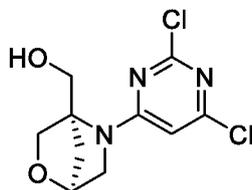


*трет*-Бутиловый эфир (1*S*,4*R*)-4-(гидроксиметил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоновой кислоты (1,5 г неочищенного продукта) растворяли в смешанном растворителе, состоящем из дихлорметана (5 мл) и метанола (5 мл), добавляли раствор хлористого водорода в этилацетате (4,0 М, 5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 40-50°C в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (900

мг).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 130$ .

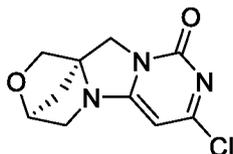
**((1*S*,4*R*)-5-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-4-ил)метанол**



Гидрохлорид ((1*S*,4*R*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-4-ил)метанола (0,9 г, 5,4 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл); после охлаждения до 0°C последовательно добавляли триэтиламин (1,1 г, 1,5 мл, 10,8 ммоль) и 2,4,6-трихлорпиримидин (1,2 г, 5,76 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия, смесь экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,36 г, выход 38% за три стадии).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 276$ .

**(3*S*,11*aR*)-7-Хлор-3,4-дигидро-1*H*,9*H*,11*H*-3,11*a*-метано-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-*C*][1,4]оксазин-9-он**



((1*S*,4*R*)-5-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)метанол (360 мг, 1,3 ммоль) и триэтиламин (395 мг, 3,9 ммоль) добавляли к безводному тетрагидрофурану (10 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли метилсульфонилхлорид (229 мг, 2,0 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакционный раствор концентрировали, добавляли карбонат калия (898 мг, 6,5 ммоль) и ацетонитрил (15 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали и подвергали разделению посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, 74%).

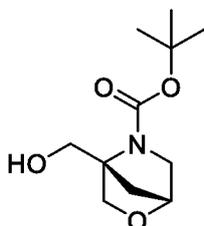
ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 240$ .

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ5.60 (s, 1H), 4.78 (br. s, 1H), 4.49 (d,  $J = 13,2$  Гц, 1H),

4.09-3.88 (m, 3H), 3.61 (d,  $J = 9,8$  Гц, 1H), 3.32 (d,  $J = 9,8$  Гц, 1H), 2.10 (d,  $J = 10,8$  Гц, 1H), 1.84 (d,  $J = 10,3$  Гц, 1H).

**Промежуточное соединение 2**

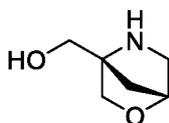
**трет-Бутиловый эфир (1R,4S)-4-(гидроксиметил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоновой кислоты**



Метилловый эфир (1R,4R)-5-трет-бутоксикарбонил-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновой кислоты (430 мг, 1,67 ммоль, *Chemistry Letters*, 2017, 566-568) добавляли к безводному тетрагидрофурану (10 мл), охлаждали до 0°C, медленно добавляли борогидрид лития (430 мг, 1,67 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до 0°C и добавляли воду для гашения реакции. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, осадок на фильтре промывали этанолом и фильтрат концентрировали. Добавляли дихлорметан для растворения остатка, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (380 мг, 99%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H-tBu]^+ = 174$ .

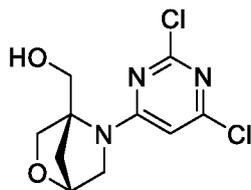
**((1R,4S)-2-Окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-4-ил)метанол**



трет-Бутиловый эфир (1R,4S)-4-(гидроксиметил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоновой кислоты (380 мг, 1,67 ммоль) добавляли к дихлорметану (10 мл) и трифторуксусной кислоте (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1~2/1) с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (800 мг).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 130$ .

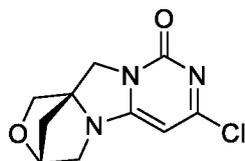
**((1R,4S)-5-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-4-ил)метанол**



2,4,6-Трихлорпиримидин (1055 мг, 5,76 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (30 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли ((1*R*,4*S*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-4-ил)метанол (700 мг, 2,88 ммоль) и раствор триэтиламина (872 мг, 8,64 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) и перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1~4/1) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 15%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 276$ .

**(3*R*,11*aS*)-7-Хлор-3,4-дигидро-1*H*,9*H*,11*H*-3,11*a*-метаноимидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-*C*][1,4]оксазин-9-он**



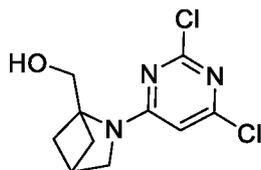
((1*R*,4*S*)-5-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)метанол (110 мг, 0,40 ммоль) и триэтиламин (121 мг, 1,20 ммоль) добавляли к безводному тетрагидрофурану (3 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли метилсульфонилхлорид (69 мг, 0,60 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут. Реакционный раствор концентрировали, добавляли карбонат калия (166 мг, 1,20 ммоль) и ацетонитрил (2 мл) и перемешивали при 90°C в течение 5 часов. Реакционный раствор концентрировали и подвергали разделению посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 52%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 240$ .

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ5.60 (s, 1H), 4.78 (br. s, 1H), 4.49 (d,  $J = 12,7$  Гц, 1H), 4.07-3.98 (m, 3H), 3.60 (d,  $J = 10,3$  Гц, 1H), 3.32 (d,  $J = 9,8$  Гц, 1H), 2.10 (d,  $J = 9,8$  Гц, 1H), 1.87 (d,  $J = 10,3$  Гц, 1H).

**Промежуточное соединение 3**

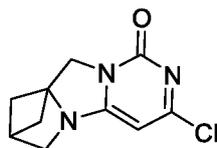
**(2-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гекс-1-ил)метанол**



(2-Азабицикло[2.1.1]гекс-1-ил)метанол (3,5 г, 30,98 ммоль, *Journal of Organic Chemistry*, 2018, 83, 14350-14361) добавляли в ацетонитрил (100 мл), добавляли карбонат натрия (12,6 г, 93 ммоль), реакционный раствор охлаждали ниже 0°C, по каплям добавляли 2,4,6-трихлорпиримидин (28,3 г, 154,9 ммоль), реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и реакционный раствор фильтровали через целит, фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (5,7 г, 71%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 260$ .

**3-Хлор-7,8-дигидро-1Н,6Н,9Н-7,8а-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он**



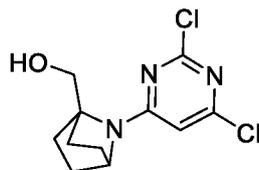
(2-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гекс-1-ил)метанол (5,1 г, 19,6 ммоль) растворяли в дихлорметане (100 мл), добавляли тионилхлорид (7 г, 58,8 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, реакционный раствор концентрировали, остаток растворяли в ацетонитриле (100 мл), добавляли карбонат калия (8,11 г, 58,8 ммоль), перемешивали при 85°C в течение ночи, реакционный раствор фильтровали через целит, фильтрат концентрировали и подвергали разделению и очистке посредством колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (3,9 г, 89%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 224$ .

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 5.93 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.93 (br. s, 1H), 2.06 (br. s, 2H), 1.66-1.61 (m, 2H).

**Промежуточное соединение 4**

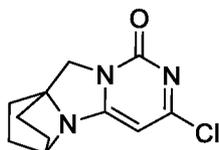
**(7-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метанол**



*tert*-Бутиловый эфир 1-(гидроксиметил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоновой кислоты (4,3 г, 18,9 ммоль, *Tetrahedron Letters*, 2010, 51, 6741-6744) растворяли в смешанном растворителе, состоящем из дихлорметана (20 мл) и метанола (20 мл), добавляли раствор хлористого водорода в этилацетате (4,0 М, 20 мл) и перемешивали при 40-50°C в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане (80 мл), охлаждали до 0°C с последующим последовательным добавлением триэтиламина (5,7 г, 7,8 мл, 56,7 ммоль) и 2,4,6-трихлорпиримидина (6,9 г, 4,3 мл, 37,8 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия, смесь экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,13 г, 21%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 274$ .

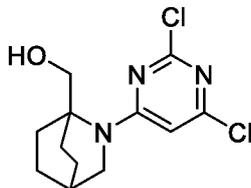
**3-Хлор-7,8-дигидро-1Н,6Н,9Н-6,8а-этанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он**



(7-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метанол (360 мг, 1,3 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл), охлаждали до 0°C. По каплям добавляли тионилхлорид (4,56 г, 38,35 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали, остаток и карбонат калия (3,18 г, 23,01 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (30 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали через целит, осадок на фильтре несколько раз промывали этилацетатом и объединенные фильтраты концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,76 г, 94%).

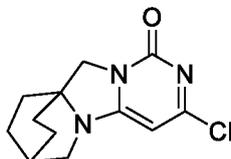
ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 238$ .

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.68 (s, 1H), 4.19 (t,  $J = 4,6$  Гц, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.10 (dd,  $J = 4,6, 10,5$  Гц, 2H), 1.87-1.76 (m, 6H).

**Промежуточное соединение 5****(2-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-2-азабицикло[2.2.2]окт-1-ил)метанол**

2,4,6-Трихлорпиримидин (584 мг, 3,19 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (5 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли (2-азабицикло[2.2.2]окт-1-ил)метанол (300 мг, 2,12 ммоль, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 3112-3115) и раствор триэтиламина (429 мг, 4,25 ммоль) в ацетонитриле (5 мл), перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1~4/1) с получением указанного в заголовке соединения (198 мг, 32%).

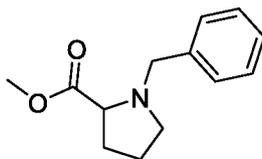
ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 288$ .

**3-Хлор-6,7,8,9-тетрагидро-1Н,10Н-7,9а-этанопиридо[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он**

(2-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-2-азабицикло[2.2.2]окт-1-ил)метанол (198 мг, 0,69 ммоль) добавляли к дихлорметану (5 мл), охлаждали до 0°C. По каплям добавляли тионилхлорид (409 мг, 3,44 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали, добавляли карбонат калия (379 мг, 2,75 ммоль) и ацетонитрил (5 мл) и перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали и подвергали разделению посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 98%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 252$ .

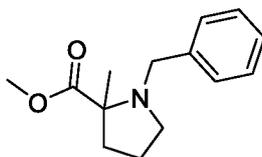
**Промежуточное соединение 6****Метилловый эфир бензилпролина**



Метилловый эфир 1-Вос-2-пирролидинкарбоновой кислоты (25 г, 109,04 ммоль) добавляли к раствору хлористого водорода в этилацетате (4,0 М, 100 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор концентрировали и остаток, бензилбромид (22,38 г, 130,85 ммоль) и безводный карбонат калия (30,1 г, 218,08 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (100 мл) и смесь нагревали до образования флегмы и перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 200/1~80/1) с получением указанного в заголовке соединения (18 г, 75%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 220$ .

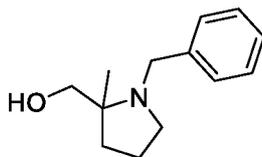
#### **Метилловый эфир 1-бензил-2-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты**



Метилловый эфир бензилпролина (8 г, 36,48 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (100 мл) и охлаждали до  $-20^{\circ}\text{C}$  под аргонной защитой. К реакционному раствору добавляли йодметан (15,5 г, 109,44 ммоль), температуру понижали до  $-50^{\circ}\text{C}$ , температуру регулировали между  $-50^{\circ}\text{C}$  и  $-40^{\circ}\text{C}$  и по каплям добавляли раствор диизопропиламида лития в тетрагидрофуране (2,0 М, 63,84 мл, 127,68 ммоль), после завершения добавления по каплям температуру регулировали от  $-50^{\circ}\text{C}$  до  $-40^{\circ}\text{C}$  и осуществляли перемешивание в течение 3 часов. После добавления к реакционному раствору метанола (50 мл) для гашения реакции реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=200/1~100/1) с получением указанного в заголовке соединения (5 г, 59%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 234$ .

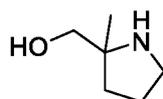
#### **(1-Бензил-2-метилпирролидин-2-ил)метанол**



Алюмогидрид лития (1,63 г, 42,90 ммоль) добавляли к безводному тетрагидрофурану (25 мл) и температуру понижали до 0°C под аргонной защитой. В безводный тетрагидрофуран (25 мл) по каплям добавляли метиловый эфир 1-бензил-2-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (5 г, 21,45 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли декагидрат сульфата натрия (20 г) для гашения реакции и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (3,8 г, 86%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 206$ .

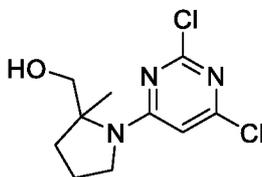
**(2-Метилпирролидин-2-ил)метанол**



(1-Бензил-2-метилпирролидин-2-ил)метанол (3,8 г, 18,52 ммоль) и Pd/C (10%, 400 мг) добавляли к метанолу (40 мл). В течение ночи осуществляли гидрирование при 50°C при атмосферном давлении. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (2,16 г, 101%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 116$ .

**(1-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-2-метилпирролидин-2-ил)метанол**

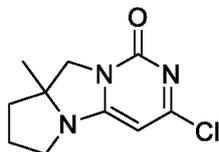


2,4,6-Трихлорпиримидин (5,16 г, 28,15 ммоль) и триэтиламин (3,8 г, 37,54 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (80 мл). После охлаждения реакционного раствора до 0°C добавляли (2-метилпирролидин-2-ил)метанол (2,16 г, 18,77 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат

= 5/1~2/1) с получением указанного в заголовке соединения (2 г, 41%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+$  = 262.

**3-Хлор-8а-метил-7,8,8а,9-тетрагидро-1Н,6Н-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он**

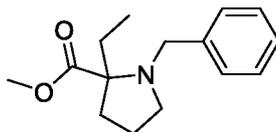


(1-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-2-метилпирролидин-2-ил)метанол (2 г, 7,67 ммоль) добавляли к дихлорметану (30 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли тионилхлорид (4,56 г, 38,35 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор концентрировали, концентрированный остаток и карбонат калия (3,18 г, 23,01 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (30 мл) и перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционный раствор вливали в воду (100 мл), экстрагировали этилацетатом и дихлорметаном, в указанном порядке, и объединенные органические фазы концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 88%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 5.96 (s, 1H), 4.06 (d, *J* = 12,2 Гц, 1H), 3.79 (d, *J* = 12,2 Гц, 1H), 3.48-3.35 (m, 2H), 2.10-1.89 (m, 2H), 1.87-1.68 (m, 2H), 1.32 (s, 3H).

**Промежуточное соединение 7**

**Метилловый эфир 1-бензил-2-этилпирролидин-2-карбоновой кислоты**

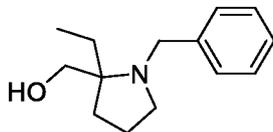


Метилловый эфир бензилпролина (8 г, 36,48 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (100 мл) и охлаждали до -20°C под аргонной защитой. К реакционному раствору добавляли йодэтан (17,1 г, 109,45 ммоль), охлаждали до -50°C. Температуру регулировали от -50°C до -40°C и по каплям добавляли раствор диизопропиламида лития в тетрагидрофуране (2,0 М, 63,84 мл, 127,68 ммоль). После завершения добавления по каплям температуру регулировали от -50°C до -40°C и осуществляли перемешивание в течение 3 часов. После добавления к реакционному раствору метанола для гашения реакции реакционный раствор вливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=200/1~100/1)

с получением указанного в заголовке соединения (4,9 г, 54%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 248$ .

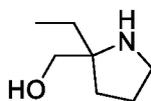
**(1-Бензил-2-этилпирролидин-2-ил)метанол**



К безводному тетрагидрофурану (25 мл) добавляли алюмогидрид лития (1,51 г, 39,66 ммоль) и охлаждали до 0°C под аргонной защитой. По каплям добавляли раствор метилового эфира 1-бензил-2-этилпирролидин-2-карбоновой кислоты (4,9 г, 19,83 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (25 мл). Осуществляли перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. К реакционному раствору добавляли декагидрат сульфата натрия (5 г) для гашения реакции и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (3,5 г, 81%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 220$ .

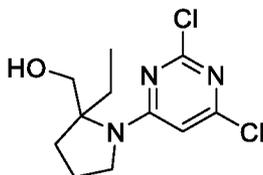
**(2-Этилпирролидин-2-ил)метанол**



(1-Бензил-2-этилпирролидин-2-ил)метанол (3,5 г, 15,97 ммоль), Pd/C (10%, 350 мг) добавляли к метанолу (50 мл). В течение ночи осуществляли гидрирование при 50°C при атмосферном давлении. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (2,1 г, 100%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 130$ .

**(1-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-2-этилпирролидин-2-ил)метанол**

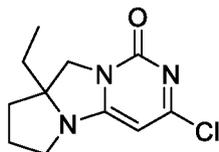


2,4,6-Трихлорпиримидин (3,5 г, 19,16 ммоль) и триэтиламин (3,23 г, 31,94 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (80 мл) и охлаждали до 0°C. К реакционному раствору добавляли (2-этилпирролидин-2-ил)метанол (2,1 г, 15,97 ммоль) с последующим перемешиванием при 0°C в течение 2 часов. Реакционный раствор вливали в воду,

экстрагировали этилацетатом, органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 5/1~2/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 28%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 276$ .

**3-Хлор-8а-этил-7,8,8а,9-тетрагидро-1Н,6Н-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он**

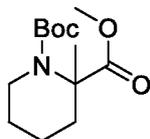


(1-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-2-этилпирролидин-2-ил)метанол (1,5 г, 5,45 ммоль) добавляли к дихлорметану (30 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли тионилхлорид (3,24 г, 27,27 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор концентрировали, концентрированный остаток и карбонат калия (2,26 г, 16,35 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (30 мл) и смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционный раствор вливали в воду (30 мл), экстрагировали этилацетатом и дихлорметаном, в указанном порядке, объединенные органические фазы концентрировали и подвергали разделению посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол=20/1) с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, 20%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 240$ .

**Промежуточное соединение 8**

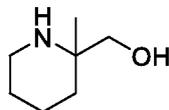
**Метилловый эфир N-Вос-2-метилпиперидин-2-карбоновой кислоты**



Метилловый эфир N-Вос-пиперидин-2-карбоновой кислоты (10,0 г, 41,15 ммоль) и йодметан (16,2 г, 123,4 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (60 мл), охлаждали до 0°C и по каплям добавляли литийдиизопропиламин в тетрагидрофуране (61,7 мл, 2,0 М, 123,4 ммоль). После перемешивания в течение 3 часов реакционный раствор вливали в насыщенный раствор хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (10,0 г, 95%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 158$ .

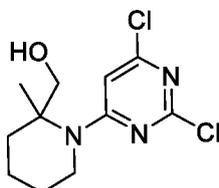
**(2-Метилпиперидин-2-ил)метанол**



Метилловый эфир N-Вос-2-метилпиперидин-2-карбоновой кислоты (5,0 г, 19,45 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл), добавляли хлористый водород в этилацетате (30 мл) и реакционный раствор концентрировали через 20 минут. Для установления рН 7-8 добавляли дихлорметан (20 мл) и твердый карбонат натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, представляющего собой метилловый эфир 2-метилпиперидин-2-карбоновой кислоты, который растворяли в тетрагидрофуране (20 мл). Раствор по каплям добавляли к раствору алюмогидрида лития в тетрагидрофуране (30 мл, 23,3 ммоль) при 0°C и после перемешивания при 0°C в течение 2 часов реакцию гасили декагидратом сульфата натрия, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 72%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 130$ .

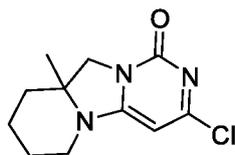
**(1-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-2-ил)метанол**



2,4,6-Трихлорпиримидин (3,8 г, 20,93 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (60 мл) и охлаждали до 0°C. После добавления карбоната натрия (2,95 г, 27,90 ммоль) и перемешивания в течение 10 минут по каплям добавляли раствор (2-метилпиперидин-2-ил)метанола (1,8 г, 13,95 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрования фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1~5/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 47%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 276$ .

**3-Хлор-9а-метил-6,7,8,9,9а,10-гексагидро-1Н-пиридо[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он**



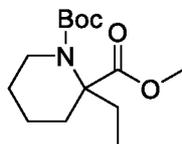
(1-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-2-ил)метанол (1,8 г, 6,54 ммоль) добавляли к дихлорметану (20 мл) и по каплям при комнатной температуре добавляли тионилхлорид (1,56 г, 13,0 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 минут реакционный раствор концентрировали и добавляли карбонат калия (2,7 г, 19,62 ммоль) и ацетонитрил (40 мл). Осуществляли перемешивание в течение ночи при 85°C. Реакционный раствор фильтровали, фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 77%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 240$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.47 (s, 1H), 3.91-3.78 (m, 2H), 3.40 (dd,  $J = 3,2, 13,5$  Гц, 1H), 3.25-3.07 (m, 1H), 1.98-1.56 (m, 7H), 1.51 (dd,  $J = 4,2, 9,0$  Гц, 2H).

#### Промежуточное соединение 9

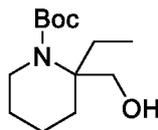
#### Метилвый эфир N-Вос-2-этилпиперидин-2-карбоновой кислоты



Метилвый эфир N-BOC-пиперидин-2-карбоновой кислоты (5,1 г, 20,98 ммоль) и йодэтан (3,2 мл, 41,0 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (60 мл), охлаждали до 0°C, и добавляли раствор литийдиизопропиламина в тетрагидрофуране (21,0 мл, 2,0 М, 42,0 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 0,5 часа реакционный раствор вливали в насыщенный раствор хлорида аммония (100 мл), экстрагировали этилацетатом, органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 20/1~10/1) с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (4,0 г, 70%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H-BOC]^+ = 172$ .

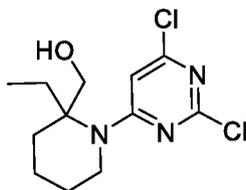
#### трет-Бутиловый эфир 2-этил-2-гидроксиметилпиперидин-1-карбоновой кислоты



Метилловый эфир N-Вос-2-этилпиперидин-2-карбоновой кислоты (3,0 г, 11,0 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и партиями при 0°C добавляли алюмогидрид лития (970 мг, 25,5 ммоль). После перемешивания при этой температуре в течение 15 минут добавляли декагидрат сульфата натрия для гашения реакции, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, фильтровали, фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 11%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H-Вос]^+$  = 144.

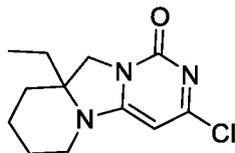
**(1-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-2-этилпиперидин-2-ил)метанол**



*трет*-Бутиловый эфир 2-этил-2-гидроксиметилпиперидин-1-карбоновой кислоты (400 мг, 1,65 ммоль) добавляли к дихлорметану (3 мл) и добавляли раствор хлористого водорода в этилацетате (4,0 М, 6 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 минут смесь концентрировали с получением (2-этилпиперидин-2-ил)метанола (320 мг). (2-Этилпиперидин-2-ил)метанол (320 мг, 1,10 ммоль) и 2,4,6-трихлорпиримидин (600 мг, 3,33 ммоль) последовательно добавляли к ацетонитрилу (16 мл), охлаждали до 0°C. Порознь добавляли карбонат натрия (530 мг, 5,01 ммоль) и полученный выше (2-этилпиперидин-2-ил)метанол и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрования фильтрат концентрировали и подвергали разделению посредством препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 41%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+$  = 290.

**3-Хлор-9а-этил-6,7,8,9,9а,10-гексагидро-1Н-пиридо[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он**

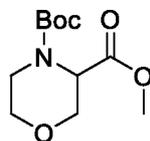


(1-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-2-этилпиперидин-2-ил)метанол (50 мг, 0,17 ммоль) добавляли к дихлорметану (6 мл), по каплям при комнатной температуре добавляли тионилхлорид (40 мг, 0,34 ммоль) и после добавления реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Реакционный раствор концентрировали, добавляли карбонат калия (70 мг, 0,51 ммоль) и ацетонитрил (6 мл) и смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали, фильтрат концентрировали и подвергали разделению посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 77%). ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 254$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.49 (s, 1H), 3.95 (d,  $J = 12,2$  Гц, 1H), 3.75 (d,  $J = 12,2$  Гц, 1H), 3.41 (d,  $J = 13,7$  Гц, 1H), 3.13 (t,  $J = 13,0$  Гц, 1H), 1.70-2.05 (m, 6H), 1.52 (d,  $J = 12,7$  Гц, 2H), 0.89 (t,  $J = 7,3$  Гц, 3H).

#### Промежуточное соединение 10

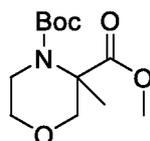
##### Метилвый эфир N-Вос-морфолин-3-карбоновой кислоты



N-Вос-морфолин-3-карбоновую кислоту (10 г, 43,3 ммоль) растворяли в дихлорметане (200 мл) и метаноле (20 мл) и партиями добавляли триметилсилилдиазометан (43 мл, 2,0 М раствор в *n*-гексане, 86,7 ммоль). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и реакционный раствор сразу концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (11,4 г).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H-\text{Boc}]^+ = 146$ .

##### Метилвый эфир N-Вос-3-метил-морфолин-3-карбоновой кислоты

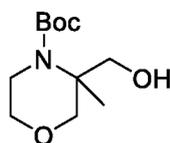


Метилвый эфир N-Вос-морфолин-3-карбоновой кислоты (11 г, 44,9 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (120 мл) и добавляли йодметан (10,5 г, 67,3 ммоль) под

аргонной защитой. Реакционный раствор охлаждали ниже 0°C и по каплям добавляли раствор бис(триметилсилил)амида натрия в тетрагидрофуране (2,0 М, 45 мл, 89,8 ммоль). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и по каплям добавляли метанол для гашения реакции. Реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы сушили, фильтровали и фильтрат концентрировали и подвергали разделению посредством колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (8,6 г, 74%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H-\text{Вос}]^+ = 160$ .

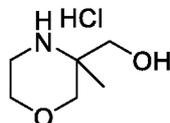
**трет-Бутиловый эфир 3-гидроксиметил-3-метил-морфолин-4-карбоновой кислоты**



Метилловый эфир N-Вос-3-метилморфолин-3-карбоновой кислоты (1 г, 3,86 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и реакционный раствор охлаждали ниже 0°C. Партиями добавляли алюмогидрид лития (220 мг, 5,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционному раствору добавляли декагидрат сульфата натрия для гашения реакции, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 61%).

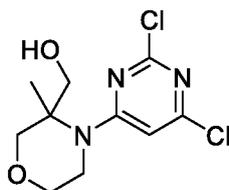
ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H-\text{Вос}]^+ = 132$ .

**Гидрохлорид (3-метил-морфолин-3-ил)метанола**



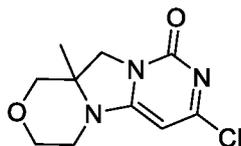
*трет*-Бутиловый эфир 3-гидроксиметил-3-метил-морфолин-4-карбоновой кислоты (3,2 г, 13,85 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл), раствор хлористого водорода в этилацетате (4,0 М, 50 мл) добавляли под аргонной защитой, перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и реакционный раствор концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (1,7 г).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 132$ .

**(4-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-3-метил-морфолин-3-ил)метанол**

Гидрохлорид (3-метилморфолин-3-ил)метанола (1,5 г, 11,45 ммоль) растворяли в ацетонитриле (50 мл), добавляли карбонат натрия (3,64 г, 34,35 ммоль) и реакционный раствор охлаждали ниже 0°C. По каплям добавляли 2,4,6-трихлорпиримидин (10,5 г, 57,25 ммоль), перемешивали при 50°C в течение ночи, фильтровали через целит, фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 66%).

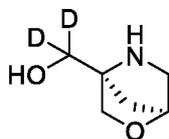
ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 278$ .

**7-Хлор-11а-метил-3,4,11,11а-тетрагидро-1Н,9Н-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он**

(4-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-3-метил-морфолин-3-ил)метанол (1,6 г, 5,76 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл), добавляли тионилхлорид (2,05 г, 17,3 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, реакционный раствор концентрировали, концентрированный остаток растворяли в ацетонитриле (50 мл), добавляли карбонат калия (2,1 г, 15,2 ммоль). После перемешивания при 85°C в течение ночи реакционный раствор фильтровали через целит, фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 98%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 242$ .

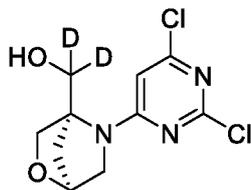
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ5.99 (s, 1H), 3.79 (d,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.47-3.39 (m, 2H), 1.47 (s, 3H).

**Промежуточное соединение 11****((1S,4R)-2-Окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-4-ил)метан-*d*2-ол**

Метилловый эфир (1*S*,4*S*)-5-*трет*-бутоксикарбонил-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновой кислоты (470 мг, 1,83 ммоль, *Chemistry Letters*, **2017**, 566-568) добавляли к раствору хлористого водорода в этилацетате (4,0 М, 10 мл) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционный раствор концентрировали, добавляли ацетонитрил (20 мл) и карбонат натрия (1 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли безводный тетрагидрофуран (15 мл) и алюмодейтерид лития (138,9 мг, 3,66 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли декагидрат сульфата натрия для гашения реакции, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (200 мг).

ЖХ-МС:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> = 132.

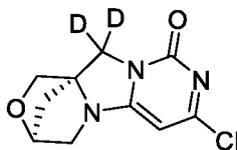
**(((1*S*,4*R*)-5-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-4-ил)метан-*d*2-ол**



Триэтиламин (307 мг, 3,04 ммоль) и 2,4,6-трихлорпиримидин (335,6 мг, 1,83 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (20 мл) и охлаждали до 0°C. В реакцию систему медленно добавляли ((1*S*,4*R*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-4-ил)метан-*d*2-ол (200 мг, 1,52 ммоль) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 31%).

ЖХ-МС:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> = 278.

**(3*S*,11*aR*)-7-Хлор-3,4-дигидро-1*H*,9*H*,11*H*-3,11*a*-метаноимидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он-11,11-*d*2**



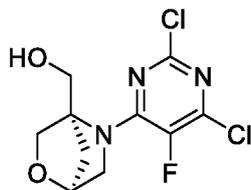
(((1*S*,4*R*)-5-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-4-

ил)метан-*d*2-ол (130 мг, 0,47 ммоль) добавляли к дихлорметану (10 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли тионилхлорид (279,6 мг, 2,35 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакционный раствор концентрировали, добавляли карбонат калия (194,6 мг, 1,41 ммоль) и ацетонитрил (15 мл) и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционный раствор разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток подвергали разделению посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (63 мг, 74%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 242$ .

### Промежуточное соединение 12

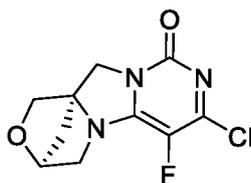
#### ((1*S*,4*R*)-5-(2,6-Дихлор-5-фторпиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-4-ил)метанол



2,4,6-Трихлор-5-фторпиримидин (872 мг, 4,4 ммоль) и триэтиламин (795 мг, 7,9 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (10 мл) и охлаждали до 0°C. К реакционному раствору добавляли ((1*S*,4*R*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-4-ил)метанол (650 мг, 4,0 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1~2/1) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 60%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 294$ .

#### (3*S*,11*aR*)-7-Хлор-6-фтор-3,4-дигидро-1*H*,9*H*,11*H*-3,11*a*-метаноимидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он



((1*S*,4*R*)-5-(2,6-Дихлор-5-фторпиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-4-ил)метанол (700 мг, 2,4 ммоль) добавляли к тионилхлориду (10 мл) и перемешивали

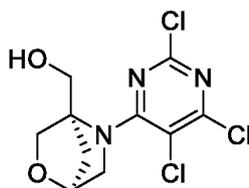
при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор концентрировали, и добавляли карбонат калия (660 мг, 4,8 ммоль) и ацетонитрил (20 мл). Осуществляли перемешивание в течение ночи при 80°C. Реакционный раствор концентрировали и подвергали разделению посредством препаративной тонкослойной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (560 мг, 91%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 258$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.80 (br. s, 1H), 4.53 (d,  $J = 12,7$  Гц, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.80 (d,  $J = 10,3$  Гц, 1H), 3.67 (d,  $J = 10,8$  Гц, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H).

**Промежуточное соединение 13**

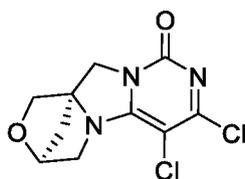
**((1S,4R)-5-(2,5,6-трихлорпиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-4-ил)метанол**



Перхлорпиримидин (333 мг, 1,71 ммоль) растворяли в ацетонитриле (16 мл), последовательно добавляли твердый карбонат натрия (362 мг, 3,42 ммоль) и гидрохлорид ((1S,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-4-ил)метанола (200 мг, 1,14 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрования фильтрат концентрировали и очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 4/1) с получением указанного в заголовке соединения (280 мг).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 310$ .

**(3S,11aR)-6,7-Дихлор-3,4-дигидро-1H,9H,11H-3,11a-метано-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-c][1,4]оксазин-9-он**



((1S,4R)-5-(2,5,6-Трихлорпиримидин-4-ил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-4-ил)метанол (280 мг, 0,9 ммоль) и тионилхлорид (650 мг, 4,5 ммоль) добавляли к дихлорметану (8 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Реакционный раствор концентрировали, добавляли карбонат калия (620 мг, 4,8 ммоль) и ацетонитрил (16 мл)

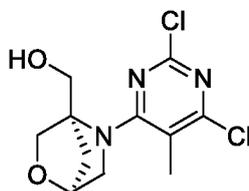
и смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали, фильтрат концентрировали и подвергали разделению и очистке посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 25/1) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 65%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 274$ .

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.78 (br. s, 1H), 4.51 (d,  $J = 13,2$  Гц, 1H), 4.08 (d,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 3.95-4.04 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 1.96-2.29 (m, 2H).

#### Промежуточное соединение 14

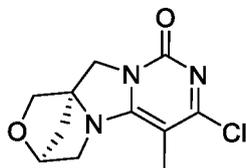
((1*S*,4*R*)-5-(2,6-Дихлор-5-метил-пиримидин)-4-ил-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-4-ил)метанол



2,4,6-Трихлор-5-метилпиримидин (113 мг, 0,4 ммоль) растворяли в ацетонитриле (8 мл) и порознь добавляли твердый карбонат натрия (130 мг, 1,2 ммоль) и гидрохлорид ((1*S*,4*R*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-4-ил)метанола (70 мг, 0,6 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрования фильтрат концентрировали и очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 4/1) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 290$ .

(3*S*,11*aR*)-7-Хлор-6-метил-3,4-дигидро-1*H*,9*H*,11*H*-3,11*a*-метаноимидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он



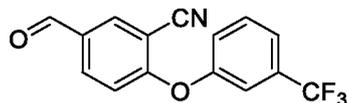
((1*S*,4*R*)-5-(2,6-Дихлор-5-метилпиримидин)-4-ил-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-4-ил)метанол (80 мг, 0,27 ммоль) и тионилхлорид (160 мг, 1,35 ммоль) добавляли к дихлорметану (3 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Реакционный раствор концентрировали, добавляли карбонат калия (112 мг, 0,81 ммоль) и ацетонитрил (12 мл) и смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали, фильтрат концентрировали и подвергали разделению посредством препаративной

тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 25/1) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 29%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 254$ .

### Промежуточное соединение 15

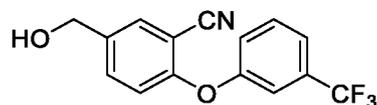
#### 5-Формил-2-(3-(трифторметил)фенокси)бензонитрил



2-Фтор-5-формил-бензонитрил (15,0 г, 0,1 моль), 3-(трифторметил)фенол (16,0 г, 0,1 моль) и карбонат калия (13,8 г, 0,1 моль) добавляли к N,N-диметилформамиду (100,0 мл). После проведения реакции при 105°C в течение 8 часов реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу концентрировали и концентрированный остаток суспендировали с использованием этанола с получением указанного в заголовке соединения (22,1 г, 75,5%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.96 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 (br. s, 1H), 7.88 (br. s, 2H), 7.47 (br. s, 2H), 7.19 (br. s, 1H).

#### 5-(Гидроксиметил)-2-(3-(трифторметил)фенокси)бензонитрил

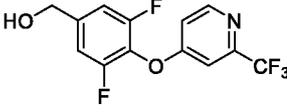
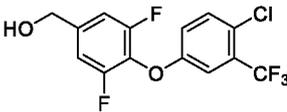
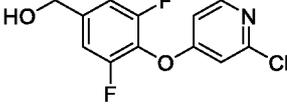
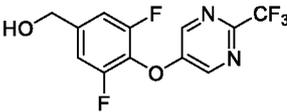
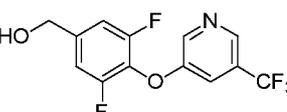
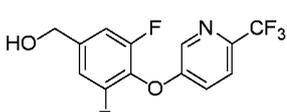
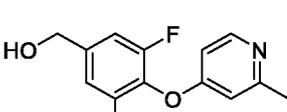
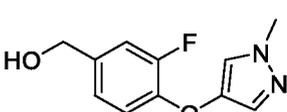
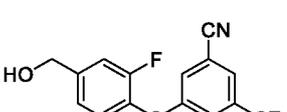


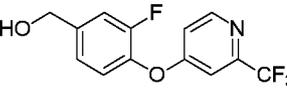
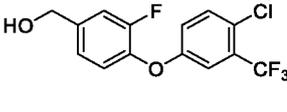
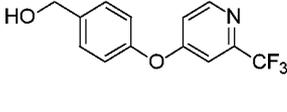
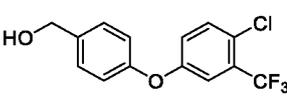
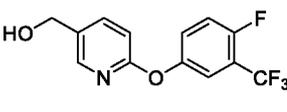
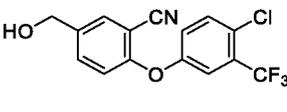
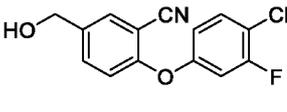
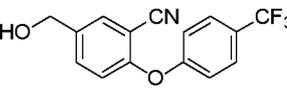
5-Формил-2-(3-(трифторметил)фенокси)бензонитрил (24,3 г, 83,44 ммоль) добавляли к метанолу (250,0 мл) и партиями добавляли борогидрид натрия (4,86 г, 127,9 ммоль). После проведения реакции при комнатной температуре в течение 0,5 часа реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали дихлорметаном и органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (24,2 г, 99%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.80 (s, 1H), 7.73-7.53 (m, 3H), 7.52-7.27 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.51 (s, 2H).

Ссылаясь на таблицу ниже, следующие промежуточные соединения получали, руководствуясь способом получения Промежуточного соединения 15, за исключением того, что исходные вещества, описанные в столбце “Исходные вещества”, использовали вместо соответствующих исходных веществ.

Проме- жуточное соедине- ние No.	Название промежуточного соединения	Структурная формула	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц)	Исходные вещества

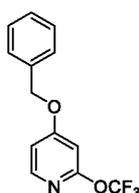
16	(3,5-дифтор-4-((2- (трифторметил)пиридин-4- ил)окси)фенил)метанол		DMSO- $d_6$ : $\delta$ 8.68(d, $J$ =5.9Гц,1H),7.60 (d, $J$ =2.4Гц,1H),7.32(s,1H), 7.29(s,1H),7.27(dd, $J$ =2.4,5.9 Гц,1H),5.57(t, $J$ =5.6Гц,1H), 4.57(d, $J$ =5.4Гц,2H)	3,4,5-трифтор- бензальдегид; 4-гидрокси-2- (трифторметил)- пиридин
17	(4-(4-хлор-3- (трифторметил)фенокси)- 3,5-дифторфенил)метанол		DMSO- $d_6$ : $\delta$ 7.70(d, $J$ =8.8Гц,1H),7.47 (d, $J$ =2.0Гц,1H),7.27(d, $J$ =9.3 Гц,3H),5.53(br.s,1H),4.55(d, $J$ =2.9Гц,2H)	3,4,5-трифтор- бензальдегид; 4-хлор-3- (трифторметил)- фенол
18	(4-((2-хлорпиридин-4- ил)окси)-3,5- дифторфенил)метанол		CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 8.28(br.s,1H),7.11(d, $J$ =8.3Гц,2H),6.85(br.s,2H), 4.85-4.67(m,2H),2.09(br.s, 1H)	3,4,5-трифтор- бензальдегид; 2-хлор-4- гидроксипиридин
19	(3,5-дифтор-4-((2- (трифторметил)пиримидин- 5-ил)окси)фенил)метанол		CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 8.56(br.s.,2H),7.13( d, $J$ =8.8Гц,2H),4.77(br.s.,2H <td>3,4,5-трифтор- бензальдегид; 2-(трифторметил)- пиримидин-5-ол</td>	3,4,5-трифтор- бензальдегид; 2-(трифторметил)- пиримидин-5-ол
20	(3,5-дифтор-4-((5- (трифторметил)пиридин-3- ил)окси)фенил)метанол		CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 8.61(br.s,1H),8.55(b r.s,1H),7.42(br.s,1H),7.10(d, $J$ =8.3Гц,2H),4.75(br.s,2H),2 .47(br.s,1H)	3,4,5-трифтор- бензальдегид; 3-гидрокси-5- (трифторметил)- пиридин
21	(3,5-дифтор-4-((6- (трифторметил)пиридин-3- ил)окси)фенил)метанол		CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 8.48(br.s,1H),7.64(d, $J$ =8.3Гц,1H),7.30(d, $J$ =7.8Гц ц,1H),7.10(d, $J$ =8.8Гц,2H),4. 74(br.s,2H), 2.33(br.s,1H)	3,4,5-трифтор- бензальдегид; 3-гидрокси-6- трифторметил- пиридин
22	(3,5-дифтор-4-((2-метил- пиридин-4- ил)окси)фенил)метанол		CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 8.40- 8.26(m,1H),7.09(d, $J$ =8.3Гц, 2H),6.67(s,1H),6.70(s,1H),4. 74(br.s,2H),2.52(br.s,3H),2. 39(br.s,1H)	3,4,5-трифтор- бензальдегид; 4-гидрокси-2- метилпиридин
23	(3,5-дифтор-4-((1-метил-1H- пирозол-4- ил)окси)фенил)метанол		CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 7.25(br.s,1H),7.20(b r.s,1H),7.00(d, $J$ =7.8Гц,2H), 4.68(br.s,2H),3.82(br.s,3H)	3,4,5-трифтор- бензальдегид; 1-метил-4- гидрокси-1H- пирозол
24	3-(2-фтор-4- (гидроксиметил)бензил)-5- (трифторметил)бензонитрил		DMSO- $d_6$ : $\delta$ 8.06(br.s,1H),7.77(br.s,1 H),7.62(br.s,1H),7.44- 7.27(m,2H),7.23(d, $J$ =7.8Гц, 2H)	3-фтор-4- гидрокси- бензальдегид; 3-фтор-5-

			1H), 5.47 (br. s, 1H), 4.53 (d, $J=4.9$ Гц, 2H)	(трифторметил)-бензонитрил
25	(3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)фенил)метанол		DMSO- $d_6$ : 88.64 (d, $J=5.4$ Гц, 1H), 7.44 (br. s., 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.28 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.16 (d, $J=3.4$ Гц, 1H), 5.44 (br. s., 1H), 4.57 (br. s., 2H)	3,4-дифтор-бензальдегид; 4-гидрокси-2-(трифторметил)-пиридин
26	(4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)-3-фторфенил)метанол		DMSO- $d_6$ : 87.70 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.45 - 7.19 (m, 5H), 5.39 (br. s, 1H), 4.52 (br. s, 2H)	3,4-дифтор-бензальдегид; 4-хлор-3-(трифторметил)-фенол
27	(4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)фенил)метанол		DMSO- $d_6$ : 88.62 (d, $J=5.4$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=7.8$ Гц, 2H), 7.37 (br. s, 1H), 7.21 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.13 (d, $J=3.4$ Гц, 1H), 5.29 (t, $J=5.4$ Гц, 1H), 4.54 (d, $J=5.4$ Гц, 2H).	<i>n</i> -фтор-бензальдегид; 4-гидрокси-2-(трифторметил)-пиридин
28	(4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)-фенил)метанол		DMSO- $d_6$ : 87.69 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 3H), 7.24 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.09 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 5.23 (br. s, 1H), 4.51 (br. s, 2H)	<i>n</i> -фтор-бензальдегид; 4-хлор-3-(трифторметил)-фенол
29	(6-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-пиридин-3-ил)метанол		DMSO- $d_6$ : 88.06 (br. s, 1H), 7.83 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.55 (d, $J=8.3$ Гц, 3H), 7.09 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 5.29 (br. s, 1H), 4.48 (br. s, 2H)	4-фтор-3-(трифторметил)-фенол; 6-хлорникотинальдегид
30	2-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)-5-(гидроксиметил)-бензонитрил		CDCl <sub>3</sub> : 87.73 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.11 (dd, $J=2.4, 8.8$ Гц, 1H), 6.95 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 4.74 (br. s, 2H)	4-фтор-3-цианобензальдегид; 4-хлор-3-(трифторметил)-фенол
31	2-(4-хлор-3-фторфенокси)-5-(гидроксиметил)-бензонитрил		DMSO- $d_6$ : 87.78 (br. s, 1H), 7.62 (br. s, 2H), 7.32 (br. s, 1H), 7.12 (br. s, 1H), 6.97 (br. s, 1H), 5.41 (br. s, 1H), 4.50 (br. s, 2H)	4-фтор-3-цианобензальдегид; 4-хлор-3-фторфенол
32	5-(гидроксиметил)-2-(4-(трифторметил)фенокси)-бензонитрил		DMSO- $d_6$ : 87.89 - 7.73 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.36 - 7.12 (m, 3H), 5.44 (s, 1H), 4.53 (	4-фтор-3-цианобензальдегид; 4-(трифторметил)-

			s,2H)	фенол
33	5-(гидроксиметил)-2-(((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензонитрил		DMSO- $d_6$ : 8.71(d, $J=5.4$ Гц, 1H), 7.90 (br. s, 1H), 7.77(d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.61(br. s, 1H), 7.46(d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.30(d, $J=3.4$ Гц, 1H), 5.50(t, $J=5.6$ Гц, 1H), 4.58(d, $J$ $=5.4$ Гц, 2H).	4-фтор-3-циано- бензальдегид; 4-гидрокси-2- (трифторметил)- пиридин

### Промежуточное соединение 34

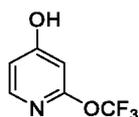
#### 4-(Бензилокси)-2-(трифторметокси)пиридин



4-(Бензилокси)пиридин-2-ол (1,91 г, 9,48 ммоль) и 1-трифторметил-1,2-бензйодоксол-3(Н)-он (1 г, 3,16 ммоль) добавляли в нитрометан (25 мл) и перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (530 мг, 47%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 270$ .

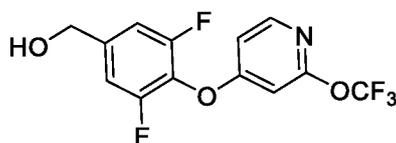
#### 2-(Трифторметокси)пиридин-4-ол



4-(Бензилокси)-2-(трифторметокси)пиридин (530 мг, 1,97 ммоль) и Pd/C (10%, 125 мг) добавляли к метанолу (20 мл) при 60°C, перемешивали в течение ночи в атмосфере водород при давлении 3,0 бар. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (330 мг, 94%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 180$ .

#### (3,5-Дифтор-4-((2-(трифторметокси)пиридин-4-ил)окси)фенил)метанол



3,4,5-Трифторбензальдегид (294,4 мг, 1,84 моль), 2-(трифторметокси)пиридин-4-

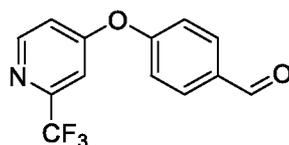
ол (330 мг, 1,84 моль) и карбонат калия (330,6 мг, 2,39 моль) добавляли к N,N-диметилформамиду (10 мл), перемешивали при 120°C в течение 2 часов. Реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали этилацетатом и органическую фазу концентрировали с получением 3,5-дифтор-4-((2-(трифторметокси)пиридин-4-ил)окси)бензальдегида в виде неочищенного продукта, этот неочищенный продукт добавляли к этанолу (250,0 мл), добавляли борогидрид натрия (69,61 мг, 1,84 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой, осуществляли экстракцию этилацетатом и органическую фазу сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 68%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 322$ .

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ8.30 (d,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 7.29 (d,  $J = 9,3$  Гц, 2H), 7.07 (d,  $J = 3,9$  Гц, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.56 (br. s, 1H), 4.56 (d,  $J = 4,9$  Гц, 2H).

#### **Промежуточное соединение 35**

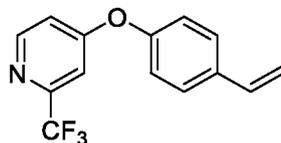
#### **4-((2-(Трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензальдегид**



2-(Трифторметил)пиридин-4-ол (1,0 г, 5,6 ммоль), 4-фторбензальдегид (0,7 г, 5,5 ммоль) и карбонат калия (1,7 г, 12,0 ммоль) добавляли к N,N-диметилформамиду (10,0 мл). После перемешивания при 120°C в течение 14 ч реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения (0,8 г, 54%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 268$ .

#### **2-(Трифторметил)-4-(4-винилфенокси)пиридин**

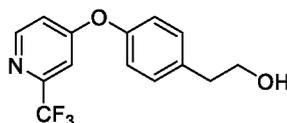


4-((2-(Трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензальдегид (0,8 г, 2,9 ммоль) и бромид метилтрифенилфосфония (1,28 г, 3,6 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (20 мл), в систему добавляли гидрид натрия (173 мг, 7,2 ммоль, 60%) и смесь перемешивали в течение 16 ч под аргонной защитой. Реакционный раствор вливали в ледяную воду, экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке

соединения (0,2 г, 26%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 266$ .

**2-(4-((2-(Трифторметил)пиридин-4-ил)окси)фенил)этан-1-ол**



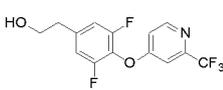
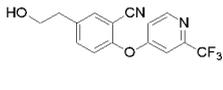
При 0°C 2-(трифторметил)-4-(4-винилфенокси)пиридин (0,2 г, 0,75 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли раствор 9-борабицикло[3.3.1]нонана в тетрагидрофуране (0,5 М, 15 мл, 7,5 ммоль), смесь естественным образом нагревалась до комнатной температуры и ее перемешивали в течение 16 ч. К реакционному раствору добавляли воду (1 мл), пероксид водорода (30%, 5 мл), водный раствор гидроксида натрия (3,0 М, 10 мл) и осуществляли реакцию при 50°C в течение 2 ч. Реакционный раствор разбавляли водой, экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы концентрировали и подвергали разделению посредством препаративной тонкослойной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (116 мг, 55%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 284$ .

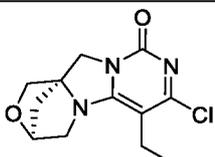
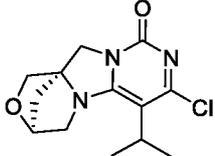
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ8.61 (d,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 7.38 (br. s, 2H), 7.35 (br. s, 1H), 7.16 (d,  $J = 8,3$  Гц, 2H), 7.12 (d,  $J = 3,4$  Гц, 1H), 4.67 (t,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 3.71-3.55 (m, 2H), 2.77 (t,  $J = 6,6$  Гц, 2H).

Ссылаясь на таблицу ниже, следующие промежуточные соединения получали, руководствуясь способом получения Промежуточного соединения **35**, за исключением того, что исходные вещества, описанные в столбце “Исходные вещества”, использовали вместо соответствующих исходных веществ.

Промежуточное соединение №.	Название промежуточного соединения	Структурная формула	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц)	Исходные вещества
36	2-(4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)-фенил)этан-1-ол		CDCl <sub>3</sub> : δ7.41 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7.31 (br. s, 1H), 7.25 (br. s, 1H), 7.23 (br. s, 1H), 7.05 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 6.96 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 3.87 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 2.87 (t, $J=6,4$ Гц, 2H)	4-хлор-3-(трифторметил)-фенол; 4-фторбензальдегид

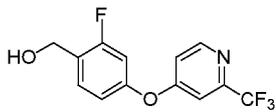
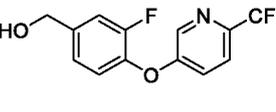
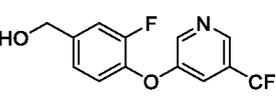
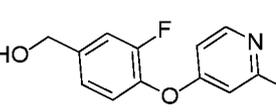
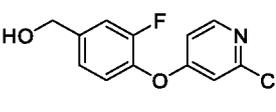
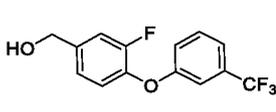
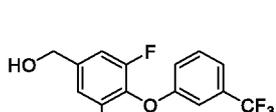
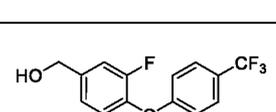
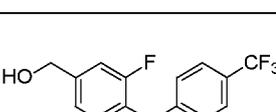
37	2-(3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)фенил)этан-1-ол		DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.65 (br. s, 1H), 7.56 (br. s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 4.69 (br. s, 1H), 3.65 (br. s, 2H), 2.76 (br. s, 2H)	3,4,5-трифтор-бензальдегид; 4-гидрокси-2-(трифторметил)-пиридин
38	5-(2-гидроксиэтил)-2-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензонитрил		DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.70 (d, <i>J</i> =5,4 Гц, 1H), 7.87 (br. s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> =2,9 Гц, 1H), 4.75-4.67 (m, 1H), 3.66 (br. s, 2H), 2.81 (t, <i>J</i> =6,1 Гц, 2H)	4-фтор-3-циано-бензальдегид; 4-гидрокси-2-(трифторметил)-пиридин

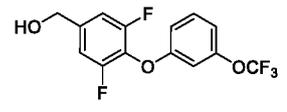
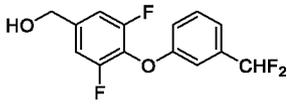
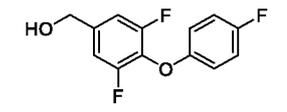
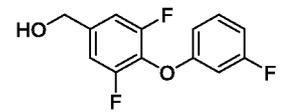
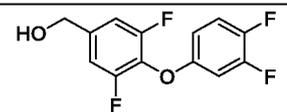
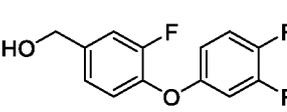
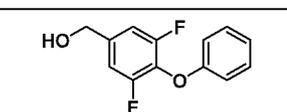
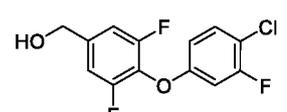
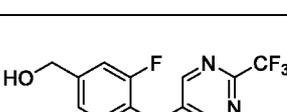
Ссылаясь на таблицу ниже, следующие промежуточные соединения получали, руководствуясь способом получения Промежуточного соединения **13**, за исключением того, что исходные вещества, описанные в столбце “Исходные вещества”, использовали вместо соответствующих исходных веществ.

Промежуточное соединение No.	Название промежуточного соединения	Структурная формула	ЖХ-МС ( <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> )	Исходные вещества
39	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-хлор-6-этил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		268	2,4,6-трихлор-5-этилпириимидин; гидрохлорид ((1 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-2-окса-5-азабисцикло[2.2.1]гепт-4-ил)метанола
40	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-хлор-6-изопропил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		282	2,4,6-трихлор-5-изопропилпириимидин; гидрохлорид ((1 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-2-окса-5-азабисцикло[2.2.1]гепт-4-ил)метанола

Ссылаясь на таблицу ниже, следующие промежуточные соединения получали, руководствуясь способом получения Промежуточного соединения **15**, за исключением того, что исходные вещества, описанные в столбце “Исходные вещества”, использовали вместо соответствующих исходных веществ.

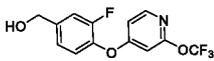
Промежуточное соединение No.	Название промежуточного соединения	Структурная формула	Спектр: <sup>1</sup> H ЯМР (400МГц) или ЖХ-МС ( <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> )	Исходные вещества

41	(2-фтор-4-((2- (трифторметил)пиридин-4- ил)окси)фенил)метанол		CDCl <sub>3</sub> : 88.56 (br. s, 1H), 7.54 (t, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7.22 (br. s, 1H), 6.99 (br. s, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> =9,8 Гц, 1H), 4.79 (br. s, 2H)	2,4-дифтор- бензальдегид; 4-гидрокси-2- (трифторметил)- пиридин
42	(3-фтор-4-((6- (трифторметил)пиридин-3- ил)окси)фенил)метанол		CDCl <sub>3</sub> : 88.41 (d, <i>J</i> =2,9 Гц, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.21-7.12 (m, 2H), 4.72 (d, <i>J</i> =4,9 Гц, 2H)	3,4-дифтор- бензальдегид; 6-(трифторметил)- пиридин-3-ол
43	(3-фтор-4-((5- (трифторметил)пиридин-3- ил)окси)фенил)метанол		288	3,4-дифтор- бензальдегид; 5-(трифторметил)- пиридин-3-ол
44	(3-фтор-4-((2-метил- пиридин-4- ил)окси)фенил)метанол		CDCl <sub>3</sub> : 88.24 (d, <i>J</i> =5,9 Гц, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7.18-7.07 (m, 2H), 6.67-6.58 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 2.47 (s, 3H)	3,4-дифтор- бензальдегид; 2-метил-пиридин- 4-ол
45	(4-((2-хлорпиридин-4- ил)окси)-3- фторфенил)метанол		254	3,4-дифтор- бензальдегид; 2-хлорпиридин-4- ол
46	(3-фтор-4-(3- (трифторметил)фенокси) фенил)метанол		DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.04 (s, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7.34-7.21 (m, 2H), 7.21-7.09 (m, 3H), 4.76 (s, 2H)	3,4-дифтор- бензальдегид; 3-(трифторметил)- фенол
47	(3,5-дифтор-4-(3- (трифторметил)фенокси) фенил)метанол		CDCl <sub>3</sub> : 87.46-7.39 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.19 (br. s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 2H), 4.73 (s, 2H)	3,4,5-трифтор- бензальдегид; <i>m</i> -трифторметил- фенол
48	(3,5-дифтор-4-(4- (трифторметил)фенокси) фенил)метанол		CDCl <sub>3</sub> : 87.58 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 2H), 7.52 (t, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7.11-6.99 (m, 3H), 4.73 (s, 2H)	3,4,5-трифтор- бензальдегид; 4-(трифторметил)- фенол
49	(3-фтор-4-(4- (трифторметил)фенокси) фенил)метанол		CDCl <sub>3</sub> : 87.62-7.48 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.18-7.09 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, <i>J</i> =8,3 Гц, 2H), 4.72 (s, 2H)	3,4-дифтор- бензальдегид; 4-(трифторметил)- фенол

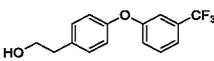
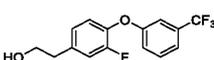
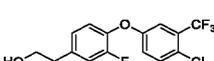
50	(3,5-дифтор-4-(3-(трифторметокси)фенокси)фенил)метанол		CDCl <sub>3</sub> : 87.31 (t, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 6.90-6.77 (m, 1H), 4.72 (s, 2H)	3,4,5-трифтор-бензальдегид; 3-(трифторметокси)фенол
51	(4-(3-(дифторметил)фенокси)-3,5-дифторфенил)метанол		CDCl <sub>3</sub> : 87.37 (t, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 7.12-6.97 (m, 4H), 6.77-6.41 (m, 1H), 4.67 (s, 1H)	3,4,5-трифтор-бензальдегид; 3-(дифторметил)-фенол
52	(3,5-дифтор-4-(4-фторфенокси)фенил)метанол		CDCl <sub>3</sub> : 87.07-6.95 (m, 4H), 6.94-6.87 (m, 2H), 4.69 (s, 2H)	3,4,5-трифтор-бензальдегид; 4-фторфенол
53	(3,5-дифтор-4-(3-фторфенокси)фенил)метанол		CDCl <sub>3</sub> : 87.25-7.19 (m, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 2H), 6.83-6.71 (m, 2H), 6.66 (d, <i>J</i> =9,8 Гц, 1H), 4.71 (s, 2H)	3,4,5-трифтор-бензальдегид; 3-фторфенол
54	(4-(3,4-дифторфенокси)-3,5-дифторфенил)метанол		CDCl <sub>3</sub> : 87.15-7.01 (m, 3H), 6.85-6.75 (m, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 4.71 (s, 2H)	3,4,5-трифтор-бензальдегид; 3,4-дифторфенол
55	(4-(3,4-дифторфенокси)-3-фторфенил)метанол		CDCl <sub>3</sub> : 87.23 (d, <i>J</i> =11,2 Гц, 1H), 7.15-7.02 (m, 3H), 6.85-6.75 (m, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 4.69 (s, 2H)	3,4-дифтор-бензальдегид; 3,4-дифторфенол
56	(3,5-дифтор-4-феноксифенил)метанол		CDCl <sub>3</sub> : 87.36-7.28 (m, 2H), 7.12-6.99 (m, 3H), 6.96 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 2H), 4.68 (s, 2H)	3,4,5-трифтор-бензальдегид; фенол
57	(4-(4-хлор-3-фторфенокси)-3,5-дифторфенил)метанол		CDCl <sub>3</sub> : 87.34-7.30 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 2H), 6.81-6.65 (m, 2H), 4.71 (s, 2H).	3,4,5-трифтор-бензальдегид; 4-хлор-3-фторфенол
58	(3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)окси)фенил)метанол		CDCl <sub>3</sub> : 88.53 (s, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> =11,7 Гц, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 4.76 (s, 2H)	3,4-дифтор-бензальдегид; 2-(трифторметил)-пиримидин-5-ол

Ссылаясь на таблицу ниже, следующие промежуточные соединения получали, руководствуясь способом получения Промежуточного соединения **34**, за исключением того, что исходные вещества, описанные в столбце "Исходные вещества", использовали вместо соответствующих исходных веществ.

Проме- жуточное	Название промежуточного соединения	Структурная формула	ЖХ-МС ( <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> )	Исходные вещества
--------------------	---------------------------------------	---------------------	---	----------------------

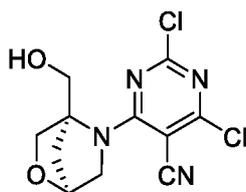
соединение No.				
59	(3-фтор-4-((2-(трифторметокси)пиридин-4-ил)окси)фенил)метанол		304	3,4-дифтор-бензальдегид; 2-(трифторметокси)-пиридин-4-ол

Ссылаясь на таблицу ниже, следующие промежуточные соединения получали, руководствуясь способом получения Промежуточного соединения **35**, за исключением того, что исходные вещества, описанные в столбце “Исходные вещества”, использовали вместо соответствующих исходных веществ.

Промежуточное соединение No.	Название промежуточного соединения	Структурная формула	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц)	Исходные вещества
60	2-(4-(3-(трифторметил)фенокси)фенил)этан-1-ол		DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ7.63-7.54 (m, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 7.32-7.19 (m, 4H), 7.01 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 2H), 4.65 (t, <i>J</i> =4,6 Гц, 1H), 3.62 (q, <i>J</i> =5,9 Гц, 2H), 2.73 (t, <i>J</i> =6,8 Гц, 2H)	3-(трифторметил)-фенол; 4-фтор-бензальдегид
61	2-(3-фтор-4-(3-(трифторметил)фенокси)фенил)этан-1-ол		DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ7.64-7.55 (m, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 7.36-7.16 (m, 4H), 7.12 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 4.68 (t, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 3.65 (q, <i>J</i> =5,9 Гц, 2H), 2.76 (t, <i>J</i> =6,6 Гц, 2H)	3-(трифторметил)-фенол; 3,4-дифтор-бензальдегид
62	2-(4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)-3-фторфенил)этан-1-ол		DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ7.69 (d, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 7.47-7.38 (m, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> =12,2 Гц, 1H), 7.26-7.17 (m, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 4.68 (t, <i>J</i> =5,1 Гц, 1H), 3.64 (q, <i>J</i> =6,4 Гц, 2H), 2.76 (t, <i>J</i> =6,6 Гц, 2H)	3,4-дифтор-бензальдегид; 4-хлор-3-(трифторметил)-фенол

### Промежуточное соединение 63

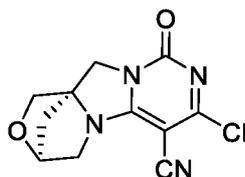
2,4-Дихлор-6-((1*S*,4*R*)-4-((гидроксиметил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ил)пиримидин-5-карбонитрил



2,4,6-Трихлорпиримидин-5-карбонитрил (400 мг, 1,94 ммоль) растворяли в ацетонитриле (12 мл), затем последовательно добавляли твердый карбонат натрия (318 мг, 3,0 ммоль) и гидрохлорид ((1*S*,4*R*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-4-ил)метанола (166 мг, 1,0 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрования фильтрат концентрировали и очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 4/1) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 13%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 301$ .

**(3*S*,11*aR*)-7-Хлор-9-оксо-3,4-дигидро-1*H*,9*H*,11*H*-3,11*a*-метаноимидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-6-карбонитрил**

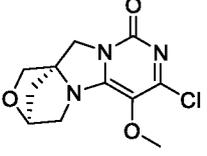


2,4-Дихлор-6-((1*S*,4*R*)-4-((гидроксиметил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ил)пиримидин-5-карбонитрил (40 мг, 0,12 ммоль) и тионилхлорид (0,2 мл) добавляли к дихлорметану (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционный раствор концентрировали, добавляли карбонат натрия (40 мг, 0,37 ммоль) и ацетонитрил (6 мл) и перемешивали в течение ночи при 85°C. Реакционный раствор фильтровали, фильтрат концентрировали и подвергали разделению посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол=25/1) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 91%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 265$ .

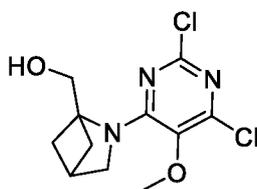
Ссылаясь на таблицу ниже, следующие промежуточные соединения получали, руководствуясь способом получения Промежуточного соединения **63**, за исключением того, что исходные вещества, описанные в столбце “Исходные вещества”, использовали вместо соответствующих исходных веществ.

Промежуточное соединение	Название промежуточного соединения	Структурная формула	ЖХ-МС ( $m/z$ $[M+H]^+$ )	Исходные вещества

номер	название	структура	количество	описание
64	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-хлор-6-метокси-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		270	2,4,6-трихлор-5-метоксипиримидин; гидрохлорид ((1 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-4-ил)метанола

### Промежуточное соединение 65

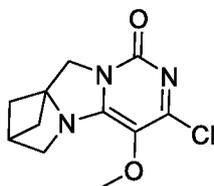
#### (2-(2,6-Дихлор-5-метоксипиримидин-4-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гекс-1-ил)метанол



(2-Азабицикло[2.1.1]гекс-1-ил)метанол (500 мг, 4,42 ммоль, *Journal of Organic Chemistry*, **2018**, 83, 14350-14361) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли карбонат натрия (3,64 г, 34,35 ммоль). Реакционный раствор охлаждали до 0°C и добавляли 2,4,6-трихлор-5-метоксипиримидин (1,4 г, 6,46 ммоль). Реакционную смесь подвергали взаимодействию в течение ночи при комнатной температуре и реакционный раствор фильтровали через целит, фильтрат концентрировали и подвергали разделению и очистке посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 72%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 290$ .

#### 3-Хлор-4-метокси-7,8-дигидро-1*H*,6*H*,9*H*-7,8*a*-метаноимидо[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он



(2-(2,6-Дихлор-5-метоксипиримидин-4-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гекс-1-ил)метанол (1,1 г, 3,79 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), добавляли тионилхлорид (1,35 г, 11,38 ммоль) и осуществляли реакцию при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор концентрировали и растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли карбонат калия (1,5 г, 10,9 ммоль). Смесь перемешивали при 85°C в течение ночи, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали

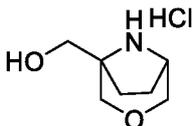
через целит и фильтрат концентрировали и очищали хроматографией с получением твердого указанного в заголовке соединения (230 мг, 25%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 254$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.03 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.07 (br. s, 1H), 2.13 (br. s, 2H), 1.75 (d,  $J = 4,4$  Гц, 2H).

### **Промежуточное соединение 66**

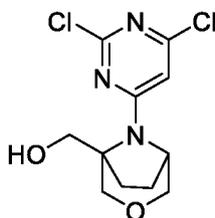
#### **(3-Окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-1-ил)метанол гидрохлорид**



*трет*-Бутиловый эфир 1-(гидроксиметил)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоновой кислоты (200 мг, 0,82 ммоль, *Tetrahedron Letters*, 2016, 57, 599-602) растворяли в дихлорметане (5 мл), добавляли раствор хлористого водорода в этилацетате (4,0 М, 50 мл) под аргонной защитой и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (140 мг).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 144$ .

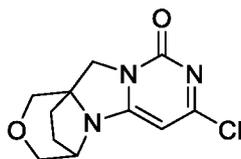
#### **(8-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]окт-1-ил)метанол**



Гидрохлорид (3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-1-ил)метанола (140 мг, 0,98 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и при перемешивании добавляли карбонат натрия (311 мг, 2,94 ммоль). Реакционный раствор охлаждали ниже  $0^\circ C$ , по каплям добавляли 2,4,6-трихлорпиримидин (537 мг, 2,94 ммоль) и смесь перемешивали при  $50^\circ C$  в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 67%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 290$ .

#### **7-Хлор-3,4-дигидро-1H,9H,11H-4,11a-этанопиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-c][1,4]оксазин-9-он**



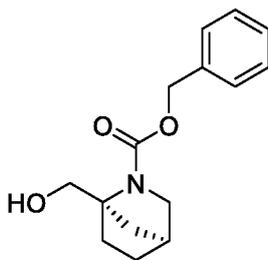
(8-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]окт-1-ил)метанол (110 мг, 0,59 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), по каплям при перемешивании добавляли тионилхлорид (209 мг, 1,76 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор концентрировали, к остатку последовательно добавляли ацетонитрил (10 мл) и карбонат калия (243 мг, 1,76 ммоль) и смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, 57%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 254$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.69 (s, 1H), 4.27 (d,  $J = 12,2$  Гц, 1H), 4.05 (d,  $J = 6,4$  Гц, 1H), 3.95 (d,  $J = 10,3$  Гц, 1H), 3.75 (br. s, 4H), 2.41-2.26 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.94 (td,  $J = 6,2, 12,0$  Гц, 1H), 1.82-1.68 (m, 1H).

#### Промежуточное соединение 67

#### Бензиловый эфир (1R,4S)-1-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты

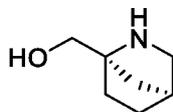


2-Бензил-1-метил(1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-1,2-дикарбоксилат (300 мг, 1,04 ммоль, *Tetrahedron*, 2009, 1433-1436) добавляли к смешанному растворителю, состоящему из безводного тетрагидрофурана (10 мл) и метанола (1 мл), медленно добавляли борогидрид натрия (117,8 мг, 3,11 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли борогидрид лития (67,74 мг, 3,11 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 7/1~1/1) с

получением указанного в заголовке соединения (230 мг, 85%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 262$ .

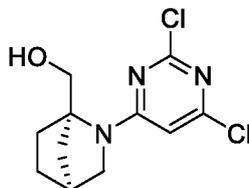
**((1R,4S)-2-Азабицикло[2.2.1]гепт-1-ил)метанол**



Бензиловый эфир (1R,4S)-1-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты (230 мг, 0,88 ммоль) и Pd/C (10%, 25 мг) добавляли к метанолу (1 мл) и в течение 2 часов осуществляли гидрирование при комнатной температуре при атмосферном давлении. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (230 мг).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 128$ .

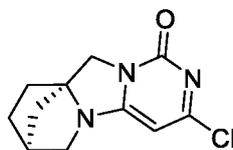
**((1R,4S)-2-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гепт-1-ил)метанол**



((1R,4S)-2-Азабицикло[2.2.1]гепт-1-ил)метанол (125 мг, неочищенный) добавляли к ацетонитрилу (10 мл) и при перемешивании охлаждали до 0°C, к реакционному раствору последовательно добавляли триэтиламин (197,96 мг, 1,96 ммоль) и 2,4,6-трихлорпиримидин (215,7 мг, 1,18 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали и подвергали разделению посредством препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 58%-ный выход за две стадии).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 274$ .

**(7S,9aR)-3-Хлор-6,7,8,9-тетрагидро-1H,10H-7,9a-метанопиридо[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он**



((1R,4S)-2-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гепт-1-ил)метанол

(140 мг, 0,51 ммоль) добавляли в дихлорметан (5 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли тионилхлорид (303,77 мг, 0,19 мл, 2,0 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали, к остатку последовательно добавляли карбонат калия (422,28 мг, 3,06 ммоль) и ацетонитрил (10 мл) и смесь кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор гасили путем добавления воды, экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу концентрировали и подвергали разделению посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 25/1) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 91%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 238$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.54 (s, 1H), 4.37 (d,  $J = 12,7$  Гц, 1H), 3.92 (d,  $J = 12,7$  Гц, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.77 (br. s, 1H), 2.04-1.86 (m, 3H), 1.69-1.54 (m, 3H).

#### Промежуточное соединение 68

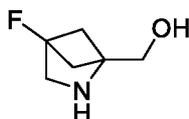
#### (2-Бензил-4-фтор-2-азабицикло[2.1.1]гекс-1-ил)метанол



Метилловый эфир 2-бензоил-4-фтор-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты (880 мг, 3,35 ммоль, *Journal of Organic Chemistry*, 2017, 8831-8841) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и охлаждали до 0°C, партиями добавляли алюмогидрид лития (381 мг, 10,04 ммоль); после завершения добавления смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. Реакционный раствор гасили путем добавления декагидрата сульфата натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (370 мг, 50%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 222$ .

#### (4-Фтор-2-азабицикло[2.1.1]гекс-1-ил)метанол

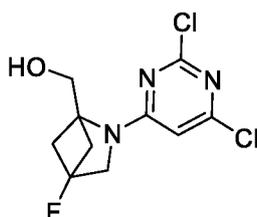


(2-Бензил-4-фтор-2-азабицикло[2.1.1]гекс-1-ил)метанол (370 мг, 1,67 ммоль) растворяли в метаноле (100 мл), добавляли Pd/C (10%, 74 мг) и в течение ночи

осуществляли гидрирование при 50°C при атмосферном давлении. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (220 мг, 100%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 132$ .

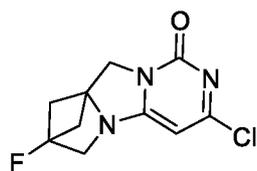
**(2-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-2-азабицикло[2.1.1]гекс-1-ил)метанол**



(4-Фтор-2-азабицикло[2.1.1]гекс-1-ил)метанол (210 мг, 1,59 ммоль), 4,6-дихлор-2-метоксипиримидин (427 мг, 2,39 ммоль) и твердый карбонат натрия (674 мг, 6,36 ммоль) добавляли к изопропиловому спирту (10 мл) и перемешивали при 85°C в течение 3 суток. Реакционный раствор фильтровали, фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (432 мг, 99%).

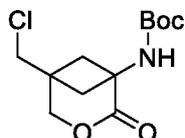
ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 275$ .

**3-Хлор-7-фтор-7,8-дигидро-1Н,6Н,9Н-7,8а-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он**



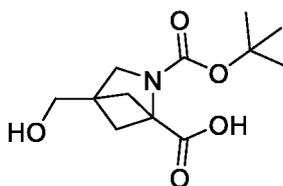
(2-(2,6-Дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-2-азабицикло[2.1.1]гекс-1-ил)метанол (332 мг, 1,21 ммоль) добавляли к дихлорметану (5 мл), по каплям при перемешивании добавляли тионилхлорид (288 мг, 2,42 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали, остаток добавляли к воде, 15%-ным водным раствором гидроксида натрия при перемешивании устанавливали рН 14 и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. После экстракции дихлорметаном органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (213 мг, 73%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 242$ .

**Промежуточное соединение 69****трет-Бутиловый эфир (5-хлорметил-2-оксо-3-оксабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)карбаминовой кислоты**

5-Хлорметил-2-оксо-3-оксабицикло[3.1.1]гептан-1-карбоновую кислоту (4,0 г, 19,5 ммоль, *Tetrahedron Letters*, **2014**, 466-468) добавляли к толуолу (60 мл), последовательно при перемешивании добавляли триэтиламин (3,9 г, 39,0 ммоль) и дифенилфосфорилазид (8,0 г, 29,2 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением желтого масла (3,8 г). Маслянистое вещество добавляли к *трет*-бутиловому спирту (80 мл), при перемешивании добавляли ди-*трет*-бутил-дикарбонат (21,9 г, 97,5 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, 52%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H-\text{Boc}]^+ = 176$ .

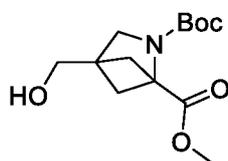
**2-(трет-Бутоксикарбонил)-4-гидроксиметил-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновая кислота**

*трет*-Бутиловый эфир (5-хлорметил-2-оксо-3-оксабицикло[3.1.1]гепт-1-ил)карбаминовой кислоты (4,5 г, 16,3 ммоль) добавляли к дихлорметану (20 мл), при перемешивании добавляли раствор хлористого водорода в этилацетате (4,0 М, 40 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Реакционный раствор концентрировали, к остатку добавляли водный раствор гидроксида натрия (0,6 М, 140 мл) и смесь перемешивали при 95°C в течение 0,5 часа. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и соляной кислотой (6,0 М) устанавливали pH 7. Реакционный раствор концентрировали, к остатку добавляли тетрагидрофуран (40 мл) и

водный раствор гидроксида натрия (5%, 35 мл), при перемешивании добавляли ди-*трет*-бутил-дикарбонат (10,6 г, 48,9 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали, остаток вливали в воду, концентрированной соляной кислотой устанавливали pH реакционного раствора 2; После экстракции этилацетатом органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 50/1~10/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 38%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H-Вос]^+$  = 158.

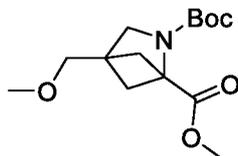
**Метилловый эфир 2-трет-бутоксикарбонил-4-гидроксиметил-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты**



2-(*трет*-Бутоксикарбонил)-4-гидроксиметил-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновую кислоту (1,6 г, 6,22 ммоль) и твердый карбонат калия (2,57 г, 18,66 ммоль) добавляли к N,N-диметилформамиду (30 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут под аргонной защитой. К реакционному раствору добавляли йодметан (2,65 г, 18,66 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 50/1~10/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 65%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H-Вос]^+$  = 172.

**Метилловый эфир 2-трет-бутоксикарбонил-4-метоксиметил-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты**

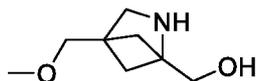


Метилловый эфир 2-*трет*-бутоксикарбонил-4-гидроксиметил-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты (400 мг, 1,47 ммоль) добавляли к N,N-диметилформамиду (16 мл), при перемешивании при комнатной температуре добавляли гидрид натрия (60%, 177 мг, 4,43 ммоль) и после перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут добавляли йодметан (630 мг, 4,43 ммоль) и смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1~3/1) с получением указанного в заголовке соединения (290 мг, 69%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 186$ .

**(4-(Метоксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гекс-1-ил)метанол**

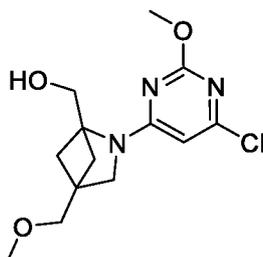


Сложный эфир 2-*трет*-бутоксикарбонил-4-метоксиметил-2-

азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты (290 мг, 1,02 ммоль) добавляли к дихлорметану (2 мл), при перемешивании добавляли раствор хлористого водорода в этилацетате (4,0 М, 6 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционный раствор концентрировали, к остатку добавляли тетрагидрофуран (6 мл) и алюмогидрид лития (76 мг, 2,0 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор гасили путем добавления декагидрата сульфата натрия, перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (155 мг, 97%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 158$ .

**(2-(6-Хлор-2-метоксипиримидин-4-ил)-4-(метоксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гекс-1-ил)метанол**

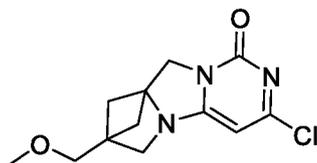


(4-(Метоксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гекс-1-ил)метанол (155 мг, 1,0 ммоль), 4,6-дихлор-2-метоксипиримидин (267 мг, 1,5 ммоль) и твердый карбонат натрия (318 мг, 3,0 ммоль) добавляли к изопропиловому спирту (10 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали и подвергали разделению посредством препаративной тонкослойной хроматографии

(дихлорметан/метанол = 50/1) с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, 87%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 300$ .

**3-Хлор-7-(метоксиметил)-7,8-дигидро-1Н,6Н,9Н-7,8а-метано-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он**

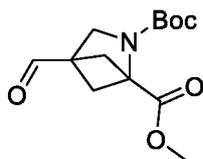


(2-(6-Хлор-2-метокси-пиримидин-4-ил)-4-(метоксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гекс-1-ил)метанол (260 мг, 0,87 ммоль) добавляли к дихлорметану (4 мл), по каплям при перемешивании добавляли тионилхлорид (154 мг, 1,3 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционный раствор концентрировали, к остатку последовательно добавляли воду (4 мл) и водный раствор гидроксида натрия (1,0 М, 4 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После экстракции дихлорметаном объединенные органические фазы концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 78%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 268$ .

**Промежуточное соединение 70**

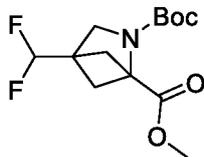
**Метилловый эфир 2-трет-бутоксикарбонил-4-формил-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты**



Метилловый эфир 2-трет-бутоксикарбонил-4-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты (400 мг, 1,47 ммоль) добавляли к дихлорметану (20 мл), при перемешивании добавляли реагент Десса-Мартина (1,23 г, 2,94 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрования фильтрат вливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 50/1) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 63%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H-Вос]^+ = 170$ .

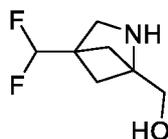
Метилловый эфир 2-*трет*-бутоксикарбонил-4-(дифторметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты



Метилловый эфир 2-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-формил-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты (250 мг, 0,86 ммоль) добавляли к дихлорметану (12 мл), охлаждали до 0°C, добавляли трифторид диэтиламиносеры (741 мг, 4,6 ммоль), перемешивали при 0°C в течение 2 часов и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор вливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 56%).

ЖХ-МС:  $m/z$  [M+H-Boc]<sup>+</sup> = 192.

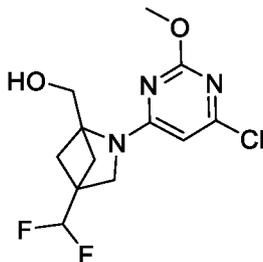
(4-(Дифторметил)-2-азабицикло[2.1.1]гекс-1-ил)метанол



Метилловый эфир 2-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-(дифторметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты (150 мг, 0,51 ммоль) добавляли к дихлорметану (4 мл), при перемешивании добавляли раствор хлористого водорода в этилацетате (4,0 М, 6 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционный раствор концентрировали, к остатку последовательно добавляли тетрагидрофуран (6 мл) и алюмогидрид лития (286 мг, 0,75 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор гасили путем добавления декагидрата сульфата натрия и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После фильтрования фильтрат концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (100 мг).

ЖХ-МС:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> = 164.

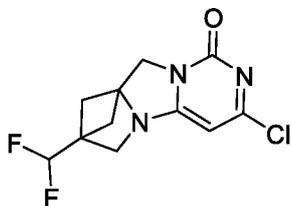
2-(6-Хлор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-(дифторметил)-4-(метоксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан



(4-(Дифторметил)-2-азабицикло[2.1.1]гекс-1-ил)метанол (100 мг, 0,61 ммоль), 4,6-дихлор-2-метоксипиримидин (163 мг, 0,92 ммоль) и твердый карбонат натрия (190 мг, 1,83 ммоль) добавляли к изопропиловому спирту (10 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали и подвергали разделению посредством препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход за две стадии: 38%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 306$ .

**3-Хлор-7-(дифторметил)-7,8-дигидро-1Н,6Н,9Н-7,8а-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он**

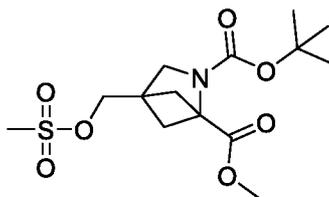


2-(6-Хлор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-(дифторметил)-4-(метоксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан (60 мг, 0,20 ммоль) добавляли к дихлорметану (4 мл), по каплям при перемешивании добавляли тионилхлорид (47 мг, 0,40 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционный раствор концентрировали, к остатку последовательно добавляли воду (2 мл) и водный раствор гидроксида натрия (1,0 М, 0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном и органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 82%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 274$ .

**Промежуточное соединение 71**

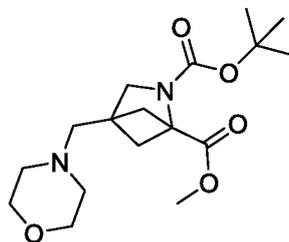
**Метилловый эфир 2-(трет-бутоксикарбонил)-4-(((метилсульфонил)окси)метил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты**



Метилловый эфир 2-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты (270 мг, 1,0 ммоль) и триэтиламин (300 мг, 3,0 ммоль) добавляли к дихлорметану (10 мл), охлаждали до 0°C, по каплям добавляли метансульфонилхлорид (3434 мг, 3,0 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор вливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу концентрировали и очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 52%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H-Вос]^+ = 250$ .

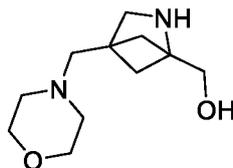
**Метилловый эфир 2-(трет-бутоксикарбонил)-4-(морфолинометил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты**



Метилловый эфир 2-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-(((метилсульфонил)окси)метил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты (180 мг, 0,52 ммоль), морфолин (226 мг, 2,6 ммоль), твердый карбонат калия (215 мг, 1,56 ммоль), йодид калия (17 мг, 0,1 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (12 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, фильтрат концентрировали и очищали посредством тонкослойной препаративной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 80%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 341$ .

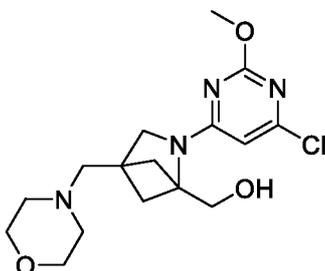
**4-(Морфолинометил)-2-азабицикло[2.1.1]гекс-1-ил)метанол**



Метилловый эфир 2-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-(морфолинометил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты (140 мг, 0,41 ммоль) добавляли к дихлорметану (3 мл), при перемешивании добавляли хлористый водород в этилацетате (4,0 М, 3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционный раствор концентрировали, к остатку последовательно добавляли тетрагидрофуран (6 мл) и алюмогидрид лития (31 мг, 0,82 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционный раствор гасили путем добавления твердого декагидрата сульфата натрия и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После фильтрования фильтрат концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (80 мг).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 213$ .

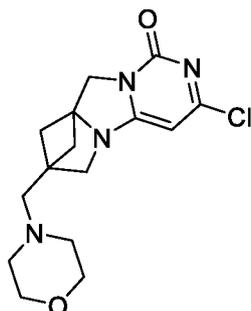
**2-(6-Хлор-2-метоксипиримидин-4-ил)-4-(морфолинометил)-2-азабицикло[2.1.1]гекс-1-ил)метанол**



(4-(Морфолинометил)-2-азабицикло[2.1.1]гекс-1-ил)метанол (80 мг, 0,38 ммоль), 4,6-дихлор-2-метоксипиримидин (135 мг, 0,76 ммоль) и твердый карбонат натрия (120 мг, 1,14 ммоль) добавляли к изопропиловому спирту (12 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали и подвергали разделению посредством препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход за две стадии: 55%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 355$ .

**3-Хлор-7-(морфолинометил)-7,8-дигидро-1Н,6Н,9Н-7,8а-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он**

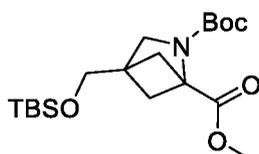


(2-(6-Хлор-2-метоксипиримидин-4-ил)-4-(морфолинометил)-2-азабицикло[2.1.1]гекс-1-ил)метанол (80 мг, 0,23 ммоль) добавляли к дихлорметану (3 мл), по каплям при перемешивании добавляли тионилхлорид (81 мг, 0,69 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционный раствор концентрировали, к остатку последовательно добавляли воду (3 мл) и водный раствор гидроксида натрия (1,0 М, 3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После экстракции дихлорметаном органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 61%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 323$ .

#### Промежуточное соединение 72

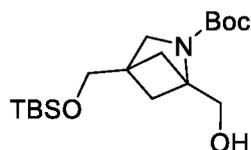
Метилловый эфир 2-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты



Метилловый эфир 2-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты (1,0 г, 3,69 ммоль) добавляли к дихлорметану (10 мл), последовательно при перемешивании добавляли имидазол (0,5 г, 7,35 ммоль) и *трет*-бутилдиметилсилилхлорид (0,66 г, 4,37 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор вливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 84%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H-Boc]^+ = 286$ .

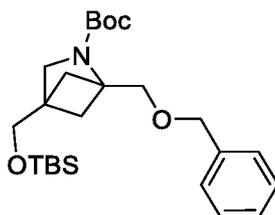
*трет*-Бутиловый эфир 4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоновой кислоты



Метилловый эфир 2-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты (1,2 г, 3,11 ммоль) добавляли к метанолу (15 мл), температуру реакционного раствора увеличивали до 65°C, партиями добавляли борогидрид натрия (1,18 г, 31,16 ммоль) и смесь перемешивали при 65°C в течение 0,5 часа. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5/1) с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 90%).

ЖХ-МС:  $m/z$  [M+H-Boc]<sup>+</sup> = 258.

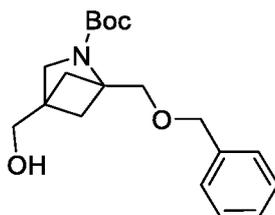
*трет*-Бутиловый эфир 1-((бензилокси)метил)-4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоновой кислоты



*трет*-Бутиловый эфир 4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоновой кислоты (1,0 г, 2,80 ммоль) добавляли к N,N-диметилформамиду (16 мл), температуру понижали до 0°C под аргонной защитой и при перемешивании добавляли гидрид натрия (60%, 224 мг, 5,60 ммоль); после перемешивания при комнатной температуре в течение 10 минут добавляли бензилбромид (718 мг, 4,20 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали этилацетатом и органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 96%).

ЖХ-МС:  $m/z$  [M+H-Boc]<sup>+</sup> = 348.

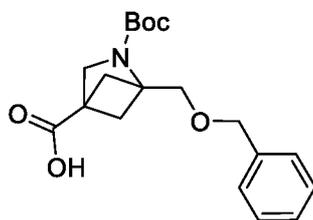
*трет*-Бутиловый эфир 1-((бензилокси)метил)-4-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоновой кислоты



*tert*-Бутиловый эфир 1-((бензилокси)метил)-4-((((*tert*-бутилдиметилсиллил)окси)метил)-2-азабicyclo[2.1.1]гексан-2-карбоновой кислоты (1,2 г, 2,68 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (10 мл), при перемешивании добавляли раствор фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (1,0 М, 4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор вливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол=20/1) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 67%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H-Boc]^+ = 234$ .

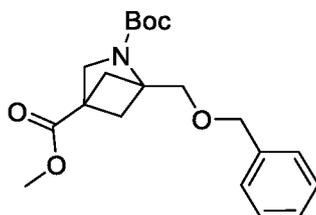
**1-((Бензилокси)метил)-2-(*tert*-бутоксикарбонил)-2-азабicyclo[2.1.1]гексан-4-карбоновая кислота**



*tert*-Бутиловый эфир 1-((бензилокси)метил)-4-(гидроксиметил)-2-азабicyclo[2.1.1]гексан-2-карбоновой кислоты (600 мг, 1,80 ммоль) растворяли в ацетоне (6 мл), медленно по каплям добавляли в реагент Джонса (2,0 М, 2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. К реакционному раствору добавляли изопропиловый спирт (6 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в воде, насыщенным раствором бикарбоната натрия устанавливали слабощелочное значение pH, а затем соляной кислотой (6,0 М) устанавливали pH 2, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу концентрировали и очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (400 мг, 64%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H-Boc]^+ = 248$ .

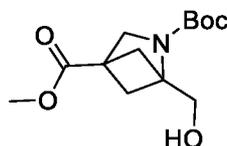
**Метилловый эфир 2-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-((бензилокси)метил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновой кислоты**



1-((Бензилокси)метил)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновую кислоту (400 мг, 1,15 ммоль) и твердый карбонат калия (476 мг, 3,45 ммоль) добавляли к N,N-диметилформамиду (5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 минут добавляли йодметан (326 мг, 2,30 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали этилацетатом и органическую фазу концентрировали и очищали посредством тонкослойной препаративной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, 56%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H-\text{Boc}]^+ = 262$ .

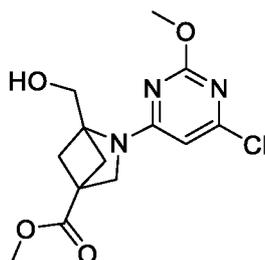
**Метилловый эфир 2-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновой кислоты**



Метилловый эфир 2-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-((бензилокси)метил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновой кислоты (230 мг, 0,64 ммоль) и Pd/C (10%, 25 мг) добавляли к метанолу (10 мл) и осуществляли гидрирование при комнатной температуре при атмосферном давлении в течение ночи. После фильтрования фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 96%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H-\text{Boc}]^+ = 172$ .

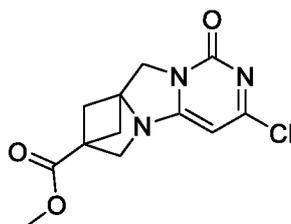
**Метилловый эфир 2-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-1-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновой кислоты**



Метилловый эфир 2-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновой кислоты (80 мг, 0,29 ммоль) добавляли к раствору хлористого водорода в диоксане (4,0 М, 6 мл) и перемешивали при 50°C в течение 30 мин. Реакционный раствор концентрировали и к остатку последовательно добавляли 4,6-дихлор-2-метоксипиримидин (103 мг, 0,58 ммоль), твердый карбонат натрия (92 мг, 0,87 ммоль) и ацетонитрил (6 мл), перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 30/1) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 66%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 314$ .

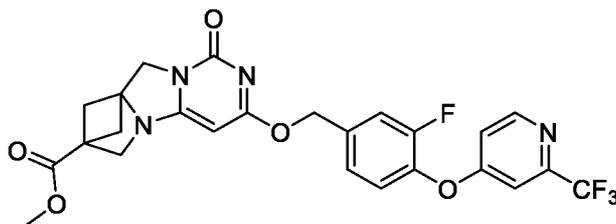
**Метилловый эфир 3-хлор-1-оксо-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-7(8H)-карбоновой кислоты**



Метилловый эфир 2-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-1-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновой кислоты (60 мг, 0,87 ммоль) добавляли к дихлорметану (3 мл), затем по каплям добавляли тионилхлорид (154 мг, 1,3 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционный раствор концентрировали. К остатку последовательно добавляли воду (4 мл) и водный раствор гидроксида натрия (1,0 М, 2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. После экстракции дихлорметаном органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 56%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 282$ .

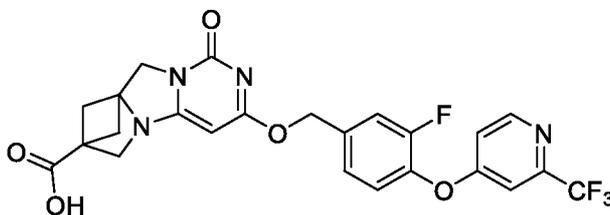
**Метилловый эфир 3-((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-1-оксо-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-7(8H)-карбоновой кислоты**



Метилловый эфир 3-хлор-1-оксо-1Н,6Н,9Н-7,8а-метано-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-7(8Н)-карбоновой кислоты (30 мг, 0,106 ммоль), (3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)фенил)метанол (45 мг, 0,156 ммоль) и карбонат цезия (103 мг, 0,318 ммоль) добавляли к толуолу (6 мл) и смесь перемешивали при 130°C в течение 4 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 35%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 533$ .

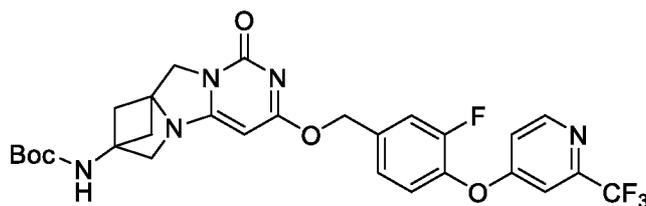
**3-((3-Фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-1-оксо-1Н,6Н,9Н-7,8а-метано-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-7(8Н)-карбоновая кислота**



Метилловый эфир 3-((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-1-оксо-1Н,6Н,9Н-7,8а-метано-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-7(8Н)-карбоновой кислоты (1,1 г, 2,07 ммоль) добавляли в ацетонитрил (10 мл) и водный раствор гидроксида натрия (1,0 М, 20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Водной соляной кислотой (1,0 М) устанавливали pH реакционного раствора 3-4. После экстракции дихлорметаном органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,07 г, 100%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 519$ .

**трет-Бутиловый эфир (3-((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-1-оксо-1Н,6Н,9Н-7,8а-метано-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-7(8Н)-ил)карбаминовой кислоты**

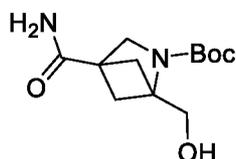


3-((3-Фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-1-оксо-1Н,6Н,9Н-7,8а-метано-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-7(8Н)-карбоновую кислоту (1,07 г, 2,07 ммоль) и триэтиламин (418 мг, 4,14 ммоль) добавляли к дихлорметану (20 мл) и охлаждали до 0°C, добавляли дифенилфосфорилазид (628 мг, 2,28 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор концентрировали, к остатку последовательно добавляли ди-*трет*-бутил-дикарбонат (1,35 г, 6,21 ммоль) и *трет*-бутиловый спирт (20 мл) и смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол=200/1~50/1) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 29%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 590$ .

### Промежуточное соединение 73

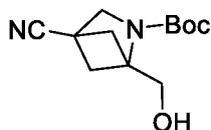
*трет*-Бутиловый эфир 4-аминоформил-1-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоновой кислоты



*трет*-Бутиловый эфир 4-метоксикарбонил-1-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,74 ммоль) добавляли к метанолу (3 мл) и аммиаку (6 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 63%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H-Boc]^+ = 157$ .

*трет*-Бутиловый эфир 4-циано-1-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоновой кислоты

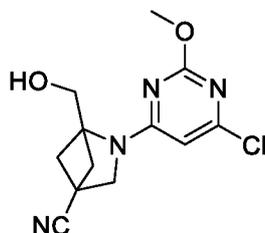


*трет*-Бутиловый эфир 4-аминоформил-1-(гидроксиметил)-2-

азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоновой кислоты (220 мг, 0,86 ммоль) добавляли к дихлорметану (16 мл), последовательно при перемешивании добавляли триэтиламин (434 мг, 4,30 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (722 мг, 3,44 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор вливали в этилацетат, органическую фазу последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония и насыщенным раствором карбоната натрия, органическую фазу концентрировали и очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат=5/1) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 49%).

ЖХ-МС:  $m/z$  [M+H-Вос]<sup>+</sup> = 139.

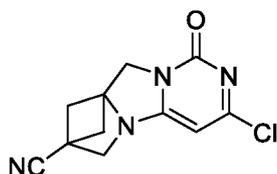
**2-(6-Хлор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-4-карбонитрил**



*трет*-Бутиловый эфир 4-циано-1-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,42 ммоль) добавляли к дихлорметану (4 мл), при перемешивании добавляли соляную кислоту/диоксан (4,0 М, 3 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 30 минут. Реакционный раствор концентрировали и к остатку последовательно добавляли 4,6-дихлор-2-метоксипиримидин (146 мг, 0,82 ммоль), твердый карбонат натрия (133 мг, 1,26 ммоль) и ацетонитрил (8 мл) и перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 4/1) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 17%).

ЖХ-МС:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> = 281.

**3-Хлор-1-оксо-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-c]пиримидин-7(8H)-карбонитрил**

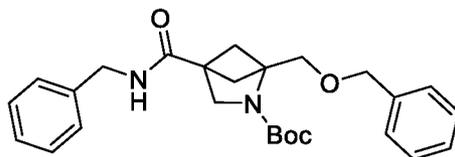


2-(6-Хлор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-4-карбонитрил (20 мг, 0,07 ммоль) добавляли к дихлорметану (2 мл), при перемешивании добавляли тионилхлорид (42 мг, 0,35 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционный раствор концентрировали, остаток добавляли к воде, твердым карбонатом калия устанавливали рН 10 и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном и органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 69%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 249$ .

#### Промежуточное соединение 74

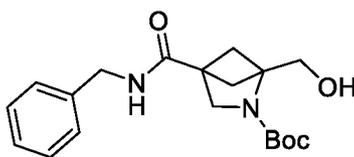
#### *трет*-Бутиловый эфир 4-(бензилкарбамоил)-1-((бензилокси)метил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоновой кислоты



1-((Бензилокси)метил)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновую кислоту (750 мг, 2,16 моль), бензиламин (347,4 мг, 3,24 ммоль), НАТУ (О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат) (1,64 г, 4,32 ммоль) и триэтиламин (873 мг, 8,64 ммоль) добавляли к дихлорметану (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол=20/1) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 85%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 437$ .

#### *трет*-Бутиловый эфир 4-(бензилкарбамоил)-1-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоновой кислоты

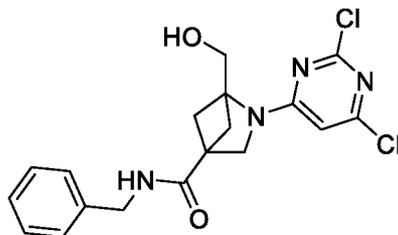


*трет*-Бутиловый эфир 4-(бензилкарбамоил)-1-((бензилокси)метил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоновой кислоты (800 мг, 1,83 ммоль) и Pd/C (10%, 80 мг) добавляли к метанолу (10 мл) и реакционный раствор подвергали гидрированию при 60°C при нормальном давлении в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали и

фильтрат концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (480 мг).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H-tBu]^+ = 291$ .

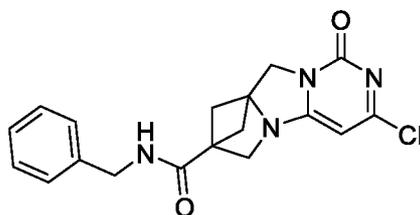
**N-Бензил-2-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-1-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоксамид**



*трет*-Бутиловый эфир 4-(бензилкарбамоил)-1-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоновой кислоты (480 мг, 1,39 ммоль) добавляли к соляной кислоте/диоксану (4,0 М, 5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали, к остатку последовательно добавляли 2,4,6-трихлорпиримидин (254,5 мг, 1,39 ммоль), твердый карбонат натрия (294,7 мг, 2,78 ммоль) и ацетонитрил (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход за две стадии: 27%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 393$ .

**N-Бензил-3-хлор-1-оксо-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-c]пиримидин-7(8H)-карбоксамид**



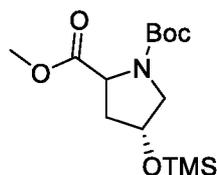
N-Бензил-2-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-1-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоксамид (150 мг, 0,38 ммоль) добавляли к дихлорметану (6 мл), по каплям при перемешивании добавляли тионилхлорид (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор концентрировали, к остатку последовательно добавляли карбонат калия (263,4 мг, 1,91 ммоль) и ацетонитрил (15 мл) и смесь перемешивали при кипячении с обратным

холодильником в течение ночи. Реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 18%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 357$ .

**Промежуточное соединение 75**

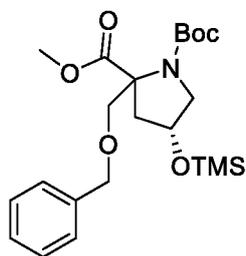
**Метилловый эфир 1-(*tert*-бутоксикарбонил)-(4*R*)-4-((триметилсилил)окси)пирролидин-2-карбоновой кислоты**



Метилловый эфир 1-(*tert*-бутоксикарбонил)-(4*R*)-4-гидроксипирролидин-2-дикарбоновой кислоты (5 г, 20,39 ммоль) и триэтиламин (2,88 г, 28,55 ммоль) добавляли к дихлорметану (50 мл). Температуру понижали до 0°C под аргонной защитой, по каплям добавляли триметилхлорсилан (2,88 г, 26,51 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор вливали в дихлорметан и органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (6,34 г, 98%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H-tBu]^+ = 262$ .

**Метилловый эфир 1-(*tert*-бутоксикарбонил)-(4*R*)-2-((бензилокси)метил)-4-((триметилсилил)окси)пирролидин-2-карбоновой кислоты**

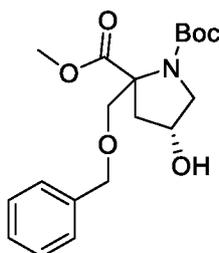


Метилловый эфир 1-(*tert*-бутоксикарбонил)-(4*R*)-4-((триметилсилил)окси)пирролидин-2-карбоновой кислоты (6,5 г, 20,5 ммоль) и бензилхлорметилловый эфир (6,4 г, 41 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (100 мл). Под аргонной защитой температуру понижали до 0°C и по каплям добавляли раствор диизопропиламида лития в тетрагидрофуране (2,0 М, 20 мл, 40 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов реакционный раствор

гасили метанолом, вливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (3,6 г, 40%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 438$ .

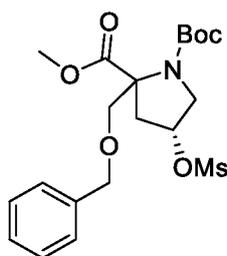
**Метилловый эфир 1-(трет-бутоксикарбонил)-(4R)-2-((бензилокси)метил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты**



Метилловый эфир 1-(трет-бутоксикарбонил)-(4R)-2-((бензилокси)метил)-4-((триметилсилил)окси)пирролидин-2-карбоновой кислоты (3 г, 6,86 ммоль) добавляли к раствору лимонной кислоты в метаноле (10%, 10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, 89%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 366$ .

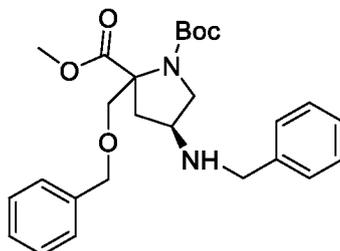
**Метилловый эфир 1-(трет-бутоксикарбонил)-(4R)-2-((бензилокси)метил)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-2-карбоновой кислоты**



Метилловый эфир 1-(трет-бутоксикарбонил)-(4R)-2-((бензилокси)метил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (2,3 г, 6,3 ммоль) и триэтиламин (1,28 г, 12,6 ммоль) последовательно добавляли к дихлорметану (15 мл). Реакционный раствор охлаждали до 0°C, метансульфоновый ангидрид (2,2 г, 10,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл) и по каплям добавляли в реакционный раствор, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор вливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, 100%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 444$ .

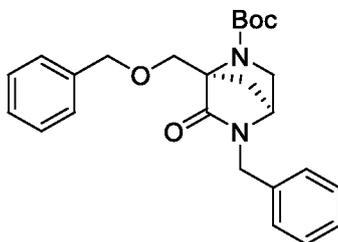
**Метилловый эфир 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-(4*S*)-4-(бензиламино)-2-((бензилокси)метил)пирролидин-2-карбоновой кислоты**



Метилловый эфир 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-(4*R*)-2-((бензилокси)метил)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-2-карбоновой кислоты (2,6 г, 5,87 ммоль) растворяли в бензилаmine (5 мл), перемешивали при 85°C в течение ночи и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2,32 г, 87%).

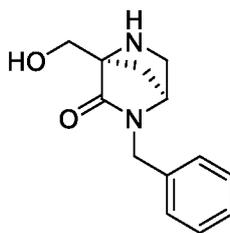
ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H-Boc]^+ = 355$ .

***трет*-Бутиловый эфир (1*R*,4*S*)-5-бензил-1-((бензилокси)метил)-6-оксо-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты**



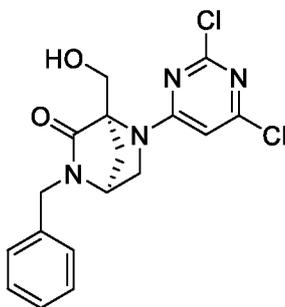
Метилловый эфир 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-(4*S*)-4-(бензиламино)-2-((бензилокси)метил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (519 мг, 114 ммоль) и гидроксид лития (54,8 мг, 2,28 ммоль) добавляли к воде (2 мл) и метанолу (10 мл) и смесь перемешивали при 30°C в течение 2 суток. Реакционный раствор концентрировали, к остатку последовательно добавляли HATU (865 мг, 2,28 ммоль), триэтиламин (460 мг, 4,56 ммоль) и N,N-диметилформамид (35 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор вливали в этилацетат, последовательно промывали водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 31%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H-Boc]^+ = 323$ .

**(1S,4R)-2-Бензил-4-(гидроксиметил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-3-он**

*трет*-Бутиловый эфир (1*R*,4*S*)-5-бензил-1-((бензилокси)метил)-6-оксо-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты (150 мг, 0,36 ммоль) и Pd/C (10%, 20 мг) добавляли к метанолу (10 мл) и подвергали гидрированию при 40°C при атмосферном давлении в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли раствор хлористого водорода в диоксане (4,0 М, 5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

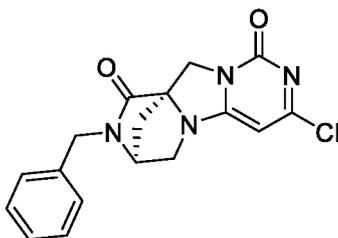
ЖХ-МС:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> = 233.

**(1S,4R)-2-Бензил-5-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-4-(гидроксиметил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-3-он**

(1*S*,4*R*)-2-Бензил-4-(гидроксиметил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-3-он (неочищенный) растворяли в ацетонитриле (10 мл), охлаждали до 0°C. Последовательно добавляли триэтиламин (71 мг, 0,71 ммоль) и 2,4,6-трихлорпиримидин (98 мг, 0,53 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали и подвергали разделению посредством препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 30%-ный выход за две стадии).

ЖХ-МС:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> = 379.

**(3S,11aR)-2-Бензил-7-хлор-3,4-дигидро-9H,11H-3,11a-метанопиразино[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1,9(2H)-дион**

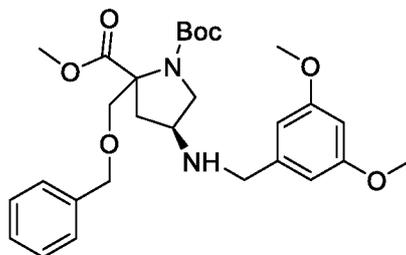


(1*S*,4*R*)-2-Бензил-5-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-4-(гидроксиметил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-3-он (40 мг, 0,11 ммоль) добавляли к дихлорметану (5 мл). После охлаждения до 0°C по каплям добавляли тионилхлорид (0,5 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа. Реакционный раствор концентрировали, добавляли карбонат калия (45,54 мг, 0,33 ммоль) и ацетонитрил (5 мл) и смесь кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу концентрировали и подвергали разделению посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 25/1) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 40%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 343$ .

#### Промежуточное соединение 76

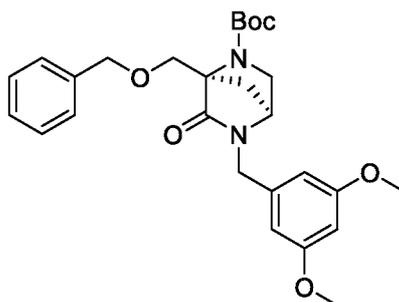
#### Метилвый эфир 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-(4*S*)-2-((бензилокси)метил)-4-((3,5-диметоксибензил)амино)пирролидин-2-карбоновой кислоты



Метилвый эфир 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-(4*R*)-2-((бензилокси)метил)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-2-карбоновой кислоты (100 г, 0,23 моль) добавляли к 2,4-диметоксибензиламину (200 мл) и перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционный раствор сразу очищали посредством колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (75,8 г, 64%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 515$ .

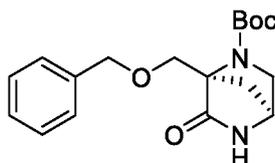
#### *трет*-Бутиловый эфир (1*R*,4*S*)-1-((бензилокси)метил)-5-(3,5-диметоксибензил)-6-оксо-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты



Метилловый эфир 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-(4*S*)-2-((бензилокси)метил)-4-((3,5-диметоксибензил)амино)пирролидин-2-карбоновой кислоты (75,8 г, 0,148 моль) и гидроксид натрия (17,76 г, 0,444 моль) добавляли к смешанному растворителю, состоящему из воды (28 мл) и метанола (280 мл), и перемешивали при 40°C в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали досуха, к остатку последовательно добавляли НАТУ (112,26 г, 0,296 моль), триэтиламин (59,8 г, 0,592 моль) и *N,N*-диметилформамид (90 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (23 г, 32%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H-Boc]^+ = 383$ .

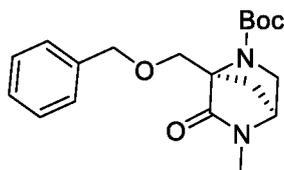
***трет*-Бутиловый эфир (1*R*,4*S*)-1-((бензилокси)метил)-6-оксо-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты**



*трет*-Бутиловый эфир (1*R*,4*S*)-1-((бензилокси)метил)-5-(3,5-диметоксибензил)-6-оксо-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты (21 г, 0,044 моль) и DDQ (2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон) (29,63 г, 0,13 моль) добавляли к дихлорметану (100 мл) и воде (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор вливали в воду и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (5,6 г, 38%).

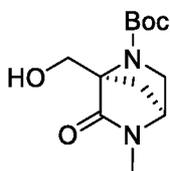
ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H-Boc]^+ = 233$ .

***трет*-Бутиловый эфир (1*R*,4*S*)-1-((бензилокси)метил)-5-метил-6-оксо-2,5-**

**диазабцикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты**

*трет*-Бутиловый эфир (1*R*,4*S*)-1-((бензилокси)метил)-6-оксо-2,5-диазабцикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты (1,8 г, 5,42 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (20 мл) и охлаждали до 0°C под аргонной защитой. К реакционному раствору при перемешивании добавляли гидрид натрия (325 мг, 8,12 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. К реакционному раствору по каплям добавляли йодметан (1,15 г, 8,12 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор вливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 15/1) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 43%).

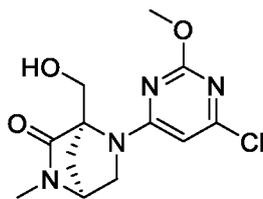
ЖХ-МС:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> = 247.

***трет*-Бутиловый эфир (1*R*,4*S*)-1-(гидроксиметил)-5-метил-6-оксо-2,5-диазабцикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты**

*трет*-Бутиловый эфир (1*R*,4*S*)-1-((бензилокси)метил)-5-метил-6-оксо-2,5-диазабцикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты (800 мг, 2,3 ммоль) и Pd/C (10%, 80 мг) добавляли к метанолу (8 мл) и реакционный раствор подвергали гидрированию при 60°C при атмосферном давлении в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (700 мг).

ЖХ-МС:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> = 257.

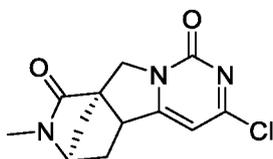
**(1*S*,4*R*)-5-(6-Хлор-2-метоксипиримидин-4-ил)-4-(гидроксиметил)-2-метил-2,5-диазабцикло[2.2.1]гептан-3-он**



*трет*-Бутиловый эфир (1*R*,4*S*)-1-(гидроксиметил)-5-метил-6-оксо-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты (700 мг, 2,7 ммоль) добавляли к трифторуксусной кислоте (5 мл) и дихлорметану (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали, к остатку последовательно добавляли 4,6-дихлор-2-метоксипиримидин (489,4 мг, 2,7 ммоль), твердый карбонат натрия (1,43 г, 13,5 ммоль) и ацетонитрил (15 мл), и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 суток. Реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали этилацетатом и органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (520 мг, 75%-ный выход за две стадии).

ЖХ-МС:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> = 299.

**(3*R*,10*aR*)-6-Хлор-2-метил-2,3,4,4а-тетрагидро-10Н-3,10а-метанопиридо[4',3':3,4]пирроло[1,2-с]пиримидин-1,8-дион**

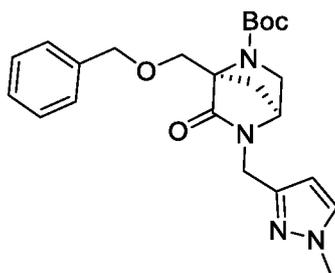


(1*S*,4*R*)-5-(6-Хлор-2-метоксипиримидин-4-ил)-4-(гидроксиметил)-2-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-3-он (420 мг, 1,4 ммоль) добавляли к дихлорметану (7 мл), в систему медленно, по каплям добавляли тионилхлорид (836 мг, 7,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали, остаток добавляли к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном и органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 59%).

ЖХ-МС:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> = 267.

**Промежуточное соединение 77**

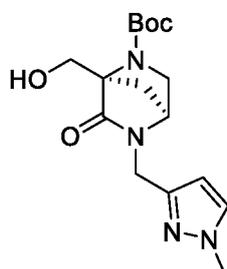
***трет*-Бутиловый эфир (1*R*,4*S*)-1-((бензилокси)метил)-5-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-оксо-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты**



*tert*-Бутиловый эфир (1*R*,4*S*)-1-((бензилокси)метил)-6-оксо-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты (1 г, 3 ммоль) и 3-(хлорметил)-1-метил-1*H*-пиразол (600 мг, 4,5 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (20 мл). К реакционному раствору при перемешивании добавляли гидрид натрия (200 мг, 4,5 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 3 суток. Реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 62%).

ЖХ-МС:  $m/z$  [M+H-Boc]<sup>+</sup> = 327.

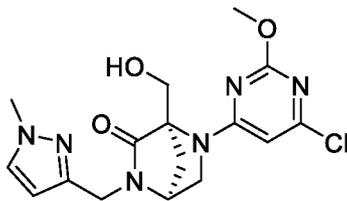
***tert*-Бутиловый эфир (1*R*,4*S*)-1-(гидроксиметил)-5-((1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)метил)-6-оксо-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты**



*tert*-Бутиловый эфир (1*R*,4*S*)-1-((бензилокси)метил)-5-((1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)метил)-6-оксо-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты (800 мг, 1,88 ммоль) и Pd/C (10%, 180 мг) добавляли к метанолу (15 мл), реакционный раствор подвергали гидрированию при 60°C при атмосферном давлении в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (600 мг).

ЖХ-МС:  $m/z$  [M+H-Boc]<sup>+</sup> = 237.

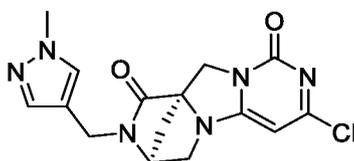
**(1*S*,4*R*)-5-(6-Хлор-2-метоксипиримидин-4-ил)-4-(гидроксиметил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)метил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-3-он**



*tert*-Бутиловый эфир (1*R*,4*S*)-1-(гидроксиметил)-5-((1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)метил)-6-оксо-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты (300 мг, 1,88 ммоль) добавляли к смеси соляная кислота/этилацетат (4,0 М, 6 мл) и этилацетату (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор концентрировали, к остатку последовательно добавляли 4,6-дихлор-2-метоксипиримидин (159,3 мг, 0,89 ммоль), твердый карбонат натрия (471,7 мг, 4,45 ммоль) и ацетонитрил (15 мл), и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 суток. Реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали этилацетатом и органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, выход за две стадии: 65%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 379$ .

**(3*R*,10*aR*)-6-Хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)-2,3,4,4*a*-тетрагидро-10*H*-3,10*a*-метанопиразино[4',3':3,4]пирроло[1,2-*c*]пиримидин-1,8-дион**

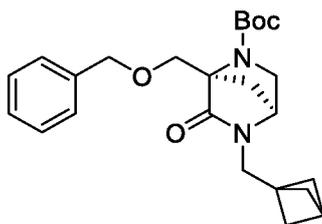


(1*S*,4*R*)-5-(6-Хлор-2-метоксипиримидин-4-ил)-4-(гидроксиметил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)метил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-3-он (220 мг, 1,4 ммоль) добавляли к дихлорметану (10 мл), в систему медленно, по каплям добавляли метансульфонилхлорид (99,65 мг, 0,87 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали, остаток добавляли к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном и органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 60%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 347$ .

**Промежуточное соединение 78**

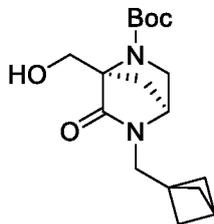
***tert*-Бутиловый эфир (1*R*,4*S*)-1-((бензилокси)метил)-5-(бицикло[1.1.1]пент-1-илметил)-6-оксо-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты**



*tert*-Бутиловый эфир (1*R*,4*S*)-1-((бензилокси)метил)-6-оксо-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты (1 г, 3 ммоль) и 1-(хлорметил)бицикло[1.1.1]пентан (1,05 г, 9,0 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (20 мл). При перемешивании к реакционному раствору добавляли гидрид натрия (600 мг, 15 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 3 суток в полностью заполненном сосуде. Реакционный раствор вливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (780 мг, 63%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H - Boc]^+ = 313$ .

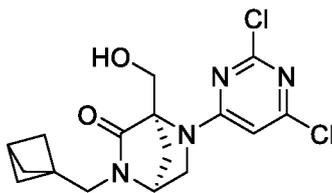
***tert*-Бутиловый эфир (1*R*,4*S*)-5-(бицикло[1.1.1]пент-1-илметил)-1-(гидроксиметил)-6-оксо-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты**



*tert*-Бутиловый эфир (1*R*,4*S*)-1-((бензилокси)метил)-5-(бицикло[1.1.1]пент-1-илметил)-6-оксо-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты (780 мг, 1,9 ммоль) и Pd/C (10%, 200 мг) добавляли к метанолу (20 мл) и реакционный раствор гидрировали (70°C, 0,5 МПа) в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (430 мг).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H-tBu]^+ = 267$ .

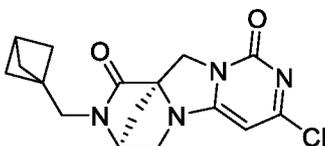
**(1*S*,4*R*)-2-(Бицикло[1.1.1]пент-1-илметил)-5-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-4-(гидроксиметил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-3-он**



*трет*-Бутиловый эфир (1*R*,4*S*)-5-(бицикло[1.1.1]пент-1-илметил)-1-(гидроксиметил)-6-оксо-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты (480 мг, 1,88 ммоль) добавляли к смеси соляная кислота/диоксан (4,0 М, 5 мл) и дихлорметану (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор концентрировали, к остатку последовательно добавляли 2,4,6-трихлорпиримидин (372,2 мг, 1,44 ммоль), твердый карбонат натрия (458 мг, 4,32 ммоль) и ацетонитрил (15 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали, фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (175 мг, выход за две стадии: 33%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 369$ .

**(3*S*,11*aR*)-2-(Бицикло[1.1.1]пент-1-илметил)-7-хлор-3,4-дигидро-9*H*,11*H*-3,11*a*-метанопиразино[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1,9(2*H*)-дион**

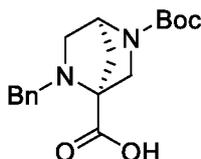


(1*S*,4*R*)-2-(Бицикло[1.1.1]пентил-1-илметил)-5-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-4-(гидроксиметил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-3-он (50 мг, 1,4 ммоль) добавляли к дихлорметану (6 мл), по каплям при перемешивании добавляли тионилхлорид (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор концентрировали, к остатку последовательно добавляли карбонат натрия (43,2 мг, 0,41 ммоль) и ацетонитрил (10 мл) и смесь кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (42 мг, 93%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 333$ .

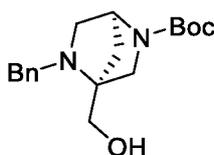
**Промежуточное соединение 79**

**(1*S*,4*S*)-2-Бензил-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-**

**1-карбоновая кислота**

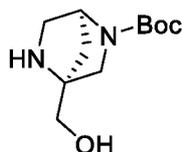
*tert*-Бутиловый эфир (1*S*,4*S*)-5-бензил-4-циано-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты (6,3 г, 20 ммоль, *Synthesis*, **2015**, 1123-1130), водный раствор гидроксида натрия (1,0 М, 50 мл) и твердый гидроксид натрия (8,3 г, 207 ммоль) добавляли к метанолу (150 мл) и перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали для удаления метанола и водной соляной кислотой (1,0 М) устанавливали рН остатка 3,8-4,4, экстрагировали дихлорметаном и органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5,4 г, 81%).

ЖХ-МС:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> = 333.

***tert*-Бутиловый эфир (1*S*,4*S*)-5-бензил-4-(гидроксиметил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты**

(1*S*,4*S*)-2-Бензил-5-(*tert*-бутоксикарбонил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновую кислоту (3,0 г, 9 ммоль) и раствор боран-диметилсульфидного комплекса в тетрагидрофуране (2,0 М, 9 мл, 18 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (30 мл) и перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционный раствор гасили метанолом, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 70%).

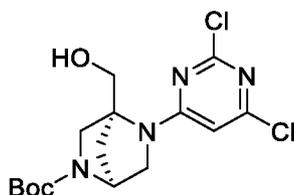
ЖХ-МС:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> = 319.

***tert*-Бутиловый эфир (1*S*,4*S*)-4-(гидроксиметил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты**

*tert*-Бутиловый эфир (1*S*,4*S*)-5-бензил-4-(гидроксиметил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты (1,7 г, 5,3 ммоль) и Pd/C (10%, 100 мг) добавляли к метанолу (17 мл) и гидрировали при комнатной температуре при атмосферном давлении в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали через целит

и фильтрат концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (1,4 г, 115%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

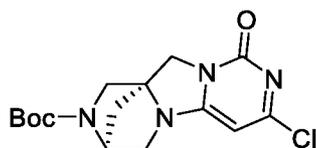
**трет-Бутиловый эфир (1*S*,4*S*)-5-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-4-(гидроксиметил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты**



*трет*-Бутиловый эфир (1*S*,4*S*)-4-(гидроксиметил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты (1,4 г, 6,1 ммоль), твердый карбонат натрия (1,3 г, 12 ммоль) и 2,4,6-трихлорпиримидин (1,5 г, 8,0 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (14 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали, фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 56%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 374$ .

**трет-Бутиловый эфир (3*S*,11*aR*)-7-хлор-9-оксо-3,4-дигидро-9*H*,11*H*-3,11*a*-метанопиразино[1',2':3,4]имидазо[1,2-*c*]пиримидин-2(1*H*)-карбоновой (1*H*)-карбоновой кислоты**

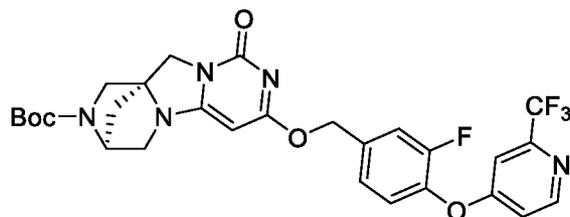


*трет*-Бутиловый эфир (1*S*,4*S*)-5-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-4-(гидроксиметил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты (1,3 г, 3,5 ммоль) и триэтиламин (700 мг, 7,0 ммоль) добавляли к дихлорметану (13 мл), охлаждали до 0°C, затем добавляли метансульфоновый ангидрид (900 мг, 5,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали, остаток и твердый карбонат калия (970 мг, 7,0 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (13 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали дихлорметаном и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 97%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 339$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 5.59 (br. s, 1H), 4.45 (d,  $J = 12,7$  Гц, 1H), 3.99 (br. s, 1H), 3.65-3.54 (m, 3H), 3.32 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.86 (d,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 1.49 (br. s, 9H).

**трет-Бутиловый эфир (3S,11aR)-7-(((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-9-оксо-3,4-дигидро-9H,11H-3,11a-метанопиразино[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-2(1H)-карбоновой кислоты**



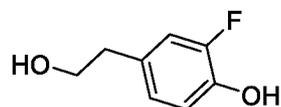
трет-Бутиловый эфир (3S,11aR)-7-хлор-9-оксо-3,4-дигидро-9H,11H-3,11a-метанопиразино[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-2(1H)-карбоновой кислоты (1,1 г, 3,4 ммоль), (3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)фенил)метанол (1,2 г, 4,4 ммоль) и твердый карбонат цезия (3,3 г, 10 ммоль) добавляли к толуолу (11 мл) и перемешивали при  $120^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 65%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 590$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.58 (d,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 7.33 (d,  $J = 11,2$  Гц, 1H), 7.27-7.16 (m, 3H), 6.96 (d,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 5.44 (d,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 5.15-5.06 (m, 1H), 4.43 (d,  $J = 12,7$  Гц, 1H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.66-3.47 (m, 4H), 3.23 (d,  $J = 9,8$  Гц, 1H), 1.96 (d,  $J = 10,3$  Гц, 1H), 1.71 (d,  $J = 9,8$  Гц, 1H), 1.49 (br. s, 9H).

**Промежуточное соединение 80**

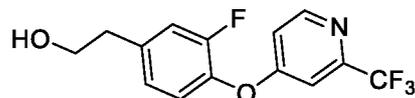
**2-Фтор-4-(2-гидроксиэтил)фенол**



2-(3-Фтор-4-гидроксифенил)уксусную кислоту (2 г, 11,6 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (10 мл), при перемешивании добавляли боран-диметилсульфидный комплекс (3,5 мл, 34,8 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, реакционный раствор концентрировали и разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом и органическую фазу концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (2,2 г, 120%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 157$ .

**2-(3-Фтор-4-(((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)фенил)этан-1-ол**

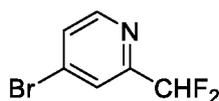


2-Фтор-4-(2-гидроксиэтил)фенол (2,1 г, 13,29 ммоль), 4-хлор-2-(трифторметил)пиридин (2,35 г, 13,29 ммоль) и карбонат калия (3,67 г, 26,58 ммоль) добавляли к N,N-диметилформамиду (20 мл) и перемешивали при 120°C в течение 3 часов. Реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу концентрировали и подвергали разделению посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,63 г, 40.6%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 302$ .

**Промежуточное соединение 81**

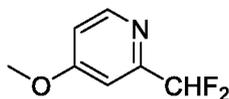
**4-Бром-2-(дифторметил)пиридин**



4-Бромпиридилальдегид (10 г, 53,76 ммоль) добавляли к дихлорметану (100 мл) и температуру понижали до 0°C. К реакционному раствору по каплям при перемешивании добавляли трифторид диэтиламиносеры (17,3 г, 107,52 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор медленно по каплям добавляли в воду, экстрагировали дихлорметаном и органическую фазу концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения, которое непосредственно использовали в последующей реакции.

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 208$ .

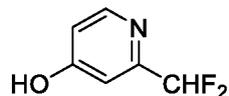
**2-(Дифторметил)-4-метоксипиридин**



4-Бром-2-(дифторметил)пиридин (11,18 г, 53,76 ммоль), метоксид натрия (5,81 г, 107,52 ммоль) добавляли к метанолу (100 мл) и перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, вливали в воду (300 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения, которое непосредственно использовали в последующей реакции.

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 160$ .

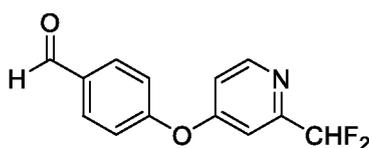
**2-(Дифторметил)пиридин-4-ол**



2-(Дифторметил)-4-метоксипиридин (9,54 г, 59,95 ммоль) добавляли к бромистоводородной кислоте (40%-ный водный раствор, 58 мл) и перемешивали при 90°C в течение 2 суток. Реакционный раствор концентрировали, остаток разбавляли водой, при перемешивании добавляли твердый бикарбонат натрия до прекращения образования в системе пузырьков; после экстракции этилацетатом органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат=10/1~1/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, 26%-ный суммарный выход за три стадии).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 146$ .

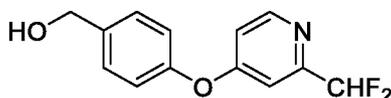
**4-((2-(Дифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензальдегид**



4-Фторбензальдегид (200 мг, 1,6 ммоль), 2-(дифторметил)пиридин-4-ол (289 мг, 1,8 ммоль) и твердый карбонат калия (441 мг, 3,2 ммоль) добавляли к N,N-диметилформамиду (5 мл), перемешивали при 100°C в течение ночи и подвергали разделению посредством препаративной тонкослойной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 45%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 250$ .

**4-((2-(Дифторметил)пиридин-4-ил)окси)фенил)метанол**



4-((2-(Дифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензальдегид (180 мг, 0,7 ммоль) добавляли к абсолютному этанолу (5 мл), при перемешивании добавляли борогидрид натрия (41 мг, 1 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали дихлорметаном и органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 62%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 252$ .

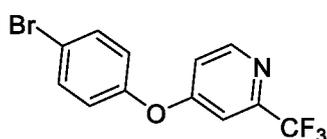
Ссылаясь на таблицу ниже, следующие промежуточные соединения получали,

руководствуясь способом получения Промежуточного соединения **81**, за исключением того, что исходные вещества, описанные в столбце “Исходные вещества”, использовали вместо соответствующих исходных веществ.

Промежуточное соединение №	Название промежуточного соединения	Структурная формула	Спектр: $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц) или ЖХ-МС ( $m/z$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ )	Исходные вещества
82	(4-((2-(дифторметил)-пиридин-4-ил)окси)-3,5-дифторфенил)метанол		$\text{CDCl}_3$ : 88.51 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 6.95 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 6.75-6.45 (m, 1H), 4.74 (s, 2H)	3,4,5-трифторбензальдегид; 4-бромпиридилальдегид
83	(4-((2-(дифторметил)-пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)метанол		270	3,4-дифторбензальдегид; 4-бромпиридилальдегид

### Промежуточное соединение 84

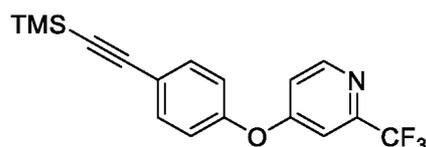
#### 4-(4-Бромфенокси)-2-(трифторметил)пиридин



4-Бромфенол (9,4 г, 54,53 ммоль), 4-хлор-2-(трифторметил)пиридин (9 г, 49,58 ммоль) и карбонат калия (13,7 г, 99,16 ммоль) добавляли к N,N-диметилацетамиду (100 мл), перемешивали при 120°C в течение 2 часов, реакционный раствор вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (4,3 г, 25%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 318$ .

#### 2-(Трифторметил)-4-(4-((триметилсилил)этинил)фенокси)пиридин

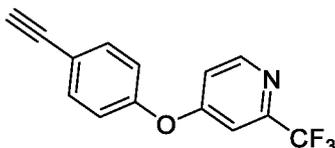


4-(4-Бромфенокси)-2-(трифторметил)пиридин (4,3 г, 13,52 ммоль), этинилтриметилсилан (3,32 г, 33,8 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (1,56 г, 1,352 ммоль) и йодид меди (I) (275 мг, 1,352 ммоль) добавляли к смешанному

растворителю, состоящему из диизопропилэтиламина (15 мл) и толуола (30 мл). Реакционный раствор фильтровали, фильтрат вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 100/1~20/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 33%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 336$ .

**4-(4-Этинилфенокси)-2-(трифтометил)пиридин**

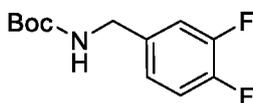


2-(Трифтометил)-4-(4-((триметилсилил)этинил)фенокси)пиридин (1 г, 2,98 ммоль) и карбонат калия (822,9 мг, 5,96 ммоль) добавляли в метанол (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор гасили водой, экстрагировали этилацетатом и органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (750 мг, 96%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 264$ .

**Промежуточное соединение 85**

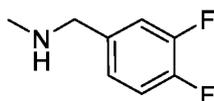
**трет-Бутиловый эфир (3,4-дифторбензил)карбаминовой кислоты**



(3,4-Дифторфенил)метанамин (1,0 г, 6,99 ммоль), ди-трет-бутил-дикарбонат (2,3 г, 10,5 ммоль) и триэтиламин (1,4 г, 14,0 ммоль) добавляли к дихлорметану (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 94%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H-Boc]^+ = 144$ .

**1-(3,4-Дифторфенил)-N-метил-метиламин**



трет-Бутиловый эфир (3,4-дифторбензил)карбаминовой кислоты (300 мг, 1,2 ммоль) и алюмотетрагидрид лития (47 мг, 1,2 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (3 мл), температуру повышали до температуры образования флегмы и перемешивали в течение 1 часа. Реакционный раствор гасили декагидратом сульфата натрия,

фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 88%).

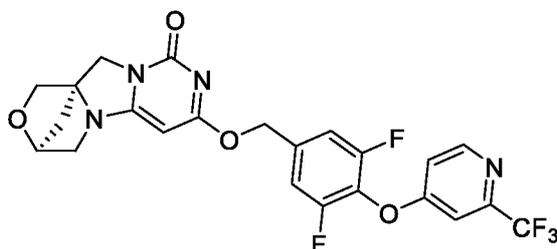
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ 7.63 (t,  $J = 9,5$  Гц, 1H), 7.56-7.45 (m, 1H), 7.37 (br. s, 1H), 4.15 (br. s, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.52 (s, 3H).

### Примеры

#### Пример 1

##### Способ А

**(3*S*,11*aR*)-7-((3,5-Дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-3,5-дифторбензил)окси)-3,4-дигидро-1*H*,9*H*,11*H*-3,11*a*-метаноимидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он**



(3,5-Дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)фенил)метанол (51 мг, 0,167 ммоль) растворяли в сухом тетрагидрофуране (4 мл), при комнатной температуре добавляли гексаметилдисилазид лития (0,167 мл, 1,0 М раствор в тетрагидрофуране, 0,167 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 минут. Добавляли (3*S*,11*aR*)-7-хлор-3,4-дигидро-1*H*,9*H*,11*H*-3,11*a*-метаноимидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он (20 мг, 0,083 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов, добавляли метанол для гашения реакции и подвергали разделению посредством препаративной тонкослойной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (10,7 мг, 25%).

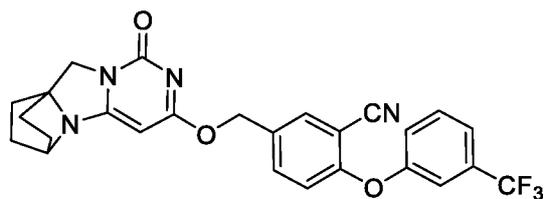
ЖХ-МС:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 509$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ 8.68 (d,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.45 (d,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 7.30 (br. s, 1H), 5.34 (br. s, 2H), 5.31 (br. s, 1H), 4.68 (br. s, 1H), 4.29 (d,  $J = 11,7$  Гц, 1H), 3.99-3.76 (m, 3H), 3.32-3.22 (m, 2H), 1.90 (d,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 1.79 (d,  $J = 9,8$  Гц, 1H).

#### Пример 2

##### Способ В

**5-(((1-Оксо-7,8-дигидро-1*H*,6*H*,9*H*-6,8*a*-этанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-3-ил)окси)метил)-2-(3-(трифторметил)фенокси)бензонитрил**



5-(Гидроксиметил)-2-(3-(трифторметил)фенокси)бензонитрил (233 мг, 0,80 ммоль) растворяли в ацетонитриле (12 мл), охлаждали до 0°C, добавляли гидрид натрия (42 мг, 1,06 ммоль, 60%) и 3-хлор-7,8-дигидро-1H,6H,9H-6,8a-этанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он (125 мг, 0,53 ммоль) и перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Органическую фазу концентрировали и подвергали разделению посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 25/1) с получением указанного в заголовке соединения (128 мг, 49%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 495$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.98 (s, 1H), 7.79-7.40 (m, 5H), 7.10 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.27 (br. s, 1H), 3.88 (s, 2H), 1.92 (d,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 1.81-1.55 (m, 6H).

Перечисленные в приведенной ниже таблице Примеры 4-168 получали посредством стадий, аналогичных описанным в Примерах 1 и 2, начиная с соответствующих промежуточных соединений:

При- мер #	Название	Структура	Исполь- зованный способ	$m/z$	$^1H$ ЯМР (400 МГц)
4	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)-3,5-дифторбензил)окси)-3,4-дигидро-1H,9H,11H-3,11 <i>a</i> -метано-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		В	542	CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 7.42 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7.30 (br. s, 1H), 7.09 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7.02 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5.50-5.29 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.75 (br. s, 1H), 4.47 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 4.09-3.86 (m, 3H), 3.59 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 3.25 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 2.05 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 1.75 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H)

5	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((3,5-дифтор-4-((2-(трифторметокси)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метано-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	525	CDCl <sub>3</sub> : δ8.21 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.12 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2 <i>H</i> ), 6.82 (d, <i>J</i> = 4,4 Гц, 1 <i>H</i> ), 6.50 (s, 1 <i>H</i> ), 5.34-5.51 (m, 2 <i>H</i> ), 5.12 (s, 1 <i>H</i> ), 4.75 (br. s, 1 <i>H</i> ), 4.48 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1 <i>H</i> ), 4.08-3.89 (m, 3 <i>H</i> ), 3.59 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1 <i>H</i> ), 3.26 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 2.05 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 1.75 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1 <i>H</i> )
6	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((4-(2-хлорпиридин-4-ил)окси)-3,5-дифторбензил)окси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метано-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	475	CDCl <sub>3</sub> : δ8.28 (d, <i>J</i> = 4,4 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.12 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2 <i>H</i> ), 6.85 (br. s, 2 <i>H</i> ), 5.42 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2 <i>H</i> ), 5.13 (br. s, 1 <i>H</i> ), 4.75 (br. s, 1 <i>H</i> ), 4.47 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1 <i>H</i> ), 4.09-3.89 (m, 3 <i>H</i> ), 3.59 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1 <i>H</i> ), 3.26 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 2.05 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1 <i>H</i> ), 1.75 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1 <i>H</i> )
7	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)окси)бензил)окси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метано-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	510	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ9.28-8.70 (m, 2 <i>H</i> ), 7.44 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 2 <i>H</i> ), 5.32 (d, <i>J</i> = 10,8 Гц, 3 <i>H</i> ), 4.72-4.60 (m, 1 <i>H</i> ), 4.29 (d, <i>J</i> = 11,7 Гц, 1 <i>H</i> ), 4.03-3.73 (m, 3 <i>H</i> ), 3.57 (br. s, 1 <i>H</i> ), 3.22-3.09 (m, 1 <i>H</i> ), 1.90 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 <i>H</i> ), 1.79 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1 <i>H</i> )
8	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((3,5-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)бензил)окси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метано-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	509	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ8.76 (s, 2 <i>H</i> ), 7.92 (br. s, 1 <i>H</i> ), 7.41 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2 <i>H</i> ), 5.38-5.24 (m, 3 <i>H</i> ), 4.68 (br. s., 1 <i>H</i> ), 4.28 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1 <i>H</i> ), 3.97-3.80 (m, 3 <i>H</i> ), 3.39 (br. s., 1 <i>H</i> ), 3.27-3.19 (m, 1 <i>H</i> ), 1.94-1.76 (m, 2 <i>H</i> )
9	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-(((3,5-дифтор-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)бензил)окси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метано-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	509	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ8.66 (br. s, 1 <i>H</i> ), 7.89 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.61 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.42 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 2 <i>H</i> ), 5.37-5.25 (m, 3 <i>H</i> ), 4.67 (br. s, 1 <i>H</i> ), 4.27 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1 <i>H</i> ), 3.96-3.77 (m, 3 <i>H</i> ), 3.36 (br. s, 1 <i>H</i> ), 3.25 (br. s, 1 <i>H</i> ), 1.89 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1 <i>H</i> ), 1.77 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1 <i>H</i> )

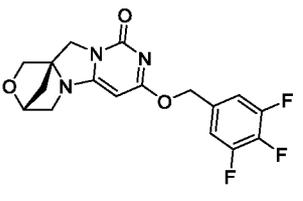
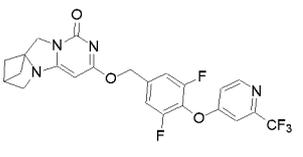
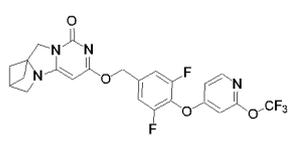
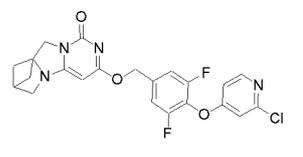
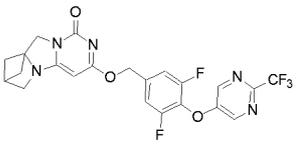
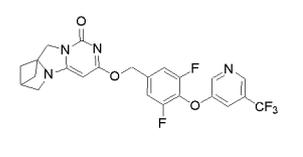
10	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((3,5-дифтор-4-((2-метил-пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метанопримидазо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	455	CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 88.37 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7.09 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 6.73-6.62 (m, 2H), 5.48-5.36 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.47 (d, $J = 12,7$ Гц, 1H), 4.05-3.90 (m, 3H), 3.59 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 3.25 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.05 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1.75 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H)
11	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((3,5-дифтор-4-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)окси)бензил)окси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метанопримидазо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	444	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : $\delta$ 7.60 (s, 1H), 7.35-7.21 (m, 3H), 5.27 (br. s, 3H), 4.68 (br. s, 1H), 4.27 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3.98-3.79 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.39 (br. s, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 1.92-1.75 (m, 2H)
12	3-(2-фтор-4-((((3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-9-оксо-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метанопримидазо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-7-ил)окси)метил)фенокси)-5-(трифторметил)-бензонитрил		B	515	CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 7.61 (br. s, 1H), 7.45 (br. s, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5.44 (br. s, 2H), 5.12 (br. s, 1H), 4.74 (br. s, 1H), 4.47 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 4.01-3.93 (m, 3H), 3.58 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 3.24 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 2.04 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 1.75-1.73 (m, 1H)
13	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метанопримидазо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	491	CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 88.58 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7.33 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 7.28 (br. s, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.96 (dd, $J = 2,0, 5,4$ Гц, 1H), 5.52-5.39 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.48 (d, $J = 12,7$ Гц, 1H), 4.05-3.91 (m, 3H), 3.59 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 3.24 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 2.05 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 1.74 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H)
14	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((4-(4-хлор-3-фторбензил)окси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метанопримидазо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	524	CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 7.42 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7.28 (d, $J = 12,7$ Гц, 2H), 7.20 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7.13-6.99 (m, 2H), 5.48-5.34 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.74 (br. s, 1H), 4.46 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 4.06-3.90 (m, 3H), 3.57 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 3.23 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 2.04 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1.73 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H)

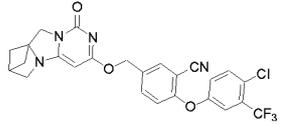
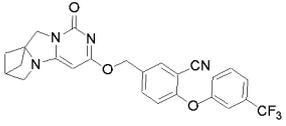
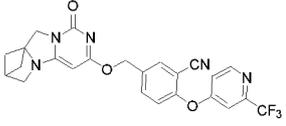
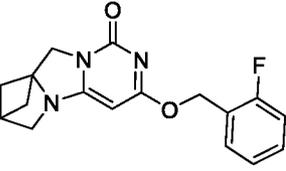
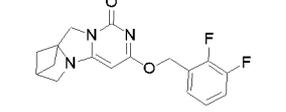
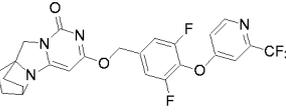
15	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	473	CDCl <sub>3</sub> : 88.56 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.52 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2 <i>H</i> ), 7.24 (br. s., 1 <i>H</i> ), 7.17-6.92 (m, 3 <i>H</i> ), 5.44 (br. s., 2 <i>H</i> ), 5.10 (s, 1 <i>H</i> ), 4.74 (br. s., 1 <i>H</i> ), 4.47 (d, <i>J</i> = 12,7 Гц, 1 <i>H</i> ), 4.07-3.86 (m, 3 <i>H</i> ), 3.57 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1 <i>H</i> ), 3.23 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1 <i>H</i> ), 2.04 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 1.73 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1 <i>H</i> )
16	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((4-(4-хлор-3-(трифторметил)феноксид)бензил)окси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	506	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 87.76-7.66 (m, 1 <i>H</i> ), 7.46 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3 <i>H</i> ), 7.28 (br. s., 1 <i>H</i> ), 7.14 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2 <i>H</i> ), 5.35-5.20 (m, 3 <i>H</i> ), 4.67 (br. s., 1 <i>H</i> ), 4.28 (d, <i>J</i> = 11,7 Гц, 1 <i>H</i> ), 3.97-3.77 (m, 3 <i>H</i> ), 3.45-3.37 (m, 1 <i>H</i> ), 3.28 (br. s., 1 <i>H</i> ), 1.88 (br. s., 1 <i>H</i> ), 1.78 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1 <i>H</i> )
17	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((6-(4-фтор-3-(трифторметил)феноксид)пиридин-3-ил)метокси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	491	CDCl <sub>3</sub> : 88.18 (br. s., 1 <i>H</i> ), 7.83 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.45-7.29 (m, 1 <i>H</i> ), 7.26-7.12 (m, 1 <i>H</i> ), 6.96 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 5.51-5.24 (m, 2 <i>H</i> ), 5.04 (s, 1 <i>H</i> ), 4.78-4.77 (m, 1 <i>H</i> ), 4.73 (br. s., 1 <i>H</i> ), 4.45 (d, <i>J</i> = 12,7 Гц, 1 <i>H</i> ), 4.09-3.82 (m, 3 <i>H</i> ), 3.56 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1 <i>H</i> ), 3.21 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1 <i>H</i> ), 2.03 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 <i>H</i> ), 1.72 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1 <i>H</i> )
18	5-(((3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-9-оксо-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[5,1-с][1,4]оксазин-7-ил)окси)метил-2-(4-хлор-3-(трифторметил)феноксид)бензонитрил		A	531	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 87.97 (s, 1 <i>H</i> ), 7.80 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.72 (br. s., 2 <i>H</i> ), 7.50 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.16 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 <i>H</i> ), 5.29 (s, 2 <i>H</i> ), 5.26 (s, 1 <i>H</i> ), 4.67 (br. s., 1 <i>H</i> ), 4.27 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1 <i>H</i> ), 3.91 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1 <i>H</i> ), 3.88-3.74 (m, 2 <i>H</i> ), 3.30-3.19 (m, 2 <i>H</i> ), 1.89 (d, <i>J</i> = 10,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 1.78 (d, <i>J</i> = 10,3 Гц, 1 <i>H</i> )
19	5-(((3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-9-оксо-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[5,1-с][1,4]оксазин-7-ил)окси)метил-2-(3-(трифторметил)феноксид)бензонитрил		B	497	CDCl <sub>3</sub> : 87.74 (br. s., 1 <i>H</i> ), 7.64-7.44 (m, 3 <i>H</i> ), 7.34 (br. s., 1 <i>H</i> ), 7.27 (br. s., 1 <i>H</i> ), 6.90 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 5.52-5.31 (m, 2 <i>H</i> ), 5.09 (s, 1 <i>H</i> ), 4.75 (br. s., 1 <i>H</i> ), 4.46 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1 <i>H</i> ), 4.11-3.86 (m, 3 <i>H</i> ), 3.58 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1 <i>H</i> ), 3.24 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1 <i>H</i> ), 2.04 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1 <i>H</i> )

					1H), 1.75 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H)
20	2-(4-хлор-3-фторфенокси)-5-((((3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-9-оксо-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метано-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-7-ил)окси)метил)бензонитрил		В	481	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : $\delta$ 7.96 (br. s., 1H), 7.76-7.62 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 7.15 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7.05 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5.35-5.20 (m, 3H), 4.67 (br. s., 1H), 4.27 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3.96-3.79 (m, 3H), 3.40 (br. s., 1H), 3.28 (br. s., 1H), 1.89 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1.78 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H)
21	5-((((3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-9-оксо-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метано-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-7-ил)окси)метил)-2-(4-(трифторметил)фенокси)бензонитрил		В	497	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : $\delta$ 7.99 (br. s., 1H), 7.89-7.70 (m, 3H), 7.31 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7.23 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5.40-5.19 (m, 3H), 4.68 (br. s., 1H), 4.28 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3.97-3.77 (m, 3H), 3.48-3.36 (m, 1H), 3.26 (br. s., 1H), 1.89 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 1.78 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H)
22	5-(((3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-9-оксо-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метано-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-7-ил)окси)метил)-2-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензонитрил		В	498	CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 8.66 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7.81 (br. s., 1H), 7.72 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7.30 (br. s., 1H), 7.18 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7.05 (d, $J = 3,4$ Гц, 1H), 5.47 (d, $J = 11,2$ Гц, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.76 (br. s., 1H), 4.48 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3.89-4.07 (m, 3H), 3.60 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 3.26 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 2.06 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1.76 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H)
23	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-(4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)фенэтокси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метано-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		А	520	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : $\delta$ 7.68 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7.40 (br. s., 1H), 7.39-7.27 (m, 2H), 7.24 (br. s., 1H), 7.06 (br. s., 2H), 5.14 (br. s., 1H), 4.65 (br. s., 1H), 4.39 (br. s., 2H), 4.26 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 3.84 (d, $J = 15,7$ Гц, 3H), 3.25 (br. s., 2H), 2.97 (br. s., 2H), 1.87 (br. s., 1H), 1.80-1.65 (m, 1H)
24	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((3,4,5-трифторбензил)окси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метано-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		А	366	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : $\delta$ 7.37 (br. s., 2H), 5.28 (br. s., 1H), 5.25 (br. s., 2H), 4.67 (br. s., 1H), 4.27 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3.98-3.73 (m, 3H), 3.29-3.15 (m, 2H), 1.88 (br. s., 1H), 1.79

					(br. s., 1H)
25	(3 <i>R</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((3,4-трифторбензил)окси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[5,1- <i>c</i> ][1,4]оксазин-9-он		A	348	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : $\delta$ 7.58-7.35 (m, 2H), 7.27 (br. s., 1H), 5.25 (br. s., 3H), 4.67 (br. s., 1H), 4.27 (d, $J$ = 12,2 Гц, 1H), 4.00-3.71 (m, 3H), 3.33-3.12 (m, 2H), 1.89 (d, $J$ = 9,8 Гц, 1H), 1.78 (d, $J$ = 10,3 Гц, 1H)
26	(3 <i>R</i> ,11 <i>aS</i> )-7-((3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[5,1- <i>c</i> ][1,4]оксазин-9-он		A	509	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : $\delta$ 8.68 (d, $J$ = 5,4 Гц, 1H), 7.67 (br. s., 1H), 7.45 (d, $J$ = 9,3 Гц, 2H), 7.31 (d, $J$ = 2,9 Гц, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.68 (br. s., 1H), 4.29 (d, $J$ = 12,2 Гц, 1H), 4.06-3.77 (m, 3H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.27 (br. s., 1H), 1.93-1.72 (m, 2H)
27	(3 <i>R</i> ,11 <i>aS</i> )-7-((4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)-3,5-дифторбензил)окси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[5,1- <i>c</i> ][1,4]оксазин-9-он		B	542	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : $\delta$ 7.70 (d, $J$ = 8,8 Гц, 1H), 7.52 (br. s., 1H), 7.40 (d, $J$ = 8,8 Гц, 2H), 7.28 (d, $J$ = 8,3 Гц, 1H), 5.38-5.26 (m, 3H), 4.68 (br. s., 1H), 4.28 (d, $J$ = 12,2 Гц, 1H), 3.98-3.75 (m, 3H), 3.41 (br. s., 1H), 3.27 (br. s., 1H), 1.90 (d, $J$ = 9,3 Гц, 1H), 1.79 (d, $J$ = 9,8 Гц, 1H)
28	(3 <i>R</i> ,11 <i>aS</i> )-7-((4-(2-хлорпиридин-4-ил)окси)-3,5-дифторбензил)окси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[5,1- <i>c</i> ][1,4]оксазин-9-он		B	475	CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 8.27 (br. s., 1H), 7.12 (d, $J$ = 7,8 Гц, 2H), 6.85 (br. s., 2H), 5.42 (d, $J$ = 6,4 Гц, 2H), 5.12 (br. s., 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.47 (d, $J$ = 11,2 Гц, 1H), 4.02-3.90 (m, 3H), 3.59 (d, $J$ = 9,3 Гц, 1H), 3.25 (d, $J$ = 9,3 Гц, 1H), 2.05 (d, $J$ = 9,3 Гц, 1H), 1.75 (d, $J$ = 9,3 Гц, 1H)
29	(3 <i>R</i> ,11 <i>aS</i> )-7-((3,5-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)бензил)окси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[5,1- <i>c</i> ][1,4]оксазин-9-он		B	509	CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 8.78-8.44 (m, 2H), 7.42 (br. s., 1H), 7.13 (d, $J$ = 8,3 Гц, 2H), 5.52-5.35 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.47 (d, $J$ = 12,2 Гц, 1H), 4.08-3.90 (m, 3H), 3.59 (d, $J$ = 9,8 Гц, 1H), 3.25 (d, $J$ = 9,8 Гц, 1H), 2.05 (d, $J$ = 9,8 Гц, 1H), 1.75 (d, $J$ = 10,3 Гц, 1H)
30	(3 <i>R</i> ,11 <i>aS</i> )-7-((3,5-дифтор-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-		B	509	CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 8.49 (br. s., 1H), 7.64 (d, $J$ = 8,8 Гц, 1H), 7.30 (d, $J$ = 8,3 Гц, 1H), 7.12 (d, $J$ = 8,3 Гц, 2H), 5.50-

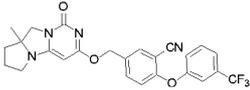
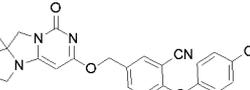
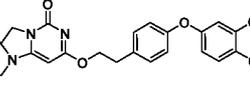
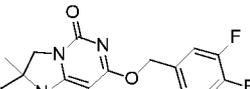
	ил)окси)бензил)окси)-3,4-дигидро-1H,9H,11H-3,11a-метано-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он				5.33 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.47 (d, $J = 12,7$ Гц, 1H), 4.07-3.89 (m, 3H), 3.59 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 3.25 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 2.05 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 1.75 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H)
31	3-(2-фтор-4-((((((3R,11aS)-9-оксо-3,4-дигидро-1H,9H,11H-3,11a-метано-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-7-ил)окси)метил)фенокси)-5-(трифторметил)-бензонитрил		В	515	DMSO- $d_6$ : $\delta$ 8.11 (br. s., 1H), 7.86 (br. s., 1H), 7.72 (br. s., 1H), 7.50 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 5.39-5.17 (m, 3H), 4.68 (br. s., 1H), 4.28 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 4.04-3.71 (m, 3H), 3.37 (br. s., 1H), 3.29 (br. s., 1H), 1.90 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1.78 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H)
32	(3R,11aS)-7-((6-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)пиридин-3-ил)метокси)-3,4-дигидро-1H,9H,11H-3,11a-метано-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		В	491	DMSO- $d_6$ : $\delta$ 8.20 (br. s., 1H), 7.95 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7.66-7.53 (m, 3H), 7.14 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5.29-5.18 (m, 3H), 4.66 (br. s., 1H), 4.27 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3.94-3.79 (m, 3H), 3.39 (br. s., 1H), 3.27 (br. s., 1H), 1.91-1.75 (m, 2H)
33	5-((((((3R,11aS)-9-оксо-3,4-дигидро-1H,9H,11H-3,11a-метано-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-7-ил)окси)метил)-2-(3-(трифторметил)фенокси)бензонитрил		В	497	DMSO- $d_6$ : $\delta$ 7.97 (br. s., 1H), 7.77-7.67 (m, 2H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.56 (br. s., 1H), 7.46 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7.10 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5.45-5.15 (m, 3H), 4.67 (br. s., 1H), 4.28 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3.96-3.77 (m, 3H), 3.57-3.41 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 1.89 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 1.78 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H)
34	5-((((((3R,11aS)-9-оксо-3,4-дигидро-1H,9H,11H-3,11a-метано-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-7-ил)окси)метил)-2-(4-(трифторметил)фенокси)бензонитрил		В	497	CDCl $_3$ : $\delta$ 7.83-7.51 (m, 4H), 7.16 (br. s., 2H), 6.97 (br. s., 1H), 5.41 (d, $J = 13,2$ Гц, 2H), 5.09 (br. s., 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.47 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 4.12-3.89 (m, 3H), 3.58 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 3.25 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 2.05 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 1.75 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H)

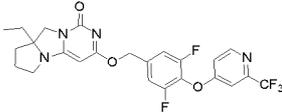
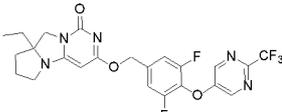
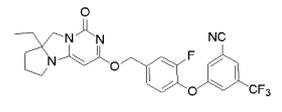
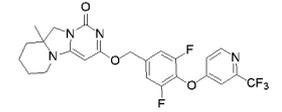
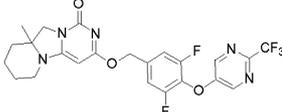
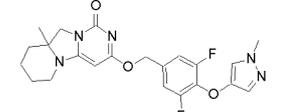
35	(3 <i>R</i> ,11 <i>aS</i> )-7-((3,4,5-трифторбензил)окси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[5,1- <i>c</i> ][1,4]оксазин-9-он		A	366	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 87.38 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2 <i>H</i> ), 5.28 (s, 1 <i>H</i> ), 5.25 (s, 2 <i>H</i> ), 4.67 (br. s., 1 <i>H</i> ), 4.27 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1 <i>H</i> ), 3.95-3.78 (m, 3 <i>H</i> ), 3.39-3.37 (m, 1 <i>H</i> ), 3.28-3.25 (m, 1 <i>H</i> ), 1.93-1.74 (m, 2 <i>H</i> )
36	3-((3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -метаноимидазо[1,2- <i>c</i> ]пиримидин-1-он		B	493	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.69 (br. s., 1 <i>H</i> ), 7.66 (br. s., 1 <i>H</i> ), 7.45 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 2 <i>H</i> ), 7.31 (br. s., 1 <i>H</i> ), 5.33 (br. s., 3 <i>H</i> ), 3.87 (br. s., 2 <i>H</i> ), 2.95 (br. s., 1 <i>H</i> ), 2.05 (br. s., 2 <i>H</i> ), 1.58 (br. s., 2 <i>H</i> ), 1.23 (br. s., 2 <i>H</i> )
37	3-((3,5-дифтор-4-((2-(трифторметокси)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -метаноимидазо[1,2- <i>c</i> ]пиримидин-1-он		B	509	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.27 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.38 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2 <i>H</i> ), 7.05 (d, <i>J</i> = 4,4 Гц, 1 <i>H</i> ), 6.93 (br. s., 1 <i>H</i> ), 5.30 (br. s., 3 <i>H</i> ), 3.84 (s, 2 <i>H</i> ), 3.30 (s, 2 <i>H</i> ), 2.91 (br. s., 1 <i>H</i> ), 2.02 (br. s., 2 <i>H</i> ), 1.55 (br. s., 2 <i>H</i> )
38	3-((4-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-3,5-дифторбензил)окси)-7,8-дигидро-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -метаноимидазо[1,2- <i>c</i> ]пиримидин-1-он		B	459	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.60-8.40 (m, 1 <i>H</i> ), 7.41 (br. s., 2 <i>H</i> ), 7.24 (br. s., 1 <i>H</i> ), 7.08 (br. s., 1 <i>H</i> ), 5.32 (br. s., 3 <i>H</i> ), 3.87 (br. s., 2 <i>H</i> ), 3.30 (br. s., 2 <i>H</i> ), 2.94 (br. s., 1 <i>H</i> ), 2.04 (br. s., 2 <i>H</i> ), 1.58 (br. s., 2 <i>H</i> )
39	3-((3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -метаноимидазо[1,2- <i>c</i> ]пиримидин-1-он		B	494	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.92 (s, 2 <i>H</i> ), 7.40 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 2 <i>H</i> ), 5.34-5.27 (m, 3 <i>H</i> ), 3.85 (s, 2 <i>H</i> ), 3.31 (br. s., 2 <i>H</i> ), 2.92 (br. s., 1 <i>H</i> ), 2.02 (br. s., 2 <i>H</i> ), 1.55 (br. s., 2 <i>H</i> )
40	3-((3,5-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -метаноимидазо[1,2- <i>c</i> ]пиримидин-1-он		B	493	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.72 (s, 1 <i>H</i> ), 8.77 (s, 1 <i>H</i> ), 7.90 (br. s., 1 <i>H</i> ), 7.39 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2 <i>H</i> ), 5.30 (br. s., 3 <i>H</i> ), 3.85 (br. s., 2 <i>H</i> ), 3.15 (br. s., 2 <i>H</i> ), 2.93 (br. s., 1 <i>H</i> ), 2.02 (br. s., 2 <i>H</i> ), 1.56 (br. s., 2 <i>H</i> )

41	2-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)-5-((((1-оксо-7,8-дигидро-1Н,6Н,9Н-7,8а-метано-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-3-ил)окси)метил)бензонитрил		В	515	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ7.95 (br. s., 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 5.26 (br. s., 3H), 3.84 (s, 2H), 3.29 (br. s., 2H), 2.92 (br. s., 1H), 2.02 (br. s., 2H), 1.55 (br. s., 2H)
42	5-((((1-оксо-7,8-дигидро-1Н,6Н,9Н-7,8а-метано-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-3-ил)окси)метил)-2-(3-(трифторметил)фенокси)бензонитрил		В	481	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ7.95 (s, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 5.27 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.92 (br. s., 1H), 2.01 (br. s., 2H), 1.55 (d, <i>J</i> = 3,4 Гц, 2H)
43	5-((((1-оксо-7,8-дигидро-1Н,6Н,9Н-7,8а-метано-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-3-ил)окси)метил)-2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензонитрил		В	482	CDCl <sub>3</sub> : δ8.65 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 2,4, 5,4 Гц, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.04 (br. s., 1H), 2.08 (br. s., 2H), 1.70 (dd, <i>J</i> = 1,5, 4,9 Гц, 2H)
44	3-((2-фторбензил)окси)-7,8-дигидро-1Н,6Н,9Н-7,8а-метано-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	314	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ7.47 (t, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.25 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.92 (br. s., 1H), 2.01 (br. s., 2H), 1.57-1.52 (m, 2H)
45	3-((2,3-дифторбензил)окси)-7,8-дигидро-1Н,6Н,9Н-7,8а-метано-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	332	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ7.41 (q, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.29 (br. s., 2H), 2.92 (br. s., 1H), 2.01 (br. s., 2H), 1.56 (br. s., 2H)
46	3-((3,5-дифтор-4-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1Н,6Н,9Н-6,8а-этанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	507	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ8.68 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 7.66 (br. s., 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 2H), 7.30 (br. s., 1H), 5.49 (s, 1H), 5.32 (br. s., 2H), 4.30 (br. s., 1H), 3.89 (br. s., 2H), 1.94 (br. s., 2H), 1.88-1.38 (m, 6H)

47	3-((3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-6,8a-этанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	508	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ8.96 (br. s., 2H), 7.45 (br. s., 2H), 5.48 (br. s., 1H), 5.31 (br. s., 2H), 4.30 (br. s., 1H), 3.89 (br. s., 2H), 1.93 (br. s., 2H), 1.89-1.23 (m, 6H)
48	3-((3,5-дифтор-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-6,8a-этанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	442	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ7.59 (s, 1H), 7.41-7.11 (m, 3H), 5.45 (s, 1H), 5.25 (br. s., 2H), 4.28 (br. s., 1H), 3.88 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.92 (br. s., 2H), 1.72 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 4H), 1.64 (d, <i>J</i> = 10,3 Гц, 2H)
49	3-((6-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)пиридин-3-ил)метокси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-6,8a-этанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	489	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ8.20 (br. s., 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7.69-7.42 (m, 3H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.24 (br. s., 2H), 4.26 (br. s., 1H), 3.87 (br. s., 2H), 1.92 (br. s., 2H), 1.82-1.67 (m, 4H), 1.64 (d, <i>J</i> = 10,3 Гц, 2H)
50	5-(((1-оксо-7,8-дигидро-1H,6H,9H-6,8a-этанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-3-ил)окси)метил)-2-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)бензонитрил		В	529	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ7.97 (br. s., 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 7.70 (br. s., 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.27 (br. s., 1H), 3.88 (s, 2H), 1.92 (br. s., 2H), 1.83-1.67 (m, 4H), 1.64 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 2H)
51	5-(((1-оксо-7,8-дигидро-1H,6H,9H-6,8a-этанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-3-ил)окси)метил)-2-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензонитрил		В	496	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ8.72 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 3,4 Гц, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.29 (br. s., 1H), 3.89 (s, 2H), 1.93 (br. s., 2H), 1.80-1.58 (m, 6H)
52	3-((3,4,5-трифторбензил)окси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-6,8a-этанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	364	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ7.39 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 5.46 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 5.22 (br. s., 2H), 4.28 (br. s., 1H), 3.87 (br. s., 2H), 1.93 (br. s., 2H), 1.73 (br. s., 4H), 1.65 (br. s., 2H)

53	3-((3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-6,7,8,9-тетрагидро-1H,10H-7,9a-этанопиридо[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		B	521	CDCl <sub>3</sub> : 88.61 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 6.99 (br. s., 1H), 5.43 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.37 (br. s., 2H), 2.15-1.73 (m, 9H)
54	3-((3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-8a-метил-7,8,8a,9-тетрагидро-1H,6H-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		B	495	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.68 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 7.66 (br. s., 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 2H), 7.30 (br. s., 1H), 5.43-5.25 (m, 3H), 4.03 (d, <i>J</i> = 11,6 Гц, 1H), 3.73 (d, <i>J</i> = 11,6 Гц, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 1.98 (br. s., 2H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.65 (d, <i>J</i> = 11,0 Гц, 1H), 1.31 (s, 3H)
55	3-((3,5-дифтор-4-((2-(трифторметокси)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-8a-метил-7,8,8a,9-тетрагидро-1H,6H-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		B	511	CDCl <sub>3</sub> : 88.21 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 6.82 (br. s., 1H), 6.50 (br. s., 1H), 5.41 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 2H), 5.13 (br. s., 1H), 4.17 (d, <i>J</i> = 11,7 Гц, 1H), 3.96-3.79 (m, 1H), 3.53-3.23 (m, 2H), 2.12 (br. s., 2H), 1.94 (br. s., 1H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.39 (br. s., 3H)
56	3-((3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)окси)бензил)окси)-8a-метил-7,8,8a,9-тетрагидро-1H,6H-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		B	496	CDCl <sub>3</sub> : 88.56 (br. s., 2H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 5.50-5.33 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.17 (d, <i>J</i> = 11,7 Гц, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 11,7 Гц, 1H), 3.51-3.26 (m, 2H), 2.13 (br. s., 2H), 1.94 (d, <i>J</i> = 2,9 Гц, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.40 (br. s., 3H)
57	3-((3,5-дифтор-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)окси)бензил)окси)-8a-метил-7,8,8a,9-тетрагидро-1H,6H-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		B	430	CDCl <sub>3</sub> : 87.27 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 5.43-5.28 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.16 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1H), 3.86 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.37-3.24 (m, 1H), 2.10 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 1.94 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 1.71 (br. s., 1H), 1.39 (s, 3H)
58	3-((6-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)пиридин-3-ил)метокси)-8a-метил-7,8,8a,9-тетрагидро-1H,6H-пирроло[1',2':3,4]		B	477	CDCl <sub>3</sub> : 88.19 (br. s., 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7.45-7.29 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 5.45-5.31 (m, 2H), 5.05

	имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он			(s, 1H), 4.16 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3.86 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3.50-3.23 (m, 2H), 2.10 (br. s., 2H), 1.94 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.38 (s, 3H)
59	5-(((8а-метил-1-оксо-7,8,8а,9-тетрагидро-1Н,6Н-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-3-ил)окси)метил)-2-(3-(трифторметил)фенокси)бензонитрил		В	483 CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 7.74 (br. s., 1H), 7.44-7.62 (m, 3H), 7.34 (br. s., 1H), 7.25 (br. s., 1H), 6.90 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5.31-5.48 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.16 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 3.87 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3.39-3.49 (m, 1H), 3.26-3.36 (m, 1H), 2.05-2.19 (m, 2H), 1.89-1.99 (m, 1H), 1.70-1.75 (m, 1H), 1.39 (s, 3H)
60	5-(((8а-метил-1-оксо-7,8,8а,9-тетрагидро-1Н,6Н-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-3-ил)окси)метил)-2-(4-(трифторметил)фенокси)бензонитрил		В	483 CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7.58 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7.15 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 6.96 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5.40 (q, $J = 12,7$ Гц, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.16 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 3.87 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 3.51-3.25 (m, 2H), 2.11 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.39 (s, 3H)
61	3-(4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)фенэтокси)-8а-метил-7,8,8а,9-тетрагидро-1Н,6Н-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	506 DMSO-d <sub>6</sub> : $\delta$ 7.68 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7.40 (br. s., 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.38 (d, $J = 4,4$ Гц, 2H), 4.24 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3.89-3.79 (m, 3H), 3.39 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 3.25-3.21 (m, 1H), 2.96 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 1.87 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1.74 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H)
62	3-((3,4-дифторбензил)окси)-8а-метил-7,8,8а,9-тетрагидро-1Н,6Н-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	334 CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 7.26-7.21 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 5.34 (d, $J = 9,3$ Гц, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.16 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 3.86 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 3.49-3.24 (m, 2H), 2.09 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 1.92 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 1.65 (br. s., 1H), 1.38 (s, 3H)

63	3-((3,5-дифтор-4-((2- (трифторметил)пиримидин-4- ил)окси)бензил)окси)-8а- этил-7,8,8а,9-тетрагидро- 1Н,6Н-пирроло[1',2':3,4] имидазо[1,2-с]пиримидин- 1-он		В	509	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ8.68 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 7.66 (br. s., 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 2H), 7.31 (br. s., 1H), 5.37 (s, 1H), 5.32 (br. s., 2H), 3.95-3.77 (m, 2H), 3.39 (br. s., 1H), 3.26 (br. s., 1H), 2.05-1.85 (m, 3H), 1.70-1.51 (m, 3H), 0.86 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H)
64	3-((3,5-дифтор-4-((2- (трифторметил)пиримидин-5- ил)окси)бензил)окси)-8а- этил-7,8,8а,9-тетрагидро- 1Н,6Н-пирроло[1',2':3,4] имидазо[1,2-с]пиримидин- 1-он		В	510	CDCl <sub>3</sub> : δ8.56 (br. s., 2H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 5.50-5.35 (m, 2H), 5.14 (br. s., 1H), 4.07-3.94 (m, 2H), 3.36 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 2H), 2.07 (br. s., 3H), 1.73-1.64 (m, 3H), 0.97 (br. s., 3H)
65	3-(4-(((8а-этил-1-оксо- 7,8,8а,9-тетрагидро-1Н,6Н- пирроло[1',2':3,4] имидазо[1,2-с]пиримидин- 3-ил)окси)метил)-2- фторфенокси)-5- (трифторметил) бензонитрил		В	515	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ8.11 (br. s., 1H), 7.86 (br. s., 1H), 7.72 (br. s., 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 1H), 7.45-7.18 (m, 2H), 5.55-5.04 (m, 3H), 4.03-3.63 (m, 2H), 3.38 (br. s., 1H), 3.27 (br. s., 1H), 1.92 (br. s., 3H), 1.70-1.52 (m, 3H), 0.86 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H)
66	3-((3,5-дифтор-4-((2- (трифторметил)пиримидин-4- ил)окси)бензил)окси)-9а- метил-6,7,8,9,9а,10- гексагидро-1Н- пиридо[1',2':3,4] имидазо[1,2-с]пиримидин- 1-он		В	509	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ8.66 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 7.64 (br. s., 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 2H), 7.28 (br. s., 1H), 5.30 (br. s., 3H), 3.78-3.64 (m, 2H), 3.52 (d, <i>J</i> = 12,7 Гц, 1H), 3.12 (t, <i>J</i> = 13,0 Гц, 1H), 1.78-1.46 (m, 5H), 1.37 (br. s., 4H)
67	3-((3,5-дифтор-4-((2- (трифторметил)пиримидин-5- ил)окси)бензил)окси)-9а- метил-6,7,8,9,9а,10- гексагидро-1Н- пиридо[1',2':3,4] имидазо[1,2-с]пиримидин- 1-он		В	510	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ8.96 (s, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 2H), 5.31 (br. s., 3H), 3.71 (br. s., 2H), 3.54 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1H), 3.13 (t, <i>J</i> = 12,5 Гц, 1H), 1.73-1.53 (m, 5H), 1.39 (br. s., 4H)
68	3-((3,5-дифтор-4-((1-метил- 1Н-пиразол-4- ил)окси)бензил)окси)-9а- метил-6,7,8,9,9а,10- гексагидро-1Н-		В	444	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ7.59 (br. s., 1H), 7.37-7.19 (m, 3H), 5.36-5.21 (m, 3H), 3.84-3.64 (m, 5H), 3.53 (d, <i>J</i> = 12,7 Гц, 1H), 3.12 (t, <i>J</i> = 12,7 Гц, 1H), 1.79-1.52 (m, 5H), 1.38 (br.

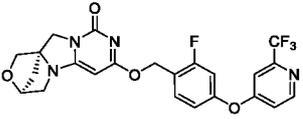
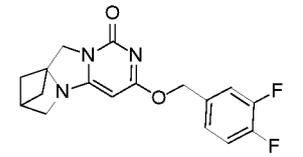
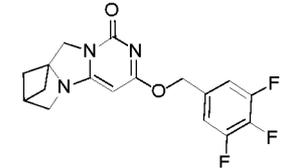
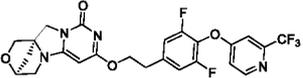
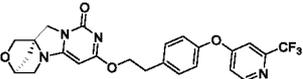
	пиридо[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он				s., 4H)
69	3-((6-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)пиридин-3-ил)метокси)-9а-метил-6,7,8,9,9а,10-гексагидро-1Н-пиридо[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	491	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ8.19 (br. s., 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7.67-7.50 (m, 3H), 7.19-7.07 (m, 1H), 5.34-5.15 (m, 3H), 3.78-3.63 (m, 2H), 3.50 (d, <i>J</i> = 12,7 Гц, 1H), 3.10 (t, <i>J</i> = 13,0 Гц, 1H), 1.79-1.47 (m, 5H), 1.37 (br. s., 4H)
70	2-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)-5-(((9а-метил-1-оксо-6,7,8,9,9а,10-гексагидро-1Н-пиридо[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-3-ил)окси)метил)бензонитрил		В	531	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ7.96 (br. s., 1H), 7.79 (br. s., 1H), 7.71 (br. s., 2H), 7.49 (br. s., 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 5.27 (br. s., 3H), 3.69 (br. s., 2H), 3.50 (br. s., 1H), 3.14 (d, <i>J</i> = 13,2 Гц, 1H), 1.75-1.50 (m, 5H), 1.38 (br. s., 4H)
71	5-(((9а-метил-1-оксо-6,7,8,9,9а,10-гексагидро-1Н-пиридо[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-3-ил)окси)метил)-2-(3-(трифторметил)фенокси)бензонитрил		В	497	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ7.96 (br. s., 1H), 7.80-7.38 (m, 5H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 5.36-5.19 (m, 3H), 3.83-3.60 (m, 2H), 3.52 (d, <i>J</i> = 12,7 Гц, 1H), 3.11 (t, <i>J</i> = 12,7 Гц, 1H), 1.79-1.51 (m, 5H), 1.38 (br. s., 4H)
72	2-(4-хлор-3-фторфенокси)-5-(((9а-метил-1-оксо-6,7,8,9,9а,10-гексагидро-1Н-пиридо[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-3-ил)окси)метил)бензонитрил		В	481	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ7.95 (br. s., 1H), 7.78-7.59 (m, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 5.41-5.08 (m, 3H), 3.69 (br. s., 2H), 3.52 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1H), 3.12 (t, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1H), 1.75-1.50 (m, 5H), 1.38 (br. s., 4H)
73	3-(4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)фенэтокси)-9а-метил-6,7,8,9,9а,10-гексагидро-1Н-пиридо[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	520	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ7.69 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7.18-7.48 (m, 4H), 7.07 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.37 (br. s., 2H), 3.59-3.78 (m, 2H), 3.51 (d, <i>J</i> = 12,7 Гц, 1H), 3.09 (t, <i>J</i> = 13,0 Гц, 1H), 2.96 (br. s., 2H), 1.46-1.68 (m, 5H), 1.37 (br. s., 4H)

74	3-((3,4-дифторбензил)окси)-9а-метил-6,7,8,9,9а,10-гексагидро-1Н-пиридо[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	348	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 87.49-7.39 (m, 2H), 7.26 (br. s., 1H), 5.35-5.16 (m, 3H), 3.78-3.59 (m, 2H), 3.52 (d, <i>J</i> = 13,7 Гц, 1H), 3.11 (t, <i>J</i> = 13,0 Гц, 1H), 1.76-1.51 (m, 5H), 1.44-1.30 (m, 4H)
75	3-((3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-9а-этил-6,7,8,9,9а,10-гексагидро-1Н-пиридо[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	523	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.66 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 7.64 (br. s., 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 2H), 7.29 (br. s., 1H), 5.41-5.21 (m, 3H), 3.75 (d, <i>J</i> = 11,7 Гц, 1H), 3.63-3.49 (m, 2H), 3.04 (t, <i>J</i> = 13,0 Гц, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.76-1.46 (m, 6H), 1.35 (d, <i>J</i> = 13,2 Гц, 1H), 0.78 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H)
76	3-((3,5-дифтор-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)бензил)окси)-9а-этил-6,7,8,9,9а,10-гексагидро-1Н-пиридо[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	523	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.68 (br. s., 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 2H), 5.31 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 3H), 3.76 (d, <i>J</i> = 11,7 Гц, 1H), 3.66-3.51 (m, 2H), 3.11-2.97 (m, 1H), 1.94-1.80 (m, 1H), 1.78-1.50 (m, 6H), 1.45-1.33 (m, 1H), 0.80 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H)
77	5-(((9а-этил-1-оксо-6,7,8,9,9а,10-гексагидро-1Н-пиридо[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-3-ил)окси)метил)-2-(3-(трифторметил)фенокси)бензонитрил		В	511	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 87.97 (br. s., 1H), 7.77-7.59 (m, 3H), 7.56 (br. s., 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 5.27 (br. s., 3H), 3.75 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 1H), 3.60 (d, <i>J</i> = 11,7 Гц, 2H), 3.04 (t, <i>J</i> = 13,5 Гц, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.77-1.47 (m, 6H), 1.44-1.27 (m, 1H), 0.79 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H)
78	7-((3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-11а-метил-3,4,11,11а-тетрагидро-1Н,9Н-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		В	511	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.66 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 7.63 (br. s., 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 2H), 7.34-7.22 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.84-3.68 (m, 2H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.51-3.43 (m, 2H), 3.43-3.40 (m, 2H), 1.46 (s, 3H)
79	7-((3,5-дифтор-4-((2-метилпиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-11а-метил-3,4,11,11а-		В	457	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.35 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 2H), 6.87 (br. s., 1H), 6.81 (br. s., 1H), 5.40

	тетрагидро-1H,9H-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-c][1,4]оксазин-9-он				(s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.85-3.67 (m, 4H), 3.64 (d, $J = 11,7$ Гц, 2H), 3.59-3.47 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.48 (br. s., 3H)
80	7-((3,5-дифтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)бензил)окси)-11a-метил-3,4,11,11a-тетрагидро-1H,9H-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-c][1,4]оксазин-9-он		B	511	DMSO- $d_6$ : $\delta$ 8.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.40 (d, $J = 9,3$ Гц, 2H), 5.39 (s, 1H), 5.31 (br. s., 2H), 3.82-3.63 (m, 4H), 3.53-3.41 (m, 4H), 1.48 (br. s., 3H)
81	7-((3,5-дифтор-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)бензил)окси)-11a-метил-3,4,11,11a-тетрагидро-1H,9H-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-c][1,4]оксазин-9-он		B	511	DMSO- $d_6$ : $\delta$ 8.66 (br. s., 1H), 7.89 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.41 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 5.38 (br. s., 1H), 5.30 (br. s., 2H), 3.89-3.44 (m, 8H), 1.46 (br. s., 3H)
82	7-((4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)-3,5-дифторбензил)окси)-11a-метил-3,4,11,11a-тетрагидро-1H,9H-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-c][1,4]оксазин-9-он		B	544	DMSO- $d_6$ : $\delta$ 7.69 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7.51 (br. s., 1H), 7.39 (d, $J = 9,3$ Гц, 2H), 7.27 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.80-3.62 (m, 4H), 3.55-3.41 (m, 4H), 1.48 (s, 3H)
83	3-(2-фтор-4-((((11a-метил-9-оксо-3,4,11,11a-тетрагидро-1H,9H-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-c][1,4]оксазин-7-ил)окси)метил)фенокси)-5-(трифторметил)бензонитрил		B	517	DMSO- $d_6$ : $\delta$ 8.09 (s, 1H), 7.83 (br. s., 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.48 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.77-3.59 (m, 4H), 3.51-3.36 (m, 4H), 1.45 (s, 3H)
84	2-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)-5-((((11a-метил-9-оксо-3,4,11,11a-тетрагидро-1H,9H-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-c][1,4]оксазин-7-ил)окси)метил)бензонитрил		B	533	DMSO- $d_6$ : $\delta$ 7.94 (br. s., 1H), 7.78 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7.14 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.26 (br. s., 2H), 3.80-3.60 (m, 4H), 3.60 (br. s., 1H), 3.55-3.40 (m, 3H), 1.45 (br. s., 3H)
85	5-((((11a-метил-9-оксо-3,4,11,11a-тетрагидро-1H,9H-		B	499	DMSO- $d_6$ : $\delta$ 7.96 (br. s., 1 H), 7.72 (br. s., 2 H), 7.66-7.60 (m, 1 H), 7.55 (br. s., 1 H), 7.47 (br. s.,

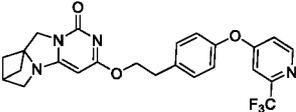
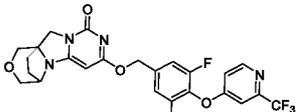
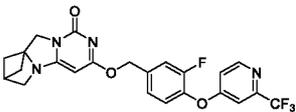
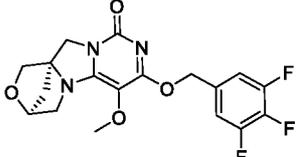
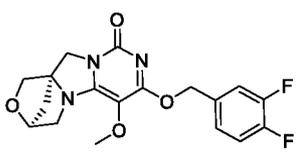
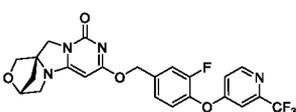
	пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-7-ил)окси)метил)-2-(3-(трифторметил)фенокси)бензонитрил				1 H), 7.10 (d, $J = 7,8$ Гц, 1 H), 5.41-5.33 (m, 1 H), 5.28 (br. s., 2 H), 3.77 (d, $J = 7,8$ Гц, 1 H), 3.73-3.61 (m, 3 H), 3.50 (br. s., 4 H), 1.47 (br. s., 3 H)
86	11а-метил-7-(((3,4,5-трифторбензил)окси)-3,4,11,11а-тетрагидро-1H,9H-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		В	368	DMSO- $d_6$ : 87.42-7.26 (m, 2H), 5.40-5.32 (m, 1H), 5.25-5.17 (m, 2H), 3.79-3.58 (m, 4H), 3.52-3.33 (m, 4H), 1.46 (s, 3H)
88	(3 <i>S</i> ,11а <i>R</i> )-7-((3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-6-фтор-3,4-дигидро-1H,9H,11H-3,11а-метано-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		В	527	CDCl <sub>3</sub> : 88.61 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7.00 (br. s., 1H), 5.48 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4.77 (br. s., 1H), 4.48 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.79 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 3.61 (br. s., 1H), 2.11 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1.90-1.90 (m, 1H), 1.88 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H)
89	(3 <i>S</i> ,11а <i>R</i> )-7-(((3,5-дифтор-4-(2-метил-пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-6-фтор-3,4-дигидро-1H,9H,11H-3,11а-метано-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он			473	CDCl <sub>3</sub> : 88.37 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 7.13 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 6.69 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 5.47 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 4.77 (br. s., 1H), 4.48 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 4.06 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.78 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 3.60 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 2.52 (br. s., 3H), 2.11 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1.88 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H)
90	3-(2-фтор-4-((((3 <i>S</i> ,11а <i>R</i> )-6-фтор-9-оксо-3,4-дигидро-1H,9H,11H-3,11а-метано-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-7-ил)окси)метил)фенокси)-5-(трифторметил)бензонитрил		В	533	CDCl <sub>3</sub> : 87.62 (s, 1H), 7.45 (br. s., 1H), 7.38 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 7.32 (br. s., 2H), 7.20-7.15 (m, 1H), 5.50 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 4.76 (br. s., 1H), 4.48 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.78 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 3.59 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 2.10 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1.87 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H)

91	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-6-хлор-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	543	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : $\delta$ 8.68 (d, $J$ = 5,9 Гц, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.45 (d, $J$ = 8,8 Гц, 2H), 7.32 (br. s., 1H), 5.42 (s, 2H), 4.68 (br. s., 1H), 4.31 (d, $J$ = 12,2 Гц, 1H), 3.95 (d, $J$ = 12,2 Гц, 1H), 3.88 (q, $J$ = 7,3 Гц, 2H), 3.79 (d, $J$ = 9,8 Гц, 1H), 3.62 (d, $J$ = 10,3 Гц, 1H), 2.06 (d, $J$ = 9,8 Гц, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H)
92	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-6-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	523	CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 8.56 (d, $J$ = 5,9 Гц, 1H), 7.24-7.23 (m, 1H), 7.08 (d, $J$ = 8,3 Гц, 2H), 7.00-6.92 (m, 1H), 5.40 (d, $J$ = 5,4 Гц, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.43 (d, $J$ = 12,2 Гц, 1H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.85 (d, $J$ = 12,2 Гц, 1H), 3.74 (d, $J$ = 9,8 Гц, 1H), 3.52 (d, $J$ = 9,8 Гц, 1H), 2.02 (d, $J$ = 8,3 Гц, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.77 (d, $J$ = 10,3 Гц, 1H)
93	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-(((3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он-11,11- <i>d</i> <sub>2</sub> )		B	511	CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 8.61 (d, $J$ = 5,4 Гц, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.14 (d, $J$ = 7,8 Гц, 2H), 7.00 (br. s., 1H), 5.43 (d, $J$ = 5,4 Гц, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.76 (br. s., 1H), 4.01 (br. s., 2H), 3.59 (d, $J$ = 9,8 Гц, 1H), 3.25 (d, $J$ = 9,8 Гц, 1H), 2.06 (d, $J$ = 9,8 Гц, 1H), 1.75 (d, $J$ = 10,3 Гц, 1H)
94	3-((3,5-дифтор-4-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -метаноимидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		B	428	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : $\delta$ 7.57 (s, 1H), 7.33-7.18 (m, 3H), 5.29 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.92 (br. s., 1H), 2.01 (br. s., 2H), 1.55 (br. s., 2H)
95	3-(2-фтор-4-(((1-оксо-7,8-дигидро-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -метаноимидазо[1,2-с]пиримидин-3-ил)окси)метил)фенокси)-5-(трифторметил)бензонитрил		B	498	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : $\delta$ 8.09 (br. s., 1H), 7.83 (br. s., 1H), 7.70 (br. s., 1H), 7.48 (d, $J$ = 11,7 Гц, 1H), 7.32 (q, $J$ = 8,6 Гц, 2H), 5.28 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.92 (br. s., 1H), 2.01 (br. s., 2H), 1.55 (br. s., 2H)

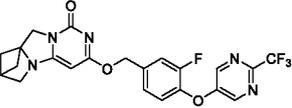
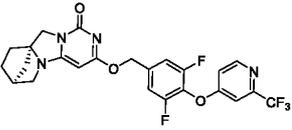
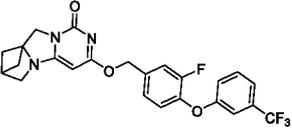
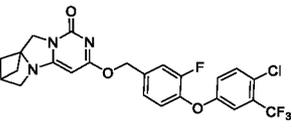
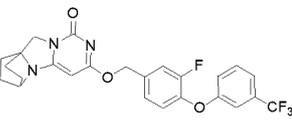
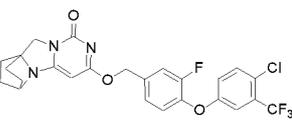
96	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((2-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[6'-,1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	491	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.64 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.62 (t, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.49 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.30 (dd, <i>J</i> = 1,7, 10,5 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.22 (dd, <i>J</i> = 2,0, 5,4 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.12 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 5.31 (br. s., 2 <i>H</i> ), 5.23 (s, 1 <i>H</i> ), 4.65 (s, 1 <i>H</i> ), 4.26 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1 <i>H</i> ), 3.92-3.83 (m, 2 <i>H</i> ), 3.83-3.77 (m, 1 <i>H</i> ), 3.38-3.33 (m, 1 <i>H</i> ), 3.27-3.21 (m, 1 <i>H</i> ), 1.87 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 1.77 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1 <i>H</i> )
97	3-((3,4-дифторбензил)окси)-7,8-дигидро-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -метаноимидазо[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		B	332	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 87.53-7.33 (m, 2 <i>H</i> ), 7.24 (br. s., 1 <i>H</i> ), 5.28-5.18 (m, 3 <i>H</i> ), 3.83 (br. s., 2 <i>H</i> ), 3.28 (br. s., 2 <i>H</i> ), 2.91 (br. s., 1 <i>H</i> ), 2.00 (br. s., 2 <i>H</i> ), 1.54 (br. s., 2 <i>H</i> )
98	3-((3,4,5-трифторбензил)окси)-7,8-дигидро-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -метаноимидазо[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		B	350	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 87.35 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2 <i>H</i> ), 5.28 (s, 1 <i>H</i> ), 5.21 (s, 2 <i>H</i> ), 3.83 (s, 2 <i>H</i> ), 3.28 (br. s., 2 <i>H</i> ), 2.92 (br. s., 1 <i>H</i> ), 2.01 (br. s., 2 <i>H</i> ), 1.55 (br. s., 2 <i>H</i> )
99	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-(3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)фенэтокси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[6'-,1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	523	CDCl <sub>3</sub> : 88.60 (br. s., 1 <i>H</i> ), 7.25-7.21 (m, 1 <i>H</i> ), 6.98 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 3 <i>H</i> ), 5.01 (br. s., 1 <i>H</i> ), 4.73 (br. s., 1 <i>H</i> ), 4.60 (br. s., 2 <i>H</i> ), 4.45 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1 <i>H</i> ), 4.09-3.84 (m, 3 <i>H</i> ), 3.56 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 3.22 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 3.05 (br. s., 2 <i>H</i> ), 2.02 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 1.71 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1 <i>H</i> )
100	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-(4-(2-(трифторметил)пиридин-4-илокси)фенэтокси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[6'-,1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	487	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.61 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.43 (s, 1 <i>H</i> ), 7.41 (s, 1 <i>H</i> ), 7.40 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.21 (s, 1 <i>H</i> ), 7.19 (s, 1 <i>H</i> ), 7.12 (dd, <i>J</i> = 2,2, 5,6 Гц, 1 <i>H</i> ), 5.16 (s, 1 <i>H</i> ), 4.71-4.63 (m, 1 <i>H</i> ), 4.51-4.34 (m, 2 <i>H</i> ), 4.26 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1 <i>H</i> ), 4.01-3.72 (m, 3 <i>H</i> ), 3.36 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 1 <i>H</i> ), 3.28-3.23 (m, 1 <i>H</i> ), 3.01 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2 <i>H</i> ), 1.95-1.83 (m, 1 <i>H</i> ), 1.76 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1 <i>H</i> )

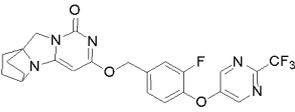
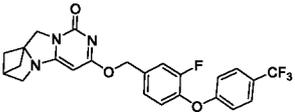
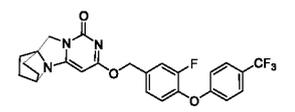
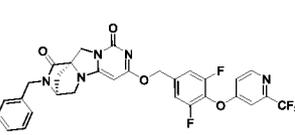
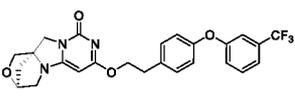
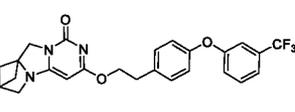
101	5-(2-(((3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-9-оксо-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-7-ил)окси)этил)-2-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензонитрил		B	512	CDCl <sub>3</sub> : 88.65 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.63 (s, 1 <i>H</i> ), 7.57 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.27-7.27 (m, 1 <i>H</i> ), 7.13 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2 <i>H</i> ), 7.02 (br. s., 2 <i>H</i> ), 5.01 (s, 1 <i>H</i> ), 4.73 (br. s., 1 <i>H</i> ), 4.65-4.59 (m, 1 <i>H</i> ), 4.44 (d, <i>J</i> = 12,7 Гц, 1 <i>H</i> ), 3.98 (br. s., 1 <i>H</i> ), 3.91 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1 <i>H</i> ), 3.57 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1 <i>H</i> ), 3.23 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1 <i>H</i> ), 3.13-3.03 (m, 2 <i>H</i> ), 2.02 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 1.73 (s, 1 <i>H</i> )
102	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-6-циано-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	534	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.62 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.26-7.24 (m, 1 <i>H</i> ), 7.18 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2 <i>H</i> ), 6.99 (br. s., 1 <i>H</i> ), 5.56-5.42 (m, 2 <i>H</i> ), 4.85 (br. s., 1 <i>H</i> ), 4.48 (d, <i>J</i> = 12,7 Гц, 1 <i>H</i> ), 4.20-3.97 (m, 3 <i>H</i> ), 3.95-3.87 (m, 1 <i>H</i> ), 3.81 (d, <i>J</i> = 10,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 2.22 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 1.89 (d, <i>J</i> = 10,3 Гц, 1 <i>H</i> )
103	3-(4-фтор-3-цианобензил)окси)-7,8-дигидро-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -метаноимидазо[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		B	339	CDCl <sub>3</sub> : 87.79-7.54 (m, 2 <i>H</i> ), 7.20 (t, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 5.54-5.33 (m, 2 <i>H</i> ), 5.12 (s, 1 <i>H</i> ), 3.99 (s, 2 <i>H</i> ), 3.34 (br. s., 2 <i>H</i> ), 3.03 (br. s., 1 <i>H</i> ), 2.08 (br. s., 2 <i>H</i> ), 1.70 (br. s., 2 <i>H</i> )
104	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-6-этил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	537	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.68 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.67 (br. s., 1 <i>H</i> ), 7.42 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2 <i>H</i> ), 7.31 (br. s., 1 <i>H</i> ), 5.38 (s, 2 <i>H</i> ), 4.67 (br. s., 1 <i>H</i> ), 4.27 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1 <i>H</i> ), 4.04-3.75 (m, 3 <i>H</i> ), 3.65 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 3.53 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 2.44-2.23 (m, 2 <i>H</i> ), 1.93 (br. s., 2 <i>H</i> ), 1.07 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3 <i>H</i> )
105	3-((2-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -метаноимидазо[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		B	475	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.63 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.61 (t, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.48 (br. s., 1 <i>H</i> ), 7.29 (d, <i>J</i> = 10,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.21 (d, <i>J</i> = 3,4 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.12 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 5.30 (s, 2 <i>H</i> ), 5.25 (s, 1 <i>H</i> ), 3.84 (s, 2 <i>H</i> ), 3.29 (s, 2 <i>H</i> ), 2.91 (br. s., 1 <i>H</i> ), 2.01 (br. s., 2 <i>H</i> ), 1.55 (br. s., 2 <i>H</i> )

106	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-6-метокси-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		В	539	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.68 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.67 (s, 1 <i>H</i> ), 7.46 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2 <i>H</i> ), 7.31 (d, <i>J</i> = 3,4 Гц, 1 <i>H</i> ), 5.39 (s, 2 <i>H</i> ), 4.67 (br. s., 1 <i>H</i> ), 4.27 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1 <i>H</i> ), 4.00-3.81 (m, 3 <i>H</i> ), 3.62 (s, 3 <i>H</i> ), 3.55 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 2 <i>H</i> ), 2.05-1.83 (m, 2 <i>H</i> )
107	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-6-изопропил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		В	551	CDCl <sub>3</sub> : 88.61 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.27 (s, 1 <i>H</i> ), 7.15 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2 <i>H</i> ), 6.99 (d, <i>J</i> = 3,4 Гц, 1 <i>H</i> ), 5.66-5.36 (m, 2 <i>H</i> ), 4.72 (br. s., 1 <i>H</i> ), 4.46 (d, <i>J</i> = 12,7 Гц, 1 <i>H</i> ), 4.14-3.93 (m, 2 <i>H</i> ), 3.91-3.78 (m, 2 <i>H</i> ), 3.41 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 2.79 (td, <i>J</i> = 6,7, 13,6 Гц, 1 <i>H</i> ), 2.06 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1 <i>H</i> ), 1.82 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1 <i>H</i> ), 1.29 (t, <i>J</i> = 8,3 Гц, 6 <i>H</i> )
108	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((4-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-6-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		В	487	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.63 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.56 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2 <i>H</i> ), 7.44 (s, 1 <i>H</i> ), 7.28 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2 <i>H</i> ), 7.16 (d, <i>J</i> = 3,4 Гц, 1 <i>H</i> ), 5.35 (s, 2 <i>H</i> ), 4.65 (br. s., 1 <i>H</i> ), 4.27 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1 <i>H</i> ), 3.92-3.79 (m, 3 <i>H</i> ), 3.61 (s, 2 <i>H</i> ), 1.95-1.82 (m, 5 <i>H</i> )
109	3-((4-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -метаноимидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	457	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.60 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.56-7.48 (m, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2 <i>H</i> ), 7.40 (br. s., 1 <i>H</i> ), 7.28-7.22 (m, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2 <i>H</i> ), 7.14 (d, <i>J</i> = 2,9 Гц, 1 <i>H</i> ), 5.31-5.25 (m, 3 <i>H</i> ), 3.84 (s, 2 <i>H</i> ), 3.29 (br. s., 2 <i>H</i> ), 2.92 (br. s., 1 <i>H</i> ), 2.01 (br. s., 2 <i>H</i> ), 1.55 (br. s., 2 <i>H</i> )
110	5-(((3 <i>R</i> ,11 <i>aS</i> )-9-оксо-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-7-ил)окси)метил)-2-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензонитрил		В	498	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.73 (br. s., 1 <i>H</i> ), 8.05 (br. s., 1 <i>H</i> ), 7.84 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.69 (br. s., 1 <i>H</i> ), 7.50 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1 <i>H</i> ), 7.35 (br. s., 1 <i>H</i> ), 5.42-5.23 (m, 3 <i>H</i> ), 4.68 (br. s., 1 <i>H</i> ), 4.28 (d, <i>J</i> = 11,7 Гц, 1 <i>H</i> ), 3.98-3.77 (m, 3 <i>H</i> ), 3.56-3.47 (m, 1 <i>H</i> ), 3.21-3.15 (m, 1 <i>H</i> ), 1.90 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 <i>H</i> ), 1.78 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1 <i>H</i> )

111	3-(4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)фенэтокси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		B	471	CDCl <sub>3</sub> : 88.50 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 7.33-7.26 (m, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 7.17 (br. s., 1H), 7.02-6.96 (m, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 6.94-6.86 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.54 (t, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.07-2.94 (m, 3H), 2.01 (br. s., 2H), 1.63 (br. s., 2H)
112	7-((3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-3,4-дигидро-1H,9H,11H-4,11a-этанопиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	523	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.58 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 3,9 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.23 (d, <i>J</i> = 11,7 Гц, 1H), 3.99 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 10,3 Гц, 1H), 3.75-3.70 (m, 3H), 3.68 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1H), 2.37-2.21 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.94 (dd, <i>J</i> = 6.1, 12,0 Гц, 1H), 1.70 (dt, <i>J</i> = 3.7, 12,3 Гц, 1H)
113	3-((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		B	475	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.65 (br. s., 1H), 7.90-6.96 (m, 5H), 5.32 (br. s., 3H), 3.87 (br. s., 2H), 3.22 (br. s., 2H), 2.94 (br. s., 1H), 2.04 (br. s., 2H), 1.57 (br. s., 2H)
114	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((3,4,5-трифторбензил)окси)-6-метокси-3,4-дигидро-1H,9H,11H-3,11a-метанопиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	396	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 87.45-7.32 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.26 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1H), 3.94-3.82 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.54 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 2H), 2.04-1.86 (m, 2H)
115	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((3,4-дифторбензил)окси)-6-метокси-3,4-дигидро-1H,9H,11H-3,11a-метанопиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	378	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 87.51-7.40 (m, 2H), 7.29 (br. s., 1H), 5.28 (s, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.24 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1H), 3.94-3.81 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.51 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 2H), 2.02-1.84 (m, 2H)
116	(3 <i>R</i> ,11 <i>aS</i> )-7-((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-3,4-дигидро-1H,9H,11H-3,11a-		B	491	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.65 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 7.58-7.44 (m, 3H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7.19 (br. s., 1H), 5.43-5.23 (m, 3H), 4.68 (br. s.,

	метаноимидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он				1H), 4.28 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3.88-3.88 (m, 3H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.28 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1.90 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 1.79 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H)
117	3-((3-фтор-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	475	CDCl <sub>3</sub> : 88.48 (br. s., 1H), 7.62 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7.20-7.11 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.03 (br. s., 1H), 2.08 (br. s., 2H), 1.70 (d, $J = 4,9$ Гц, 2H)
118	3-((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-6,8a-этанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	489	CDCl <sub>3</sub> : 88.58 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7.34 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6.96 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.13 (t, $J = 4,4$ Гц, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.11 (br. s., 2H), 1.82-1.77 (m, 6H)
119	3-((3-фтор-4-((2-метилпиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	421	CDCl <sub>3</sub> : 88.34 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7.34-7.25 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.18-7.09 (m, 1H), 6.71-6.61 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.02 (br. s., 1H), 2.49 (s, 3H), 2.07 (br. s., 2H), 1.74-1.63 (m, 2H)
120	3-((3-фтор-4-((2-метилпиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-6,8a-этанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	435	CDCl <sub>3</sub> : 88.35 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 7.31 (br. s., 1H), 7.25-7.13 (m, 2H), 6.68 (br. s., 2H), 5.41 (br. s., 2H), 5.20 (br. s., 1H), 4.12 (br. s., 1H), 4.01 (br. s., 2H), 2.51 (br. s., 3H), 2.10 (br. s., 2H), 1.78 (br. s., 6H)
121	3-((3-фтор-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-6,8a-этанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	488	CDCl <sub>3</sub> : 88.48 (br. s., 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (br. s., 1H), 7.30 (br. s., 1H), 7.23 (br. s., 1H), 7.16 (br. s., 1H), 5.41 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.12 (br. s., 1H), 4.01 (s, 2H), 1.78 (br. s., 8H)

122	3-((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		B	476	CDCl <sub>3</sub> : 88.53 (br. s., 2H), 7.34 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7.27 (br. s., 1H), 7.21 (br. s., 1H), 5.43 (br. s., 2H), 5.14 (br. s., 1H), 4.00 (br. s., 2H), 3.34 (br. s., 2H), 3.03 (br. s., 1H), 2.08 (br. s., 2H), 1.70 (br. s., 2H)
123	(7 <i>S</i> ,9 <i>aR</i> )-3-((3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)окси)бензил)окси)-6,7,8,9-тетрагидро-1H,10H-7,9a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		B	507	CDCl <sub>3</sub> : 88.60 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 6.99 (dd, $J = 2,2, 5,6$ Гц, 1H), 5.42 (d, $J = 3,9$ Гц, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.37 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3.90 (d, $J = 12,7$ Гц, 1H), 3.24-3.13 (m, 2H), 2.74 (br. s., 1H), 1.98 (d, $J = 14,7$ Гц, 3H), 1.68 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.54-1.48 (m, 1H)
124	3-((3-фтор-4-(3-(трифторметил)фенокси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		B	474	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 87.70-7.55 (m, 1H), 7.55-7.41 (m, 2H), 7.36-7.19 (m, 4H), 5.36-5.23 (m, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.32 (br. s., 2H), 2.94 (br. s., 1H), 2.04 (br. s., 2H), 1.66-1.52 (m, 2H)
125	3-((3-фтор-4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		B	508	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 87.70 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7.55-7.42 (m, 2H), 7.38-7.22 (m, 3H), 5.30 (d, $J = 4,4$ Гц, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.32 (br. s., 2H), 2.94 (br. s., 1H), 2.04 (br. s., 2H), 1.57 (d, $J = 2,9$ Гц, 2H)
126	3-((3-фтор-4-(3-(трифторметил)фенокси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-6,8a-этанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		B	488	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 87.68-7.57 (m, 1H), 7.49 (d, $J = 9,8$ Гц, 2H), 7.36-7.20 (m, 4H), 5.45 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.28 (t, $J = 4,2$ Гц, 1H), 3.88 (s, 2H), 1.92 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 1.79-1.52 (m, 6H)
127	3-((3-фтор-4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-6,8a-этанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-		B	522	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 87.71 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7.58-7.41 (m, 2H), 7.38-7.21 (m, 3H), 5.45 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.28 (t, $J = 4,2$ Гц, 1H), 3.88 (s, 2H), 1.92 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1.78-1.54 (m, 6H)

	1-он				
128	3-((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-6,8a-этанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		B	490	CDCl <sub>3</sub> : 88.53 (s, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 10,8 Гц, 1H), 7.29 (br. s., 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.13 (br. s., 1H), 4.01 (s, 2H), 2.10 (br. s., 2H), 1.84-1.74 (m, 6H)
129	3-((3-фтор-4-(4-(трифторметил)фенокси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		B	474	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 87.76-7.66 (m, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 5.29 (d, <i>J</i> = 3,9 Гц, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.31 (br. s., 2H), 2.93 (br. s., 1H), 2.02 (br. s., 2H), 1.56 (d, <i>J</i> = 3,4 Гц, 2H)
130	3-((3-фтор-4-(4-(трифторметил)фенокси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-6,8a-этанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		B	488	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 87.77-7.65 (m, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 11,7 Гц, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.16-7.07 (m, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 5.44 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.27 (t, <i>J</i> = 4,2 Гц, 1H), 3.87 (s, 2H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 4H), 1.63 (d, <i>J</i> = 11,7 Гц, 2H)
131	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-2-бензил-7-((3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)окси)бензил)окси)-3,4-дигидро-9H,11H-3,11a-метанопазирино[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1,9(2H)-дион		B	611	CDCl <sub>3</sub> : 88.61 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 7.37 (br. s., 3H), 7.31-7.27 (m, 3H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 6.99 (br. s., 1H), 5.47-5.32 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.67 (d, <i>J</i> = 14,7 Гц, 1H), 4.54-4.31 (m, 3H), 4.21 (br. s., 1H), 3.33-3.08 (m, 2H), 2.12 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 1.87 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H)
132	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-(4-(3-(трифторметил)фенокси)фенэтокси)-3,4-дигидро-1H,9H,11H-3,11a-метаноимидазо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	486	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 87.65-7.54 (m, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.45-4.44 (m, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.97 (t, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2H), 2.93 (br. s., 1H), 2.03 (br. s., 2H), 1.55 (d, <i>J</i> = 3,4 Гц, 2H)
133	3-(4-(3-(трифторметил)фенокси)фенэтокси)-7,8-дигидро-		B	470	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 87.65-7.54 (m, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.45-4.44 (m, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.97 (t, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2H), 2.93 (br. s., 1H), 2.03 (br. s., 2H), 1.55 (d, <i>J</i> = 3,4 Гц, 2H)

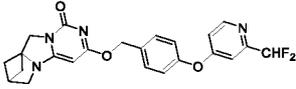
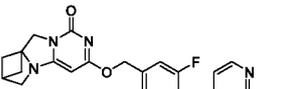
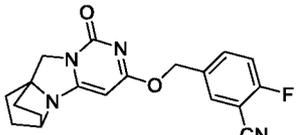
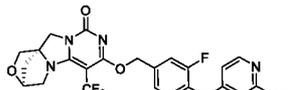
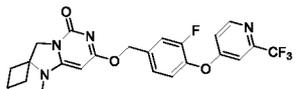
	1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он				= 7,8 Гц, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.45-4.44 (m, 1H), 4.38 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.97 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2.93 (br. s., 1H), 2.03 (br. s., 2H), 1.55 (d, $J = 3,4$ Гц, 2H)
134	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-(((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-3,4-дигидро-1H,9H,11H-3,11a-метанопиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он-11,11-d <sub>2</sub>		B	493	CDCl <sub>3</sub> : 88.65 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7.60-7.43 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7.19 (d, $J = 3,4$ Гц, 1H), 5.45-5.15 (m, 3H), 4.68 (br. s., 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 1.89 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 1.79 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H)
135	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((3,5-дифтор-4-феноксибензил)окси)-3,4-дигидро-1H,9H,11H-3,11a-метанопиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	440.2	CDCl <sub>3</sub> : 87.26-7.20 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 7,8$ Гц, 3H), 6.89 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 5.50-5.23 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.68 (br. s., 1H), 4.42 (d, $J = 12,7$ Гц, 1H), 4.11-3.79 (m, 3H), 3.52 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 3.19 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1.99 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1.69 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H)
136	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-(((4-(3,4-дифторфенокси)-3,5-дифторбензил)окси)-3,4-дигидро-1H,9H,11H-3,11a-метанопиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	476	CDCl <sub>3</sub> : 87.13-6.99 (m, 3H), 6.84-6.72 (m, 1H), 6.65 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5.44-5.31 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.73 (br. s., 1H), 4.45 (d, $J = 12,7$ Гц, 1H), 4.07-3.87 (m, 3H), 3.56 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 3.23 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 2.03 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1.73 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H)
137	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-(((3,5-дифтор-4-(3-фторфенокси)бензил)окси)-3,4-дигидро-1H,9H,11H-3,11a-метанопиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	458	CDCl <sub>3</sub> : 87.26-7.17 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 6.87-6.69 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 5.56-5.27 (m, 2H), 5.11 (br. s., 1H), 4.74 (br. s., 1H), 4.47 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 4.15-3.83 (m, 3H), 3.58 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 3.24 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 2.04 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 1.74 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H)
138	3-((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-7-(метоксиметил)-7,8-		B	519	CDCl <sub>3</sub> : 88.54 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7.30 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 7.22 (d, $J = 9,3$ Гц, 2H), 7.19-7.11 (m, 1H),

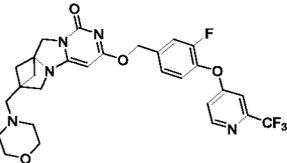
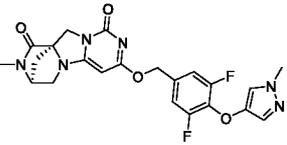
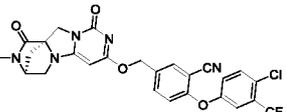
	дигидро-1Н,6Н,9Н-7,8а-метано-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он				6.93 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 1.96 (br. s., 2H), 1.77 (br. s., 2H)
139	7-(дифторметил)-3-((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1Н,6Н,9Н-7,8а-метано-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	525	$\text{CDCl}_3$ : 88.58 (br. s., 1H), 7.33 (d, $J = 10,8$ Гц, 2H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.96 (br. s., 1H), 6.24-5.81 (m, 1H), 5.44 (br. s., 2H), 5.20 (br. s., 1H), 4.06 (br. s., 2H), 3.46 (br. s., 2H), 2.22 (br. s., 2H), 1.93 (br. s., 2H)
140	3-((4-((2-(дифторметил)пиридин-4-ил)окси)-3-фторбензил)окси)-4-метокси-7,8-дигидро-1Н,6Н,9Н-7,8а-метано-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	487	$\text{CDCl}_3$ : 88.51 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7.36 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 7.31 (br. s., 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 3,4$ Гц, 1H), 6.76-6.41 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.00 (br. s., 2H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.04 (br. s., 1H), 2.07 (br. s., 2H), 1.83-1.72 (m, 2H)
141	3-фтор-5-(((3S,11aR)-9-оксо-3,4-дигидро-1Н,9Н,11Н-3,11а-метано-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-7-ил)окси)метил)бензонитрил		В	355	$\text{CDCl}_3$ : 87.48 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7.30 (br. s., 1H), 5.52-5.36 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.46 (d, $J = 12,7$ Гц, 1H), 4.04-3.90 (m, 3H), 3.59 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 3.26 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 2.05 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 1.75 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H)
142	2-фтор-5-(((3S,11aR)-6-метокси-9-оксо-3,4-дигидро-1Н,9Н,11Н-3,11а-метано-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-7-ил)окси)метил)бензонитрил		В	385	$\text{CDCl}_3$ : 87.71 (br. s., 2H), 7.25-7.16 (m, 1H), 5.56-5.33 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.04 (br. s., 1H), 2.07 (br. s., 2H), 1.93-1.73 (m, 2H)
143	(3S,11aR)-7-((4-(4-хлор-3-фторфенокси)-3-фторбензил)окси)-3,4-дигидро-1Н,9Н,11Н-3,11а-метано-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		В	492	$\text{CDCl}_3$ : 87.34-7.30 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 6.81-6.66 (m, 2H), 5.40 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.47 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 4.08-3.91 (m, 3H), 3.59 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 3.25 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 2.05 (d, $J = 8,3$ Гц,

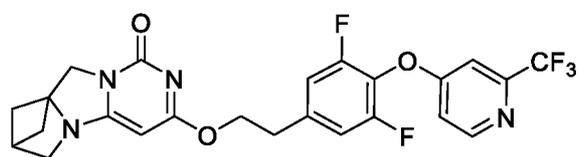
					1H), 1.75 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H)
144	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((3,5-дифтор-4-(4-(трифторметил)фенокси)бензил)окси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидо[6' <sup>1</sup> :2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		В	508	$CDCl_3$ : $\delta$ 7.57 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7.14-6.96 (m, 4H), 5.48-5.32 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.47 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 4.07-3.90 (m, 3H), 3.59 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 3.25 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 2.05 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1.75 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H)
145	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((3,5-дифтор-4-(3-(трифторметокси)фенокси)бензил)окси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		В	524	$CDCl_3$ : $\delta$ 7.34-7.29 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 6.95 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6.89-6.79 (m, 2H), 5.40 (d, $J = 9,3$ Гц, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.47 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 4.07-3.89 (m, 3H), 3.59 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 3.25 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 2.05 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 1.75 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H)
146	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((4-(3,4-дифторфенокси)-3-фторбензил)окси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		В	458	$CDCl_3$ : $\delta$ 7.25 (s, 1H), 7.19-7.00 (m, 3H), 6.80 (dt, $J = 3,4, 7,1$ Гц, 1H), 6.69 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5.45-5.32 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.46 (d, $J = 12,7$ Гц, 1H), 4.04-3.87 (m, 3H), 3.57 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 3.23 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 2.03 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1.74 (br. s., 1H)
147	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-(((3,5-дифтор-4-(4-фторфенокси)бензил)окси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		В	458	$CDCl_3$ : $\delta$ 7.05 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7.02-6.94 (m, 2H), 6.94-6.87 (m, 2H), 5.44-5.33 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.47 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 4.02-3.93 (m, 3H), 3.58 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 3.24 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 2.04 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1.74 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H)
148	3-((3-фтор-4-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -метаноимидо[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	475	$CDCl_3$ : $\delta$ 8.57 (br. s., 1H), 8.51 (br. s., 1H), 7.37 (br. s., 1H), 7.28 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 7.21 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7.12 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.11 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.99 (br. s., 1H), 2.04 (br. s., 2H), 1.72-1.60 (m, 2H)

149	3-((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1Н,6Н,9Н-6,8а-этанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	489	CDCl <sub>3</sub> : 88.56 (br. s., 1H), 8.50 (br. s., 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 10,8 Гц, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 5.36 (br. s., 2H), 5.16 (s, 1H), 4.08 (br. s., 1H), 3.96 (s, 2H), 2.04 (br. s., 2H), 1.73 (br. s., 6H)
150	3-((3,4-дифторбензил)окси)-4-метокси-7,8-дигидро-1Н,6Н,9Н-7,8а-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	362	CDCl <sub>3</sub> : 87.26 (br. s., 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.01 (br. s., 1H), 2.05 (br. s., 2H), 1.70-1.64 (m, 2H)
151	4-метокси-3-(((3,4,5-трифторбензил)окси)-7,8-дигидро-1Н,6Н,9Н-7,8а-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	380	CDCl <sub>3</sub> : 87.06 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.02 (br. s., 1H), 2.05 (br. s., 2H), 1.71-1.66 (m, 2H)
152	7-((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-3,4-дигидро-1Н,9Н,11Н-4,11а-этанопиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		В	505	CDCl <sub>3</sub> : 88.55 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 10,8 Гц, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7.20 (br. s., 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 3,9 Гц, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.23 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 1H), 4.00-3.88 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 4H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.92 (dd, <i>J</i> = 5,9, 11,7 Гц, 1H), 1.70 (dt, <i>J</i> = 3,4, 12,2 Гц, 1H)
153	3-((3-фтор-4-(((2-(трифторметокси)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1Н,6Н,9Н-7,8а-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	491	CDCl <sub>3</sub> : 88.17 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 1H), 7.26 (br. s., 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.02 (br. s., 1H), 2.07 (br. s., 2H), 1.71-1.67 (m, 2H)
154	3-((3-фтор-4-((2-(трифторметокси)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1Н,6Н,9Н-6,8а-этанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	505	CDCl <sub>3</sub> : 88.17 (br. s., 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 6.78 (br. s., 1H), 6.45 (br. s., 1H), 5.40 (br. s., 2H), 5.19 (br. s., 1H), 4.11 (br. s., 1H), 4.00 (br. s., 2H), 2.08 (br. s., 2H), 1.77 (br. s., 6H)

155	3-(((4-(2-хлорпиридин-4-ил)окси)-3-фторбензил)окси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	441	$\text{CDCl}_3$ : $\delta$ 8.20 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7.27 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 7.21 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7.12 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6.84-6.67 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.11 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.99 (br. s., 1H), 2.03 (br. s., 2H), 1.66 (br. s., 2H)
156	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-(3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)фенетил)-3,4-дигидро-1H,9H,11H-3,11a-метанопримидазо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		В	505	$\text{DMSO-}d_6$ : $\delta$ 8.63 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7.52-7.32 (m, 3H), 7.24 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7.18-7.09 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.65 (br. s., 1H), 4.53-4.34 (m, 2H), 4.25 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3.95-3.75 (m, 3H), 3.32 (br. s., 1H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.02 (t, $J = 6,1$ Гц, 2H), 1.88 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1.74 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H)
157	7-фтор-3-((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	493	$\text{CDCl}_3$ : $\delta$ 8.55 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7.31 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 7.24 (br. s., 1H), 7.22-7.13 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.17 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.33 (br. s., 2H), 2.20 (br. s., 2H)
158	3-((3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-7-фтор-7,8-дигидро-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		В	511	$\text{CDCl}_3$ : $\delta$ 8.58 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7.24 (br. s., 1H), 7.11 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7.00-6.92 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.34 (br. s., 2H), 2.20 (br. s., 2H)
159	3-фтор-5-((((7-фтор-1-оксо-7,8-дигидро-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-3-ил)окси)метил)бензонитрил		В	357	$\text{CDCl}_3$ : $\delta$ 7.48 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7.30 (br. s., 1H), 5.42 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.35 (br. s., 2H), 2.22 (br. s., 2H)
160	2-фтор-5-((((7-фтор-1-оксо-7,8-дигидро-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-3-ил)окси)метил)бензонитрил		В	357	$\text{CDCl}_3$ : $\delta$ 7.95 (br. s., 1H), 7.81 (br. s., 1H), 7.53 (br. s., 1H), 5.36 (br. s., 1H), 5.28 (br. s., 2H), 4.00 (br. s., 2H), 3.52 (br. s., 2H), 2.37 (br. s., 2H), 2.14 (br. s., 2H)

161	3-((4-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-7,8a-метано-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		B	439	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : 88.57 (s, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.96-6.75 (m, 1H), 5.32-5.29 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.57 (br. s., 1H)
162	3-((4-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)окси)-3-фторбензилокси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-7,8a-метано-пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		B	457	CDCl <sub>3</sub> : 88.50 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 10,8 Гц, 1H), 7.25 (br. s., 1H), 7.22-7.11 (m, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 3,9 Гц, 1H), 6.80-6.41 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.04 (br. s., 1H), 2.08 (br. s., 2H), 1.71 (br. s., 2H)
163	2-фтор-5-(((1-оксо-7,8-дигидро-1H,6H,9H-6,8a-этанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-3-ил)окси)метил)бензонитрил		B	353	CDCl <sub>3</sub> : 87.67 (br. s., 2H), 7.19 (t, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 5.38 (br. s., 2H), 5.17 (br. s., 1H), 4.12 (br. s., 1H), 3.99 (br. s., 2H), 2.09 (br. s., 2H), 1.78 (br. s., 6H)
164	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-6-(трифторметил)-3,4-дигидро-1H,9H,11H-3,11a-метано-пиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		B	559	CDCl <sub>3</sub> : 88.58 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 1H), 7.26-7.08 (m, 3H), 6.96 (br. s., 1H), 5.63-5.36 (m, 2H), 4.74 (br. s., 1H), 4.46 (d, <i>J</i> = 12,7 Гц, 1H), 4.07 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 3.94 (d, <i>J</i> = 12,7 Гц, 1H), 3.82 (d, <i>J</i> = 10,3 Гц, 1H), 3.51 (d, <i>J</i> = 10,3 Гц, 1H), 2.13 (d, <i>J</i> = 10,3 Гц, 1H), 1.88 (d, <i>J</i> = 10,3 Гц, 1H)
165	3-((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-6,7,8,9-тетрагидро-1H,10H-8,9a-метано-пиридо[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		B	489	CDCl <sub>3</sub> : 88.56 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 10,8 Гц, 1H), 7.24 (br. s., 1H), 7.22 (br. s., 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.99-6.90 (m, 1H), 5.48-5.34 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.38 (d, <i>J</i> = 12,7 Гц, 1H), 3.94 (d, <i>J</i> = 12,7 Гц, 1H), 3.72 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1H), 3.62-3.48 (m, 1H), 2.93 (br. s., 1H), 2.55-2.42 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 1H), 1.28 (br. s., 2H)

166	3-((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-7-(морфолинометил)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		B	574	CDCl <sub>3</sub> : δ 8.59 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.01-6.89 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.71 (br. s., 4H), 3.34 (br. s., 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.47 (br. s., 4H), 1.97 (br. s., 2H), 1.81 (br. s., 2H)
167	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((3,5-дифтор-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)окси)бензил)окси)-2-метил-3,4-дигидро-9H,11H-3,11 <i>a</i> -метанопиразино[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1,9(2H)-дион		B	471	CDCl <sub>3</sub> : δ 7.26-7.23 (m, 1H), 7.19 (br. s., 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 5.46-5.24 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.43-4.15 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.50-3.28 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.13 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 1.88 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H)
168	2-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)-5-(((3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-2-метил-1,9-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-9H,11H-3,11 <i>a</i> -метанопиразино[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-7-ил)окси)метил)бензонитрил		B	558	CDCl <sub>3</sub> : δ 7.74 (s, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.41 (br. s., 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 5.52-5.31 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.41-4.28 (m, 2H), 4.23 (br. s., 1H), 3.48-3.32 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.14 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1H), 1.89 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1H)

**Пример 169****Способ С****3-(3,5-Дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)фенэтокси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он**

3-Хлор-7,8-дигидро-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он (80 мг, 0,359 ммоль), 2-(3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)фенил)этан-1-ол (137 мг, 0,43 ммоль) и карбонат цезия (233 мг, 0,718 ммоль) добавляли к толуолу (10 мл) и перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Реакционный раствор концентрировали и очищали посредством тонкослойной хроматографии с

получением указанного в заголовке соединения (68 мг, 37%).

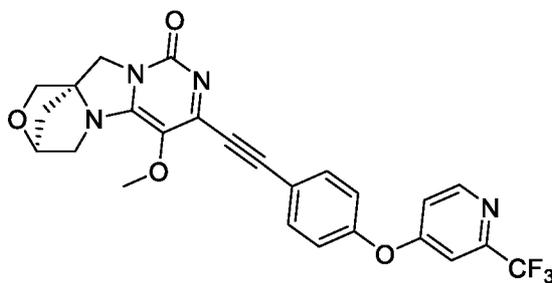
ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 507$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.58 (d,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 7.24 (br. s., 1H), 6.96 (d,  $J = 8,3$  Гц, 3H), 5.04 (s, 1H), 4.57 (t,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.03 (t,  $J = 6,4$  Гц, 3H), 2.04 (br. s., 2H), 1.81 (br. s., 2H).

### Пример 170

#### **Способ D**

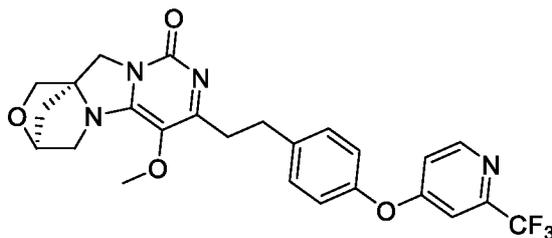
**(3*S*,11*aR*)-6-Метокси-7-((4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)фенил)этинил)-3,4-дигидро-1*H*,9*H*,11*H*-3,11*a*-метаноимидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он**



4-(4-Этинилфенокси)-2-(трифторметил)пиридин (195,66 мг, 0,74 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (10 мл) и температуру понижали до  $-50^\circ\text{C}$  под аргонной защитой, по каплям добавляли раствор *n*-бутиллития в тетрагидрофуране (2 М, 0,74 мл, 1,44 ммоль), реакционный раствор перемешивали в течение 15 минут, затем нагревали до  $0^\circ\text{C}$  и добавляли хлорид цинка (150,96 мг, 1,11 ммоль). После перемешивания реакционного раствора в течение 30 минут добавляли (3*S*,11*aR*)-7-хлор-6-метокси-3,4-дигидро-1*H*,9*H*,11*H*-3,11*a*-метаноимидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он (200 мг, 0,742 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (67,76 мг, 0,074 ммоль) и 2-дициклогексилфосфин-2,4,6-триизопропил-бифенил (70,6 мг, 0,148 ммоль) и реакционный раствор нагревали до  $120^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 2 часов. Реакционный раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали и очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 7%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 497$ .

**(3*S*,11*aR*)-6-Метокси-7-(4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)фенил)-3,4-дигидро-1*H*,9*H*,11*H*-3,11*a*-метаноимидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он**



(3*S*,11*aR*)-6-Метокси-7-((4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)фенил)этинил)-3,4-дигидро-1*H*,9*H*,11*H*-3,11*a*-метаноимидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он (25 мг, 0,05 ммоль) и Pd/C (10%, 5 мг) добавляли к метанолу (5 мл) и гидрировали при комнатной температуре при атмосферном давлении в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 32%).

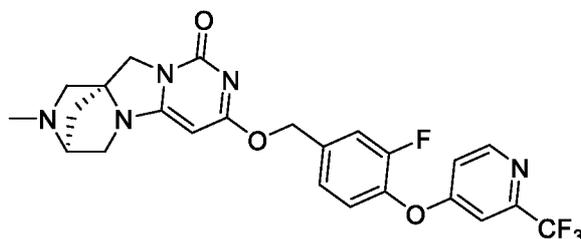
ЖХ-МС:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> = 501.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.55 (d,  $J$  = 5,4 Гц, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 7,8 Гц, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.02 (d,  $J$  = 8,3 Гц, 2H), 6.96 (d,  $J$  = 3,9 Гц, 1H), 4.74 (br. s., 1H), 4.52 (d,  $J$  = 12,7 Гц, 1H), 4.09-3.96 (m, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.18-3.03 (m, 2H), 2.98-2.84 (m, 2H), 2.09 (d,  $J$  = 9,8 Гц, 1H), 1.86 (d,  $J$  = 9,8 Гц, 1H).

### Пример 171

#### Способ Е

**(3*S*,11*aS*)-7-((3-Фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*,11*H*-3,11*a*-метанопиразино[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-9-он**



*трет*-Бутиловый эфир (3*S*,11*aR*)-7-(((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-9-оксо-3,4-дигидро-9*H*,11*H*-3,11*a*-метанопиразино[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-2(1*H*)-карбоновой кислоты (36 мг, 0,06 ммоль) и трифторуксусную кислоту (8,4 мг, 0,07 ммоль) добавляли к дихлорметану (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали, к остатку добавляли водный формальдегид (37%, 5 мг, 0,06

ммоль), цианоборогидрид натрия (12 мг, 0,18 ммоль) и метанол (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали и очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (13 мг, 41%).

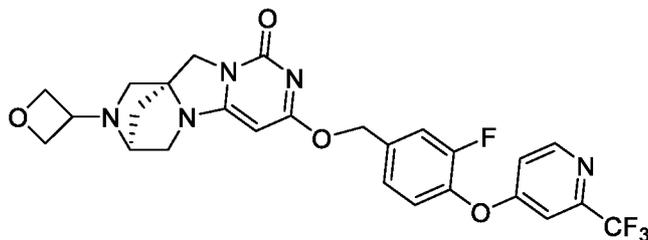
ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 504$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.59 (br. s., 1H), 7.27 (br. s., 4H), 6.97 (br. s., 1H), 5.45 (br. s., 2H), 5.11 (br. s., 1H), 4.37 (br. s., 1H), 3.84 (br. s., 1H), 3.75-3.57 (m, 2H), 3.19 (d,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 2.73 (br. s., 1H), 2.50 (br. s., 3H), 2.00 (br. s., 1H), 0.87 (br. s., 2H).

### Пример 172

#### Способ F

#### (3*S*,11*aS*)-7-(((3-Фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-2-(оксетан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*,11*H*-3,11*a*-метанопиразино[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-9-он



*трет*-Бутиловый эфир (3*S*,11*aR*)-7-(((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-9-оксо-3,4-дигидро-9*H*,11*H*-3,11*a*-метанопиразино[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-2(1*H*)-карбоновой кислоты (80 мг, 0,14 ммоль) добавляли к раствору хлористого водорода в этилацетате (4,0 М, 1 мл) и дихлорметане (11 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали, к остатку добавляли оксетанон (20 мг, 0,28 ммоль), цианоборогидрид натрия (17 мг, 0,28 ммоль) и метанол (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали и очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии с получением продукта (60 мг, 81%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 546$ .

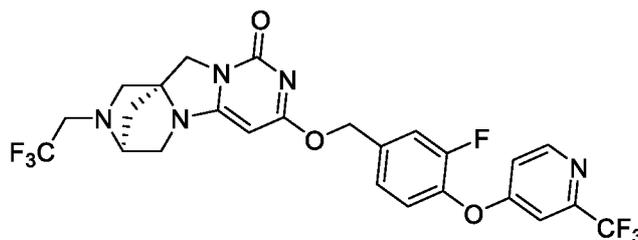
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.57 (d,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 7.32 (d,  $J = 10,8$  Гц, 1H), 7.27-7.16 (m, 3H), 6.96 (d,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 5.49-5.38 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.75 (t,  $J = 6,4$  Гц, 2H), 4.62 (t,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 4.56 (t,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 4.40 (d,  $J = 12,2$  Гц, 1H), 4.04 (t,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 3.89 (d,  $J = 12,2$  Гц, 1H), 3.62 (br. s., 1H), 3.43 (d,  $J = 9,8$  Гц, 1H), 3.16 (d,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 3.10 (d,  $J = 9,8$  Гц, 1H), 3.00 (d,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 1.97 (d,  $J = 9,8$  Гц, 1H), 1.62 (d,  $J = 9,8$

Гц, 1H).

### Пример 173

#### Способ G

**(3*S*,11*aS*)-7-(((3-Фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*,11*H*-3,11*a*-метанопиразино[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-9-он**



*трет*-Бутиловый эфир (3*S*,11*aR*)-7-(((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-9-оксо-3,4-дигидро-9*H*,11*H*-3,11*a*-метанопиразино[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-2(1*H*)-карбоновой кислоты (80 мг, 0,14 ммоль) добавляли к раствору хлористого водорода в этилацетате (4,0 М, 1 мл) и дихлорметане (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали и добавляли 2,2,2-трифторэтил-трифторметансульфонат (49 мг, 0,21 ммоль), триэтиламин (140 мг, 1,4 ммоль) и толуол (1 мл), перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционный раствор вливали в насыщенный раствор хлорида аммония, экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу концентрировали и очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (25 мг, 32%).

ЖХ-МС:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> = 572.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (d,  $J$  = 5,4 Гц, 1H), 7.33 (d,  $J$  = 10,8 Гц, 1H), 7.25-7.16 (m, 3H), 6.96 (br. s., 1H), 5.49-5.41 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.40 (d,  $J$  = 12,2 Гц, 1H), 3.88 (d,  $J$  = 12,7 Гц, 1H), 3.78 (br. s., 1H), 3.61 (d,  $J$  = 10,3 Гц, 1H), 3.44 (d,  $J$  = 9,3 Гц, 1H), 3.26-3.13 (m, 3H), 2.90 (d,  $J$  = 9,3 Гц, 1H), 2.04 (d,  $J$  = 9,3 Гц, 1H), 1.67 (d,  $J$  = 9,8 Гц, 1H).

### Пример 174

#### Способ H

**(3*S*,11*aS*)-2-Бензоил-7-(((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-1,2,3,4-тетрагидро-9*H*,11*H*-3,11*a*-метанопиразино[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-9-он**



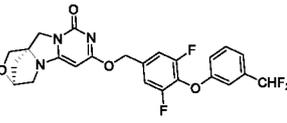
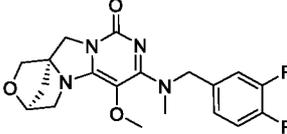
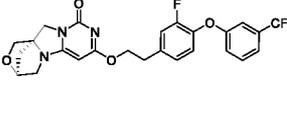
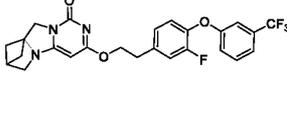
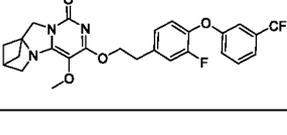
ммоль) добавляли к 1,4-диоксану (1 мл) и перемешивали при 120°C в течение ночи. Реакционный раствор вливали в дихлорметан, промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, органическую фазу концентрировали и очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 86%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 377$ .

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20-7.03 (m, 3H), 5.52 (br. s., 1H), 4.79-4.68 (m, 2H), 4.66-4.57 (m, 1H), 4.42 (d,  $J = 12,2$  Гц, 1H), 4.04-3.95 (m, 2H), 3.86 (d,  $J = 12,2$  Гц, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 4H), 2.02 (d,  $J = 9,8$  Гц, 1H), 1.82 (d,  $J = 10,3$  Гц, 1H).

Перечисленные в приведенной ниже таблице Примеры 176-200 получали посредством стадий, аналогичных описанным в Примерах 169-175, начиная с соответствующих промежуточных соединений:

При- мер №.	Название	Структура	Исполь- зованный способ	m/z	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц)
176	3-((4-((2- (дифторметил)пиридин-4- ил)окси)-3,5- дифторбензил)окси)-7,8- дигидро-1H,6H,9H-7,8a- метано-пирроло[1',2':3,4] имидазо[1,2-с]пиримидин- 1-он		C	475	CDCl <sub>3</sub> : δ 8.49 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7.18-7.01 (m, 3H), 6.91 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 6.76-6.40 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.00 (br. s., 1H), 2.05 (br. s., 2H), 1.67 (d, $J = 3,9$ Гц, 2H)
177	(3S,11aS)-2-циклобутил-7- ((3-фтор-4-((2- (трифторметил)пиридин-4- ил)окси)бензил)окси)- 1,2,3,4-тетрагидро-9H,11H- 3,11a- метано-пиразино[1',2':3,4] имидазо[1,2-с]пиримидин- 9-он		F	544	CDCl <sub>3</sub> : δ 8.57 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7.32 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 7.26-7.13 (m, 3H), 6.95 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 5.42 (br. s., 2H), 5.07 (s, 1H), 4.36 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3.84 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3.63 (br. s., 1H), 3.55 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.78 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 2.05 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 1.97-1.67 (m, 6H), 1.55 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H)
178	(3S,11aS)-2-бензил-7-((3- фтор-4-((2- (трифторметил)пиридин-4- ил)окси)бензил)окси)- 1,2,3,4-тетрагидро-9H,11H-		F	580	CDCl <sub>3</sub> : δ 8.58 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7.39-7.31 (m, 5H), 7.27 (br. s., 3H), 7.23 (br. s., 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 5.44 (d, $J = 3,9$ Гц, 2H), 5.11 (s,

	3,11a-метанопиразино[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-9-он				1H), 4.37 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.75 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 3.68 (br. s., 1H), 3.21-3.05 (m, 2H), 2.76 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 2.03 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1.60 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H)
179	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((4-(3,5-дифторбензилокси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метанопримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		C	490	CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 7.42-7.32 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7.12-6.93 (m, 4H), 6.78-6.39 (m, 1H), 5.49-5.27 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 4.45 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 4.02-3.89 (m, 3H), 3.56 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 3.23 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 2.02 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1.73 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H)
180	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((3,4-дифторбензил)(метил)амино)-6-метокси-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метанопримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		I	391	CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 7.12-7.02 (m, 2H), 6.97 (br. s., 1H), 4.89 (d, $J = 15,7$ Гц, 1H), 4.75-4.64 (m, 2H), 4.35 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.86 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.00 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 1.82 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H)
181	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-(3-фтор-4-(3-(трифторметил)фенокси)фенэтокси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метанопримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		C	504	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : $\delta$ 7.67-7.54 (m, 1H), 7.47 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 7.27 (br. s., 1H), 7.25-7.12 (m, 3H), 5.17 (s, 1H), 4.66 (br. s., 1H), 4.42 (d, $J = 5,4$ Гц, 2H), 4.26 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3.97-3.76 (m, 3H), 3.39 (br. s., 1H), 3.24 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 3.00 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1.88 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1.75 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H)
182	3-(3-фтор-4-(3-(трифторметил)фенокси)фенэтокси)-7,8-дигидро-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -метанопримидо[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		C	488	CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 7.47-7.38 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7.20 (br. s., 1H), 7.12 (d, $J = 11,2$ Гц, 2H), 7.03 (br. s., 2H), 5.06 (s, 1H), 4.58 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.08-2.96 (m, 3H), 2.06 (br. s., 2H), 1.68 (d, $J = 4,4$ Гц, 2H)
183	3-(3-фтор-4-(3-(трифторметил)фенокси)фенэтокси)-4-метокси-7,8-		C	518	CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 7.41 (br. s., 1H), 7.32 (br. s., 1H), 7.15 (br. s., 2H), 7.06 (br.

	дигидро-1Н,6Н,9Н-7,8а-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он				s., 3H), 4.62 (br. s., 2H), 3.96 (br. s., 2H), 3.69-3.50 (m, 5H), 3.20-2.96 (m, 3H), 2.04 (br. s., 2H), 1.67 (br. s., 2H)
184	4-метокси-3-(4-(3-(трифторметил)фенокси)фенэтокси)-7,8-дигидро-1Н,6Н,9Н-7,8а-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		C	500	CDCl <sub>3</sub> : δ7.45-7.36 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 3H), 7.16 (br. s., 1H), 7.10 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6.94 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 4.60 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.55 (s, 5H), 3.07 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2.98 (br. s., 1H), 2.01 (br. s., 2H), 1.65 (d, J = 4,4 Гц, 2H)
185	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-(4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)-3-фторфенэтокси)-3,4-дигидро-1Н,9Н,11Н-3,11а-метанопиримидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		C	538	CDCl <sub>3</sub> : δ7.41 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7.27 (br. s., 1H), 7.10 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 7.03 (br. s., 3H), 5.01 (br. s., 1H), 4.72 (br. s., 1H), 4.57 (br. s., 2H), 4.44 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 4.06-3.84 (m, 3H), 3.55 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 3.21 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 3.03 (br. s., 2H), 2.02 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 1.71 (d, J = 9,8 Гц, 1H)
186	3-(4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)-3-фторфенэтокси)-7,8-дигидро-1Н,6Н,9Н-7,8а-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		C	522	CDCl <sub>3</sub> : δ7.40 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7.28 (br. s., 1H), 7.11 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 7.06-6.96 (m, 3H), 5.05 (s, 1H), 4.57 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.13-2.97 (m, 3H), 2.05 (br. s., 2H), 1.67 (br. s., 2H)
187	3-(4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенокси)-3-фторфенэтокси)-4-метокси-7,8-дигидро-1Н,6Н,9Н-7,8а-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		C	552	CDCl <sub>3</sub> : δ7.40 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.15 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 7.10-6.95 (m, 3H), 4.71-4.58 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.57 (s, 5H), 3.08 (br. s., 2H), 3.00 (br. s., 1H), 2.03 (br. s., 2H), 1.74-1.67 (m, 2H)
188	4-метокси-3-(4-(((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)фенэтокси)-7,8-дигидро-1Н,6Н,9Н-7,8а-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		C	501	CDCl <sub>3</sub> : δ8.54 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7.40-7.34 (m, J = 8,3 Гц, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.05-7.01 (m, J = 8,3 Гц, 2H), 6.94 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 4.64 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.58 (s, 5H), 3.13 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3.01 (br. s., 1H), 2.04 (br. s., 2H), 1.68 (br. s., 2H)

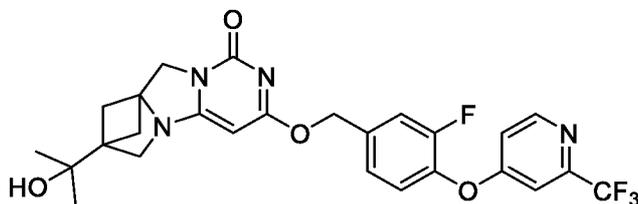
189	3-(3,5-дифтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)фенэтокси)-4-метокси-7,8-дигидро-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		C	537	CDCl <sub>3</sub> : δ = 8.59 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 7.21 (br. s., 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 6.97 (br. s., 1H), 4.63 (br. s., 2H), 3.96 (s, 2H), 3.61-3.56 (m, 5H), 3.10 (br. s., 2H), 3.01 (br. s., 1H), 2.04 (br. s., 2H), 1.71 (br. s., 2H)
190	3-(3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)фенэтокси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		C	489	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ 88.63 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 7.50-7.32 (m, 3H), 7.25 (br. s., 1H), 7.18-7.09 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.41 (t, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.02 (t, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 2.91 (br. s., 1H), 2.01 (br. s., 2H), 1.60-1.48 (m, 2H)
191	3-(3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)фенэтокси)-4-метокси-7,8-дигидро-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		C	519	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> : δ 88.63 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 7.49-7.35 (m, 3H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 4.47 (t, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.55-3.42 (m, 5H), 3.07 (t, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 2.93 (br. s., 1H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H)
192	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-(((3-фтор-4-(3-(трифторметил)фенокси)бензил)окси)-3,4-дигидро-1H,9H,11H-3,11 <i>a</i> -метаноимидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		C	490	CDCl <sub>3</sub> : δ 7.48-7.40 (m, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 7.30 (br. s., 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 13,7 Гц, 2H), 7.16-7.05 (m, 2H), 5.47-5.33 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.74 (br. s., 1H), 4.47 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1H), 4.06-3.89 (m, 3H), 3.57 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1H), 3.23 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1H), 2.04 (d, <i>J</i> = 10,3 Гц, 1H), 1.74 (d, <i>J</i> = 10,3 Гц, 1H)
193	2-фтор-5-((((((3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-9-keto-3,4-дигидро-1H,9H,11H-3,11 <i>a</i> -метаноимидо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-7-ил)окси)метил)бензонитрил		C	355	CDCl <sub>3</sub> : δ 7.72-7.61 (m, 2H), 7.21 (t, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 5.48-5.34 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.46 (d, <i>J</i> = 12,7 Гц, 1H), 4.02-3.91 (m, 3H), 3.58 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1H), 3.24 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1H), 2.04 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1H), 1.74 (d, <i>J</i> = 10,3 Гц, 1H)

194	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-(((3,5-дифтор-4-(3-(трифторметил)фенокси)бензил)окси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		C	508	CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 7.46-7.39 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.20 (br. s., 1H), 7.09 (d, $J = 7,8$ Гц, 3H), 5.47-5.34 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.47 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 4.05-3.92 (m, 3H), 3.59 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 3.25 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 2.05 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1.75 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H)
195	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-(3,4-дифторфенэтокси)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метаноимидазо[6',1':2,3]имидазо[5,1-с][1,4]оксазин-9-он		C	362	CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 7.06 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6.94 (br. s., 1H), 4.98 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.53 (t, $J = 5,4$ Гц, 2H), 4.43 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.90 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3.54 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 3.20 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 2.96 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2.01 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1.70 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H)
196	3-((4-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)окси)-3-фторбензилокси)-7,8-дигидро-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -6,8 <i>a</i> -этанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он		C	471	CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 8.51 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7.33 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 7.25 (br. s., 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 6.76-6.44 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.13 (t, $J = 4,2$ Гц, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.10 (br. s., 2H), 1.82-1.76 (m, 6H)
197	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-7-((3-фтор-4-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-2-((1-метил-1 <i>H</i> -пирозол-3-ил)метил)-3,4-дигидро-9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метанопиразино[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1,9(2 <i>H</i> )-дион		C	598	CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 8.58 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.26-7.15 (m, 3H), 6.96 (d, $J = 3,4$ Гц, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.44 (br. s., 2H), 5.13 (br. s., 1H), 4.62 (d, $J = 15,2$ Гц, 1H), 4.49-4.24 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.28 (br. s., 2H), 2.09 (br. s., 1H), 1.85 (br. s., 1H)
198	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> )-2-(бицикло[1.1.1]пент-1-илметил)-7-((3-фтор-4-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-3,4-дигидро-9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -метанопиразино[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1,9(2 <i>H</i> )-дион		C	584	CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 8.58 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7.33 (d, $J = 11,2$ Гц, 2H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 5.45 (br. s., 2H), 5.16 (br. s., 1H), 4.49-4.26 (m, 3H), 3.69 (d, $J = 14,7$ Гц, 1H), 3.50-3.30 (m, 2H), 3.01 (d, $J = 14,2$ Гц, 1H), 2.67-2.51 (m, 1H), 2.15 (br. s., 1H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.79 (s, 4H),

					1.68 (br. s., 2H)
199	N-бензил-3-((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-1-оксо-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-7(8H)-карбоксамид		C	608	CDCl <sub>3</sub> : δ8.58 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 7.39-7.32 (m, 5H), 7.24-7.15 (m, 4H), 6.96 (br. s., 1H), 6.03 (br. s., 1H), 5.43 (br. s., 2H), 5.21 (br. s., 1H), 4.49 (br. s., 2H), 4.03 (br. s., 2H), 3.61 (br. s., 2H), 2.38-2.26 (m, 2H), 2.10 (br. s., 2H)
200	3-((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-1-оксо-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-7(8H)-карбонитрил		C	500	CDCl <sub>3</sub> : δ8.59 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 10,8 Гц, 2H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 3,9 Гц, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.56 (d, <i>J</i> = 4,4 Гц, 2H), 2.28-2.15 (m, 2H)

### Пример 201

**3-((3-Фтор-4-((2-трифторметилпиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-7-(2-гидроксипропил-2-ил)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он**



К тетрагидрофурану (4 мл) добавляли метиловый эфир 3-((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-1-оксо-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-7(8H)-карбоновой кислоты (20 мг, 0,038 ммоль). Температуру понижали до 0°C под аргонной защитой и добавляли раствор метилмагнийхлорида в тетрагидрофуране (3,0 М, 0,13 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор гасили насыщенным раствором хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом и органическую фазу концентрировали и очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (1 мг, 5%).

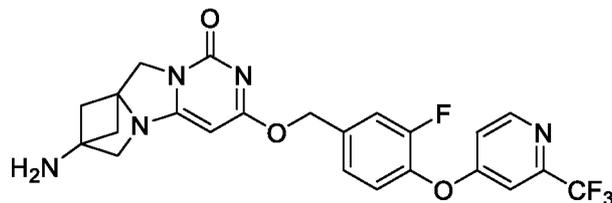
ЖХ-МС:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> = 533.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ8.58 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7.34 (d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.24 (br. s., 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.17

(br. s., 1H), 4.03 (s, 2H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.35 (d,  $J = 3,9$  Гц, 2H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.76 (br. s., 2H), 1.44 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

### **Пример 202**

**7-Амино-3-((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-7,8-дигидро-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-1-он**



К этилацетату (4 мл) добавляли *трет*-бутиловый эфир (3-((3-фтор-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)окси)-1-оксо-1H,6H,9H-7,8a-метанопирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-с]пиримидин-7(8H)-ил)карбаминовой кислоты (90 мг, 0,15 ммоль). При перемешивании добавляли раствор хлористого водорода в этилацетате (4,0 М, 2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Твердым карбонатом натрия устанавливали pH реакционного раствора, равное 8, фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 7%).

ЖХ-МС:  $m/z$   $[M+H]^+ = 490$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.58 (d,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 7.34 (d,  $J = 11,2$  Гц, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 6.96 (d,  $J = 3,4$  Гц, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 1.97 (s, 4H).

### **Биологические испытания и данные**

Соединение по настоящему изобретению представляет собой ингибитор Lp-PLA<sub>2</sub> и может быть использовано для лечения и предупреждения Lp-PLA<sub>2</sub>-опосредованного заболевания. Биологическую активность соединения по настоящему изобретению можно определить с помощью любого подходящего анализа для определения активности соединения в качестве ингибитора Lp-PLA<sub>2</sub>, а также моделей тканей и моделей *in vivo*.

Данные о биологической активности для каждого соединения представлены в виде среднего значения в, по меньшей мере, одном эксперименте или нескольких экспериментах. Следует понимать, что описанные в настоящем документе данные могут разумно варьироваться в зависимости от конкретных условий и методологии, используемых лицом, проводящим эксперименты.

### **Анализ липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 (Lp-PLA<sub>2</sub>) в плазме крови человека**

В анализе плазмы крови человека используют тиоэфирный аналог PAF (фосфатидилхолин), гидролиз которого приводит к образованию фосфолипидов, содержащих свободные сульфгидрильные группы. Количество сульфгидрильных групп постоянно определяется реакцией с CPM (7-диэтиламино-3-(4'-малеимидофенил)-4-метилкумарин), и CPM представляет собой малеимид, флуоресценция которого увеличивается после присоединения по Михаэлю сульфгидрильной группы. Этот анализ может определять активность Lp-PLA<sub>2</sub> в плазме крови человека, что определяется специфическим ингибированием ингибиторов Lp-PLA<sub>2</sub>.

Анализ тио-PAF выполняли как анализ с погашением 75 мкл. Планшет с источником соединения готовили для каждого соединения путем приготовления серийных разведений 1:3 (по объему) в чистом DMSO (диметилсульфоксид) в 96-луночном микропланшете. Соединение на планшете с источником разбавляли в 20 раз путем переноса 3 мкл соединения из планшета с источником соединения в 96-луночный микропланшет с предварительно добавленными 57 мкл буфера для анализа с помощью многоканальной пипетки компании Rainin. Описанный выше буфер для анализа состоял из 50 mM HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-этансульфоновая кислота), pH 7,4, 150 mM NaCl, 1 mM CHAPS ((3-((3-холамидопропил)диметиламмоний)-1-пропансульфонат)). 1 мкл 20-кратно разведенного соединения переносили с помощью многоканальной пипетки компании Rainin в 96-луночный микропланшет Greiner 655076 (черный), в который предварительно добавляли аликвоты и оттаивали 40 мкл объединенной плазмы крови человека. Планшет встряхивали в течение 20 секунд на шейкере для микропланшетов, чтобы хорошо перемешать. После 30-минутной предварительной инкубации при комнатной температуре в 96-луночный микропланшет Greiner 655076 (черный) с помощью многоканальной пипетки компании Rainin добавляли 10 мкл раствора субстрата, при этом раствор субстрата содержал 2,5 mM 2-тио-PAF [из исходного этанола], 32 мкМ CPM [из исходного DMSO] и 3,2 mM NEM (N-этилмалеимид) [свежеприготовленный в DMSO для эксперимента] в буфере для анализа, состоящем из 50 mM HEPES, pH 7,4; 150 mM NaCl; 1 mM CHAPS. Через 2 мин реакцию гасили 25 мкл 5% трифторуксусной кислоты (TFA) в воде. Планшет центрифугировали при 2000 об/мин в течение 1 минуты. Планшет считывали при ex:380/em:485 с использованием устройства для чтения микропланшетов Biotek Synergy H1 (H1MF).

Данные IC<sub>50</sub> были получены и кривые и анализ контроля качества были выполнены с использованием GraphPad Prism 6.0 и Excel.

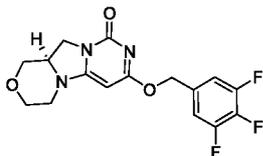
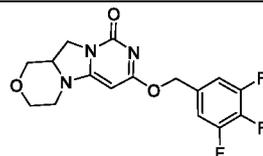
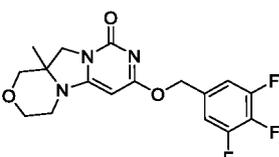
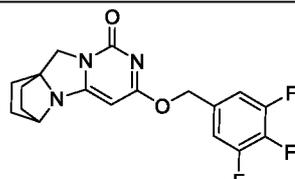
#### Определенная активность Примеров

<b>Пример</b>	<b>IC<sub>50</sub> (нМ)</b>	<b>Пример</b>	<b>IC<sub>50</sub> (нМ)</b>	<b>Пример</b>	<b>IC<sub>50</sub> (нМ)</b>
<b>1</b>	4,4	<b>69</b>	325,3	<b>137</b>	5,8
<b>2</b>	2,6	<b>70</b>	6,9	<b>138</b>	2,4
<b>4</b>	2,5	<b>71</b>	7,9	<b>139</b>	2,6
<b>5</b>	4,2	<b>72</b>	7,6	<b>140</b>	3,9
<b>6</b>	4,9	<b>73</b>	4,8	<b>141</b>	6,1
<b>7</b>	2,5	<b>74</b>	22,3	<b>142</b>	3,6
<b>8</b>	4,9	<b>75</b>	23,4	<b>143</b>	2,5
<b>9</b>	6,5	<b>76</b>	42,2	<b>144</b>	2,4
<b>10</b>	6,7	<b>77</b>	5,7	<b>145</b>	4,3
<b>11</b>	10,8	<b>78</b>	5,0	<b>146</b>	2,7
<b>12</b>	4,3	<b>79</b>	6,1	<b>147</b>	6,5
<b>13</b>	6,7	<b>80</b>	3,3	<b>148</b>	4,3
<b>14</b>	4,6	<b>81</b>	5,1	<b>149</b>	4,1
<b>15</b>	6,6	<b>82</b>	2,0	<b>150</b>	4,8
<b>16</b>	5,2	<b>83</b>	4,9	<b>151</b>	5,7
<b>17</b>	32,4	<b>84</b>	6,2	<b>152</b>	3,9
<b>18</b>	3,5	<b>85</b>	6,7	<b>153</b>	4,1
<b>19</b>	3,9	<b>86</b>	6,1	<b>154</b>	3,6
<b>20</b>	6,8	<b>88</b>	5,2	<b>155</b>	3,7
<b>21</b>	6,4	<b>89</b>	10,9	<b>156</b>	5,7
<b>22</b>	3,0	<b>90</b>	4,8	<b>157</b>	3,9
<b>23</b>	5,0	<b>91</b>	4,8	<b>158</b>	2,1
<b>24</b>	13,2	<b>92</b>	5,6	<b>159</b>	128,2
<b>25</b>	10,4	<b>93</b>	3,7	<b>160</b>	3,8
<b>26</b>	5,5	<b>94</b>	92,7	<b>161</b>	18,1
<b>27</b>	2,5	<b>95</b>	7,4	<b>162</b>	6,5
<b>28</b>	7,3	<b>96</b>	4,7	<b>163</b>	2,4

<b>29</b>	3,4	<b>97</b>	14,2	<b>164</b>	1,5
<b>30</b>	6,8	<b>98</b>	30,2	<b>165</b>	3,1
<b>31</b>	7,1	<b>99</b>	5,6	<b>166</b>	5,8
<b>32</b>	163,8	<b>100</b>	5,9	<b>167</b>	19,4
<b>33</b>	6,0	<b>101</b>	15,1	<b>168</b>	3,6
<b>34</b>	3,6	<b>102</b>	7,6	<b>169</b>	4,9
<b>35</b>	38,8	<b>103</b>	6,2	<b>170</b>	177,8
<b>36</b>	9,6	<b>104</b>	8,6	<b>171</b>	2,1
<b>37</b>	5,8	<b>105</b>	10,8	<b>172</b>	2,2
<b>38</b>	8,5	<b>106</b>	1,0	<b>173</b>	3,4
<b>39</b>	13,8	<b>107</b>	9,5	<b>174</b>	5,0
<b>40</b>	6,4	<b>108</b>	5,0	<b>175</b>	167,6
<b>41</b>	3,9	<b>109</b>	14,0	<b>176</b>	13,9
<b>42</b>	4,9	<b>110</b>	5,3	<b>177</b>	5,5
<b>43</b>	4,0	<b>111</b>	11,4	<b>178</b>	6,2
<b>44</b>	342,1	<b>112</b>	5,1	<b>179</b>	4,1
<b>45</b>	71,8	<b>113</b>	5,7	<b>180</b>	87,2
<b>46</b>	15,3	<b>114</b>	5,7	<b>181</b>	6,7
<b>47</b>	9,4	<b>115</b>	5,2	<b>182</b>	9,4
<b>48</b>	62,8	<b>116</b>	4,7	<b>183</b>	13,8
<b>49</b>	168,3	<b>117</b>	9,1	<b>184</b>	23,8
<b>50</b>	2,7	<b>118</b>	6,0	<b>185</b>	4,7
<b>51</b>	3,3	<b>119</b>	8,2	<b>186</b>	7,4
<b>52</b>	16,0	<b>120</b>	8,7	<b>187</b>	7,8
<b>53</b>	14,3	<b>121</b>	8,6	<b>188</b>	9,2
<b>54</b>	7,6	<b>122</b>	9,4	<b>189</b>	8,6
<b>55</b>	6,5	<b>123</b>	4,4	<b>190</b>	5,9
<b>56</b>	7,7	<b>124</b>	6,1	<b>191</b>	6,2
<b>57</b>	62,2	<b>125</b>	3,0	<b>192</b>	6,3
<b>58</b>	204,0	<b>126</b>	5,0	<b>193</b>	5,2
<b>59</b>	2,4	<b>127</b>	2,6	<b>194</b>	4,0

<b>60</b>	6,6	<b>128</b>	8,4	<b>195</b>	62,7
<b>61</b>	3,4	<b>129</b>	6,5	<b>196</b>	15,4
<b>62</b>	13,0	<b>130</b>	4,8	<b>197</b>	2,9
<b>63</b>	8,7	<b>131</b>	7,9	<b>198</b>	5,1
<b>64</b>	22,6	<b>132</b>	5,9	<b>199</b>	7,9
<b>65</b>	12,1	<b>133</b>	36,6	<b>200</b>	4,4
<b>66</b>	6,9	<b>134</b>	5,0	<b>201</b>	4,4
<b>67</b>	8,7	<b>135</b>	17,2	<b>202</b>	1,9
<b>68</b>	50,0	<b>136</b>	3,8		

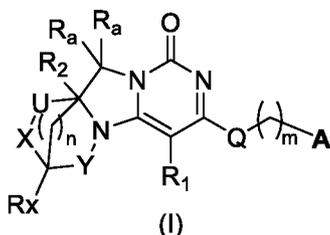
## Сравнение данных по активности (I)

Пример	Структура	IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример	Структура	IC <sub>50</sub> (нМ)
		75,3			63,3
	<p><b>Пример 123 в</b> <b>WO2016011930A1</b></p>			<p><b>Соответствующий</b> <b>рацемат Примера</b> <b>123 в</b> <b>WO2016011930A1</b></p>	
<b>86</b>		6,1	<b>52</b>		16

Как можно видеть из сравнительных данных, соединения из настоящей патентной заявки обладали значительно более высокой активностью, чем известные из предшествующего уровня техники соединения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I, его *цис-транс*-изомер, его энантиомер, его диастереомер, его рацемат, его сольват, его гидрат или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство



где

n равен 0, 1 или 2; и, когда n равен 0, R<sub>2</sub> представляет собой метил или этил; когда n равен 1 или 2, R<sub>2</sub> отсутствует;

R<sub>1</sub> представляет собой H, галоген, циано, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-8</sub>циклоалкил или 3-8-членный гетероциклил, R<sub>1</sub> может быть возможно замещен одним или более из следующих заместителей: галоген, циано, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, 3-8-членный гетероциклил или 6-10-членный гетероарил;

R<sub>a</sub> независимо представляет собой H или D;

m равен 1 или 2;

R<sub>x</sub> представляет собой H, галоген, гидроксил, карбоксил, циано, амино, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, 3-8-членный гетероциклил, 6-10-членный арил, 6-10-членный гетероарил, -C(O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub> или -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, R<sub>x</sub> может быть возможно замещен одним или более из следующих заместителей: галоген, гидроксил, C<sub>1-6</sub>алкокси, циано, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, 3-8-членный гетероциклил, 6-10-членный арил или 6-10-членный гетероарил;

Q представляет собой -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>- или -NR<sub>b</sub>-;

X представляет собой -O-, -CH<sub>2</sub>-, -NR<sub>c</sub>-, -OCH<sub>2</sub>- или отсутствует;

R<sub>b</sub> представляет собой H, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил, или 3-8-членный гетероциклил;

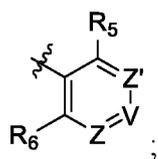
R<sub>c</sub> представляет собой L, L-C(O)-, L-CH<sub>2</sub>- или L-S(O)<sub>2</sub>-, где L представляет собой H, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, 3-8-членный гетероциклил, 6-10-членный арил или 6-10-членный гетероарил, L может быть возможно замещен одним или более из следующих групп: галоген, гидрокси, C<sub>1-6</sub>алкокси, циано, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, 3-8-членный гетероциклил, 6-10-членный арил или 6-10-членный гетероарил;

Y представляет собой  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  или отсутствует;

U представляет собой  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$  или отсутствует;

X и U не отсутствуют одновременно;

Y и U могут быть возможно замещены одним или более из следующих заместителей: галоген, гидроксильная группа,  $\text{C}_{1-6}$ -алкил,  $\text{C}_{1-6}$ -алкокси, циано,  $\text{C}_{3-8}$ -циклоалкил, 3-8-членный гетероцикл, 6-10-членный арил или 6-10-членный гетероарил;



A представляет собой  $\text{R}_6$  ;

Z представляет собой N или  $\text{CR}_3$ ;

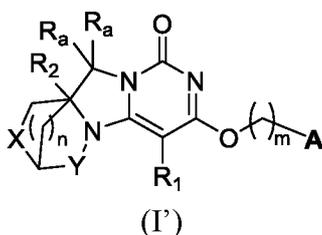
Z' представляет собой N или  $\text{CR}_4$ ;

каждый из  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$  независимо представляет собой H, циано, галоген или  $\text{C}_{1-3}$ -галогеналкил;

V представляет собой N или  $\text{CR}_9$ , где  $\text{R}_9$  представляет собой H, циано, галоген,  $\text{C}_{1-3}$ -алкил,  $\text{C}_{1-3}$ -галогеналкил или  $-\text{O}-\text{W}$ ;

W представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, который может быть возможно замещен одним или более из следующих заместителей: галоген, циано,  $\text{C}_{1-6}$ -алкил,  $\text{C}_{1-3}$ -алкокси,  $\text{C}_{1-3}$ -галогеналкил и  $\text{C}_{1-3}$ -галогеналкокси.

2. Соединение по п. 1, имеющее формулу I'



где

$\text{R}_1$  представляет собой H, циано, галоген,  $\text{C}_{1-6}$ -алкил,  $\text{C}_{1-3}$ -алкокси или  $\text{C}_{1-3}$ -галогеналкил;

X представляет собой  $-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}_c-$  или отсутствует;

$\text{R}_c$  представляет собой L или  $\text{L}-\text{C}(\text{O})-$ , где L представляет собой H,  $\text{C}_{1-3}$ -алкил,  $\text{C}_{3-6}$ -циклоалкил,  $\text{C}_{3-6}$ -гетероциклоалкил,  $\text{C}_{1-3}$ -галогеналкил или бензил;

Y представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или отсутствует;

n,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_a$ , A и m являются такими, как определено в п. 1.

3. Соединение по п. 2, где

$n$  равен 0,  $R_2$  представляет собой метил или этил;

$R_1$  представляет собой H;

$R_a$  представляет собой H;

$m$  равен 1;

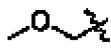
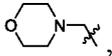
$X$  представляет собой -O- или -CH<sub>2</sub>-.

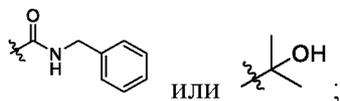
4. Соединение по п. 1, где

$n$  равен 0;

$R_1$  представляет собой H, циано, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкокси или C<sub>1-3</sub>галогеналкил;

$R_a$  представляет собой H;

$R_x$  представляет собой H, циано, фтор, дифторметил, amino, , ,



$R_2$  представляет собой метил или этил;

$Q$  представляет собой -O-;

$X$  представляет собой -O-, -CH<sub>2</sub> или отсутствует;

$Y$  представляет собой -CH<sub>2</sub>-;

$U$  представляет собой -CH<sub>2</sub>- или отсутствует;

$X$  и  $U$  не отсутствуют одновременно.

5. Соединение по п. 1, где  $n$  равен 1 или 2; и  $R_2$  отсутствует.

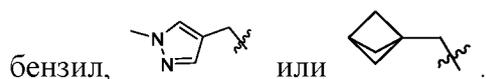
6. Соединение по п. 4, где  $R_x$  представляет собой H.

7. Соединение по п. 6, где  $X$  представляет собой -O- или -CH<sub>2</sub>-.

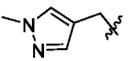
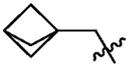
8. Соединение по п. 5, где  $n$  равен 1;  $R_x$  представляет собой H;  $R_1$  представляет собой H, циано, amino, галоген, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>галогеналкил или C<sub>1-6</sub>алкокси.

9. Соединение по п. 8, где  $U$  представляет собой -CH<sub>2</sub>-;  $X$  представляет собой -CH<sub>2</sub>- или -O-; и  $Q$  представляет собой -O-.

10. Соединение по п. 8, где  $U$  представляет собой -CH<sub>2</sub>-;  $X$  представляет собой -NR<sub>c</sub>-;  $R_c$  представляет собой метил, оксетанил, трифторэтил, бензоил, циклобутил,



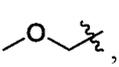
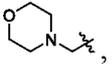
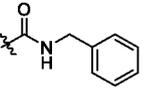
11. Соединение по п. 8, где  $U$  представляет собой -C(O)-;  $R_1$  и  $R_x$  оба представляют собой H;  $Y$  представляет собой -CH<sub>2</sub>-;  $X$  представляет собой -NR<sub>c</sub>-;  $R_c$  представляет собой L или L-C(O)-, где L представляет собой метил, трифторэтил, бензоил, оксетан,

циклобутан, бензил,  или .

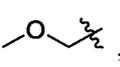
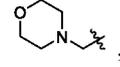
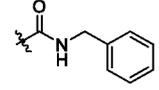
**12.** Соединение по п. 5, где  $n$  равен 1;  $X$  представляет собой  $-CH_2-$ ;  $U$  отсутствует;  $R_x$  представляет собой  $H$ , гидрокси, галоген, циано, amino,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкил или 3-8-членный гетероциклил,  $R_x$  может быть возможно замещен одним или более из следующих заместителей: галоген, гидроксил,  $C_{1-6}$ алкокси, циано, 3-8-членный гетероциклил, 6-10-членный арил или 6-10-членный гетероарил.

**13.** Соединение по п. 12, где  $Y$  представляет собой  $-CH_2-$ ;  $R_1$  представляет собой  $H$ , циано, галоген,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ галогеналкил или  $C_{1-6}$ алкокси; и  $Q$  представляет собой  $-O-$ .

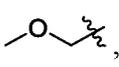
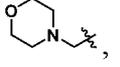
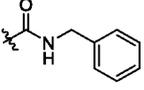
**14.** Соединение по п. 13, где  $R_x$  представляет собой  $H$ , галоген, циано, amino,

дифторметил, , ,  или .

**15.** Соединение по п. 12, где  $Y$  представляет собой  $-CH_2CH_2-$ ;  $R_x$  представляет

собой  $H$ , галоген, циано, amino, дифторметил, , ,  или ;  $R_1$  представляет собой  $H$ , циано, галоген,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ галогеналкил или  $C_{1-6}$ алкокси, и  $Q$  представляет собой  $-O-$ .

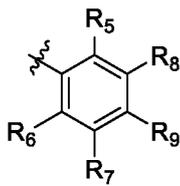
**16.** Соединение по п. 5, где  $n$  равен 2;  $U$  представляет собой  $-CH_2-$ ;  $X$  представляет собой  $-CH_2-$  или  $-O-$ ;  $Y$  представляет собой  $-CH_2-$  или отсутствует;  $R_x$  представляет собой

$H$ , галоген, циано, amino, дифторметил, , ,  или ;  $R_1$  представляет собой  $H$ , циано, галоген,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ галогеналкил или  $C_{1-6}$ алкокси; и  $Q$  представляет собой  $-O-$ .

**17.** Соединение по любому из пп. 1-2, 4-10, 12-16, где  $m$  равен 2;  $R_1$  представляет собой  $H$ , циано или  $C_{1-3}$ галогеналкил; и  $R_x$  представляет собой  $H$ .

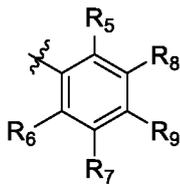
**18.** Соединение по любому из пп. 1-2, 4-10, 12-16, где  $m$  равен 1;  $R_1$  представляет собой  $H$ , циано, галоген,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ галогеналкил или  $C_{1-6}$ алкокси;  $R_x$  представляет собой  $H$ .

**19.** Соединение по любому из пп. 1-18, где  $A$  представляет собой



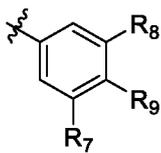
, и каждый из  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  независимо представляет собой H, F или циано.

**20.** Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, где А представляет собой



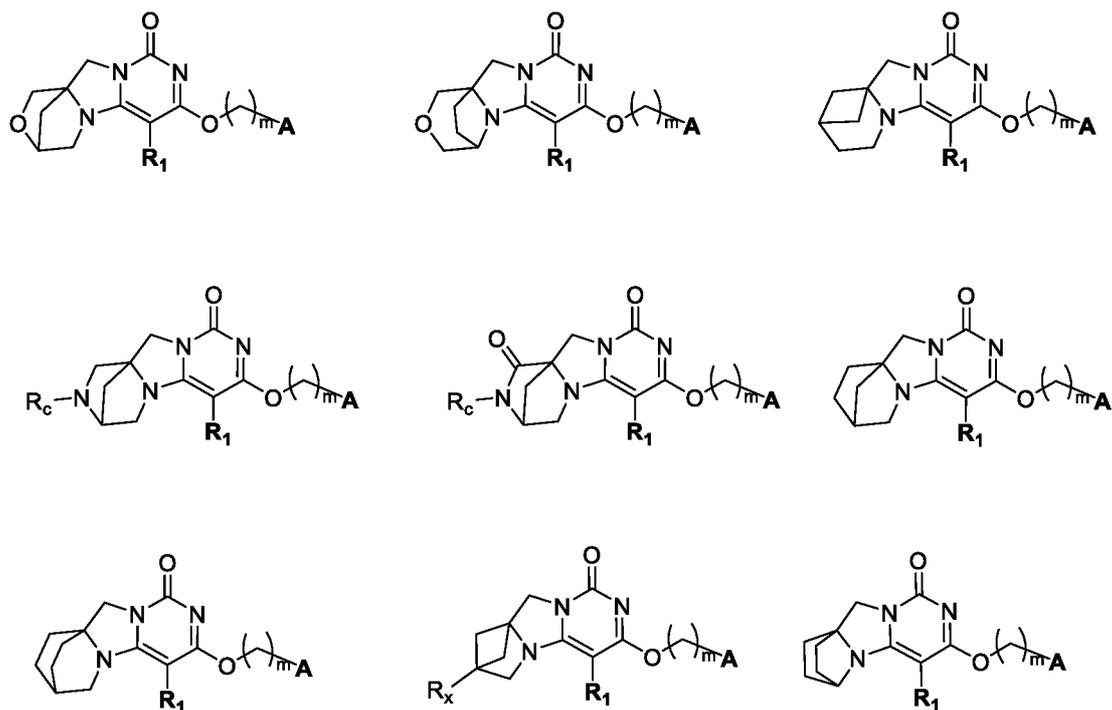
, каждый из  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  и  $R_8$  независимо представляет собой H, F или циано;  $R_9$  представляет собой -O-W; W представляет собой 5- или 6-членный гетероарил или фенил, который может быть возможно замещен одним или более из следующих заместителей:  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ галогеналкокси, циано, галоген и  $C_{1-6}$ алкил.

**21.** Соединение по любому из пп. 1-18, где А представляет собой

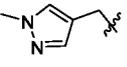


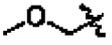
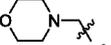
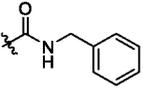
, каждый из  $R_7$  и  $R_8$  независимо представляет собой H, F или циано;  $R_9$  представляет собой -O-W; и W представляет собой пиридил, пиримидинил, пиразолил или фенил, который может быть возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из следующих заместителей: галоген, циано,  $CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $CHF_2$  и  $CH_3$ .

**22.** Соединение по любому из пп. 1-21, которое представляет собой нижеследующее соединение:

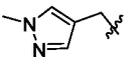
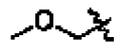


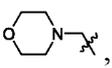
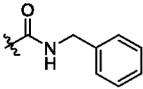
где  $R_1$  представляет собой H, галоген, циано,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-3}$ галогеналкил или  $C_{1-6}$ алкокси;  $R_c$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, 3-8-членный гетероцикл или  $C_{1-3}$ галогеналкил,

бензоил,  $C_{3-8}$ циклоалкил, бензил или ;  $R_x$  представляет собой H, циано, галоген,

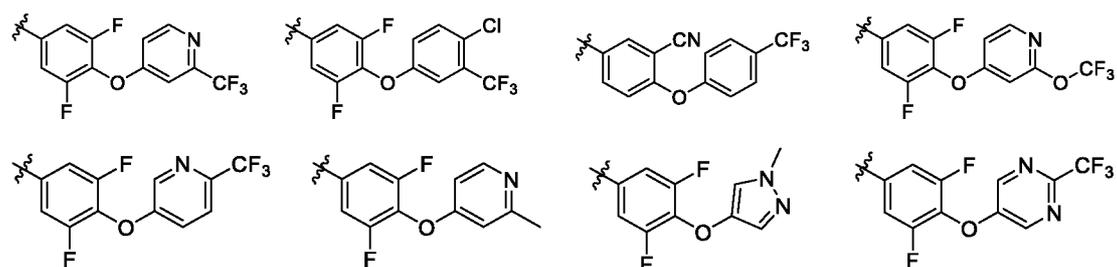
$C_{1-3}$ галогеналкил, amino, , ,  или .

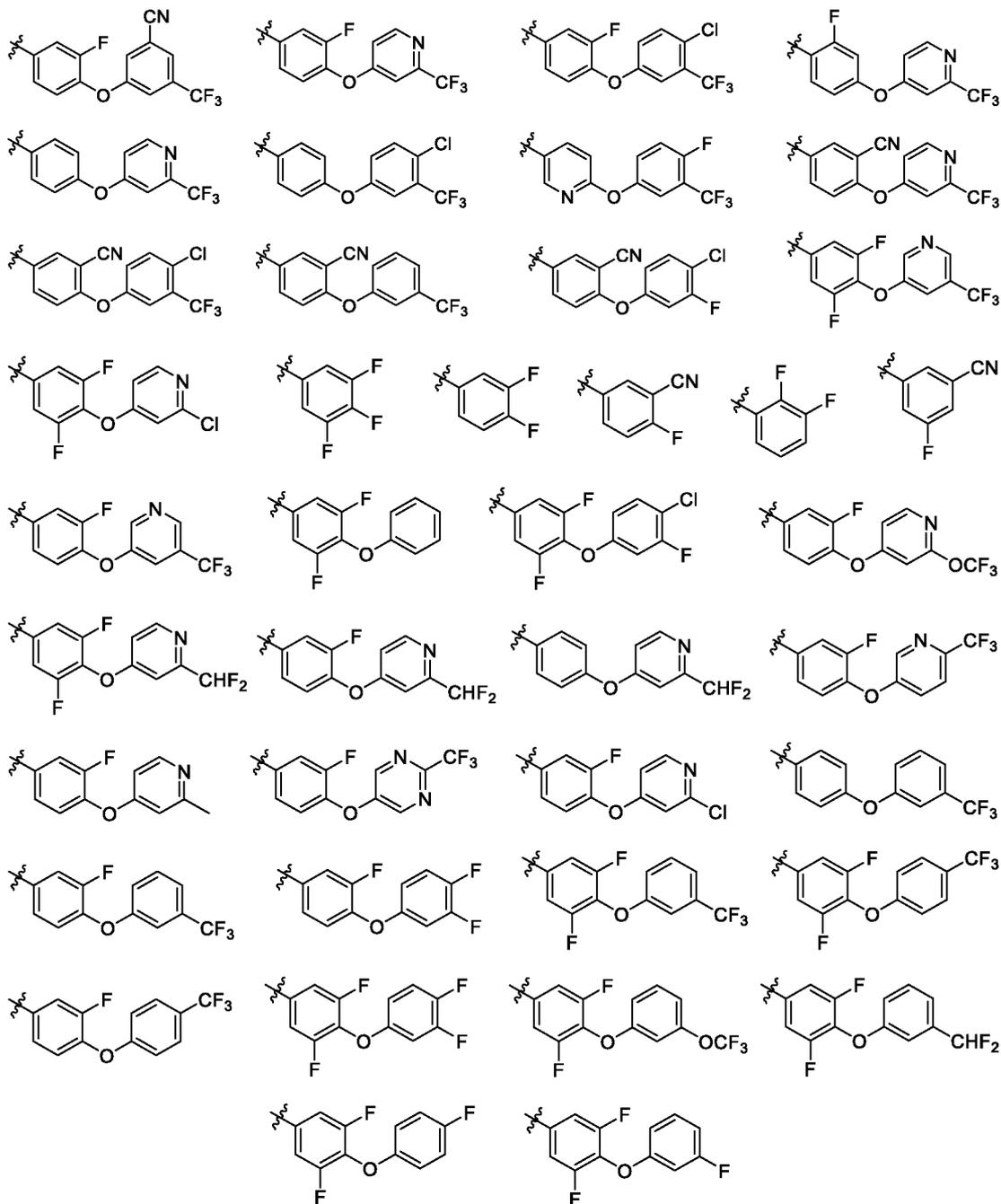
**23.** Соединение по п. 22, где  $R_1$  представляет собой H, фтор, хлор, циано, метил, этил, изопропил, трифторметил или метокси;  $R_2$  представляет собой метил или этил;  $R_c$  представляет собой метил, оксетанил, трифторэтил, бензоил, циклобутил, бензил или

;  $R_x$  представляет собой H, циано, фтор, дифторметил, amino, ,

,  или .

**24.** Соединение по любому из пп. 1-18 и 22-23, где А выбран из группы, состоящей из:





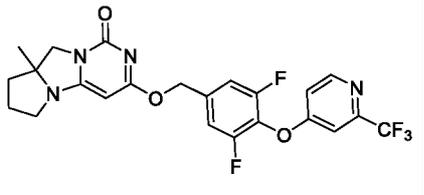
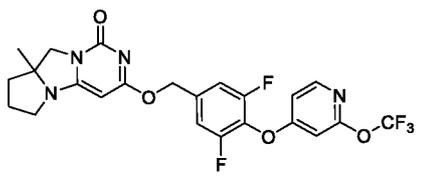
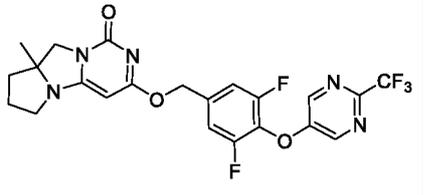
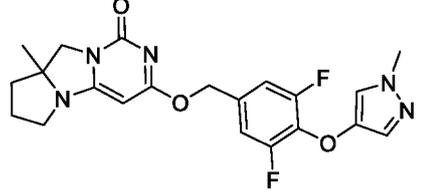
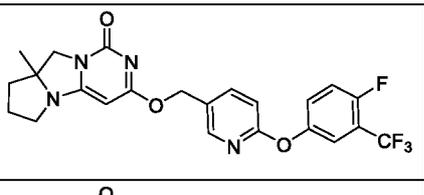
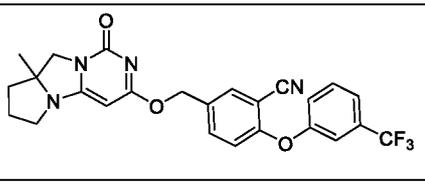
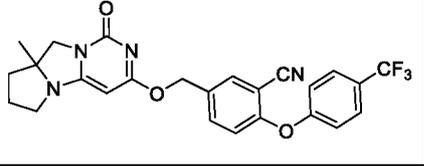
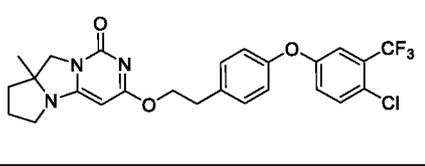
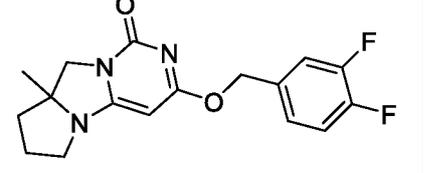
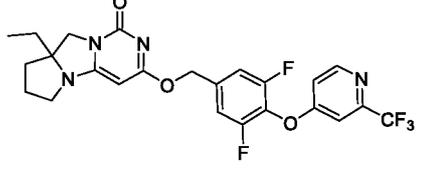
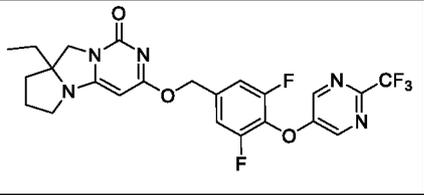
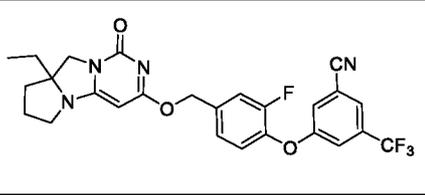
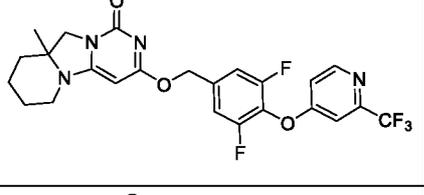
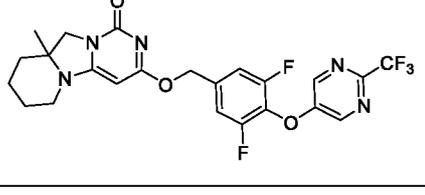
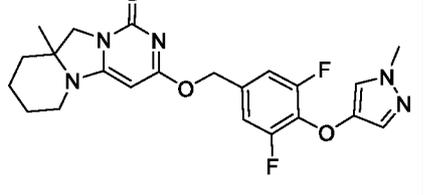
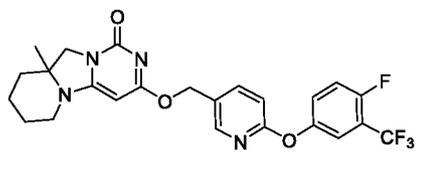
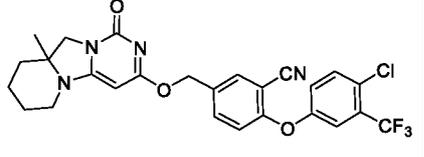
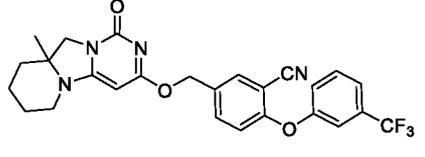
25. Соединение по любому из пп. 1-24, где соединение представляет собой нижеследующее соединение:

Пример	Структура	Пример	Структура
1		2	

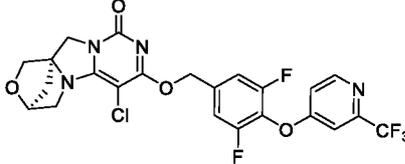
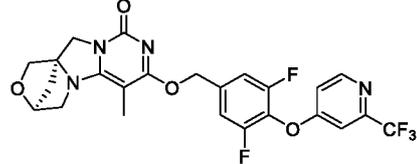
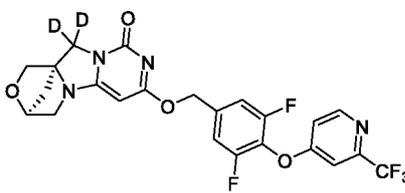
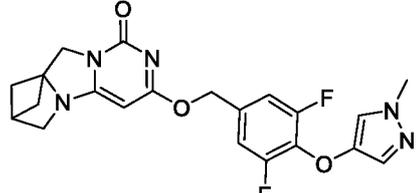
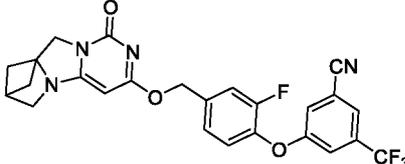
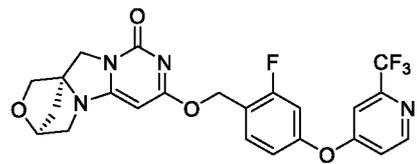
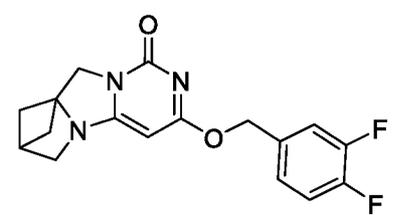
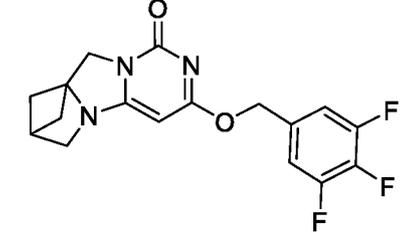
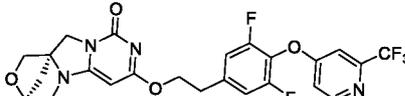
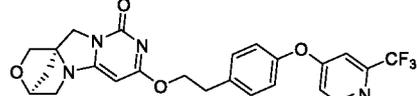
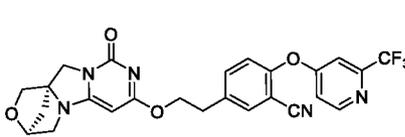
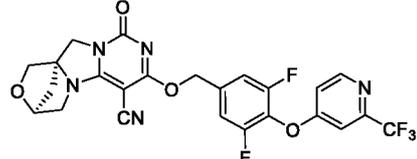
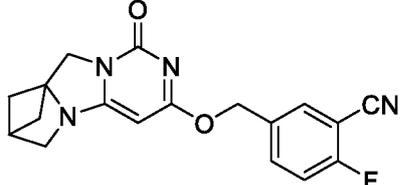
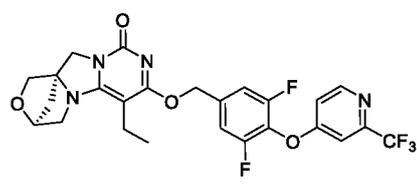
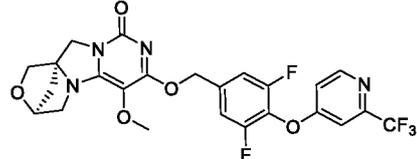
4		5	
6		7	
8		9	
10		11	
12		13	
14		15	
16		17	
18		19	

20		21	
22		23	
24		25	
26		27	
28		29	
30		31	
32		33	
34		35	

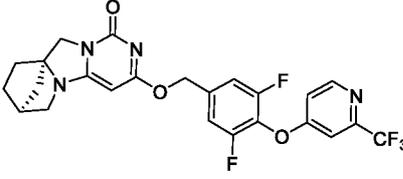
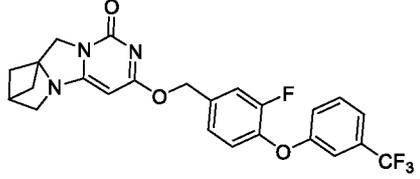
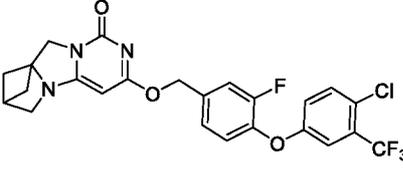
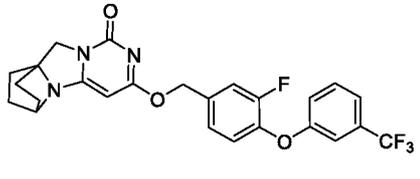
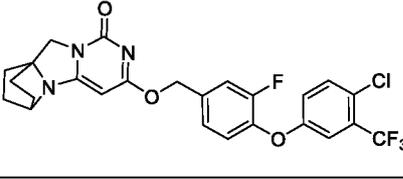
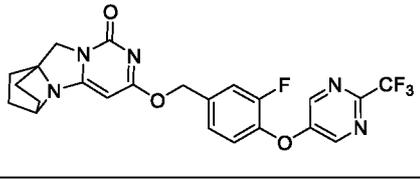
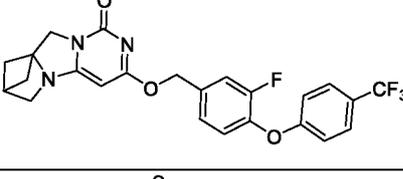
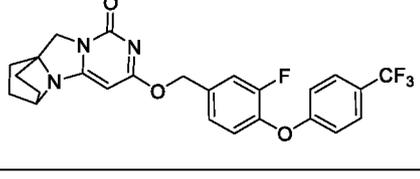
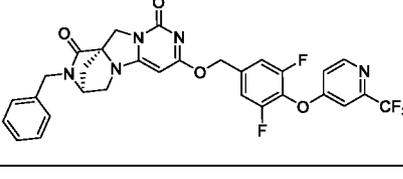
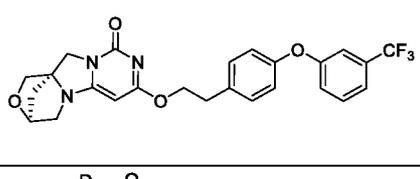
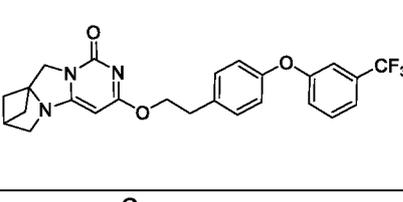
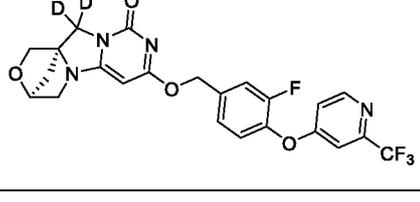
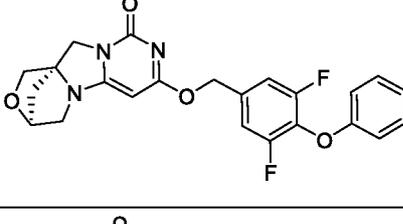
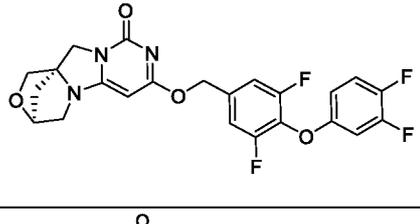
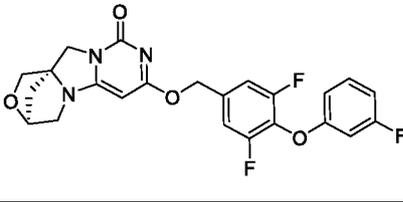
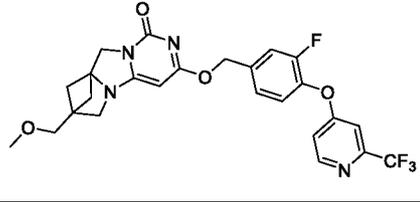
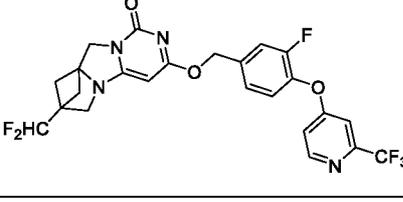
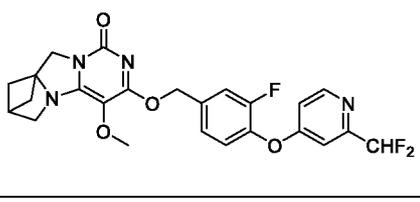
36		37	
38		39	
40		41	
42		43	
44		45	
46		47	
48		49	
50		51	
52		53	

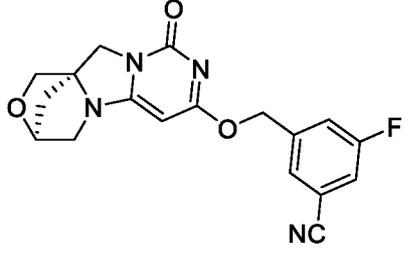
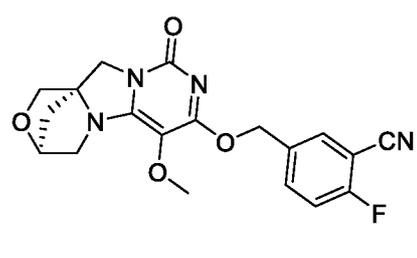
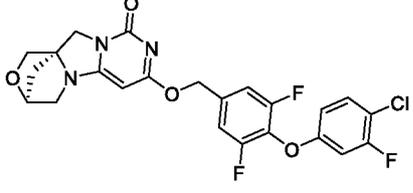
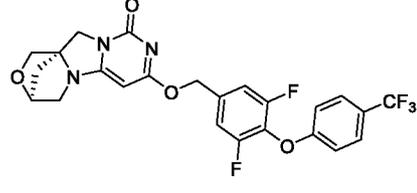
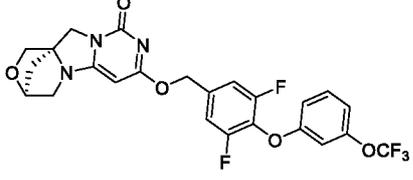
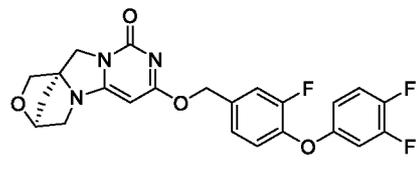
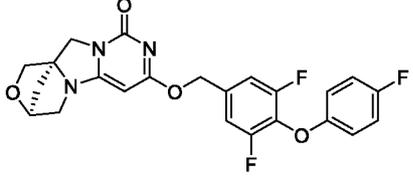
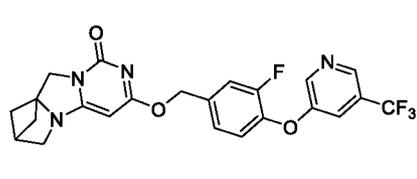
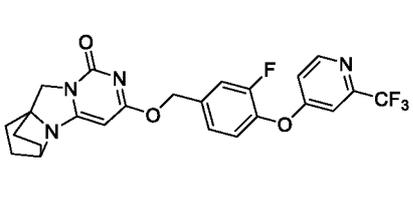
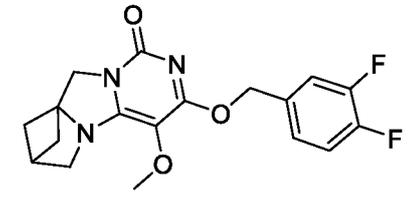
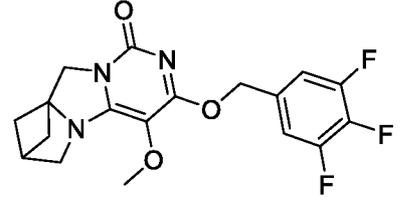
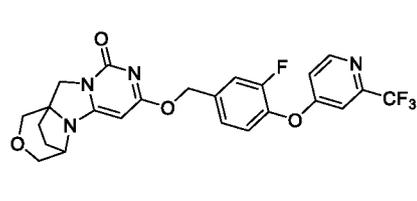
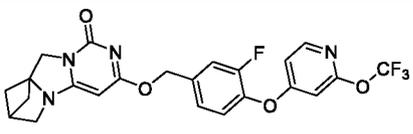
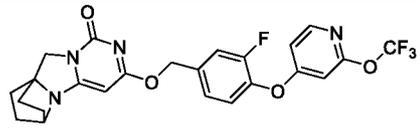
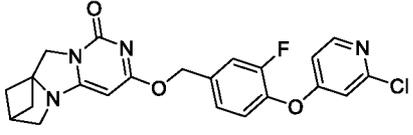
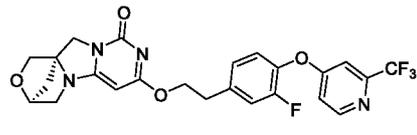
54		55	
56		57	
58		59	
60		61	
62		63	
64		65	
66		67	
68		69	
70		71	

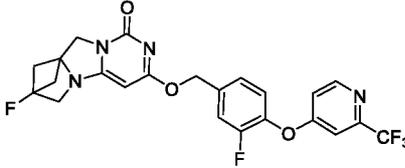
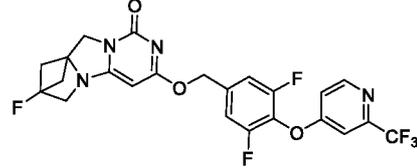
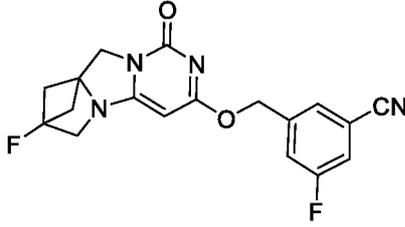
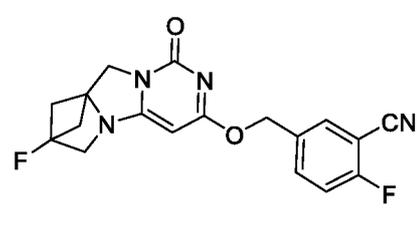
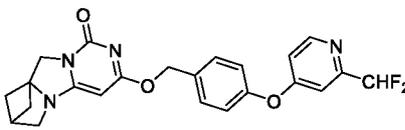
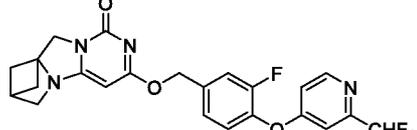
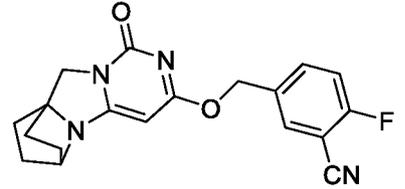
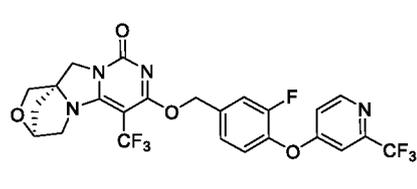
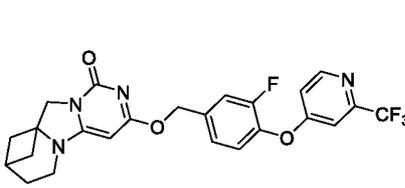
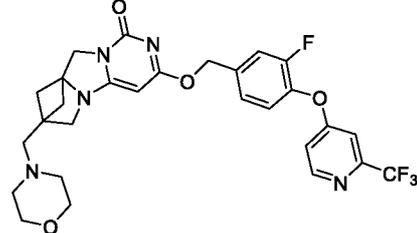
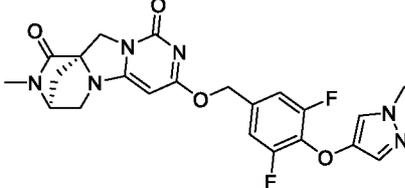
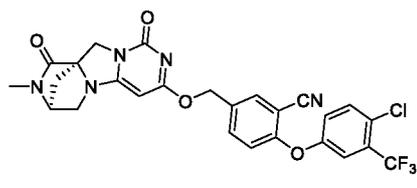
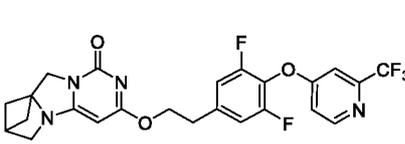
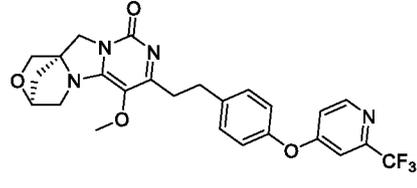
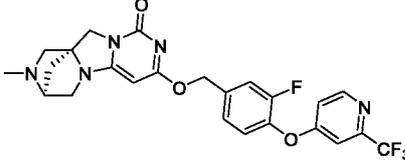
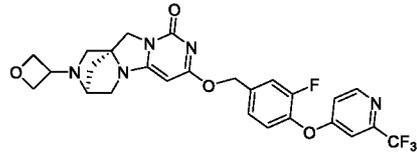
72		73	
74		75	
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	
84		85	
86		88	
89		90	

91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	

107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	

123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	

141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	

157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	

173		174	
175		176	
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	

**26.** Композиция, характеризующаяся тем, что содержит соединение, его *цис-транс*-изомер, его энантиомер, его диастереомер, его рацемат, его сольват, его гидрат или его фармацевтически приемлемую соль или его пролекарство по любому из пп. 1-25 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

**27.** Применение соединения по любому из пп. 1-25 или композиции по п. 26 в изготовлении лекарственного средства для лечения или предупреждении заболевания, ассоциированного с Lp-PLA<sub>2</sub> (липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A<sub>2</sub>).

**28.** Применение соединения по любому из пп. 1-25 или композиции по п. 26 в изготовлении лекарственного средства для лечения или предупреждения следующих заболеваний: диабетического осложнения, болезни Альцгеймера или атеросклероза.

**29.** Способ лечения или предупреждения диабетического осложнения, заболевания, связанного с нейровоспалением, или атеросклероза, характеризующийся введением пациенту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-25 или композиции по п. 26.

**30.** Способ по п. 29, характеризующийся тем, что диабетическое осложнение представляет собой диабетическую ретинопатию/диабетический отек желтого пятна, диабетическую нефропатию, диабетическую невропатию, диабетическую периферическую невропатическую боль или синдром диабетической стопы.

**31.** Способ по п. 29, характеризующийся тем, что заболевание, связанное с нейровоспалением, представляет собой болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз или болезнь Паркинсона.