

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390591 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.13

(22) Дата подачи заявки
2021.08.16

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)
C07D 207/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(54) БИЦИКЛОГЕПТАНПИРРОЛИДИНОВЫЕ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА ОРЕКСИНА

(31) 63/066,908; 63/226,798

(32) 2020.08.18; 2021.07.29

(33) US

(86) PCT/US2021/046098

(87) WO 2022/040070 2022.02.24

(71) Заявитель:

МЕРК ШАРП И ДОУМ ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:

Боджен Стефан Л., Клаусен Дэйн

Джеймс, Гуадин Деодиал Гай,

Хао Цзиньсун, Линь Шиши, Радд

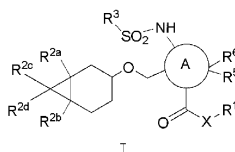
Майкл Т., Вэй Лань, Сяо Ли, Ян Дэси

(US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям бицикло[4,1,0]гептанпирролидина, которые являются агонистами рецепторов орексина. Настоящее изобретение также относится к применению описанных в изобретении соединений при потенциально возможном лечении или предотвращении неврологических и психических нарушений и заболеваний, при которых рецепторы орексина вовлечены в патологический процесс. Настоящее изобретение также относится к композициям, включающим эти соединения. Настоящее изобретение также относится к применению этих композиций при потенциально возможном предотвращении или лечении таких заболеваний, при которых рецепторы орексина вовлечены в патологический процесс.



A1

202390591

202390591

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577324ЕА/061

БИЦИКЛОГЕПТАНПИРРОЛИДИНОВЫЕ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА ОРЕКСИНА УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

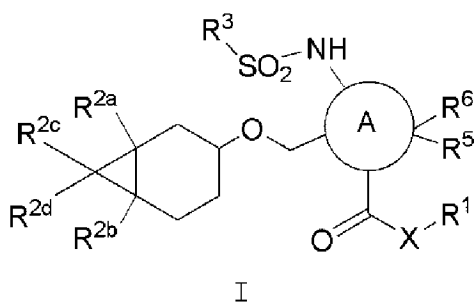
Орексины (гипокретины) включают два нейропептида, продуцируемых в гипоталамусе: орексин А (ОХ-А) (пептид из 33 аминокислот) и орексин В (ОХ-В) (пептид из 28 аминокислот) (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585). Орексины регулируют состояния сна и бодрствования, что открывает потенциально новые терапевтические подходы при лечении нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, повышенной сонливости в дневное время, нарушения, связанного со посменной работой, обструктивного апноэ во сне и бессоннице (Cemelli R.M. et al., Cell, 1999, 98, 437-451). Было обнаружено, что орексины стимулируют потребление пищи у крыс, что свидетельствует о физиологической роли этих пептидов в качестве медиаторов в механизме обратной связи центральной нервной системы, который регулирует пищевое поведение (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585). Было также указано, что орексины играют роль в возбуждении, эмоциях, энергетическом гомеостазе, подкреплении условного рефлекса, обучении и памяти (Peyron, et al., Journal Neurosci., 1998, 18(23):9996-100150, Harris, et al., Trends Neurosci., 2006, 29 (10), 571-577). У млекопитающих были клонированы и охарактеризованы два рецептора орексина. Они принадлежат к надсемейству сопряженных с G-белком рецепторов (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585). Рецептор орексина-1 (ОХ или ОХ1R) является частично селективным в отношении ОХ-А, а рецептор орексина-2 (ОХ2 или ОХ2R) способен связывать ОХ-А, а также ОХ-В с одинаковой аффинностью. Считают, что физиологические действия, в которых, как предполагается, участвуют орексины, находят свое выражение через один или оба рецептора ОХ1 и рецептора ОХ2, являющихся двумя подтипами рецепторов орексина.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

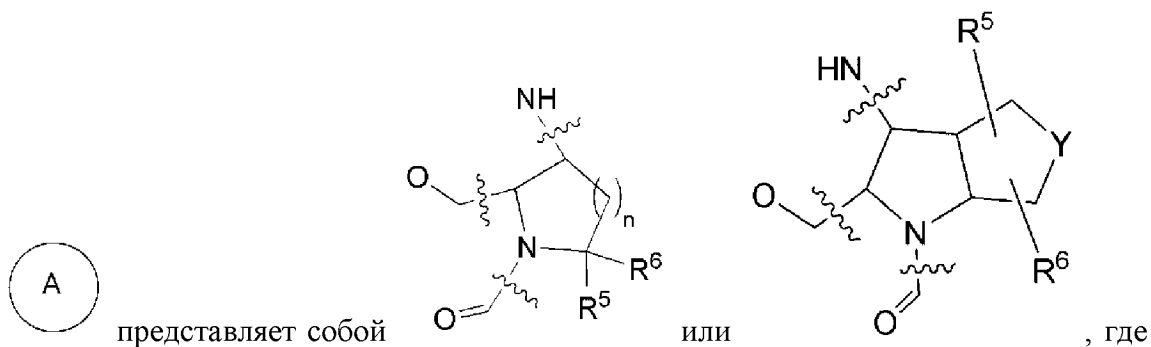
Настоящее изобретение относится к соединениям бицикло[4,1,0]гептанпирролидина, которые являются агонистами рецепторов орексина. Настоящее изобретение также относится к применению описанных в изобретении соединений при потенциально возможном лечении или предотвращении неврологических и психических нарушений и заболеваний, при которых рецепторы орексина вовлечены в патологический процесс. Настоящее изобретение также относится к композициям, включающим эти соединения. Настоящее изобретение также относится к применению этих композиций при потенциально возможном предотвращении или лечении таких заболеваний, при которых рецепторы орексина вовлечены в патологический процесс.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы I:



где:



n представляет собой 0 или 1;

X представляет собой -O- или -NH-, или X может представлять собой непосредственную химическую связь с R1;

Y представляет собой O или CH₂;

R1 выбирают из:

(1) -C1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4,

(2) -C3-бциклоалкила, где циклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4; и

(3) -гетероциклила, где гетероциклил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4;

R2a и R2b выбирают из:

(1) водорода,

(2) -C1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4,

(3) -C3-бциклоалкила, где циклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4,

(4) -фенила, где фенил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4, и

(5) -гетероарила, где гетероарил выбирают из: пиридила, пиримидинила, бензотиазолила, тиазолила и пиразинила, и гетероарил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4,

при условии, что, по меньшей мере, один из R2a и R2b представляет собой водород;

R2c и R2d независимо выбирают из:

- (1) водорода, и
- (2) фтора;

R3 выбирают из:

- (1) -C1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4,
- (2) -C3-6циклоалкила, где циклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4,
- (3) -фенила, где фенил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4,
- (4) -NR₁₀R₁₁, где R₁₀ и R₁₁ независимо выбирают из:
 - (a) водорода, и
 - (b) C1-балкила, который является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести R4,
- (5) -гетероциклил, где гетероциклил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4,
- (6) -CHF₂, и
- (7) -CF₃;

R4 независимо выбирают из:

- (1) гидроксила,
- (2) галогена,
- (3) C1-балкила, который является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R7,
- (4) C2-4алкенила,
- (5) C2-4алкинила,
- (6) -C3-6циклоалкила, который является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R7,
- (7) -O-C1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R7,
- (8) -O(C=O)-C1-балкила,
- (9) -NH₂,
- (10) -NH-C1-балкила,
- (11) -NO₂,
- (12) фенила,
- (13) -CO₂H,
- (14) -SO₂-C1-балкила,
- (15) -C3-5циклоалкил(SO₂),
- (16) -CN,
- (17) -гетероциклила, где гетероциклил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R7,

(18) -CHF₂, и

(19) -CF₃;

R₅ и R₆ независимо выбирают из:

(1) водорода,

(2) C₁-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R₄, и

(3) -C₃-бциклоалкила, где циклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R₄,

или R₅ и R₆ объединены вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, с образованием -C₃-бциклоалкильного кольца, где циклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R₄;

R₇ независимо выбирают из:

(1) галогена,

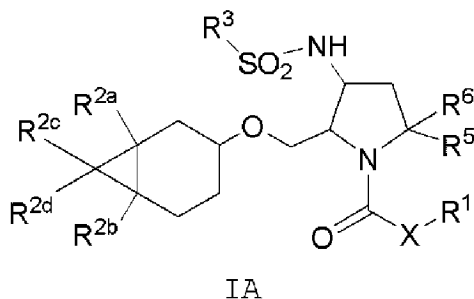
(2) C₁-балкила, который является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из галогена, фенила или циклоалкила,

(3) -CHF₂, и

(4) -CF₃;

или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы IA:



где:

X представляет собой -O- или -NH-, или X может представлять собой непосредственную химическую связь с R₁;

R₁ выбирают из:

(1) -C₁-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R₄, и

(2) -C₃-бциклоалкила, где циклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R₄;

R_{2a} и R_{2b} выбирают из:

(1) водорода,

(2) -C₁-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R₄,

(3) -C3-6циклоалкила, где циклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4,

(4) -фенила, где фенил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4, и

(5) -гетероарила, где гетероарил выбирают из: пиридила, пиримидинила и пиазанила, и гетероарил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4,

при условии, что, по меньшей мере, один из R2a и R2b представляет собой водород;

R2c и R2d независимо выбирают из:

(1) водорода, и

(2) фтора;

R3 выбирают из:

(1) -C1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4,

(2) -C3-6циклоалкила, где циклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4,

(3) -фенила, где фенил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4, и

(4) -NR¹⁰R¹¹, где R¹⁰ и R¹¹ независимо выбирают из:

(a) водорода, и

(b) C1-балкила, который является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести R4;

R4 выбирают из:

(1) гидроксидла,

(2) галогена,

(3) C1-балкила, который является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести фтор,

(4) C2-4алкенила,

(5) C2-4алкинила,

(6) -C3-6циклоалкила,

(7) -O-C1-балкила,

(8) -O(C=O)-C1-балкила,

(9) -NH₂,

(10) -NH-C1-балкила,

(11) -NO₂,

(12) фенила,

(13) -CO₂H,

(14) -SO₂-C1-балкила,

(15) -C3-5циклоалкил(SO₂), и

(16) -CN;

R5 и R6 независимо выбирают из:

(1) водорода,

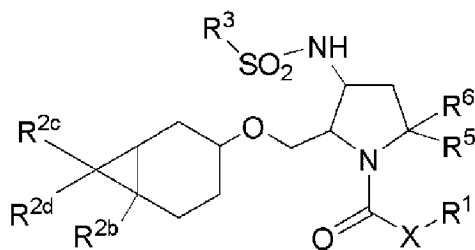
(2) C1-алкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4, и

(3) -C3-бicyклоалкила, где циклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4,

или R5 и R6 объединены вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, с образованием -C3-бicyклоалкильного кольца, где циклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4;

или его фармацевтически приемлемая соль.

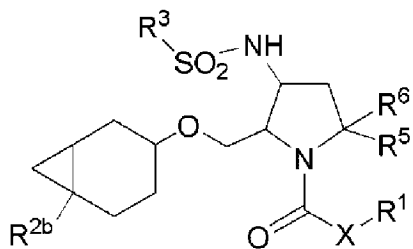
Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы IB:



IB

где X, R1, R2b, R2c, R2d, R3, R5 и R6 определены в изобретении; или его фармацевтически приемлемую соль.

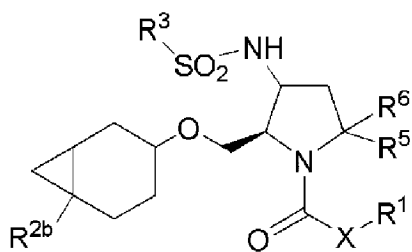
Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы IC:



IC

где X, R1, R2b, R3, R5 и R6 определены в изобретении; или его фармацевтически приемлемую соль.

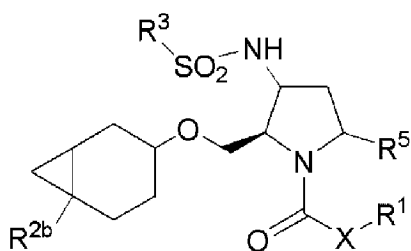
Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы IC':



IC'

где X, R1, R2, R3, R5 и R6 определены в изобретении; или его фармацевтически приемлемую соль.

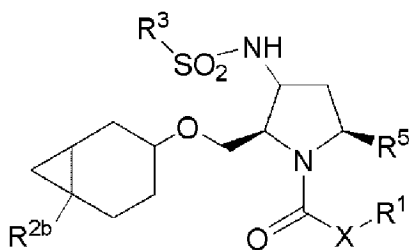
Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы IC'':



IC''

где X, R1, R2b, R3, и R5 определены в изобретении; или его фармацевтически приемлемую соль.

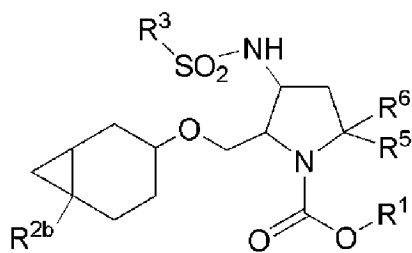
Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы IC'''':



IC'''

где X, R1, R2b, R3, и R5 определены в изобретении; или его фармацевтически приемлемую соль.

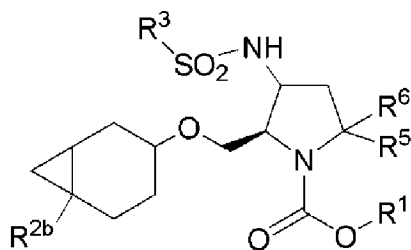
Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы ID:



ID

где R¹, R^{2b}, R³, R⁵ и R⁶ определены в изобретении; или его фармацевтически приемлемую соль.

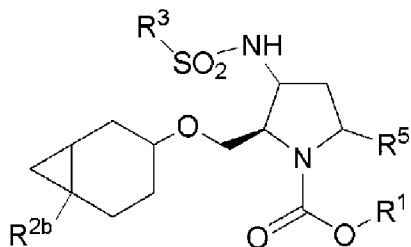
Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы ID':



ID'

где R¹, R², R³, R⁵ и R⁶ определены в изобретении; или его фармацевтически приемлемую соль.

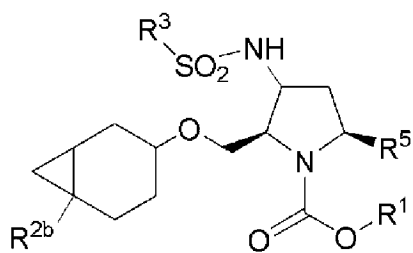
Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы ID'':



ID''

где R¹, R^{2b}, R³, и R⁵ определены в изобретении; или его фармацевтически приемлемую соль.

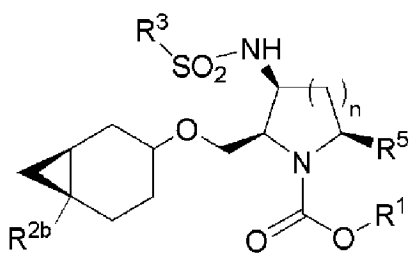
Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы ID''':



ID'''

где R1, R2b, R3, и R5 определены в изобретении; или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы IE:

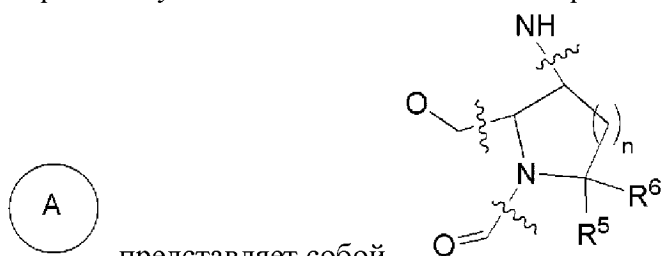


IE

где n, R1, R2b, R3, и R5 определены в изобретении; или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы IE, где n представляет собой 0.

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где

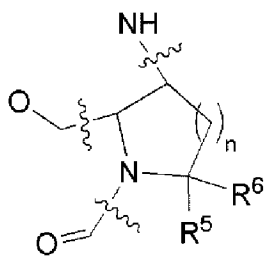


представляет собой

, где n представляет собой 0 или 1.

A

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где



представляет собой

, и n представляет собой 0.

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R1 выбирают из:

- (1) -C1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4,
- (2) -C3-бциклоалкила, где циклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4, и
- (3) -гетероциклила, где гетероциклил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4.

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R1 выбирают из:

- (1) -C1-балкила, который является незамещенным или замещен с помощью фтора или -O(C=O)-C1-балкила,
- (2) -C3-бциклоалкила, и
- (3) -CH₂-C3-бциклоалкила.

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R1 представляет собой -C1-балкил, который является незамещенным или замещен с помощью от одного до четырех заместителей, выбранных из R4.

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R1 выбирают из:

- (1) метила,
- (2) этила,
- (3) -CH₂OH,
- (4) -CH₂CF₃,
- (5) -CH₂CHF₂,
- (6) -CH(CH₃)₂,
- (7) -CH₂CH₂CH₂F,
- (8) циклопропила,
- (9) -CH₂-циклопропила,
- (10) -CH₂-циклобутила, и
- (11) -CH₂O(C=O)CH₃.

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R1 представляет собой метил.

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где X представляет собой -O-. Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где X представляет собой -O-, и R1 представляет собой метил. Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где X представляет собой -O-, и R1 представляет собой этил. Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где X представляет собой -O-, и R1 представляет собой -CH(CH₃)₂.

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R2a и R2b выбирают из:

(1) водорода,

(2) -C1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4,

(3) -фенила, где фенил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4, и

(4) -гетероарила, где гетероарил выбирают из: пиридила, пиримидинила, бензотиазолила, тиазолила и пиразинила, и гетероарил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4;

при условии, что, по меньшей мере, один из R2a и R2b представляет собой водород.

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R2a и R2b выбирают из:

(1) водорода,

(2) -C1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех фторов,

(3) фенила, который является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех фторов, -CN или -C1-балкилов, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех фторов, и

(4) гетероарила, где гетероарил выбирают из: пиридила, пиримидинила, бензотиазолила, тиазолила и пиразинила, и гетероарил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, выбранных из галогена, -C3-бциклоалкила, -O-C1-балкила, CN или -C1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех фторов;

при условии, что, по меньшей мере, один из R2a и R2b представляет собой водород.

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R2a и R2b выбирают из:

(1) водорода,

(2) -CH₂(CH₃)₂,

(3) -CF₃,

(4) -CH₂CHF₂,

(5) -CH₂CF₃,

(6) пиридила,

(7) пиримидинила,

(8) пиразинила,

(9) фенила,

(10) бензотиазолила, и

(11) тиазолила,

где указанный пиридил, пиримидинил, пиразинил, фенил, бензотиазолил или тиазолил является незамещенным или замещен с помощью галогена, -C3-бциклоалкила, -

О-С1-балкила, CN или -С1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех фторов;

при условии, что, по меньшей мере, один из R2a и R2b представляет собой водород.

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R2a и R2b выбирают из:

- (1) водорода,
- (2) фенила, который является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R⁴, и

(3) пиримидинила, который является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R⁴,

при условии, что, по меньшей мере, один из R2a и R2b представляет собой водород.

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R2a и R2b выбирают из:

- (1) водорода,
- (2) -CH₂(CH₃)₂,
- (3) -CF₃,
- (4) -CH₂CHF₂,
- (5) -CH₂CF₃,
- (6) фенила,
- (7) фенил-CF₃,
- (8) фенил-CH₂CF₃,
- (9) фторфенила,
- (10) дифторфенила,
- (11) трифторфенила,
- (12) фенил-CN,
- (13) пиридила,
- (14) пиримидинила, где указанный пиримидинил является незамещенным или замещен с помощью галогена, -С3-бциклоалкила, -О-С1-балкила, CN или -С1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех фторов, и

(15) пиразинила,

при условии, что, по меньшей мере, один из R2a и R2b представляет собой водород.

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R2a и R2b выбирают из:

- (1) водорода, и
- (2) пиримидинила, где указанный пиримидинил является незамещенным или замещен с помощью галогена, -С3-бциклоалкила, -О-С1-балкила, CN или -С1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех фторов.

при условии, что, по меньшей мере, один из R2a и R2b представляет собой водород.

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R2a представляет собой водород.

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R2b представляет собой водород.

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R2c представляет собой водород, и R2d представляет собой водород. Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R2c представляет собой водород, и R2d представляет собой фтор. Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R2c представляет собой фтор, и R2d представляет собой фтор.

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R3 выбирают из:

(1) -C1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до четырех заместителей, независимо выбранных из R4,

(2) -C3-бциклоалкила, где циклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до четырех заместителей, независимо выбранных из R4,

(3) -фенила, где фенил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4,

(4) -NR₁₀R₁₁, где R₁₀ и R₁₁ независимо выбирают из:

(a) водорода, и

(b) C1-балкила, который является незамещенным или замещен с помощью от одного до четырех R4,

(5) -гетероциклила, где гетероциклил представляет собой азетидинил или оксетанил и является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4,

(6) -CHF₂, и

(7) -CF₃.

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R3 выбирают из:

(1) -C1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех фторов,

(2) -C3-бциклоалкила,

(3) -NH₂,

(4) -NH(C1-балкил),

(5) -N(C1-балкил)(C1-балкил), и

(6) -фенила.

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R3 выбирают из:

(1) метила,

- (2) -CF₃,
- (3) -CHF₂,
- (4) -CH₂F,
- (5) этила,
- (6) циклопропила,
- (7) -CH(CH₃)₂,
- (8) -NH(CH₃),
- (9) -N(CH₃)₂, и
- (10) -фенила.

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R₃ выбирают из:

- (1) метила, и
- (2) -N(CH₃)₂.

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R₃ представляет собой -C₁-алкил, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех фторов.

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R₅ и R₆ независимо выбирают из:

- (1) водорода,
- (2) метила,
- (3) этила,
- (4) -CHF₂,
- (5) -CF₃,
- (6) -CH₂OH,
- (7) -CH₂OCN₃, и
- (8) циклопропила.

Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R₅ представляет собой C₁-алкил, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R₄, и R₆ представляет собой водород. Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R₅ представляет собой C₁-алкил, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из галогена или -O-C₁-алкила, и R₆ представляет собой водород. Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R₅ представляет собой метил, и R₆ представляет собой водород. Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R₅ представляет собой водород, и R₆ представляет собой водород. Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R₅ представляет собой водород, и R₆ представляет собой водород. Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R₅ представляет собой этил, и R₆ представляет собой этил. Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R₅ представляет собой этил, и R₆ представляет собой этил. Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, где R₅ и R₆

объединены вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, с образованием циклопропильного кольца.

Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение, которое выбирают из группы, состоящей из заявленных соединений из Примеров изобретения, или его фармацевтически приемлемую соль.

Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение, которое выбирают из следующих соединений:

метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-фенил-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (пример № 1 и 2)

метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-2-(((6-(3-фторфенил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-пирролидин-1-карбоксилат; (3) ;

метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(3,5-дифторфенил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (4)

метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(4-цианофенил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-пирролидин-1-карбоксилат; (5)

метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат; (6)

метил (2R,3S,5R)-2-(((7,7-дифтор-6-(пиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (7)

изопропил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)пирролидин-1-карбоксилат; (8)

метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиридин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат; (9)

метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиразин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат; (10)

метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиразин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат; (11)

метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиразин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат; (13)

метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиразин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат; (14)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (16)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (17)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((1S,3S,6R)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)пирролидин-1-карбоксилат; (19)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-((((1R,3R,6S)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)пирролидин-1-карбоксилат; (20)

метил (2R,3S)-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-(пиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (21);

метил (2R,3S)-3-(метилсульфонамидо)-2-((((1S,3S,6R)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (24)

метил (2R,3S)-3-(метилсульфонамидо)-2-((((1R,3R,6S)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (25)

изопропил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат; (26);

изопропил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (28)

изопропил (2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (29)

метил (2R,3S,5R)-3-((фторметил)сульфонамидо)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (30)

метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-((трифторметил)-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (31)

метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-((2,2,2-трифтор-этил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (32)

метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(пропилсульфон-амидо)пирролидин-1-карбоксилат; (33)

метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-((фенилметил)-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (34)

метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-((2-метил-пропил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (35)

метил (2R,3S,5R)-3-(этилсульфонамидо)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (36)

метил (2R,3S,5R)-3-((хлорметил)сульфонамидо)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (37)

метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-((1-метилэтил)-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (38)

метил (2R,3S,5R)-3-(азетидин-1-сульфонамидо)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (39)

метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(оксетан-3-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (40)

метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-((1-метил-пропил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (41)

метил (2R,3S,5R)-3-(циклопропансульфонамидо)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (42)

метил (2R,3S,5R)-3-(азетидин-1-сульфонамидо)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (43)

метил (2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-((трифторметил)-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (44)

метил (2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-((фенилметил)-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (45)

метил (2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-((1-метилэтил)-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (46)

метил (2R,3S,5R)-3-(этилсульфонамидо)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (47)

метил (2R,3S,5R)-3-((дифторметил)сульфонамидо)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (48)

(3-фторциклобутил)метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (49)

1,1-дифторбутан-2-ил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (50)

((1R,2R)-2-фторциклопропил)метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (51)

3,3-дифторпропил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (52)

(1-фторциклобутил)метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (53)

2-циклобутил-2-фторэтил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (54)

((1R,3S)-2,2-дифтор-3-метилциклопропил)метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (55)

(3S,4S)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (56)

(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (57)

2-фторпропил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (58)

(2,2-дифторциклопропил)метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (59)

2,2-дифторбутил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (60)

(1-фторциклопропил)метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (61)

2-Фторэтил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (62)

1,1-Дифторпропан-2-ил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (63)

2,2-дифторпропил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (64)

2,2,2-трифторэтил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (65)

2,2-дифторэтил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (65)

метил (2R,3S,5R)-3-((диформетил)сульфонамидо)-5-метил-2-((((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат; (67);

метил (2R,3S,5R)-3-((диформетил)сульфонамидо)-5-метил-2-((((1S,3S,6R)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)пирролидин-1-карбоксилат; (68);

метил (2R,3S,5R)-3-((диформетил)сульфонамидо)-5-метил-2-((((1R,3R,6S)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)пирролидин-1-карбоксилат; (69);

метил (2R,3S,5R)-2-((((6-(5-хлор-4-метокси-пиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфон-амидо)пирролидин-1-карбоксилат; (70);

метил (2R,3S,5R)-2-((((6-(4,7-дифторбензо[d]тиазол-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфон-амидо)пирролидин-1-карбоксилат; (71)

метил (2R,3S,5R)-2-((((6-(5-хлор-4-(триформетил)пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (72)

метил (2R,3S,5R)-2-((((6-(4-(диформетил)-5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (73)

метил (2R,3S,5R)-2-((((6-(4-циклопропил-5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (74)

метил (2R,3S,5R)-2-((((6-(5-(диформетокси)-4-метил-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (75)

метил (2R,3S,5R)-2-((((6-(5-фтор-4-метокси-пиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфон-амидо)пирролидин-1-карбоксилат; (76)

метил (2R,3S,5R)-2-((((6-(5-фтор-4-метилпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфона-мидо)пирролидин-1-карбоксилат; (77)

метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-хлорпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((диформетил)сульфон-амидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (78)

метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-хлорпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((фформетил)сульфон-амидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (79)

изопропил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-хлорпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((диформетил)-сульфонамидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (81)

изопропил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-бромпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((фторметил)сульфон-амидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (103)

изопропил (2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-бромпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((фторметил)сульфон-амидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (104)

изопропил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-бромпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((фторметил)сульфонамидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (105)

изопропил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-хлорпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((фторметил)сульфонамидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (107)

изопропил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-бромпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((фторметил)сульфонамидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (108)

изопропил (2R,3S,5R)-3-((дифторметил)сульфонамидо)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (109)

изопропил (2R,3S,5R)-3-((фторметил)сульфонамидо)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (111)

метил (2R,3S,5S)-5-(дифторметил)-3-((дифторметил)сульфон-амидо)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (112)

метил (2R,3S,5S)-5-(дифторметил)-3-((фторметил)сульфон-амидо)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (113)

метил (2R,3S,5S)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-хлорпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-(дифторметил)-3-(этил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (114)

метил (2R,3S,5S)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-хлорпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-(дифторметил)-3-((фтор-метил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (115)

метил (2R,3S,5S)-3-(циклопропансульфонамидо)-5-(дифтор-метил)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)-окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (116)

метил (2R,3S,5S)-5-(дифторметил)-3-(этилсульфонамидо)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат; (117)

изопропил (2R,3S,5S)-5-(дифторметил)-3-(этилсульфонамидо)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (118)

изопропил (2R,3S,5S)-5-(дифторметил)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (119)

метил (2R,3S,5S)-5-(дифторметил)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((1-метилэтил)-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (120)

изопропил (2R,3S)-3-((дифторметил)сульфонамидо)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат; (121)

изопропил (2R,3S)-3-(циклопропансульфонамидо)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пиперидин-1-карбоксилат; (122)

изопропил (2R,3S)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((трифторметил)сульфонамидо)-пиперидин-1-карбоксилат; (123)

изопропил (2R,3S)-3-((фторметил)сульфонамидо)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат; (124)

изопропил (2R,3S)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(метилсульфон-амидо)пиперидин-1-карбоксилат; (125)

изопропил (2R,3S)-3-(этилсульфонамидо)-2-(((6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат; (126)

метил (2R,3S,5S)-5-(дифторметил)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (127)

метил (2R,3S,3aS,6aR)-3-(циклопропансульфонамидо)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)гекса-гидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат; (128)

метил (2R,3S,3aS,6aR)-3-(этилсульфонамидо)-2-(((6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)гексагидро-циклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат; (129)

метил (2R,3S,3aS,6aR)-3-((фторметил)сульфонамидо)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)гекса-гидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат; (130)

метил (2R,3S,3aS,6aR)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(метилсульфонамидо)-гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат; (131)

метил (2R,3S,5S)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-(метоксиметил)-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (132)

метил (2R,3S,5S)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(метилсульфонамидо)-5-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат; (133)

Метил (2R,3aS,6aS)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(метилсульфонамидо)гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1-карбоксилат; (134)

метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат; (135)

метил (2R,3S,5R)-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфон-амидо)пирролидин-1-карбоксилат; (136)

метил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфон-амидо)пирролидин-1-карбоксилат (137)

метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-хлорпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат; (140)

метил (2R,3S,5R)-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-хлорпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфон-амидо)пирролидин-1-карбоксилат; (141)

метил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-хлорпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфон-амидо)пирролидин-1-карбоксилат; (142)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((1R,3R,6S)-6-(тиазол-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метилпирролидин-1-карбоксилат; (145)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((1S,3S,6R)-6-(тиазол-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метилпирролидин-1-карбоксилат; (146)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-(тиазол-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (149)

изопропил (2R,3S,5R)-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-хлорпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (150)

изопропил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-хлорпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (151)

изопропил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-хлорпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат; (154)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-метил-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (155)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-метил-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (156)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((6-(5-метилпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(метилсульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат; (159)

изопропил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (160)

изопропил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (161)

изопропил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (164)

метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (165)

метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (166)

метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (167)

метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (169)

изопропил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-((((1R,3R,6S)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (170)

изопропил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-((((1S,3S,6R)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (171)

изопропил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)пирролидин-1-карбоксилат; (174)

метил (2R,3S,3aS,6aR)-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)гексагидро-циклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат; (175)

метил (2R,3S)-3-(метилсульфонамидо)-2-((((1R,3R,6S)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (176)

метил (2R,3S)-3-(метилсульфонамидо)-2-((((1S,3S,6R)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (177)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-((((1R,3R,6S)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)пирролидин-1-карбоксилат; (180)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-((((1S,3S,6R)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)пирролидин-1-карбоксилат; (181)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (184)

метил (2R,3S)-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (185)

метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)пирролидин-1-карбоксилат; (186)

метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-цианопиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат; (188)

метил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-цианопиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфон-амидо)пирролидин-1-карбоксилат (190)

или его фармацевтически приемлемая соль.

Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение, которое выбирают из примеров номер 30, 31, 48, 68, 115, 124, 132, 133, 137 и 142, или его фармацевтически приемлемую соль.

Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение, которое выбирают из примеров номер 30, 48, 68, 137 и 142, или его фармацевтически приемлемую соль.

Следует иметь в виду, что ссылка на "формулу I" также включает в себя соединения формулы IA, формулы IA', формулы IA'', формулы IA''', формулы IB, формулы IB', формулы IB'', формулы IB''', формулы IC, формулы IC', формулы IC'', формулы IC''', формулы ID и формулы IE, если не указано иное.

Настоящее изобретение включает соединения, которые могут содержать один или более центров асимметрии. Следовательно, соединения по настоящему изобретению включают соединения, которые могут существовать в форме рацематов и рацемических смесей, индивидуальных энантиомеров, диастереоизомерных смесей и индивидуальных диастереоизомеров. Дополнительные центры асимметрии могут присутствовать независимо от природы различных заместителей в молекуле. Каждый такой центр асимметрии будет независимо продуцировать два оптических изомера и, предполагается, что все возможные оптические изомеры и диастереоизомеры в смесях и в форме чистых или частично очищенных соединений входят в объем этого изобретения. Подразумевается, что настоящее изобретение охватывает все такие изомерные формы этих соединений. Аналогично, настоящее изобретение включает таутомерные формы описанных в изобретении соединений. Формула I, также как и другие приводимые в изобретении формулы (например, IA, IB, IC и ID), представляют структуру класса соединений без конкретной стереохимии. По меньшей мере, некоторые из химических названий соединений по изобретению, приводимых в этой заявке на изобретение, могли быть образованы в автоматическом режиме путем использования доступного программного обеспечения, позволяющего определять для соединений их химические названия, и эти химические названия не подвергали независимой проверке.

Независимые синтезы этих диастереоизомеров или их хроматографические разделения могут быть осуществлены путем известной в данной области соответствующей модификации методологии, описанной в изобретении. Их абсолютная стереохимия может быть определена рентгеноструктурным анализом кристаллических продуктов или кристаллических промежуточных соединений, которые дериватизируют, в

случае необходимости, с помощью реагента, содержащего центр асимметрии известной абсолютной конфигурации. Абсолютная стереохимия также может быть выяснена с помощью других известных в данной области методов, таких как криогенная электронная микроскопия. Относительная стереохимия может быть определена с использованием ядерного магнитного резонанса с помощью известных в данной области техники методов. Стереохимия может быть присвоена по наличию аналогии с набором изомеров, основанной на их относительной биологической активности, в соответствии с той же тенденцией, установленной для аналогичной стереохимически определенной группы изомеров. При желании, рацемические смеси соединений могут быть подвергнуты разделению с целью выделения индивидуальных энантиомеров. Разделение может быть проведено хорошо известными в данной области методами, такими как взаимодействие рацемической смеси соединений с энантиомерно чистым соединением с образованием смеси диастереоизомеров с последующим разделением индивидуальных диастереоизомеров стандартными методами, такими как фракционная кристаллизация или хроматография. Реакция взаимодействия часто представляет собой образование солей с использованием энантиомерно чистой кислоты или основания. Затем диастереоизомерные производные могут быть превращены в чистые энантиомеры путем отщепления добавленного хирального остатка. Рацемическая смесь соединений может быть также разделена непосредственно хроматографическими методами с использованием хиральных неподвижных фаз, которые хорошо известны в данной области техники. Соединения по настоящему изобретению также могут быть разделены с помощью сверхкритической флюидной хроматографии (SFC). Изомеры называют в соответствии с тем порядком, в котором они выходили из колонки (ПИК 1, ПИК 2 и так далее). В случае обозначения изомеров как "ПИК 2, часть b" или "ПИК 2b", специалисту в данной области будет понятно, что иногда пики могут содержать более одного изомера, и при разрезании пополам или дальнейшем фракционировании получается "часть a" и "часть b" одного пика. Кроме того, в случае проведения некоторых разделений требовалось несколько циклов очистки с использованием одного и того же метода очистки и/или альтернативной системы очистки для разделения смесей на индивидуальные изомеры (то есть ПИК 2 представлял собой смесь многих изомеров после первоначальной очистки, которую затем разделяли с получением ПИКА 2А и ПИКА 2В). Кроме того, смесь может представлять собой смесь от 2 до 4 стереоизомеров. В качестве варианта, любой энантиомер соединения может быть получен путем стереоселективного синтеза с использованием оптически чистых исходных материалов или реагентов известной конфигурации с помощью хорошо известных в данной области методов.

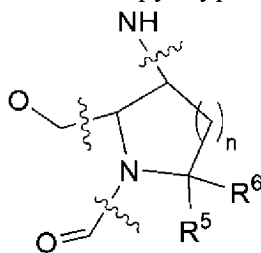
Для специалистов в данной области является очевидным, что предполагается, что используемый в изобретении термин "галоген" включает фтор, хлор, бром и йод. Аналогично, определено, что C1-6, например, в C1-балкиле, обозначает группу, имеющую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углеродов в линейном или разветвленном расположении, вследствие чего C1-балкил конкретно включает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-

бутил, изобутил, третбутил, пентил и гексил. Кроме того, гетероциклил, если не указано иное, обозначает моно- и бициклические насыщенные кольца и кольцевые системы, содержащие, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из N, S и O, при этом каждое из указанных колец имеет от 3 до 10 атомов, в котором точка присоединения может быть углеродом или азотом. Примеры "гетероциклила" включают, но этим не ограничивая, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, 1,4-диоксанил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидротиенил и другие подобные гетероциклилы. Гетероциклы могут быть также существовать в таутомерных формах, например, 2- и 4-пиридоны. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклил независимо выбирают из азетидинила, оксетанила, пиперидинила, пиридила, пирролидинила или тетрагидрофуранила. В варианте осуществления настоящего изобретения, гетероциклил в R^1 представляет собой тетрагидрофуранил. В варианте осуществления настоящего изобретения, гетероциклил в R^3 выбирают из азетидинила или оксетанила. Группа, которая обозначена как независимо замещенная с помощью заместителей, может быть независимо замещена с помощью нескольких таких заместителей.

Настоящее изобретение также включает все фармацевтически приемлемые изотопные варианты соединения формулы I, в которых один или несколько атомов заменены атомами, имеющими такой же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличающееся от обычно встречающихся в природе атомной массы или массового числа. Такие соединения идентичны описанным в изобретении соединениям, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от обычно встречающихся в природе атомной массы или массового числа. Примеры изотопов, подходящих для введения в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, такие как $2H$ и $3H$, углерода, такие как $11C$, $13C$ и $14C$, азота, такие как $13N$ и $15N$, кислорода, такие как $15O$, $17O$ и $18O$, фосфора, такие как $32P$, серы, такие как $35S$, фтора, такие как $18F$, йода, такие как $123I$ и $125I$, и хлора, такие как $36Cl$. Конкретные изотопно- меченные соединения формулы I, например, соединения, включающие радиоактивный изотоп, могут применяться в исследованиях по распределению в тканях лекарственного средства и/или субстрата. В частности, для этой цели могут применяться радиоактивные изотопы тритий, то есть $3H$, и углерод-14, то есть $14C$, ввиду легкости их введения и наличия доступных способов их детекции. Замещение с помощью более тяжелых изотопов, таких как дейтерий, то есть $2H$, может давать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение величины необходимой дозы, и, следовательно, при некоторых обстоятельствах, может быть предпочтительным. Замещение с помощью позитронно-активных изотопов, таких как $11C$, $18F$, $15O$ и $13N$, может применяться в исследованиях с использованием метода позитронно-эмиссионной томографии (PET) для оценки степени занятости рецептора субстратом. Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения,

которые замещены с помощью позитронно-активного изотопа. Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, которые замещены с помощью изотопа ^{11}C . Вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, которые замещены с помощью изотопа ^{18}F . В соединениях по изобретению, атомы могут характеризоваться природным изотопным составом, или один или более атомов могут быть искусственно обогащены конкретным изотопом, имеющим тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающихся в природе. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все подходящие изотопные варианты соединений по изобретению. Например, отличающиеся изотопные формы водорода (H) включают протий (^1H) и дейтерий (^2H). Протий является преобладающе обнаруживаемым в природе изотопом водорода. Обогащение дейтерием позволяет достигать определенных терапевтических преимуществ, таких как, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение величины необходимой дозы, или позволяет получить соединение, которое может применяться в качестве стандарта для характеристики биологических образцов. Изотопно-обогащенные соединения по настоящему изобретению могут быть получены без проведения ненужных дополнительных экспериментов традиционными методами, хорошо известными специалистам в данной области, или методами, аналогичными методам, которые описаны на схемах и в примерах в настоящем изобретении, используя соответствующие изотопно-обогащенные реагенты и/или промежуточные соединения.

В случае, когда обычная химическая связь прерывается волнистой линией (в отличие от соединения двух атомов внутри структуры), она указывает на точку соединения со структурой, например,



указывает на то, что изображенный гетероцикл связан с остальной частью структуры формулы I через связи, прерываемые с помощью волнистой линии. В случае, когда для обозначения замещающего фрагмента применяют буквенные индексы, тире используют для указания точки присоединения к указанному субстрату, например: $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{Cl}$ указывает на то, что ацетилхлоридный фрагмент соединен через метиленовую часть фрагмента.

В случае, когда любая переменная (например, R₄, R₇, и так далее) появляется более чем один раз в любом заместителе или в формуле I, ее определение при каждом появлении не зависит от ее определения при каждом другом появлении, если не указано иное, в момент ее определения. Для любого специалиста в данной области является очевидным, что выбор комбинаций различных заместителей, определяемых при

представлении структуры, то есть R^4 , R^7 , и так далее, должен быть осуществлен в соответствии с общеизвестными принципами образования связей и стабильности химической структуры, и комбинации заместителей и/или переменных являются допустимыми только в том случае, если такие комбинации дают в результате стабильные соединения.

"Стабильное" соединение представляет собой соединение, которое может быть получено и выделено, и структура и свойства которого остаются или могут оставаться по существу неизменными в течение периода времени, достаточного для применения соединения в целях, описанных в настоящем изобретении (например, для терапевтического введения субъекту). Соединения по настоящему изобретению ограничиваются стабильными соединениями, охватываемыми формулой I.

Для специалистов в данной области являются очевидными те случаи, при которых соединения по изобретению могут образовывать соли. В таких случаях, в еще одном варианте осуществления предлагаются фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению. Поэтому, следует иметь в виду, что ссылка в изобретении на соединение по настоящему изобретению включает в себя ссылку на его соли, если не указано иное. Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, образованным фармацевтически приемлемыми нетоксичными основаниями или кислотами, включая неорганические или органические основания и неорганические или органические кислоты. Кроме того, в случае, когда соединение по изобретению содержит как фрагмент с основными свойствами, такой как, но этим не ограничивая, пиридин или имидазол, так и фрагмент с кислотными свойствами, такой как, но этим не ограничивая, карбоновая кислота, могут быть образованы цвиттер-ионы ("внутренние соли"), и они включены в настоящее изобретение. Соли, образованные неорганическими основаниями, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа, лития, магния, марганца, марганца, калия, натрия, цинка и другие подобные соли. Конкретные варианты осуществления включают соли аммония, кальция, магния, калия и натрия. Соли в твердой форме могут существовать в более чем одной форме кристаллической структуры, а также могут быть в форме гидратов или сольватов. Соли, образованные фармацевтически приемлемыми органическими нетоксичными основаниями, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе встречающихся в природе замещенных аминов, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N, N'-добензилэтилендиамина, диэтиламина, 2-диэтиламиноэтанола, 2-диметиламиноэтанола, этаноламина, этилендиамин, N-этилморфолина, N-этилпиперидина, глюкамина, глюкозамина, гистидина, гидабамина, изопропиламина, лизина, метилглюкамина, морфолина, пиперазина, пиперидина, полиаминовых смол, прокаина, пуринов, теобромина, триэтиламина, триметиламина, трипропиламина, трометамина и другие подобные соли.

В случае, когда соединение по настоящему изобретению обладает основными свойствами, их соли могут быть образованы фармацевтически приемлемыми

нетоксичными кислотами, включающими неорганические и органические кислоты. Такие кислоты включают уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этансульфоновую, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, бромистоводородную, хлористоводородную, изетионовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, слизевую, азотную, памовую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, п-толуолсульфоновую кислоты и другие подобные кислоты. Конкретные варианты осуществления включают лимонную, бромистоводородную, хлористоводородную, малеиновую, фосфорную, серную, фумаровую и винную кислоты. Следует иметь в виду, что используемые в изобретении ссылки на соединения формулы I также включают фармацевтически приемлемые соли. Соли соединений по изобретению могут быть получены методами, известными специалистам в данной области, например, путем взаимодействия соединения по изобретению с некоторым количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в такой среде, как среда, в котором соль осаждается, или в водной среде, с последующей лиофилизацией.

Примером, подтверждающим изобретение, является применение соединений, раскрытых в примерах и в изобретении. Конкретные соединения в рамках настоящего изобретения включают соединение, которое выбирают из соединений, раскрытых в приведенных далее примерах, и его фармацевтически приемлемые соли и его индивидуальные энантиомеры или диастереоизомеры.

Настоящее изобретение также относится к применению раскрытых в изобретении соединений в качестве агонистов активности рецептора орексина. Заявленные соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть применены в способе агонизирования активности рецептора орексина у субъекта, такого как млекопитающее, включающем введение некоторого количества соединения. Помимо приматов, в частности, человека, соединение по настоящему изобретению может быть введено целому ряду других млекопитающих. Настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, которые могут быть применены в терапии. Настоящее изобретение может дополнительно относиться к применению соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного препарата для агонизирования активности рецептора орексина или лечения нарушений и заболеваний, указанных в изобретении, у людей и животных.

Субъект, которому вводят соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, обычно представляет собой млекопитающее, такое как человек мужского или женского пола. Количество соединения, вводимого субъекту, является количеством, достаточным для агонизирования рецептора орексина у субъекта. В одном варианте осуществления, количество соединения может быть представлять собой "эффективное количество", где заявленное соединение вводят в количестве, которое должно вызывать биологическую или терапевтическую ответную реакцию ткани,

системы, животного или человека, которой добивается исследователь, ветеринар, врач или другой врач-клиницист. Эффективное количество не в обязательном порядке включает соображения по поводу токсичности и безопасности, связанных с введением соединения. Признано, что специалист в данной области способен оказывать воздействие на неврологические и психические нарушения, ассоциированные с активацией рецептора орексина, путем проведения лечения субъекта, в данный момент страдающего этими нарушениями, или путем проведения профилактического лечения субъекта, который, вероятно, страдает нарушениями, с помощью эффективного количества соединения по настоящему изобретению. Используемый в настоящем изобретении термин "лечение" относится ко всем процессам, в результате осуществления которых могут достигаться замедление, прерывание, подавление, контролирование или остановка прогрессирования неврологических и психических нарушений, описанных в настоящем изобретении, но этот термин не обязательно указывает на полное устранение всех симптомов нарушения, а также относится к профилактической терапии указанных состояний, в частности, у субъекта, предрасположенного к такому заболеванию или нарушению. Следует иметь в виду, что термин "введение" соединения означает введение соединения по изобретению или пролекарства соединения по изобретению субъекту.

Предполагается, что используемый в этом изобретении термин "композиция" обозначает продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который прямо или косвенно является результатом комбинирования указанных ингредиентов в указанных количествах. Предполагается, что такой термин обозначает продукт, содержащий активный (активные) ингредиент (ингредиенты) и инертный (инертные) ингредиент (ингредиенты), из которых состоит носитель, а также любой продукт, полученный прямо или косвенно в результате комбинирования, комплексообразования или агрегации любых двух или более ингредиентов, или диссоциации одного или более ингредиентов, или в результате протекания других типов реакций или взаимодействий одного или более ингредиентов. Соответственно, композиции по настоящему изобретению охватывают любую композицию, полученную путем смешивания соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя. Под "фармацевтически приемлемым" подразумевают то, что носитель, разбавитель или вспомогательное вещество должны быть совместимы с другими ингредиентами лекарственной формы и не оказывать вредного воздействия на реципиента.

Возможность применения соединений по настоящему изобретению в качестве агонистов рецептора OX1R и/или OX2R орексина может быть легко определена без проведения каких-либо лишних экспериментов в соответствии с методологией, хорошо известной в данной области. Оба рецептора, OX1R и/или OX2R, сопряженные с G-белком (GPCR), связываются через сигнальный путь $G_{\alpha q}$, что в конечном итоге способствует мобилизации кальция посредством продукции инозитолтрифосфата (IP₃). Период полураспада IP₃ относительно короткий, он быстро метаболизируется в

инозитолмонофосфат (IP-1), который можно легко обнаружить с помощью выпускаемого промышленностью набора для анализа (IP-он; Cisbio; cat# 621PAPEC) в сочетании с линией клеток, экспрессирующих целевой (целевые) рецептор (рецепторы). Возможность применения соединений по настоящему изобретению в качестве агонистов рецептора OX1R и/или OX2R орексина может быть определена с использованием этого анализа.

В типичном эксперименте, активность агонистов рецепторов OX1 и OX2 определяют в соответствии со следующим общим экспериментальным методом. Клетки яичника китайского хомячка (CHO), экспрессирующие человеческий OX1R и/или человеческий OX2R, выращивали в модифицированной среде DMEM Iscove, содержащей glutaMAXTM, 1% G418, 100 ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 10% термоинактивированной сертифицированной фетальной бычьей сыворотки (FBS). Клетки OX2R высевали при плотности 10000 клеток/лунка/50 мкл, а клетки OX1R высевали при плотности 20000 клеток/лунка/50 мкл в 384-луночные планшеты белого цвета для выращивания культуры клеток тканей (Greiner; cat# 781080). Все клетки/реагенты среды были поставлены фирмой GIBCO-Invitrogen Corp. Планшет (планшеты) с посеянными клетками инкубировали при 37°C с 5% CO₂ и влажности 85% в течение 20-24 часов. В день анализа, готовые для проведения анализа планшеты с соединениями приготавливали с использованием акустического дозирующего устройства для жидкостей (ECHO; Labcyte), которое позволяло осуществлять дозирование соответствующего объема исходного раствора тестируемого соединения (10 mM в DMSO) или 100% DMSO для приготовления 10 точек при 1/2-логарифмических разведениях в конечном объеме 202,5 нл/лунку во всех лунках для проведения испытания 384-луночного планшета в форме ромба (Labcyte). Важно отметить, что после завершения приготовления планшетов для анализа, проводили с минимальной задержкой во времени следующие три операции: 1) добавляли 20 мкл 1x стимулирующего буфера в планшет с соединениями с помощью дозирующего устройства Multidrop Combi (small cassette, Thermo Fisher Scientific cat# 24073290); 2) удаляли культуральную среду из планшета с клетками с помощью устройства для промывки планшетов Bluewasher (gentle spin; BlueCatBio); 3) добавляли 14 мкл смеси соединения/буфера для стимуляции в планшет с клетками с использованием дозирующего устройства для жидкостей Bravo (Agilent) перед инкубацией планшетов с клетками при 37°C с 5% CO₂ и влажности 85% в течение 1 или 2 часов (OX1R и OX2R, соответственно). Во время проведения этой инкубации, готовили реагенты для обнаружения IP-он (38:1:1 буфер для лизиса : D2 : АВ-криптан реагенты). Добавляли шесть мкл смешанных реагентов для обнаружения в планшет с клетками с помощью дозирующего устройства Multidrop Combi (small cassette, Thermo Fisher Scientific cat #24073290) и инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре в темноте. Сигнал флуоресценции регистрировали с помощью планшетного ридера Envision (Perkin Elmer) [LANCE/DELFIА Dual Enh (Em: APC 665; Ex: Cy5 620)].

Полученные для каждого соединения данные аппроксимировали с помощью четырехпараметрической логистической кривой (программное обеспечение ActivityBase),

и определяли величину EC_{50} в точке перегиба полученной кривой. Выраженный в процентах эффект для каждого испытуемого соединения определяли как процентное отношение исходного значения образца/средняя величина максимального эффекта, где средний максимальный эффект определяли по средним исходным значениям 32 контрольных лунок на планшет для анализа (с использованием орексина А (cat# 003-30) при 1 мкМ для человеческого OX1R и эталонного соединения при 1 мкМ со 100% активностью, ранее установленной при сравнении с орексином А для человеческого OX2R). Активность, присущую соединению, которое может быть использовано в настоящем изобретении в качестве агониста рецептора орексина, может быть определена с помощью этих анализов.

Все полученные соединения в приведенных далее примерах, при проведении упомянутого выше анализа IPOne, обладали активностью по агонизированию человеческого рецептора орексина-2, характеризующейся величинами EC_{50} приблизительно от 0,01 нМ до 5000 нМ. Дополнительные данные представлены в приведенных далее примерах. Такой результат свидетельствует об активности, присущей соединениям, при их применении в качестве агонистов рецептора орексина-1 и/или рецептора орексина-2. Как правило, для специалиста в данной области является очевидным, что вещество следует рассматривать в качестве эффективного агониста рецептора орексина, если, при проведении анализа IPOne, оно характеризуется величиной EC_{50} менее чем приблизительно 50 мкМ или, в частности, менее чем приблизительно 1000 нМ.

Рецепторы орексина вовлечены в процессы осуществления самых разнообразных биологических функций. Это предполагает, что эти рецепторы играют потенциальную роль в различных болезненных процессах у людей или других видов млекопитающих. Поэтому, соединения по настоящему изобретению могли бы применяться для лечения, предотвращения, облегчения, контроля или снижения риска возникновения различных нарушений, ассоциированных с рецепторами орексина, включающими одно или более из следующих состояний или заболеваний: нарколепсия, синдром нарколепсии, сопровождающийся симптомами, подобными нарколепсии, катаплексия при нарколепсии, повышенная сонливость в дневное время (EDS) при нарколепсии, гиперсомния, идиопатическая гиперсомния, периодическая гиперсомния, истинная гиперсомния, гиперсомния, сопровождающаяся сонливостью в дневное время, прерывистый сон, синдром обструктивного апноэ во сне, бессонница, ночной миоклонус, расстройство сознания, такое как коматозное состояние, временное прерывание сна при сне с быстрым движением глаз, синдром смены часового пояса, повышенная сонливость в дневное время, нарушения сна при многосменном режиме работы, диссомния, расстройства сна, нарушения сна, гиперсомния, ассоциированная с депрессивным состоянием, эмоциональные расстройства/расстройства настроения, болезнь Альцгеймера или когнитивное нарушение, болезнь Паркинсона, синдром Гийена - Барре, синдром Клейне-Левина, и расстройства сна, которые сопровождают процесс старения; вечерняя

спутанность при болезни Альцгеймера; состояния, ассоциированные с суточным ритмом, а также психические и физические расстройства, ассоциированные с поездками с пересечением часовых поясов и сменными графиками работы; фибромиалгия; сердечная недостаточность; заболевания, связанные с потерей костной массы; сепсис; синдромы, проявляющиеся в невосстанавливающимся сне и мышечной боли, или синдром обструктивного апноэ во сне, который ассоциирован с нарушениями дыхания во время сна; состояния, возникающие в результате снижения качества сна; и другие заболевания, связанные с дисфункцией общей орексиновой системы.

Поэтому, в конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения могут предлагаться способы для лечения или контроля нарколепсии, синдрома нарколепсии, сопровождающегося симптомами, подобными нарколепсии, катаплексии при нарколепсии, повышенной сонливости в дневное время (EDS) при нарколепсии, гиперсомнии, идиопатической гиперсомнии, периодической гиперсомнии, истинной гиперсомнии, гиперсомнии, сопровождающейся сонливостью в дневное время, прерывистого сна, синдрома обструктивного апноэ во сне, расстройства сознания, временного прерывания сна при сне с быстрым движением глаз, синдрома смены часового пояса, нарушений сна при многосменном режиме работы, диссомнии, ночных кошмаров, бессонниц, ассоциированных с депрессивным состоянием, эмоциональных расстройств/расстройств настроения, болезни Альцгеймера или когнитивного нарушения; для лечения или контроля нарушения сна, ассоциированного с заболеваниями, такими как неврологические нарушения, включающие невропатическую боль и синдром беспокойных ног; для лечения или контроля наркологических расстройств; для лечения или контроля употребления и неправильного употребления психоактивного вещества; для усиления когнитивной деятельности; для повышения способности к запоминанию; для лечения или контроля ожирения; для лечения или контроля диабета и нарушений аппетита, вкусовых ощущений при приеме пищи и напитков; для лечения или контроля синдрома резистентности к инсулину; для лечения или контроля заболеваний гипоталамуса; для лечения или контроля депрессивного состояния; для лечения, контроля, облегчения или снижения риска возникновения эпилепсии, в том числе при отсутствии эпилепсии; для лечения или контроля боли, в том числе невропатической боли; для лечения или контроля болезни Паркинсона; для лечения или контроля синдрома Гийена - Барре; для лечения или контроля синдрома Клейне-Левина; для лечения или контроля психотического расстройства; для лечения или контроля дистимического расстройства, расстройства настроения, психического расстройства и тревожного расстройства; для лечения побочных эффектов или осложнений, обусловленных анестезией; для купирования симптомов анестезии; для купирования симптомов анестезии после хирургического вмешательства; для лечения или контроля депрессивного состояния, в том числе большой депрессии и большого депрессивного расстройства; для лечения или контроля биполярного

расстройства; или для лечения, контролирования, облегчения или снижения риска возникновения шизофрении у субъекта, являющегося млекопитающим, которые включают введение субъекту соединения по настоящему изобретению.

Соединения по настоящему изобретению могут также иметь потенциальное применение для лечения, предотвращения, облегчения, контролирования или снижения риска возникновения целого ряда других нарушений, ассоциированных с рецепторами орексина, включающих одно или более из следующих состояний или заболеваний, в том числе углубление сна, улучшение качества сна, повышение эффективности сна, пролонгирование периода поддержания сна; увеличения величины, которую рассчитывают по времени, в течение которого субъект спит, деленном на время, в течение которого субъект пытается заснуть; улучшения инициирования сна; уменьшения латентного периода сна или начала сна (времени, необходимого для засыпания); уменьшения затруднений с засыпанием; увеличение продолжительности сна; уменьшения количества пробуждений во время сна; уменьшение интермиттирующих пробуждений во время сна; уменьшения ночных пробуждений; уменьшения времени бодрствования после начала сна; увеличения суммарной продолжительности сна; уменьшения фрагментации сна; изменения времени, частоты или продолжительности приступов сна с быстрым движением глаз; изменения времени, частоты или продолжительности приступов медленного сна (то есть стадий 3 или 4); увеличения продолжительности и доли сна на стадии 2; стимуляции медленного сна; усиления дельта-активности на электроэнцефалограмме (EEG) во сне; уменьшения ночных пробуждений, особенно ранних утренних пробуждений; повышения продолжительности бодрствования в дневное время; уменьшения дневной сонливости; лечения или снижения повышенной сонливости в дневное время; повышения удовлетворенности интенсивностью сна; увеличения продолжительности сна; лечения идиопатической бессонницы; проблем со сном; бессонницы; ночных кошмаров, бессонницы, ассоциированной с депрессивным состоянием, эмоциональных расстройств/расстройств настроения, болезни Альцгеймера или когнитивного нарушения, а также лунатизма и энуреза, и расстройств сна, которые сопровождают процесс старения; сумеречной спутанности сознания при болезни Альцгеймера; состояний, ассоциированных с суточным ритмом, а также психических и физических расстройств, ассоциированных с поездками с пересечением часовых поясов и сменными графиками работы, состояний, вызванных лекарственными средствами, которые вызывают сокращение фазы сна с быстрым движением глаз, в качестве побочного эффекта; фибромиалгии; синдромов, проявляющихся в невозстанавливающимся сне, и мышечной боли, или синдрома обструктивного апноэ во сне, который ассоциирован с нарушениями дыхания во время сна; состояний, возникающих в результате снижения качества сна; повышения способности к обучению; укрепления памяти; увеличения ретенции памяти; лечения нарушения пищевого поведения, ассоциированного с избыточным потреблением пищи, и ассоциированных с этим осложнений, компульсивных нарушений пищевого поведения, ожирения (вследствие

любой причины, либо генетической, либо обусловленной внешними условиями), переедания, связанного с ожирением, анорексии, булимии, кахексии, нарушения контроля аппетита, артериальной гипертензии, диабета, повышенной концентрации инсулина в плазме и резистентности к инсулину, дислипидемии, гиперлипидемии, рака эндометрия, рака молочной железы, рака предстательной железы и рака толстой кишки, остеоартрита, синдрома обструктивного апноэ во сне, желчнокаменной болезни, камней в желчном пузыре, заболевания сердца, заболевания легких, нарушения сердечного ритма и аритмии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности с застойными явлениями, ишемической болезни сердца, острой и застойной сердечной недостаточности; гипотонии; гипертонии; задержки мочи; остеопороза; стенокардии; инфаркта миокарда; ишемического или геморрагического инсульта; субарахноидального кровоизлияния; язвы; аллергии; доброкачественной гипертрофии предстательной железы; хронической почечной недостаточности; заболевания почек; нарушенной толерантности к глюкозе; внезапной смерти, поликистоза яичников, краниофарингиомы, синдрома Прадера-Вилли, синдрома Фрелиха, лечения субъектов с дефицитом гормона роста, нормального варианта задержки роста, синдрома Тернера и других патологических состояний, проявляющихся снижением метаболической активности или снижением расхода энергии в покое в процентах от суммарной массы тела без жира, например, у детей с острым лимфобластным лейкозом, метаболического синдрома, также известного как синдром X, синдрома резистентности к инсулину, нарушений половых гормонов, сексуальной и репродуктивной дисфункций, таких как нарушение фертильности, бесплодие, гипогонадизм у мужчин и гирсутизм у женщин, пороки развития плода, связанные с ожирением матери, нарушений моторики желудочно-кишечного тракта, дискинезии моторики кишечника, связанного с ожирением гастроэзофагеального рефлюкса, гипоталамо-гипофизарных заболеваний, нарушений дыхания, таких как синдром гиповентиляции вследствие ожирения (синдром Пиквика), одышка, сердечно-сосудистые заболеваний, воспаления, например, системного воспаления сосудов, атеросклероза, гиперхолестеринемии, гиперурикемии, боли в пояснице, заболевания желчного пузыря, подагры, рака почки, повышенного анестезиологического риска, снижения риска вторичных осложнений ожирения, например, снижения риска гипертрофии левого желудочка; лечения заболеваний или расстройств, при которых возникает аномальная колебательная активность в головном мозге, в том числе депрессия, мигрень, невропатическая боль, болезнь Паркинсона, психоз и шизофрения, а также заболеваний или расстройств, при которых происходит аномальное сопряжение активности, в частности через таламус; усиления когнитивных функций, в том числе когнитивных дисфункций, включающих нарушения всех видов функций внимания, обучения и памяти, возникающих транзиторно или хронически в нормальных здоровых молодых, взрослых или стареющих популяциях, а также возникающих транзиторно или хронически при психических, неврологических, сердечно-сосудистых и иммунных нарушениях; для лечения или контроля Синдром Гиена-Барре; для лечения или контроля синдрома Клейне-Левина; для лечения или контроля психоза;

для лечения или контроля дистимических, аффективных, психотических и тревожных расстройств; для лечения осложнений вследствие анестезии; для улучшения памяти; для увеличения ретенции памяти; для усиления иммунного ответа; повышения иммунной функции; лечения приливов; ночной потливости; увеличения продолжительности жизни; для лечения шизофрении; расстройств, связанных с мышцами, которые контролируются ритмами возбуждения/расслабления, обусловленными нервной системой, таких как сердечный ритм и другие расстройства сердечно-сосудистой системы; состояний, связанных с пролиферацией клеток, таких как вазодилатация или вазорестрикция и кровяное давление; для лечения рака; аритмии сердца; гипертонии; хронической сердечной недостаточности; состояния половой/мочевой системы; нарушений половой функции и фертильности; адекватности почечной функции; чувствительности к анестетикам; расстройств настроения, таких как депрессия или, в частности, депрессивные расстройства, например, однократное эпизодическое или рекуррентное большое депрессивное расстройство и дистимические расстройства, или биполярные расстройства, например, биполярное расстройство I, биполярное расстройство II и циклотимическое расстройство, расстройства настроения, обусловленные общим состоянием здоровья, и расстройства настроения, вызванные воздействием химических веществ; лечения аффективного невроза; депрессивного невроза; невроза тревожности; тревожных расстройств, включающих острое стрессовое расстройство, агорафобию, генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство личности, паническую атаку, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, тревожное расстройство, вызванное разлукой, социофобию, специфическую фобию, тревожное расстройство, вызванное воздействием химических веществ и тревогу, обусловленную общим состоянием здоровья; для лечения острых неврологических и психических расстройств, таких как церебральные нарушения после операции по шунтированию сердца и трансплантации, инсульт, ишемический инсульт, церебральная ишемия, травма спинного мозга, травма головы, перинатальная гипоксия, остановка сердца, гипогликемическое нейрональное повреждение; хореи Гентингтона; болезни Хантингтона и синдрома Туретта; синдрома/болезни Кушинга; базофильной аденомы; пролактиномы; гиперпролактинемии; опухоли/аденомы гипофиза; гипоталамических заболеваний; воспалительного заболевания кишечника; дискинезии желудка; язвы желудка; синдрома Фрелиха; заболевания аденогипофиза; заболевания гипофиза; гипофункции аденогипофиза; гиперфункции аденогипофиза; гипоталамического гипогонадизма; синдрома Каллмана (аносмии, гипосмии); функциональной или психогенной аменореи; гипопитуитаризма; гипоталамического гипотиреоза; гипоталамо-адреналовой дисфункции; идиопатической гиперпролактинемии; гипоталамических нарушений дефицита гормона роста; идиопатического нарушения роста; карликовости, гигантизма, акромегалии, амиотрофического бокового склероза; рассеянного склероза; поражения глаз; ретинопатии; когнитивных расстройств; идиопатической и вызванной приемом лекарственных средств болезни Паркинсона; мышечных спазмов и расстройств,

связанных с мышечной спастичностью, включая тремор, эпилепсию, судороги, судорожные расстройства, абсансы, сложные парциальные и генерализованные припадки; синдрома Леннокса-Гасто; когнитивных расстройств, включая деменцию (связанную с болезнью Альцгеймера, ишемией, травмой, сосудистыми проблемами или инсультом, ВИЧ-инфекцией, болезнью Паркинсона, болезнью Гентингтона, болезнью Пика, болезнью Крейтцфельда-Якоба, перинатальной гипоксией, другими общими заболеваниями или злоупотреблением психоактивными веществами); делирия, амнестических расстройств или возрастного снижения когнитивных функций; шизофрении или психоза, включая шизофрению (параноидальную, дезорганизованную, кататоническую или недифференцированную), шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, кратковременное психотическое расстройство, общее психотическое расстройство, психотическое расстройство, обусловленное общим состоянием здоровья, и психотическое расстройство, вызванное психоактивными веществами; диссоциативных расстройств, включая синдромы множественной личности и психогенные амнезии; расстройств, связанных с психоактивными веществами, с употреблением психоактивных веществ, злоупотреблением психоактивными веществами, тягой к психоактивным веществам, возобновлением приема психоактивных веществ, все виды психологических и физических зависимостей и аддиктивного поведения, поведения, связанного с подкреплением (включая вызванный психоактивными веществами делирий, персистирующее слабоумие, персистирующее амнестическое расстройство, психотическое расстройство или тревожное расстройство); толерантности, аддиктивного питания, аддиктивного пищевого поведения, пищевого поведения переедание/очищение, зависимости, абстиненции или рецидива употребления веществ, включая алкоголь, амфетамины, каннабис, кокаин, галлюциногены, ингалянты, морфин, никотин, опиоиды, фенциклидин, седативные средства, снотворные или анксиолитики); расстройства аппетита, вкусовых ощущений, ощущений при приеме пищи и напитков; двигательных расстройств, включая акинезии и акинетико-ригидные синдромы (в том числе болезнь Паркинсона, медикаментозный паркинсонизм, постэнцефалитический паркинсонизм, прогрессирующий надъядерный паралич, множественная системная атрофия, кортико-базальная дегенерация, комплекс паркинсонизм-деменция при боковом амиотрофическом склерозе и кальцификация базальных ганглиев), синдром хронической усталости, утомляемость, в том числе утомляемость при болезни Паркинсона, утомляемость при рассеянном склерозе, утомляемость, вызванную нарушением сна или нарушением циркадного ритма, медикаментозный паркинсонизм (например, нейролептический паркинсонизм, злокачественный нейролептический синдром, нейролептическая острая дистония, нейролептическая острая акатизия, индуцированная нейролептиками поздняя дискинезия и вызванный лекарственными средствами постуральный тремор), синдром Жилиа де ла Туретта, эпилепсию и дискинезию, включая тремор (например, тремор покоя, эссенциальный тремор, постуральный тремор и интенционный тремор), хорею (такую как, хорея Сиденгама, болезнь Гентингтона, доброкачественная наследственная хорея,

нейроакантоцитоз, симптоматическая хорей, медикаментозная хорей и гемибаллизм), миоклонус (включая генерализованный миоклонус и фокальный миоклонус), тики (включая простые тики, сложные тики и симптоматические тики), синдром беспокойных ног и дистонию (включая генерализованную дистонию, такую как идиопатическая дистония и пароксизмальная дистония, и фокальную дистонию, такую как блефароспазм, оромандибулярная дистония, спастическая дисфония, спастическая кривошея, аксиальная дистония, дистонический спазм и гемиплегическая дистония); нейродегенеративных расстройств, включая такие нозологические формы, как комплекс растормаживание-деменция-паркинсонизм-амиотрофия; паллидо-понтонигральной дегенерации; эпилепсии; судорожных расстройств; синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD); расстройства поведения; мигрени (включая мигренозную головную боль); головной боли; гипералгезии; боли; повышенной или преувеличенной чувствительности к боли, такой как гипералгезия, каузалгия и аллодиния; острой боли; ожоговой боли; атипичной лицевой боли; невропатической боли; боли в спине; комплексного регионарного болевого синдрома I и II типа; артритной боли; боли при спортивных травмах; боли, связанная с инфекцией, например, с ВИЧ, боли после химиотерапии; постинсультной боли; послеоперационной боли; невралгии; тошноты, рвоты; дискинезии желудка; язвы желудка; синдрома Каллмана (аносмии); астмы; рака; состояний, связанных с висцеральной болью, таких как синдром раздраженного кишечника и стенокардия; расстройств пищевого поведения; недержания мочи; толерантности к психоактивным веществам, синдрома отмены психоактивных веществ (в том числе таких веществ, как опиаты, никотин, табачные изделия, алкоголь, бензодиазепины, кокаин, седативные средства, снотворные и другие подобные вещества); психоза; шизофрении; тревожности (включая генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство); расстройств настроения (включая депрессию, манию, биполярные расстройства); невралгии тройничного нерва; потери слуха; шума в ушах; нейронального повреждения, включая поражение зрения; ретинопатии; дегенерации желтого пятна глаза; рвоты; отека мозга; боли, включая острые и хронические болевые состояния, сильную боль, некупируемую боль, воспалительную боль, невропатическую боль, посттравматическую боль, боль в костях и суставах (остеоартрит), боль при повторяющихся движениях, зубную боль, боль при онкологическом заболевании, миофасциальную боль (мышечную травму, фибромиалгию), периоперационную боль (общехирургическую, гинекологическую), хроническую боль, невропатическую боль, посттравматическую боль, невралгию тройничного нерва, мигрень и мигренозную головную боль, и другие заболевания, связанные с дисфункцией общей орексиновой системы.

Соединения настоящего изобретения также могут иметь потенциальное применение в способе профилактики, лечения, контроля, облегчения или снижения риска заболеваний, нарушений и состояний, указанных в настоящем изобретении. Дозировка активного ингредиента в композициях по настоящему изобретению может изменяться,

однако необходимо, чтобы количество активного ингредиента было бы таким, чтобы можно было приготовить соответствующую лекарственную форму. Активный ингредиент может быть введен субъектам (животным и людям), нуждающимся в таком лечении, в дозах, обеспечивающих оптимальную фармацевтическую эффективность. Выбранная дозировка зависит от достигаемого необходимого терапевтического эффекта, способа введения и продолжительности лечения. Доза будет изменяться от субъекта к субъекту в зависимости от природы и тяжести заболевания, массы тела субъекта, специальных диет, которым следует субъект, одновременного приема других лекарственных средств и от других факторов, которые хорошо известны специалистам в данной области.

Обычно, для достижения эффективного агонизирования орексиновых рецепторов, субъекту, например людям, подросткам и пожилым людям, ежедневно вводят дозу в диапазоне от 0,0001 до 100 мг/кг массы тела. Обычно, доза может находиться в диапазоне приблизительно от 0,5 мг до 10,0 г для одного субъекта в сутки, и может быть введена в виде однократной или многократной дозы. В одном варианте осуществления, диапазон доз будет составлять приблизительно от 0,5 мг до 500 мг для одного субъекта в сутки, в другом варианте осуществления, приблизительно от 0,5 мг до 200 мг для одного субъекта в сутки, и в еще одном варианте осуществления, приблизительно от 5 мг до 50 мг для одного субъекта в сутки. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть представлены в виде твердой дозированной лекарственной формы, содержащей, например, приблизительно от 0,5 до 500 мг активного ингредиента или содержащей приблизительно от 1 до 250 мг активного ингредиента. Фармацевтическая композиция может быть представлена в виде твердой лекарственной формы, содержащей приблизительно 1 мг, 5 мг, 10 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 80 мг, 100 мг, 200 мг или 250 мг активного ингредиента. В случае перорального введения, композиции могут быть представлены в форме таблеток, содержащих от 1,0 до 1000 мг активного ингредиента, например, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 и 1000 миллиграммов активного ингредиента для симптоматической коррекции дозы для субъекта, подлежащего лечению. Соединения могут быть введены по схеме от 1 до 4 раз в сутки, например, один или два раза в сутки. Соединения могут быть введены один или несколько раз в течение суток. Соединения могут быть введены после пробуждения или в другое время утром или в часы бодрствования. Например, соединения могут быть введены приблизительно через 1 час после пробуждения, примерно через 30 минут после пробуждения или сразу после пробуждения.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с одним или более другими лекарственными средствами при лечении, предотвращении, контроле, облегчении или снижении риска возникновения заболеваний или состояний, в случае которых соединения по настоящему изобретению или другие лекарственные средства могут оказывать положительные воздействия, где комбинация лекарственных средств является более безопасной или более эффективной, чем каждое лекарственное средство в отдельности. Такое другое лекарственное средство (средства)

может быть введено способом и в количестве, общепринятыми для этого, одновременно или последовательно с соединением по настоящему изобретению. В случае, когда соединение по настоящему изобретению применяют одновременно с одним или более другими лекарственными средствами, предусматривается фармацевтическая композиция в лекарственной форме с разовой дозой, содержащая такие другие лекарственные средства и соединение по настоящему изобретению. Однако, комбинированная терапия может также включать терапии, при которых соединение по настоящему изобретению и одно или более других лекарственных средств вводят на основе отличающихся перекрывающихся режимов введения. Предполагается, что в случае применения в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами, соединения по настоящему изобретению и другие активные ингредиенты могут применяться при более низких дозах, чем в случае их применения по отдельности. Соответственно, фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают композиции, которые содержат один или более других активных ингредиентов помимо соединения по настоящему изобретению. Упомянутые выше комбинации включают комбинации соединения по настоящему изобретению не только с одним другим активным соединением, но также с двумя или более другими активными соединениями.

Массовое отношение соединения по настоящему изобретению ко второму активному ингредиенту может изменяться, и оно будет зависеть от эффективной дозы каждого ингредиента. Как правило, будет использоваться эффективная доза каждого из них. Так, например, в случае, когда соединение по настоящему изобретению объединяют с другим средством, массовое отношение соединения по настоящему изобретению к другому средству будет находиться, как правило, в диапазоне от приблизительно 1000:1 до приблизительно 1:1000, например, от приблизительно 200:1 до приблизительно 1:200. Комбинации соединения по настоящему изобретению с другими активными ингредиентами, как правило, будут также находиться в упомянутом выше диапазоне, но, в каждом случае, следует использовать эффективную дозу каждого активного ингредиента. В таких комбинациях, соединение по настоящему изобретению и другие активные средства могут быть введены отдельно или вместе. Кроме того, введение одного лекарственного средства может быть осуществлено до, одновременно или после введения другого средства (средств).

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены в комбинации с соединениями, по поводу которых специалистам в данной области известно, что они применяются для лечения или контролирования нарколепсии, включающими, например, метилфенидат, амфетамин, пемолин, фенелзин, протриптилин, гамма-гидроксимасляную кислоту, оксидат натрия или другие гидроксibuтиратные соли, модафинил, армодафинил, кофеин, и его соли, и их комбинации, и другие подобные соединения,

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены в комбинации с соединениями, по поводу которых специалистам в данной области известно, что они применяются для предотвращения и лечения расстройства сна и нарушения сна,

включающими, например, седативные средства, снотворные средства, анксиолитические средства, антипсихотические средства, успокаивающие средства, антигистаминные средства, бензодиазепины, барбитураты, циклопирролоны, агонисты GABA, антагонисты 5HT-2, в том числе антагонисты 5HT-2A и антагонисты 5HT-2A/2C, антагонисты гистамина, в том числе антагонисты гистамина H3, обратные агонисты гистамина H3, имидазопиридины, малые транквилизаторы, агонисты и антагонисты мелатонина, мелатонергетические средства, антагонисты орексина, другие агонисты орексина, агонисты и антагонисты прокинетицина, пиразолопиримидины, антагонисты кальциевых каналов Т-типа, триазолопиридины, и другие подобные средства, такие как: адиназол, аллобарбитал, алонимид, алпразолам, амитриптилин, амобарбитал, амоксапин, армодафинил, APD-125, бентазепам, бензоктамин, бротизолам, бупропион, буспирон, бутабарбитал, буталбитал, капроморелин, капурид, карбоклорал, хлорал бетаин, хлоралгидрат, хлордиазэпоксид, кломипрамин, клоназепам, клоперидон, клоразепат, клоретат, клозапин, коназепам, ципразепам, дезипрамин, декскламо, диазепам, дихлоралфеназон, дивалпрокс, дифенгидрамин, доксепин, EMD-281014, эпливансерин, эстазолам, эсципиклон, этхлоринол, этомидат, фенобам, флунизепам, флуразепам, флувоксамин, флуоксетин, фосазепам, габоксадол, глутетимид, халазепам, гидроксизин, ибутаморен, имипрамин, индиплон, литий, лоразепам, лорметазепам, LY-156735, мапротилин, MDL-100907, меклоквалон, мелатонин, мефобарбитал, мепробамат, метаквалон, метиприлон, мидафлур, мидазолам, модафинил, нефазодон, NGD-2-73, нисобамат, нитразепам, нортриптилин, оксазепам, паральдегид, пароксетин, пентобарбитал, перлапин, перфеназин, фенелзин, фенобарбитал, празепам, прометазин, пропофол, протриптилин, квазепам, рамелтеон, реклазепам, ролетамид, секобарбитал, сертралин, супроклон, TAK-375, темазепам, тиоридазин, тиагабин, траказолат, транилципромаин, тразодон, триазолам, трепипам, трицетамид, триклофос, трифлуоперазин, триметозин, тримипрамин, улдазепам, венлафаксин, залеплон, золазепам, зопиклон, золпидем, и их соли, и их комбинации, и другие подобные средства, или соединение по настоящему изобретению может быть введено в сочетании с применением физических методов, таких как фототерапия или электростимуляция.

В еще одном варианте осуществления, заявленное соединение может применяться в комбинации с другими известными в данной области соединениями, либо отдельно, либо в одних и тех же фармацевтических композициях, включающими, но этим не ограничивая: усилители чувствительности рецепторов к инсулину, в том числе (i) антагонисты PPAR γ , такие как глитазоны (например циглитазон, дарглитазон, энглитазон, исаглитазон (MCC-555), пиоглитазон, росиглитазон, троглитазон, туларик, BRL49653, CLX-0921, 5-BTSD), GW-0207, LG-100641 и LY-300512, и другие подобные глитазоны); (ii) бигуаниды, такие как метформин и фенформин; (b) инсулин или миметики инсулина, такие как биота, LP-100, новарапид, инсулин детемир, инсулин лизпро, инсулин гларгин, суспензия инсулин-цинка (ленте и ультраленте), инсулин Lys-Pro, GLP-1 (73-7) (инсулинотропин) и GLP-1 (7-36)-NH₂; (c) сульфонилмочевины, такие как ацетогексамид,

хлорпропамид, диабинес, глибенкламид, глипизид, глибурид, глимепирид, гликлазид, глипентид, гликвидон, клисоламид, толазамид и толбутамид; (d) ингибиторы α -глюкозидазы, такие как акарбоза, адипозин, камиглибоз, эмиглитат, миглитол, воглибоза, прадимицин-Q, салбостатин, СКD-711, MDL-25637, MDL-73945 и MOR 14, и другие подобные ингибиторы; (e) гипохолестеринемические средства, такие как (i) ингибиторы HMG-CoA редуктазы (аторвастатин, итавастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, ривастатин, розувастатин, симвастатин и другие статины), (ii) адсорбенты/секвестранты желчных кислот, такие как холестирамин, колестипол, диалкиламиноалкильные производные перекрестносшитого декстрана, Colestid®, LoCholest® и другие подобные средства, (iii) никотиновый спирт, никотиновая кислота или ее соль, (iv) агонисты рецептора α , активируемого пероксисомным пролифератором, такие как производные фенофибровой кислоты (гемфиброзил, клофибрат, фенофибрат и безафибрат), (v) ингибиторы абсорбции холестерина, такие как станоловые эфиры, бета-ситостерол, стеролгликозиды, такие как тиквезид, и азетидиноны, такие как эзетимиб, и другие подобные средства, и ингибиторы ацил-CoA:холестерин ацилтрансферазы (ACAT), такие как авазимиб и мелинамид, (vi) антиоксиданты, такие как пробукол; (vii) витамин E; и (viii) тиромиметики; (f) агонисты PPAR α , такие как беклофибрат, бензафибрат, ципрофибрат, клофибрат, этофибрат, фенофибрат и гемфиброзил, и другие производные фиброевой кислоты, такие как атромид®, лопид® и трикор®, и другие подобные средства, и агонисты PPAR α , описанные в патентном документе WO 97/36579; (g) агонисты PPAR δ , такие как описанные в патентном документе WO 97/28149; (h) агонисты PPAR $\alpha\delta$, такие как мураглитазар, и соединения, описанные в патентном документе US 6414002; (i) лекарственные средства против ожирения, такие как (1) стимуляторы секреции гормона роста, агонисты/антагонисты рецептора стимулятора секреции гормона роста, такие как NN703, гексарелин, МК-0677, SM-130686, CP-424,391, L-692429 и L-163255, и такие как описанные в патентных документах U.S. Patent Nos. 5536716 и 6358951, U.S. Patent Application Nos. 2002/049196 и 2002/022637, и PCT Application Nos. WO 01/56592 и WO 02/32888; (2) ингибиторы протеинтирозинфосфатазы-1B (PTP-1B); (3) лиганды каннабиноидного рецептора, такие как антагонисты или обратные агонисты каннабиноидного рецептора CB1, такие как римонабант, таранабант, AMT-251 и SR-14778 и SR 141716A (Sanofi Synthelabo), SLV-319 (Solvay), BAY 65-2520 (Bayer), и описанные в патентных документах U.S. Patent Nos. 5532237, 4973587, 5013837, 5081122, 5112820, 5292736, 5624941, 6028084, PCT Application Nos. WO 96/33159, WO 98/33765, WO 98/43636, WO 98/43635, WO 01/09120, WO 98/31227, WO 98/41519, WO 98/37061, WO 00/10967, WO 00/10968, WO97/29079, WO99/02499, WO 01/58869, WO 01/64632, WO 01/64633, WO 01/64634, WO 02/076949, WO 03/007887, WO 04/048317 и WO 05/000809; (4) серотонинергические средства против ожирения, такие как фенфлурамин, дексфенфлурамин, фентермин и сибутрамин; (5) агонисты β 3-адренорецептора, такие как AD9677/ТАК677 (Dainippon/Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, Trecadrine, Zeneca D7114, SR 59119A; (6)

ингибиторы липазы поджелудочной железы, такие как орлистат (Xenical®), Triton WR1339, RHC80267, липостатин, тетрагидролипостатин, теасапонин, диэтилумбеллиферил фосфат, и описанные в патентном документе PCT Application No. WO 01/77094; (7) антагонисты нейропептида Y1, такие как BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A, и описанные в патентных документах U.S. Patent No. 6001836, и PCT Patent Publication Nos. WO 96/14307, WO 01/23387, WO 99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173 и WO 01/89528; (8) антагонисты нейропептида Y5, такие как GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR226928, FR 240662, FR252384, 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A и JCF-104, и описанные в патентных документах U.S. Patent Nos. 6057335; 6043246; 6140354; 6166038; 6180653; 6191160; 6313298; 6335345; 6337332; 6326375; 6329395; 6340683; 6388077; 6462053; 6649624 и 6,723,847, European Patent Nos. EP-01010691 и EP-01044970; и PCT International Patent Publication Nos. WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 98/24768; WO 98/25907; WO 98/25908; WO 98/27063, WO 98/47505; WO 98/40356; WO 99/15516; WO 99/27965; WO 00/64880, WO 00/68197, WO 00/69849, WO 01/09120, WO 01/14376; WO 01/85714, WO 01/85730, WO 01/07409, WO 01/02379, WO 01/02379, WO 01/23388, WO 01/23389, WO 01/44201, WO 01/62737, WO 01/62738, WO 01/09120, WO 02/22592, WO 0248152 и WO 02/49648; WO 02/094825; WO 03/014083; WO 03/10191; WO 03/092889; WO 04/002986; и WO 04/031175; (9) антагонисты рецептора меланиноконцентрирующего гормона (MCH), такие как описанные в патентных документах WO 01/21577 и WO 01/21169; (10) антагонисты рецептора меланиноконцентрирующего гормона 1 (MCH1R), такие как T-226296 (Takeda), и описанные в патентных документах PCT Patent Application Nos. WO 01/82925, WO 01/87834, WO 02/051809, WO 02/06245, WO 02/076929, WO 02/076947, WO 02/04433, WO 02/51809, WO 02/083134, WO 02/094799, WO 03/004027; (11) агонисты/антагонисты рецептора меланиноконцентрирующего гормона 2 (MCH2R); (12) антагонисты рецептора орексина, такие как SB-334867-A, и описанные в патентных документах, на которые приводятся ссылки в изобретении; (13) ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как флуоксетин, пароксетин и сертралин; (14) агонисты меланокортина, такие как меланотан II; (15) агонисты Mc4r (рецептора меланокортина 4), такие как CHIR86036 (Chiron), ME-10142 и ME-10145 (Melacure), CHIR86036 (Chiron); PT-141 и PT-14 (Palatin); (16) агонисты 5HT-2; (17) агонисты 5HT2C (receptor серотонина 2C), такие как BVT933, DPCA37215, WAY161503, R-1065, и описанные в патентных документах U.S. Patent No. 3914250, и PCT Application Nos. WO 02/36596, WO 02/48124, WO 02/10169, WO 01/66548, WO 02/44152, WO 02/51844, WO 02/40456 и WO 02/40457; (18) антагонисты галанина; (19) агонисты CCK; (20) агонисты CCK-A (холецистокинина-A), такие как AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 и SR14613, и описанные в патентном документе U.S. Patent No. 5739106; (21) агонисты GLP-1; (22) агонисты кортикотропин-высвобождающего гормона; (23) модуляторы рецептора-3 гистамина (H3); (24) антагонисты/обратные агонисты рецептора-3 гистамина (H3), такие как тиоперамид, 3-(1H-имидазол-4-ил)пропил

N-(4-пентенил)-карбамат, клобенпропит, йодфенпропит, имопроксифан, GT2394 (Gliatech) и O-[3-(1H-имидазол-4-ил)пропанол]-карбаматы; (25) ингибиторы β -гидроксистероид дегидрогеназы-1 (β -HSD-1); (26) ингибиторы PDE (фосфодиестеразы), такие как теофиллин, пентоксифиллин, запринаст, силденафил, амринон, милринон, цилостамид, ролипрам и циломиласт; (27) ингибиторы фосфодиестеразы-3B (PDE3B); (28) ингибиторы переноса NE (норэпинефрина), такие как GW 320659, деспирамин, талсупрам и номифензин; (29) антагонисты рецептора грелина, такие как описанные в патентных документах PCT Application Nos. WO 01/87335 и WO 02/08250; (30) лептин, в том числе рекомбинантный человеческий лептин (PEG-OB, Hoffman La Roche) и рекомбинантный метионил-человеческий лептин (Amgen); (31) производные лептина; (32) агонисты BRS3 (бомбезинового рецептора подтипа 3), такие как [D-Phe6,beta-Ala11,Phe13,Nle14]Bn(6-14) и [D-Phe6,Phe13]Bn(6-13)пропиламид, и описанные в публикации *Pept. Sci.* 2002 Aug; 8(8): 461-75); (33) CNTF (цилиарные нейротрофические факторы), такие как GI-181771 (Glaxo-SmithKline), SR146131 (Sanofi Synthelabo), бутабиндид, PD170292 и PD 149164 (Pfizer); (34) производные CNTF, такие как аксокин (Regeneron); (35) ингибиторы обратного захвата моноамина, такие как сибутрамин; (36) активаторы UCP-1 (разобщающего белка-1), UCP-2 или UCP-3, такие как фитановая кислота, 4-[(E)-2-(5,6,7,8-тетрагидро-5,5,8,8-тетраметил-2-наяталенил)-1-пропенил]бензойная кислота (TTNPB), ретиноевая кислота; (37) агонисты гормона щитовидной железы β , такие как KB-2611 (KaroBioBMS); (38) ингибиторы FAS (синтазы жирных кислот), такие как церуленин и C75; (39) ингибиторы DGAT1 (диацилглицеринацилтрансферазы 1); (40) ингибиторы DGAT2 (диацилглицеринацилтрансферазы 2); (41) ингибиторы ACC2 (ацетил-CoA карбоксилазы-2); (42) антагонисты глюкокортикоидов; (43) ацил-эстрогены, такие как олеоил-эстрон, описанный в публикации del Mar-Grasa, M. et al., *Obesity Research*, 9:202-9 (2001); (44) ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DP-IV), такие как изолейцин-тиазолидид, валин-пирролидид, NVP-DPP728, LAF237, P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444, ситаглиптин, и описанные в патентных документах US 6699871, WO 03/004498, WO 03/004496, EP 1 258 476, WO 02/083128, WO 02/062764, WO 03/000250, WO 03/002530, WO 03/002531, WO 03/002553, WO 03/002593, WO 03/000180 и WO 03/000181; (46) ингибиторы переносчика дикарбоксилата; (47) ингибиторы переносчика глюкозы; (48) ингибиторы переносчика фосфата; (49) метформин (глюкофаж[®]); (50) топирамат (топимакс[®]); (50) аналоги, производные и фрагменты пептида YY, PYY 3-36, пептида YY, такие как BIM-43073D, BIM-43004C (Olitvak, D.A. et al., *Dig. Dis. Sci.* 44(3):643-48 (1999)); (51) агонисты рецептора нейропептида Y2 (NPY2), такие как NPY3-36, N ацетил [Leu(28,31)] NPY 24-36, TASP-V и цикло-(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY; (52) агонисты нейропептида Y4 (NPY4), такие как панкреатический пептид (PP), и другие агонисты Y4, такие как 1229U91; (54) ингибиторы циклооксидазы-2, такие как эторикоксиб, целекоксиб, валдекоксиб, парекоксиб, люмиракоксиб, BMS347070, тиракоксиб или JTE522, ABT963, CS502 и GW406381; (55) антагонисты нейропептида Y1 (NPY1), такие как BIBP3226, J-115814,

BIVO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A; (56) антагонисты опиоидных рецепторов, такие как налмефен (ревекс[®]), 3-метоксиналтрексон, налоксон, налтрексон; (57) ингибиторы 11 β HSD-1 (11-бета-гидрокси-стероиддегидрогеназы 1-го типа), такие как BVT 3498, BVT 2733, и описанные в патентных документах WO 01/90091, WO 01/90090, WO 01/90092, US 6730690 и US 2004-0133011; (58) аминорекс; (59) амфехлорал; (60) амфетамин; (61) бензфетамин; (62) хлорфентермин; (63) клобензорекс; (64) клофорекс; (65) кломинорекс; (66) клортермин; (67) циклекседрин; (68) декстроамфетамин; (69) дифеметоксидин, (70) N-этиламфетамин; (71) фенбутразат; (72) фенисорекс; (73) фенпропорекс; (74) флудорекс; (75) флуминорекс; (76) фурфурилметиламфетамин; (77) левамфетамин; (78) левофациетоперан; (79) мефенорекс; (80) метамфепрамон; (81) метамфетамин; (82) норпсевдоэфедрин; (83) пенторекс; (84) фендиметразин; (85) фенметразин; (86) пицилорекс; (87) фитофарм 57 и (88) зонисамид, (89) нейромедин U и его аналоги или производные, (90) оксинтомодулин и его аналоги или производные, и (91) антагонисты рецептора нейрокинин-1 (антагонисты NK-1), такие как описанные в патентных документах U.S. Patent Nos. 5162339, 5232929, 5242930, 5373003, 5387595, 5459270, 5494926, 5496833 и 5637699.

В еще одном варианте осуществления, заявленное соединение может применяться в комбинации с антидепрессантом или анксиолитическим средством, включающим ингибиторы обратного захвата норэпинефрина (в том числе трициклические антидепрессанты на основе третичных аминов и трициклические антидепрессанты на основе вторичных аминов), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRIs), ингибиторы моноаминоксидазы (MAOIs), обратные ингибиторы моноаминоксидазы (RIMAs), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (SNRIs), антагонисты кортикотропин-высвобождающего фактора (CRF), антагонисты α -адренорецептора, антагонисты рецептора нейрокина-1, атипичные антидепрессанты, бензодиазепины, агонисты или антагонисты 5-HT_{1A}, в частности, частичные агонисты 5-HT_{1A}, и антагонисты кортикотропин-высвобождающего фактора (CRF). Конкретные лекарственные средства включают: амитриптилин, кломипрамин, доксепин, имипрамин и тримипрамин; амоксапин, дезипрамин, мапротилин, нортриптилин и протриптилин; циталопрам, дулоксетин, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин; изокарбоксазид, фенелзин, транилципромин и селегилин; моклобемид; венлафаксин; апрепитант; бупропион, литий, нефазодон, тразодон и виллоксазин; алпразолам, хлордiazэпоксид, клоназепам, клоразепат, диазепам, халазепам, лоразепам, оксазепам и празепам; буспирон, флесиноксан, гепирон и ипсапирон, и их фармацевтически приемлемые соли.

В еще одном варианте осуществления, заявленное соединение может применяться в комбинации с лекарственными средствами против болезни Альцгеймера; ингибиторами бета-секретазы, такими как верубецестат; ингибиторами гамма-секретазы; стимуляторами секреции гормона роста; рекомбинантным гормоном роста; ингибиторами HMG-CoA редуктазы; нестероидными противовоспалительными препаратами (NSAID), включая

ибупрофен; витамином Е; противоамилоидными антителами; антагонистами рецептора СВ-1 или обратными агонистами рецептора СВ-1; антибиотиками, такими как доксициклин и рифампин; антагонистами рецептора N-метил-D-асаспартата (NMDA), такими как мемантин; ингибиторами холинэстеразы, такими как галантамин, ривастигмин, донепезил и такрин; стимуляторами секреции гормона роста, такими как ибутаморен, ибутаморен мезилат и капроморелин; антагонистами гистамина H₃; агонистами AMPA; ингибиторами PDE IV; обратными агонистами GABA_A или агонистами нейрональных никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

В еще одном варианте осуществления, заявленное соединение может применяться в комбинации с седативными средствами, снотворными средствами, анксиолитическими средствами, антипсихотическими средствами, успокаивающими средствами, циклопирролонами, имидазопиридинами, пиразолопиримидинами, малыми транквилизаторами, агонистами и антагонистами мелатонина, мелатонергетическими средствами, бензодиазепинами, барбитуратами, антагонистами 5HT-2, и другими подобными средствами, такими как: адиназол, аллобарбитал, алонимид, алпрозол, амитриптилин, амобарбитал, амоксапин, бентазепам, бензоктамин, бротизолам, бупропион, буспирон, бутабарбитал, буталбитал, капурид, карбоклорал, хлорал бетаин, хлоралгидрат, хлордиазэпоксид, кломипрамин, клоназепам, клоперидон, клоразепат, клоретат, клозапин, ципразепам, дезипрамин, декскламор, диазепам, дихлоралфеназон, дивалпрокс, дифенгидрамин, доксепин, эстазол, этхлорвинол, этомидат, фенобам, флунизатепам, флуразепам, флувоксамин, флуоксетин, фосазепам, глутетимид, халазепам, гидроксизин, имипрамин, литий, лоразепам, лорметазепам, мапротилин, меклоквалон, мелатонин, мефобарбитал, мепробамат, метаквалон, мидафлур, мидазол, нефазодон, нисобамат, нитразепам, нортриптилин, оксазепам, паральдегид, пароксетин, пентобарбитал, перлапин, перфеназин, фенелзин, фенобарбитал, празепам, прометазин, пропофол, протриптилин, квазепам, реклазепам, ролетамид, секобарбитал, сертралин, супроклон, темазепам, тиоридазин, траказолат, транилципромаин, тразодон, триазол, трепипам, трицетамид, триклофос, трифлуоперазин, триметозин, тримипрамин, улдазепам, венлафаксин, залеплон, золазепам, золпидем, и их соли, и их комбинации, и другие подобные средства, или заявленное соединение может быть введено в сочетании с применением физических методов, таких как фототерапия или электростимуляция.

В еще одном варианте осуществления, заявленное соединение может применяться в комбинации с ацетофеназином, алентемолом, бензгексолом, бромкриптином, бипериденом, хлорпромазином, хлорпротиксеном, клозапином, диазепамом, фенолдопамом, флуфеназином, галоперидолом, леводопой, леводопой с бензеразидом, леводопой с карбидопой, лизуридом, локсапином, мезоридазином, молиндолом, наксаголидом, оланзапином, перголидом, перфеназином, пимозидом, прамипексолом, рисперидоном, сульпиридом, тетрабеназином, тригексифенидилом, тиоридазином, тиотиксеном или трифлуоперазином.

В еще одном варианте осуществления, заявленное соединение может применяться в комбинации с фенотиразином, тиоксантеном, гетероциклическим дибензазепином, бутирофеноном, дифенилбутилпиперидином и с нейролептическим средством класса индолонов. Подходящие примеры фенотиразинов включают хлорпромазин, мезоридазин, тиоридазин, ацетофеназин, флуфеназин, перфеназин и трифлуоперазин. Подходящие примеры тиоксантенов включают хлорпротиксен и тиотиксен. Примером дибензазепина является клозапин. Примером бутирофенона является галоперидол. Примером дифенилбутилпиперидина является пимозид. Примером индолона является молиндолон. Другие нейролептические средства включают локсапин, сульпирид и рисперидон.

В еще одном варианте осуществления, заявленное соединение может применяться в комбинации с агонистом или частичным агонистом никотинового рецептора, таким как варениклин, антагонистами опиоидных рецепторов (например, налтрексоном (в том числе налтрексоном депо), антабусом и налмефеном), допаминэргическими средствами (например, апоморфином), ДОБАВЛЯЮТ/ADHD средствами (например, метилфенидата гидрохлоридом (например, риталин[®] и концерта[®]), атомоксетином (например, страттера[®]), ингибитором моноаминоксидазы (MAOI), амфетаминами (например, аддералл[®])) и средствами против ожирения, такими как ингибиторы аро-В/МТР, ингибиторы 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназа-1 (11Beta-HSD типа 1), пептидом YY3-36 или его аналогами, агонистами MCR-4, агонистами ССК-А, ингибиторами обратного захвата моноамина, адреномиметическим средством, агонистами адренергического рецептора β_3 , агонистами допаминового рецептора, аналогами рецептора меланоцитостимулирующего гормона, агонистами рецептора 5-HT_{2c}, антагонистами рецептора меланиноконцентрирующего гормона, лептином, аналогами лептина, агонистами лептинового рецептора, антагонистами рецептора галонина, ингибиторами липазы, агонистами рецептора бомбезина, антагонистами рецептора нейропептида-У (например, антагонистами рецептора NPY Y5), тиромимическими средствами, дегидроэпиандростероном или его аналогами, антагонистами глюкокортикоидного рецептора, антагонистами рецептора орексина, такими как суворексант, другими агонистами орексина, агонистами рецептора глюкагоноподобного пептида-1, цилиарными нейротрофическими факторами, антагонистами человеческого агути-родственного белка, антагонистами рецептора грелина, антагонистами или обратными агонистами рецептора гистамина 3 и агонистами рецептора нейромедина U, и с их фармацевтически приемлемыми солями.

В еще одном варианте осуществления, заявленное соединение может применяться в комбинации с лекарственным средством, таким как аминорекс, амфехлорал, амфетамин, бензфетамин, хлорфентермин, клобензорекс, клофорекс, кломинорекс, клортермин, циклекседрин, дексфенфлурамин, декстроамфетамин, диэтилпропион, дифеметоксидин, N-этиламфетамин, фенбутразат, фенфлурамин, фенисорекс, фенпропорекс, флудорекс, флуминорекс, фурфурилметиламфетамин, левамфетамин, левофацитоперан, мазиндол, мефенорекс, метамфепрамон, метамфетамин, норпсевдоэфедрин, пенторекс,

фендиметразин, фенметразин, фентермин, фенилпропаноламин, пицилорекс и сибутрамин; селективный ингибитор обратного захвата серотонина (SSRI); галогенированные производные амфетамина, в том числе хлорфентермин, клофорекс, клортермин, дексфенфлурамин, фенфлурамин, пицилорекс и сибутрамин; и их фармацевтически приемлемые соли.

В еще одном варианте осуществления, заявленное соединение может применяться в комбинации с агонистом опиатных рецепторов, ингибитором липоксигеназы, таким как ингибитор 5-липоксигеназы, ингибитором циклооксигеназы, таким как ингибитор циклооксигеназы-2, ингибитором интерлейкина, таким как ингибитор интерлейкина-1, антагонистом NMDA, ингибитором окиси азота или ингибитором синтеза окиси азота, нестероидным противовоспалительным средством или суппрессирующим цитокин противовоспалительным средством, например, с соединением, таким как ацетаминофен, аспирин, кодеин, фентанил, ибупрофен, индометацин, кеторолак, морфин, напроксен, фенацетин, пироксикам, стероидное обезболивающее средство, суфентанил, сулиндак, тенидап, и другие подобные средства. Аналогично, заявленное соединение может быть введено с болеутоляющим лекарственным средством; потенцирующим средством, таким как кофеин, H₂-антагонистом, симетиконом, гидроксидом алюминия или магния; противоотечным средством, таким как фенилэфрин, фенилпропаноламин, псевдоэфедрин, оксиметазолин, эфинефрин, нафазолин, ксилометазолин, пропилгекседрин или лево-дезокс-эфедрин; средством против кашля, таким как кодеин, гидрокодон, карамифен, карбетапентан или декстрометорфан; диуретиком; и с седативными или неседативными антигистаминными средствами.

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены перорально, парентерально (например, внутримышечно, интраперитонеально, внутривенно, интрацеребрально, интрацестернально путем инъекции или инфузии, подкожно или путем введения имплантата), ингаляционно, назально, вагинально, ректально, сублингвально или местно, и они могут быть приготовлены по отдельности или вместе в соответствующих лекарственных формах с разовой дозой, содержащих традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые носителями, вспомогательные вещества и среды, соответствующие для каждого способа введения. Помимо лечения теплокровных животных, таких как мыши, крысы, лошади, крупный рогатый скот, овцы, собаки, кошки, обезьяны, и другие подобные животные, соединения по изобретению могут эффективно применяться при лечении людей.

Фармацевтические композиции для введения соединений по настоящему изобретению могут быть с целью удобства представлены в лекарственной форме с разовой дозой и могут быть приготовлены любым из методов, известных в области фармацевтики. Все методы включают в себя стадию смешения активного ингредиента с носителем, который состоит из одного или более вспомогательных ингредиентов. Как правило, фармацевтические композиции приготавливают путем равномерного и тщательного смешения активного ингредиента с жидким носителем или тонко

измельченным твердым носителем или и с тем и с другим, а затем, при необходимости, придания продукту требуемой формы. В фармацевтическую композицию вводят заявленное активное соединение в количестве, достаточном для достижения требуемого воздействия на течение или состояние заболеваний. Предполагается, что используемый в изобретении термин "композиция" охватывает продукт, включающий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который прямо или косвенно получают в результате комбинирования указанных ингредиентов в указанных количествах.

Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть приготовлены в соответствии с любым из методов, известных в данной области для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, окрашивающих веществ и консервантов, для того чтобы получить приятные на вид и с приятным вкусом и запахом фармацевтические препараты. Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые обычно применяют для производства таблеток. Эти вспомогательные вещества могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие вещества и разрыхлители, например, кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие вещества, например, крахмал, желатин или аравийскую камедь, и смазывающие вещества, например, стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки могут не иметь слоя покрытия или на них может быть нанесен слой покрытия известными методами для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте, вследствие чего обеспечивается устойчивое воздействие лекарственного средства в течение более длительного периода времени. Композиции для перорального введения могут быть также представлены в форме твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешивают с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в форме мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешивают с водной или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом. Водные суспензии содержат активные материалы в смеси с вспомогательными веществами, применяемыми для производства водных суспензий. Масляные суспензии могут быть приготовлены путем суспендирования активного ингредиента в подходящем масле. Могут быть использованы также эмульсии масло-в-воде. Диспергируемые порошки и гранулы, используемые для приготовления водной суспензии путем добавления к ним воды, позволяют получать активный ингредиент в смеси с диспергирующим веществом или смачивающим веществом, суспендирующим веществом и одним или более консервантами. Фармацевтические композиции соединений по настоящему изобретению могут быть приготовлены в форме стерильных инъеклируемых водных или масляных суспензий. Соединения по настоящему изобретению могут быть

также введены в форме суппозитория для ректального введения. Для местного применения, могут быть использованы кремы, мази, желе, растворы или суспензии, и другие подобные формы, содержащие соединения по настоящему изобретению. Соединения по настоящему изобретению могут быть также приготовлены для ингаляционного введения. Соединения по настоящему изобретению могут быть также введены с использованием трансдермального пластыря с помощью методов, известных в данной области.

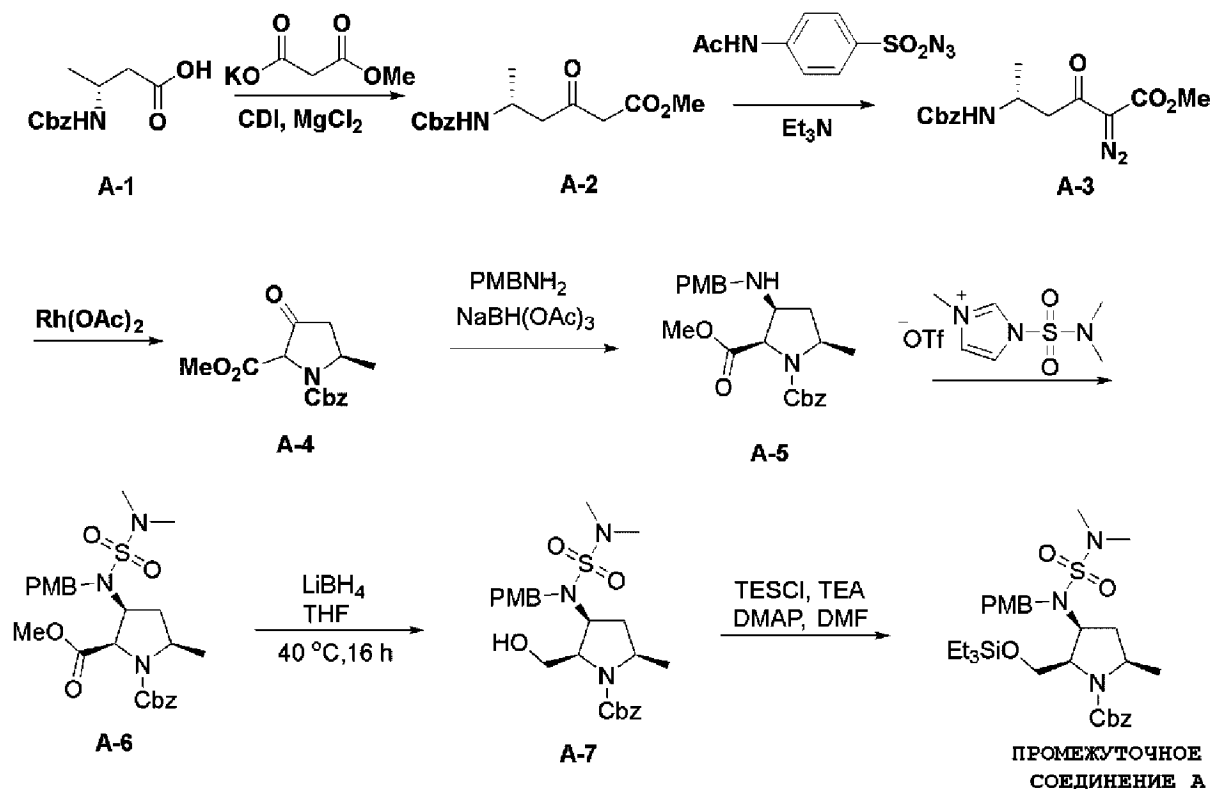
Далее на представленных схемах и в примерах проиллюстрированы несколько методов получения соединений по этому изобретению. Исходные материалы получают в соответствии с процедурами, известными в данной области, или проиллюстрированными в настоящем изобретении. В изобретении используются следующие условные сокращенные обозначения: Me: метил; Et: этил; t-Bu: третбутил; Ar: арил; Ph: фенил; BINAP: 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил; Bn: бензил; Ac: ацетил; ACN: ацетонитрил; Boc: третбутилоксикарбонил; BSA: альбумин бычьей сыворотки; Cbz: бензилоксикарбонил; CbzCl: бензилхлорформат; CDI: карбонилдиимидазол; DCM (CH_2Cl_2): дихлорметан; DCE: дихлорэтан; DEAD: диэтилазодикарбоксилат; DIPEA: N, N-диизопропилэтиламин; DMAP: 4-диметиламинопиридин; DMF: N, N-диметилформамид; DMSO: диметилсульфоксид; EDC: N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид; Et_3N : триэтиламин; EtOAc: этилацетат; EtOH: этанол; HCl: хлористый водород; HOAt: 1-гидрокси-7-аза-бензотриазол; HOBt: гидроксибензотриазола гидрат; HPLC: высокоэффективная жидкостная хроматография; основание Хунига: N, N-диизопропилэтиламин; $(i\text{Pr})_3\text{SiH}$: триизопропилсилан; MeOH: метанол; MgSO_4 : сульфат магния; Ms: метансульфонил; MsCl: метансульфонилхлорид; MTBE: метилтретбутиловый эфир; NaHCO_3 : бикарбонат натрия; NaOH: гидроксид натрия; NMM: N-метилморфолин; $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$: [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорид; PMB: п-метоксибензил; PMBNH_2 : 4-метоксибензиламин; PtO_2 : оксид платины; PyClu : 1-(хлор-1-пирролидинилметил)-пирролидиния гексафторфосфат; rt: комнатная температура; SOCl_2 : тионилхлорид; SFC: сверхкритическая жидкостная хроматография; STAB: триацетоксиборгидрид натрия; T3P: 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид; TBAF - тетра-н-бутиламмония фторид; TBS: третбутилдиметилсилил; TBSCl - третбутилдиметилсилилхлорид; TEA - триэтиламин; TES: триэтилсилил; TESCl: хлортриэтилсилан; TFAA: трифторуксусный ангидрид; THF: тетрагидрофуран; TFA: трифторуксусная кислота; TMSOTf : триметилсилилтрифторметансульфонат; X-Phos: 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены различными способами. В некоторых случаях, конечный продукт может быть дополнительно модифицирован, например, путем манипуляций с заместителями. Эти манипуляции могут включать, но этим не ограничивая, реакции восстановления, окисления, алкилирования, ацилирования и гидролиза, которые хорошо известны специалистам в данной области. В некоторых случаях, порядок проведения упомянутых выше схем реакции может быть

изменен, для того чтобы облегчить протекание реакции или избежать образования нежелательных продуктов реакции. Далее приведены примеры, для того чтобы изобретение могло быть лучше понято. Эти примеры являются только иллюстрациями, и их не следует никоим образом рассматривать в качестве ограничений для изобретения.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ А

Бензил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)(4-метокси-бензил)амино)-5-метил-2-(((триэтилсилил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат



Стадия 1. Метил (R)-5-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-оксогексаноат (A-2)

К раствору (R)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)бутановой кислоты (A-1) (6,25 г, 26,3 ммоль) в безводном THF (100 мл) в атмосфере N₂ добавляли ди(1H-имидазол-1-ил)метанон (6,41 г, 39,5 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, добавляли предварительно смешанные MgCl₂ (4,64 мл, 52,7 ммоль) и 3-метокси-3-оксопропаноат калия (8,23 г, 52,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 18 часов в атмосфере N₂. Растворитель испаряли, и остаток растворяли в этилацетате (100 мл) и промывали солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением названного соединения. LC-MS 294 (M+1).

Стадия 2. Метил (R)-5-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-диазо-3-оксогексаноат (A-3)

К раствору метил (R)-5-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-оксогексаноата (A-2) (6,2 г, 21,14 ммоль) в CH₂Cl₂ (200 мл) добавляли Et₃N (6,42 г, 63,4 ммоль) и 4-ацетамидобензол-сульфонил азид (5,08 г, 21,14 ммоль) при комнатной температуре в

атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов. Анализ методом LC-MS показывал, что реакция прошла до конца. Неочищенную реакционную смесь разбавляли с помощью 200 мл DCM, затем промывали с помощью 50 мл H₂O. Органическую фазу собирали и сушили над MgSO₄, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат в гексанах) с получением названного соединения. LC-MS 320 (M+1).

Стадия 3. 1-Бензил 2-метил (5R)-5-метил-3-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилат (А-4)

К раствору метил (R)-5-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-диазо-3-оксогексаноата (А-3) (2,0 г, 6,26 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли диацетат родия (0,138 г, 0,313 ммоль) в атмосфере N₂ при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали в течение 10 минут, затем перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Анализ методом LC-MS показывал, что реакция прошла до конца. Реакционную смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением названного соединения. LC-MS 292,28 (M+1).

Стадия 4. Метил (R)-5-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-оксогексаноат (А-5)

К раствору 1-бензил 2-метил (5R)-5-метил-3-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (А-4) (5000 мг, 17,16 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли 4-метоксибензиламин (2,467 мл, 18,88 ммоль) и каталитическое количество уксусной кислоты (0,049 мл, 0,858 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (4,37 г, 20,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию прерывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в гексане 0-100%) с получением названного соединения. LC-MS 413 (M+1).

Стадия 5. 1-Бензил 2-метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)(4-метоксибензил)амино)-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат (А-6)

В 4-горлую круглодонную колбу объемом 2000 мл загружали DCM (450 мл), 1-бензил 2-метил (5R)-3-((4-метоксибензил)амино)-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат (А-5) (150 г, 1 экв) и 1-(N, N-диметилсульфамоил)-3-метил-1H-имидазол-3-ия трифторметан-сульфонат (370 г, 3 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 3 дней при 80°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали в колонке с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1/5-1/4) с получением требуемого продукта.

Стадия 6. Бензил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)(4-метоксибензил)амино)-2-(гидроксиметил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (А-7)

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 2000 мл, продутую азотом и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, загружали раствор 1-бензил 2-метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)-(4-метоксибензил)амино)-5-метилпирролидин-

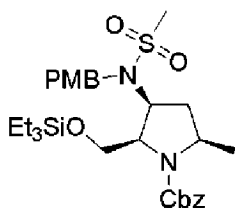
1,2-дикарбоксилата (А-6) (40 г, 80 ммоль) в THF (400 мл). Затем добавляли LiBH₄ (7 г, 315 ммоль) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали при 40°C в течение 16 часов. Реакцию затем прерывали путем добавления смеси вода/лед. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×500 мл ЕА, и органические слои объединяли и сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением требуемого продукта. (ESI, m/z): (M+Na)⁺: 514

Стадия 7. Бензил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)(4-метоксибензил)амино)-5-метил-2-(((триэтилсилил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ А)

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 1000 мл, продутую азотом и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, загружали раствор бензил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)(4-метокси-бензил)амино)-2-(гидроксиметил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (А-7) (34 г, 69 ммоль) в DMF (340 мл), добавляли TEA (8,36 г, 83 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Затем в систему добавляли DMAP (1,68 г, 14 ммоль). Затем добавляли по каплям TESC1 (12,5 г, 83 ммоль) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Реакцию затем прерывали путем добавления смеси вода/лед. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2×300 мл ЕА. Органический слой промывали 200 мл солевого раствора, и органические слои объединяли и сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали в колонке с силикагелем, используя петролейный эфир/этилацетат (15/1), с получением требуемого продукта. (ESI, m/z): (M+Na)⁺:606.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ В

Бензил (2R,3S,5R)-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-5-метил-2-(((триэтилсилил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат

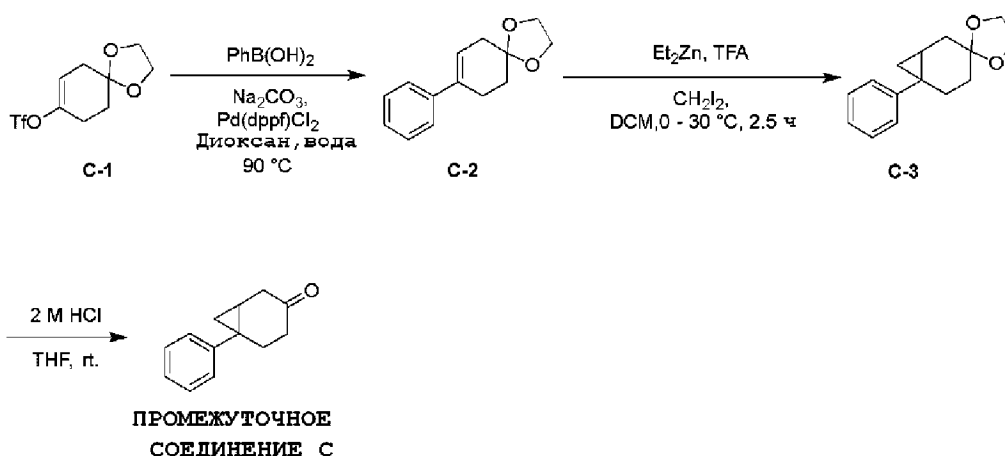


ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ В

Бензил (2R,3S,5R)-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-5-метил-2-(((триэтилсилил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ В) получали таким же методом, как ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ А, путем замены соответствующего реагента на метилсульфонилхлорид.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ С

6-Фенилбицикло[4,1,0]гептан-3-он



Стадия 1. 8-Фенил-1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен (C-2)

К раствору C-1 (10 г, 34,7 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и воде (20,00 мл) добавляли фенилбороновую кислоту (4,65 г, 38,2 ммоль), Na_2CO_3 (7,35 г, 69,4 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2,54 г, 3,47 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 90 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду (300 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (300 мл) и сушили над Na_2SO_4 . После фильтрования и концентрирования, остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (градиент 6% EtOAc/петролейный эфир) с получением названного соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,42-7,35 (м, 3H), 7,33-7,20 (м, 2H), 5,98 (тт, $J=1,8, 3,7$ Гц, 1H), 4,08-3,98 (м, 4H), 2,75-2,60 (м, 2H), 2,48 (уш.д, $J=0,8$ Гц, 2H), 1,93 (т, $J=6,5$ Гц, 2H).

Стадия 2. 6-Фенилспиро[бицикло[4,1,0]гептан-3,2'-[1,3]-диоксолан] (C-3)

К раствору диэтилцинка (13,87 мл, 13,87 ммоль) (1,0 М в гексане) в DCM (250 мл) добавляли раствор TFA (3,31 мл, 43,0 ммоль) в осушенном DCM (20 мл) на протяжении 30 минут при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 минут. Затем к упомянутому выше раствору добавляли диодметан (3,24 мл, 40,2 ммоль), и добавляли в течение 5 минут раствор C-2 (3 г, 13,87 ммоль) в DCM (20 мл). После завершения добавления, полученный раствор подогревали до 30 °C, перемешивали в течение еще 50 минут. Анализ методом LCMS указывал на образование требуемого продукта, и красный раствор гасили с помощью 1 М HCl (250 мл). Органический слой промывали водой (200 мл × 3), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали методом MPLC с обращенной фазой (градиент 0%-61% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,5% TFA)) с получением названного соединения. LCMS m/z ($\text{M}+\text{H}$): 231,2 рассчитанное, 231,2 обнаруженное.

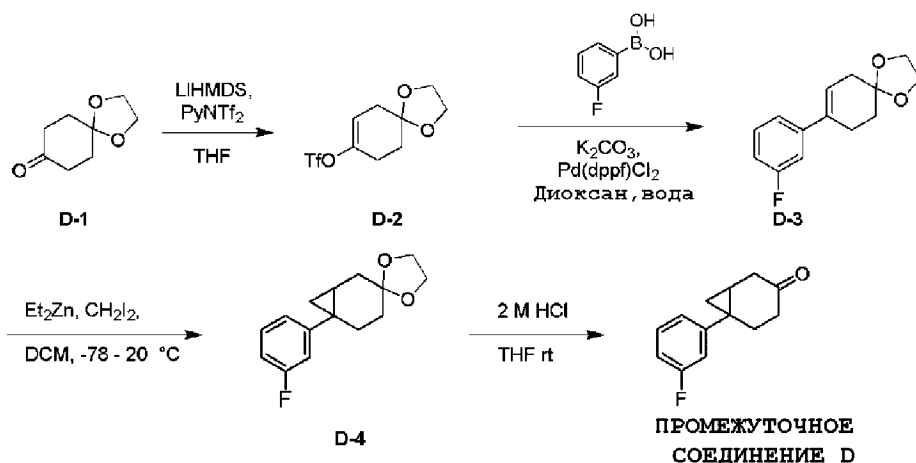
Стадия 3. 6-Фенилбицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ С)

К раствору C-3 (1,1 г, 4,78 ммоль) в THF (12 мл) добавляли хлористый водород (3 мл, 6,00 ммоль) (2,0 М) и перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. Анализ методом LCMS показывал, что реакция прошла до конца. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Органический слой промывали

солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали методом MPLC с обращенной фазой (0%-25% $\text{MeCN}\backslash\text{H}_2\text{O}$ (0,5% TFA)) с получением названного соединения. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,32-7,22 (м, 4H), 7,20-7,12 (м, 1H), 2,81 (дд, $J=5,0, 18,6$ Гц, 1H), 2,71-2,58 (м, 1H), 2,49-2,32 (м, 2H), 2,28-2,12 (м, 2H), 1,45 (дтд, $J=2,6, 5,3, 8,2$ Гц, 1H), 1,05 (дд, $J=5,8, 9,0$ Гц, 1H), 0,99-0,90 (м, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ D

6-(3-Фторфенил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он



Стадия 1. 1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-ил трифторметан-сульфонат (D-2)

К раствору D-1 (20 г, 128 ммоль) и N, N-бис(трифторметил-сульфонил)анилина (50,3 г, 141 ммоль) в безводном THF (300 мл) при -78°C добавляли бис(триметилсилил)амид лития (141 мл, 141 ммоль) (1 М в THF) в атмосфере N_2 при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут и подогрели до 25°C в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в воду (500 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл $\times$ 3), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4 . После фильтрования и концентрирования, остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-10% этилацетат/петролейный эфир) с получением названного соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,63 (т, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,01-3,92 (м, 4H), 2,55-2,47 (м, 2H), 2,40-2,35 (м, 2H), 1,88 (т, $J=6,6$ Гц, 2H).

Стадия 2. 8-(3-Фторфенил)-1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен (D-3)

К раствору D-2 (9,2 г, 31,9 ммоль) в 1,4-диоксане (85 мл) и воде (17 мл) добавляли (3-фторфенил)бороновую кислоту (4,91 г, 35,1 ммоль), K_2CO_3 (8,82 г, 63,8 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2,335 г, 3,19 ммоль) при 25°C . Смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N_2 в течение 2 часов. Затем смесь разбавляли водой (150 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл $\times$ 3), промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-20% этилацетат/петролейный эфир) с получением названного соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,26-7,19 (м, 1H), 7,16-7,11 (м, 1H), 7,06 (тд, $J=2,0, 10,9$ Гц, 1H), 6,92-6,85 (м, 1H), 6,02-5,98 (м, 1H), 4,00 (с, 4H), 2,61 (ддд, $J=1,7, 4,5, 8,4$ Гц, 2H), 2,45 (уш.с, 2H), 1,90 (т, $J=6,6$ Гц, 2H).

Стадия 3. 6-(3-Фторфенил)спиро[бицикло[4,1,0]гептан-3,2'-[1,3]диоксолан] (D-4)

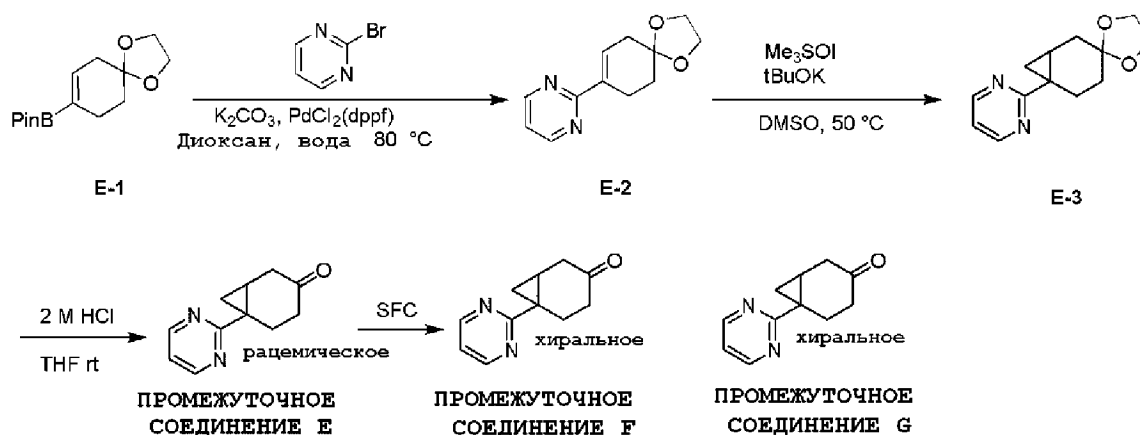
К раствору диэтилцинка (40,1 мл, 40,1 ммоль) (1,0 М) в DCM (26 мл) добавляли CH_2I_2 (6,45 мл, 80 ммоль) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Затем добавляли в течение 5 минут раствор D-3 (4,7 г, 20,06 ммоль) в DCM (10 мл). После завершения добавления, полученный раствор подогрели до 25°C , перемешивали в течение еще 15 часов. Анализ методом LCMS указывал на образование требуемого продукта, и раствор гасили с помощью 1 М HCl (100 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл $\times$ 3). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-10% этилацетат/петролейный эфир) с получением названного соединения. LCMS m/z (M+H): 249 рассчитанная, 249,0 обнаруженная. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,25-7,16 (м, 1H), 7,05 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,99 (уш.д, $J=10,5$ Гц, 1H), 6,87-6,79 (м, 1H), 4,02-3,83 (м, 4H), 2,37-2,09 (м, 3H), 1,80 (дд, $J=1,0$, 14,4 Гц, 1H), 1,69-1,58 (м, 1H), 1,51-1,38 (м, 1H), 1,30-1,18 (м, 1H), 1,01 (дд, $J=4,9$, 9,3 Гц, 1H), 0,77 (т, $J=5,3$ Гц, 1H).

Стадия 4. 6-(3-Фторфенил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ D)

К раствору D-4 (2 г, 8,06 ммоль) в ацетоне (80 мл) добавляли HCl (16 мл, 32,0 ммоль) (2 М в воде), и раствор перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Затем смесь подщелачивали NaOH (150 мл) (1М в воде), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл $\times$ 3). Смесь промывали солевым раствором (150 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-15% этилацетат/петролейный эфир) с получением названного соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,34-7,20 (м, 1H), 7,04 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,96 (тд, $J=2,0$, 10,5 Гц, 1H), 6,92-6,82 (м, 1H), 2,89-2,77 (м, 1H), 2,72-2,62 (м, 1H), 2,52-2,34 (м, 2H), 2,31-2,13 (м, 2H), 1,54-1,41 (м, 1H), 1,11-0,94 (м, 2H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ E, F и G

6-(Пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ E), 6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ F) и 6-(пиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ G)



Стадия 1. 2-(1,4-Диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-ил)пиримидин (E-2)

К раствору 2-бромпиримидина (12 г, 75 ммоль) в диоксане (240 мл) и воде (80 мл) добавляли E-1 (22,10 г, 83 ммоль), K_2CO_3 (20,86 г, 151 ммоль) и $PdCl_2(dppf)$ (5,52 г, 7,55 ммоль). Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Анализ методом LCMS указывал на образование требуемого продукта. Реакционную смесь выливали в воду (300 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3). Органический слой промывали соевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-40% этилацетат/петролейный эфир) с получением названного соединения.

Стадия 2. 2-(Спиро[бицикло[4,1,0]гептан-3,2'-[1,3]-диоксолан]-6-ил)пиримидин (E-3)

К раствору триметилсульфоксония йодида (11,95 г, 54,3 ммоль) в DMSO (160 мл) добавляли третбутоксид калия (5,78 г, 51,5 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 50 минут. Добавляли E-2 (3 г, 13,75 ммоль) в DMSO (20 мл) и перемешивали при 50°C в течение 12 часов. Анализ методом LCMS указывал на образование требуемого продукта. Реакционную смесь выливали в воду (300 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл × 3). Органический слой промывали соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-14% этилацетат/петролейный эфир) с получением названного соединения. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,58 (д, $J=5,1$ Гц, 2H), 7,00 (т, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,00-3,88 (м, 4H), 3,10 (ддд, $J=5,7, 10,3, 14,2$ Гц, 1H), 2,28-2,12 (м, 2H), 1,91 (д, $J=14,5$ Гц, 1H), 1,87-1,78 (м, 1H), 1,71 (дтд, $J=2,0, 5,8, 13,4$ Гц, 1H), 1,61-1,48 (м, 2H), 1,04 (дд, $J=3,9, 6,3$ Гц, 1H).

Стадия 3. 6-(Пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ E)

К раствору E-3 (3 г, 12,92 ммоль) в THF (60 мл) добавляли хлористый водород (25,8 мл, 51,7 ммоль) (2,0 М в H_2O) и перемешивали при 30°C в течение 2 часов. Анализ методом LCMS показывал, что реакция прошла до конца. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (100 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Органический слой промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением названного соединения.

Стадия 4. 6-(Пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ F) и 6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ G)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ E (2,3 г, 12,22 ммоль) подвергали разделению методом SFC с получением ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ F ($RT=3,350$) и ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ G ($RT=4,593$).

Условия проведения SFC:

Колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 50 мм, 10 мкм)

Условие: 0,1% NH_3H_2O ЕТОН

Начало В: 40%

Окончание В: 40%

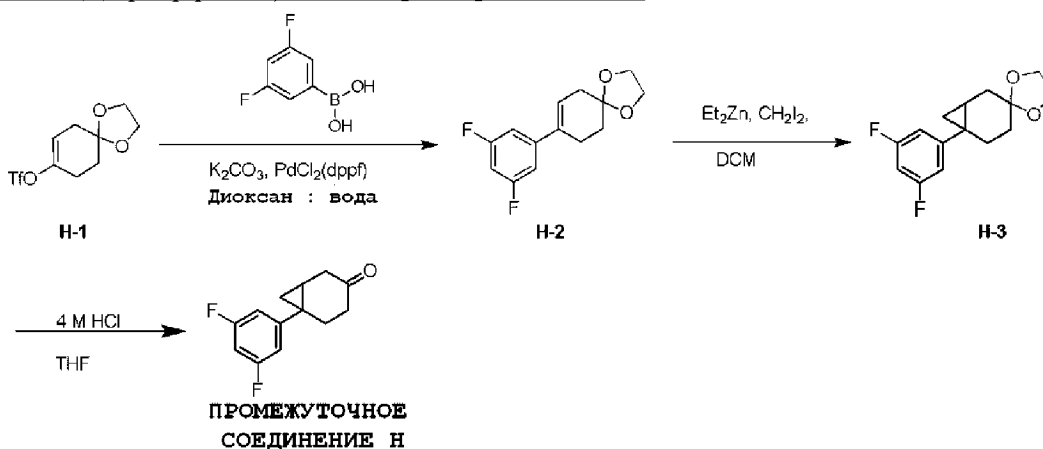
Расход (мл/мин): 200

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ F: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,60 (д, $J=5,1$ Гц, 2H), 7,06 (т, $J=4,9$ Гц, 1H), 2,99 (ддд, $J=5,5, 10,4, 14,3$ Гц, 1H), 2,81 (дд, $J=5,5, 18,4$ Гц, 1H), 2,66-2,56 (м, 1H), 2,54-2,45 (м, 1H), 2,36 (тд, $J=5,7, 14,1$ Гц, 1H), 2,31-2,20 (м, 1H), 1,90 (дтд, $J=3,1, 5,8, 8,8$ Гц, 1H), 1,72 (дд, $J=4,7, 9,0$ Гц, 1H), 1,14 (т, $J=5,3$ Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ G: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,60 (д, $J=4,7$ Гц, 2H), 7,06 (т, $J=4,9$ Гц, 1H), 2,99 (ддд, $J=5,7, 10,2, 14,3$ Гц, 1H), 2,86-2,76 (м, 1H), 2,66-2,57 (м, 1H), 2,55-2,45 (м, 1H), 2,36 (тд, $J=5,5, 14,1$ Гц, 1H), 2,31-2,19 (м, 1H), 1,90 (дтд, $J=3,1, 5,6, 8,8$ Гц, 1H), 1,72 (дд, $J=5,1, 9,0$ Гц, 1H), 1,14 (т, $J=5,3$ Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ Н

6-(3,5-Дифторфенил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он



Стадия 1. 8-(3,5-Дифторфенил)-1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен (H-2)

К смеси H-1 (6,7 г, 23,24 ммоль) в 1,4-диоксане (85 мл) и воде (15 мл) добавляли (3,5-дифторфенил)бороновую кислоту (4,04 г, 25,6 ммоль), K_2CO_3 (6,43 г, 46,5 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,850 г, 1,162 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N_2 в течение 2 часов. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл $\times$ 3), промывали соевым раствором (50 мл $\times$ 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (10% EtOAc/петролейный эфир) с получением названного соединения. LCMS m/z ($\text{M}+\text{H}$): 253,3 обнаружено, 253,1 рассчитано.

Стадия 2. 6-(3,5-Дифторфенил)спиро[бицикло[4,1,0]гептан-3,2'-[1,3]диоксолан] (H-3)

К раствору диэтилцинка (39,6 мл, 39,6 ммоль) (1,0 М в гексане) в DCM (30 мл) добавляли раствор диодметана (6,38 мл, 79 ммоль) в осушенном DCM (5 мл) при -78°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Затем к смеси добавляли H-2 (5 г, 19,82 ммоль) в DCM (5 мл) в течение 5 минут. После завершения добавления, полученный раствор подогревали до 25°C, перемешивали в течение еще 16 часов. Красный раствор гасили водным раствором NaHCO_3 (10 ммоль, 50 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл $\times$ 3), промывали соевым раствором (100 мл).

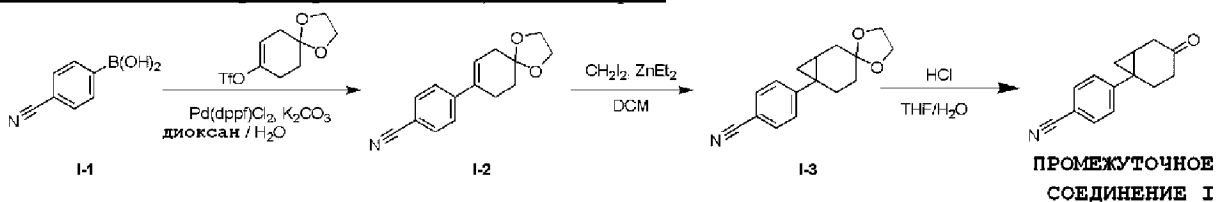
Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (5% EtOAc/петролейный эфир) с получением названного соединения. LCMS m/z ($M+H$): 267,1 рассчитано, 267,3 обнаружено.

Стадия 3. 6-(3,5-Дифторфенил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ Н)

К раствору Н-3 (2 г, 7,51 ммоль) в THF (20 мл) добавляли HCl (7,45 мл, 29,8 ммоль) (4 М в воде), и раствор перемешивали при 20°C в течение 5 часов. Затем смесь подщелачивали NaOH (1М в воде) (50 мл). Подкисленную водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Смесь промывали солевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 . Фильтрат концентрировали и очищали препаративной HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ с модификатором TFA) с получением названного соединения. LCMS m/z ($M+H+41$): 264,09 рассчитано, 264,3 обнаружено. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,80 (дд, $J=2,2, 8,8$ Гц, 2H), 6,72-6,62 (м, 1H), 2,91-2,77 (м, 1H), 2,77-2,59 (м, 1H), 2,55-2,37 (м, 2H), 2,35-2,14 (м, 2H), 1,59-1,44 (м, 1H), 1,17-1,00 (м, 2H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ I

4-(4-Оксобицикло[4,1,0]гептан-1-ил)бензонитрил



Стадия 1. 4-(1,4-Диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-ил)бензонитрил (I-2)

К смеси 1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-ила трифторметан-сульфоната (5 г, 17,35 ммоль) в 1,4-диоксане (85 мл) и воде (15 мл) добавляли I-1 (2,80 г, 19,08 ммоль), K_2CO_3 (4,79 г, 34,7 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,635 г, 0,867 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N_2 в течение 2 часов. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3), промывали солевым раствором (50 мл × 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (10% EtOAc/петролейный эфир) с получением названного соединения. LCMS m/z ($M+H+41$): 283,3 обнаружено, 283,1 рассчитано.

Стадия 2. 4-(Спиро[бицикло[4,1,0]гептан-3,2'-[1,3]-диоксолан]-6-ил)бензонитрил (I-3)

К раствору диэтилцинк (20,72 мл, 20,72 ммоль) (1,0 М в гексане) в DCM (15 мл) добавляли раствор дийодметана (11,10 г, 41,4 ммоль) в осушенном DCM (5 мл) при -78°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Затем добавляли I-2 (2,5 г, 10,36 ммоль) в DCM (5 мл) в течение 5 минут. После завершения добавления, полученный раствор подогревали до 25°C и перемешивали в течение еще 16 часов. Желтый раствор гасили раствором NaHCO_3 (100 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3), промывали солевым раствором (100 мл). Органический слой сушили

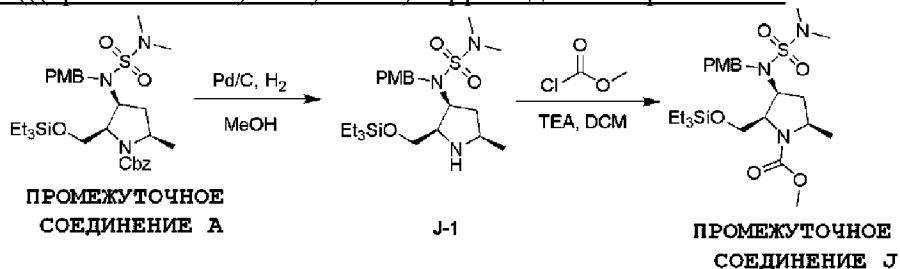
над Na_2SO_4 , фильтровали, и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат/петролейный эфир) с получением названного соединения. LCMS m/z ($M+H$): 256,1 рассчитано, 256,3 обнаружено.

Стадия 3. 4-(4-Оксобицикло[4,1,0]гептан-1-ил)бензонитрил (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ I)

К смеси I-3 (300 мг, 1,175 ммоль) в THF (3 мл) добавляли HCl (1,166 мл, 4,66 ммоль) (4 М в воде), и раствор перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Затем смесь подщелачивали NaOH (1М в воде) (5 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Смесь промывали солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-20% этилацетат/петролейный эфир) с получением названного соединения. LCMS m/z ($M+H$): 212,1 рассчитано. 212,3 обнаружено. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,62 (д, 2H), 7,39 (д, 2H), 2,87 (дд, 1H), 2,72 (дд, 1H), 2,54-2,42 (м, 2H), 2,37-2,20 (м, 2H), 1,59-1,52 (м, 1H), 1,26-1,11 (м, 2H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ J

Метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)(4-метокси-бензил)амино)-5-метил-2-(((триэтилсилил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат



Стадия 1. J-1

К раствору ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ А (250 мг, 0,413 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd-C (43,9 мг, 0,413 ммоль), и раствор перемешивали при 20°C в течение 1 часа в атмосфере H_2 (0,10 МПа). Смесь фильтровали и концентрировали с получением названного соединения. LCMS m/z ($M+H$): 472,3 рассчитано, 472,3 обнаружено.

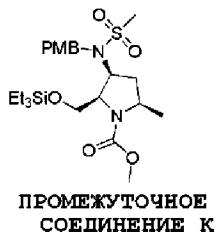
Стадия 2. Метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)(4-метоксибензил)амино)-5-метил-2-(((триэтилсилил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ J)

К раствору J-1 (195 мг, 0,413 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли TEA (0,115 мл, 0,827 ммоль) и метилхлорформиат (46,9 мг, 0,496 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ методом LCMS указывал на образование соединения с требуемой молекулярной массой. Смесь выливали в воду (5 мл), экстрагировали с помощью DCM (5 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), и сушили над Na_2SO_4 . После фильтрования и концентрирования, остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (80% этилацетат/петролейный

эфир) с получением названного соединения. LCMS m/z (M+H): 530,3 рассчитано, 530,3 обнаружено.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ К

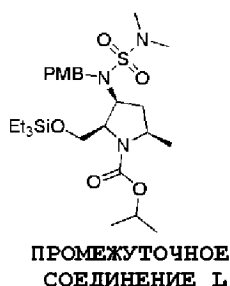
Метил (2R,3S,5R)-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-5-метил-2-(((триэтилсилил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат



Метил (2R,3S,5R)-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-5-метил-2-(((триэтилсилил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ К) получали таким же методом, как ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ J, используя в качестве исходного соединения ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ В.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ L

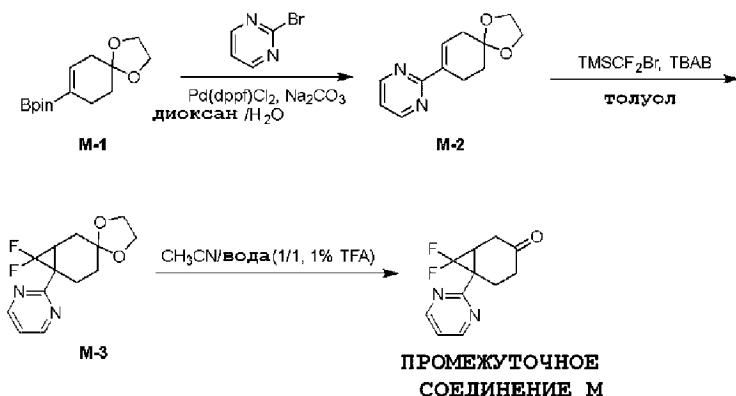
Изопропил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)(4-метокси-бензил)амино)-5-метил-2-(((триэтилсилил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат



Изопропил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)(4-метокси-бензил)амино)-5-метил-2-(((триэтилсилил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ L) получали таким же методом, как ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ J, путем замены соответствующего реагента на изопропилхлорформат.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ М

7,7-дифтор-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он



Стадия 1. 2-(1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-ил)пиримидин (M-2)

К раствору 2-бромпиридина (5 г, 31,4 ммоль) в диоксане (100 мл) и воде (35 мл) добавляли М-1 (9,21 г, 34,6 ммоль), K_2CO_3 (8,69 г, 62,9 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (2,301 г, 3,14 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Анализ методом LCMS указывал на образование требуемого продукта. Реакционную смесь выливали в воду (200 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3). Органический слой промывали соевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-40% этилацетат/петролейный эфир) с получением названного соединения. LCMS m/z (M+H): 219,2 рассчитано, 219,1 обнаружено.

Стадия 2. 2-(7,7-Дифторспиро[бицикло[4,1,0]гептан-3,2'-[1,3]диоксолан]-6-ил)пиридин (М-3)

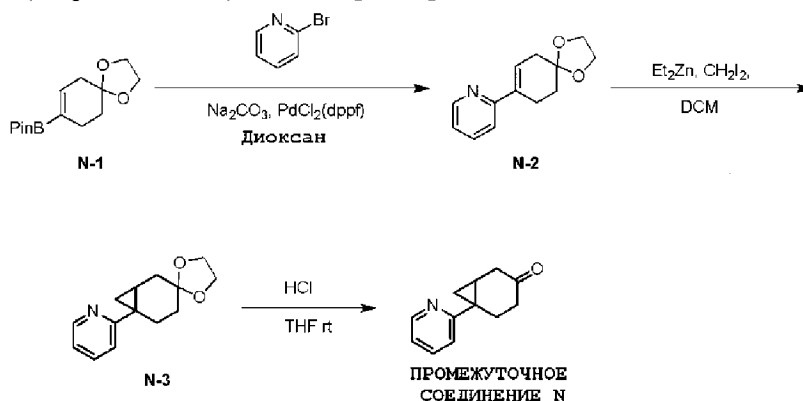
К раствору М-2 (2 г, 9,16 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли тетрабутиламмония бромид (1,477 г, 4,58 ммоль) и (бромдиформетил)триметилсилан (7,10 мл, 45,8 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 2 часов. Анализ методом LCMS указывал на образование продукта. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали методом TLC (петролейный эфир : EtOAc=1:1) с получением названного соединения. LCMS m/z (M+H): 269,2 рассчитано, 269,3 обнаружено.

Стадия 3. 7,7-Дифтор-6-(пиридин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ М)

Раствор М-3 (500 мг, 1,864 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) и воде (1% TFA, по массе) (5 мл) перемешивали при 40°C в течение 4 часов. Анализ методом LCMS указывал на образование продукта. Реакционную смесь очищали методом HPLC (TEA) с получением названного соединения. LCMS m/z (M+H): 225,2 рассчитано, 225,3 обнаружено.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ N

6-(Пиридин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он



Стадия 1. 2-(1,4-Диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-ил)пиридин (N-2)

К раствору N-1 (1,718 г, 6,46 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (4 мл) добавляли 2-бромпиридин (0,85 г, 5,38 ммоль), Na_2CO_3 (1,711 г, 16,14 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0,394 г, 0,538 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Анализ методом LCMS

указывал на образование продукта с требуемой молекулярной массой. Смесь выливали в воду (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл) и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования и концентрирования, остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (60% этилацетат/петролейный эфир) с получением названного соединения. LCMS m/z (M+H): 218,2 рассчитано, 218,2 обнаружено.

Стадия 2. 2-(Спиро[бицикло[4,1,0]гептан-3,2'-[1,3]-диоксолан]-6-ил)пиридин (N-3)

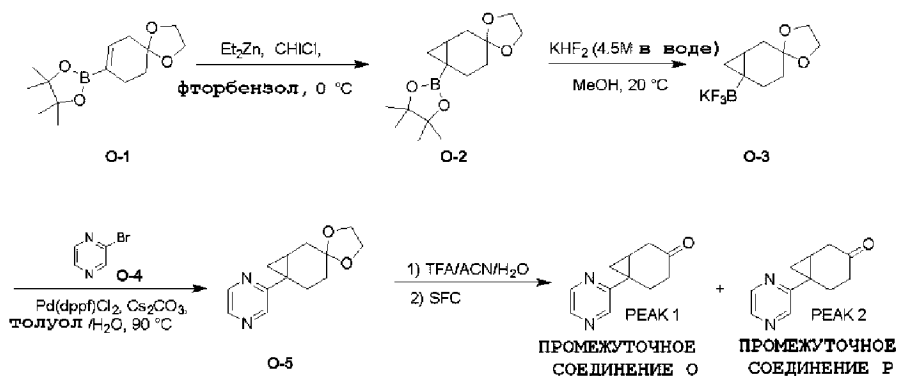
К раствору диэтилцинка (7,36 мл, 7,36 ммоль) (1,0 М в гексане) в DCM (10 мл) добавляли CH₂I₂ (1,185 мл, 14,73 ммоль) в осушенном DCM (5 мл) на протяжении 30 минут при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Затем добавляли N-2 (800 мг, 3,68 ммоль) в DCM (5 мл) в течение 5 минут. После завершения добавления, полученный раствор подогрели до 20°C, и перемешивали в течение 2 часов. Анализ методом LCMS указывал на образование требуемого продукта. Раствор гасили H₂O (10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл×3). Органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (30% EtOAc/петролейный эфир) с получением названного соединения. LCMS m/z (M+H): 232,1 рассчитано, 232,1 обнаружено.

Стадия 3. 6-(Пиридин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ N)

К раствору N-3 (100 мг, 0,432 ммоль) в THF (2 мл) добавляли HCl (1,081 мл, 4,32 ммоль) (4 М в воде), и раствор перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Анализ методом LCMS указывал на образование требуемого продукта. Смесь концентрировали под вакуумом и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением названного соединения. LCMS m/z (M+H): 188,1 рассчитано, 188,1 обнаружено. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,51 (тд, J=0,9, 4,0 Гц, 1H), 7,62 (дт, J=1,8, 7,8 Гц, 1H), 7,28-7,26 (м, 1H), 7,16-7,01 (м, 1H), 2,88-2,78 (м, 1H), 2,75-2,69 (м, 2H), 2,55-2,46 (м, 1H), 2,44-2,37 (м, 1H), 2,34-2,24 (м, 1H), 1,82 (дтд, J=3,0, 5,5, 8,5 Гц, 1H), 1,48 (дд, J=5,4, 9,1 Гц, 1H), 1,10 (т, J=5,5 Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ О и ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ Р

6-(Пиразин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ О) и 6-(пиразин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ Р)



Стадия 1. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(спиро[бицикло[4,1,0]гептан-3,2'-[1,3]диоксолан]-6-ил)-1,3,2-диоксаборолан (O-2)

К раствору O-1 (12 г, 45,1 ммоль) в фторбензоле (120 мл) добавляли диэтилцинк (180 мл, 180 ммоль) (1М в толуоле) на протяжении 15 минут при -5°C . Реакционную смесь перемешивали при -5°C в течение 15 минут. Затем добавляли раствор хлорйодметана (63,6 г, 361 ммоль) в фторбензоле (56 мл) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при -5°C . Раствор гасили водным раствором NH_4Cl (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл $\times$ 3). Органический слой промывали соевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (40% этилацетат/петролейный эфир) с получением названного соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,95-3,79 (м, 4H), 2,31-2,19 (м, 1H), 2,03-1,97 (м, 1H), 1,91-1,83 (м, 1H), 1,72-1,65 (м, 1H), 1,49-1,34 (м, 2H), 1,23-1,12 (м, 13H), 0,86-0,79 (м, 1H), 0,58-0,48 (м, 1H).

Стадия 2. Трифтор(спиро[бицикло[4,1,0]гептан-3,2'-[1,3]-диоксолан]-6-ил)-14-боран, калийная соль (O-3)

К раствору O-2 (12 г, 42,8 ммоль) в MeOH (150 мл) добавляли гидрофторид калия (46,8 г, 600 ммоль) (4,5 М в воде) на протяжении 10 минут при 20°C . Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 32 часов. Смесь концентрировали под вакуумом и лиофилизировали. Твердое вещество ресуспендировали в МТВЕ (100 мл) и фильтровали. Осадок собирали и ресуспендировали в горячем ацетоне, фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением названного соединения.

Стадия 3. 2-(Спиро[бицикло[4,1,0]гептан-3,2'-[1,3]-диоксолан]-6-ил)пиразине (O-5)

К раствору O-3 (3 г, 11,53 ммоль) в толуоле (60 мл) и воде (12 мл) добавляли 2-бромпиразин (2,200 г, 13,84 ммоль), Cs_2CO_3 (11,27 г, 34,6 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,844 г, 1,153 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Анализ методом LCMS указывал на образование продукта с требуемой молекулярной массой. Смесь выливали в воду (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл $\times$ 3). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (10 мл), и сушили над Na_2SO_4 . После фильтрования и концентрирования, остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (60% этилацетат/петролейный эфир) с получением названного соединения. LCMS m/z ($\text{M}+\text{H}$): 233,0 рассчитано, 233,0 обнаружено.

Стадия 4. 6-(Пиразин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ О) и 6-(пиразин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ Р)

К раствору О-5 (1,3 г, 5,60 ммоль) в ACN (10 мл) и воде (10 мл) добавляли TFA (1,294 мл, 16,79 ммоль), и раствор перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Анализ методом LCMS указывал на образование требуемого продукта, затем смесь фильтровали и очищали методом HPLC (C18, H₂O/MeCN с модификатором TFA) с получением названного соединения. LCMS m/z (M+H): 189,2 рассчитано, 189,2 обнаружено.

Смесь разделяли методом SFC с получением ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ О (ПИК 1) и ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ О (ПИК 2).

Условия проведения SFC:

Колонка: Chiralcel OD-3 150 мм * 4,6 мм внутренний диаметр, 3 мкм

Подвижная фаза: А: CO₂ В: этанол (0,05% DEA)

Градиент: от 5% до 40% В через 5 минут и выдержка при 40% в течение 2,5 минут, затем 5% В в течение 2,5 минут,

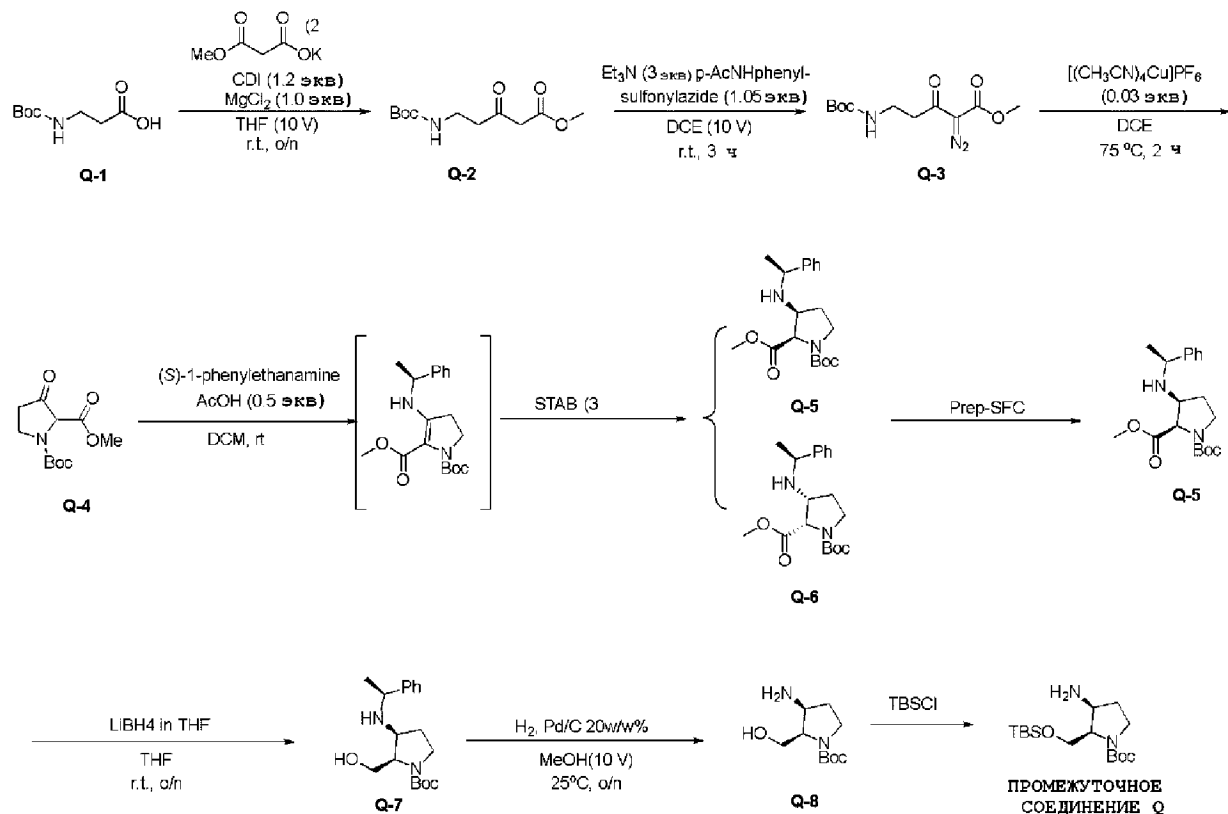
Расход: 2,5 мл/мин,

Температура колонки: 35°C,

Автоматический регулятор обратного давления (ABPR): 10,3 МПа.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ Q

Третбутил (2R,3S)-3-амино-2-(((трет-бутилдиметилсили)окси)-метил)пирролидин-1-карбоксилат



Стадия 1. Метил 5-[[[(третбутоксикарбонил)амино]-3-оксопентаноат (Q-2)

В 4-горлую круглодонную колбу объемом 20 л, продутую азотом и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, загружали CDI (514 г, 1,2 экв) в THF (5 л). Затем добавляли 3-[[[трет-бутоксикарбонил]амино]пропановую кислоту (500 г, 1 экв). Смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Добавляли 1-метил 3-калий малонат (825 г, 2 экв) и $MgCl_2$ (250 г, 1 экв). Полученный раствор перемешивали течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли с помощью 10 л EA. Величину pH раствора доводили до 4 водным раствором $KHSO_4$ (5%). Органический слой отделяли и промывали водным раствором $NaHCO_3$ (3 л), затем H_2O (3 л). EA слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением названного соединения.

Стадия 2. Метил 5-[[[третбутоксикарбонил]амино]-2-диазо-3-оксопентаноат (Q-3)

В 4-горлую круглодонную колбу объемом 20 л, продутую азотом и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, загружали метил 5-[[[третбутоксикарбонил]амино]-3-оксопентаноат (Q-2) (650 г, 1 экв) в DCE (6,5 л). Затем добавляли 4-ацетамидобензол-1-сульфонил азид (669 г, 1,05 экв). Затем добавляли по каплям при перемешивании триэтиламин (805 г, 3 экв) в течение 1 часа при 5°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 25°C. Твердые вещества отфильтровывали. Величину pH раствора доводили до 2 водным раствором HCl (1 моль/л). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCE, и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали 2 л водного раствора $NaHCO_3$ и 2 л водного раствора NH_4Cl . Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 3. 1-Третбутил 2-метил 3-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилат (Q-4)

В 4-горлую круглодонную колбу объемом 10 л, продутую азотом и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, загружали $[(CH_3CN)_4Cu]PF_6$ (12 г, 0,012 экв) в DCE (150 мл). Смесь подогревали до 75°C. Затем добавляли по каплям при перемешивании раствор метил 5-[[[третбутоксикарбонил]амино]-2-диазо-3-оксопентаноата (Q-3) (719 г, 1 экв) в DCE (7,5 л). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 75°C. Концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией with EA:PE=15% с получением названного соединения.

Стадия 4. 1-(Третбутил) 2-метил (2R,3S)-3-(((S)-1-фенилэтил)амино)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (Q-5) и 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,3R)-3-(((S)-1-фенилэтил)амино)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (Q-6)

В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, продутую азотом и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, загружали 1-третбутил 2-метил 3-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилат (Q-3) (80 г, 0,33 моль, 1 экв) в DCM (800 мл). Добавляли (S)-1-фенилэтан-1-амин (43 г, 0,36 моль, 1,1 экв) и AcOH (9,9 г, 0,165 моль, 0,5 экв) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли STAB (206 г, 0,99 моль, 3 экв). Смесь перемешивали в течение еще 2 часов. Раствор гасили 1 л воды и экстрагировали с помощью DCM (2×1 л). Органический слой

промывали солевым раствором (300 мл) и сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали на колонке, используя $\text{EA:PE}=0\%-30\%$, с получением смеси названных соединений.

Стадия 5. 1-(Третбутил) 2-метил (2R,3S)-3-(((S)-1-фенилэтил)амино)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (Q-5)

Смесь соединения Q-5 и Q-6 (50 г) разделяли методом препаративной SFC (колонка: CHIRALPAK IG5 * 25 см, 10 мкм; $\text{CO}_2:\text{IPA}(2 \text{ mM } \text{NH}_3\text{-MeOH})=80:20$; расход=160 г/мин). Это давало чистое соединение Q-5.

Стадия 6. Третбутил (2R,3S)-2-(гидроксиметил)-3-(((S)-1-фенилэтил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (Q-7)

В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л, продуемую азотом и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, загружали 1-(третбутил) 2-метил (2R,3S)-3-(((S)-1-фенилэтил)амино)-пирролидин-1,2-дикарбоксилат (Q-5) (27 г, 76 ммоль, 1 экв) в THF (257 мл). Добавляли по каплям LiBH_4 в THF (110,5 мл, 2 моль/л, 221 ммоль, 2 экв) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи. Раствор гасили с помощью 257 мл MeOH. Концентрировали, и остаток растворяли with EA (2×200 мл). Органический слой промывали H_2O (100 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали на колонке, используя $\text{EA:PE}=20\%-50\%$, с получением названного соединения.

Стадия 7. Третбутил (2R,3S)-3-амино-2-(гидроксиметил)-пирролидин-1-карбоксилат (Q-8)

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл, продуемую азотом, загружали третбутил (2R,3S)-2-(гидроксиметил)-3-(((S)-1-фенилэтил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (Q-7) (20 г, 62,5 ммоль, 1 экв) в MeOH (200 мл). Добавляли Pd/C (4 г, 20 масс.%). Затем подавали водород. Затем смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением названного соединения. LC-MS: (m/z): 239,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

^1H -ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6 , ppm): δ 3,61-3,62 (м, 2H), 3,11-3,44 (м, 6H), 1,88-1,90 (м, 1H), 1,62-1,71 (м, 1H), 1,39 (с, 9H).

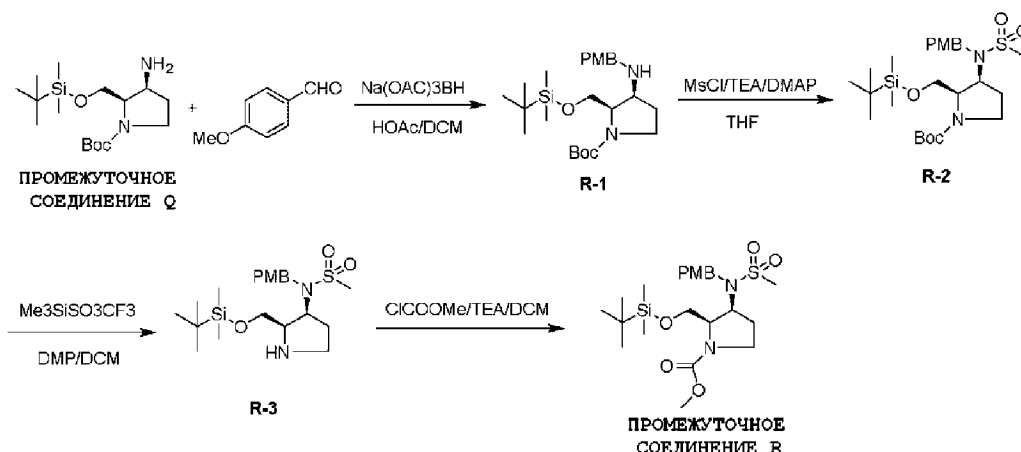
Стадия 8. Третбутил (2R,3S)-3-амино-2-[[третбутилдиметилсилил)окси]метил]пирролидин-1-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ Q)

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл, продуемую азотом и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, загружали третбутил (2R,3S)-3-амино-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (Q-8) (37,00 г, 171,074 ммоль, 1,00 экв), DMF (111,00 мл). Затем добавляли имидазол (23,29 г, 342,147 ммоль, 2,00 экв) при 0°C . Затем добавляли по каплям раствор TBSCl (25,78 г, 171,074 ммоль, 1,00 экв) в DMF (74 мл) при перемешивании при 0°C в течение 30 минут. В полученном растворе проводили реакцию при перемешивании в течение еще 16 минут при 25°C . Реакцию затем прерывали путем добавления 500 мл смеси вода/лед. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2×500 мл MTBE, и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали 3×300 мл

воды. Органический слой сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали в колонке с силикагелем, используя дихлорметан/метанол (10/1) с получением названного соединения. LC-MS: (ES, m/z): 331,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР: (300 МГц, хлороформ-d, ppm): δ 4,16-3,81 (м, 2H), 3,74-3,16 (м, 4H), 2,06 (кварт, $J=10,4$, 7,0 Гц, 1H), 1,91 (п, $J=10,4$ Гц, 1H), 1,47 (с, 11H), 0,90 (с, 9H), 0,06 (д, $J=1,9$ Гц, 6H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ R

Метил (2R,3S)-2-(((третбутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат



Стадия 1. Третбутил (2R,3S)-2-(((третбутилдиметилсилил)-окси)метил)-3-((4-метоксибензил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (R-1)

К раствору третбутил (2R,3S)-3-амино-2-(((третбутилдиметил-силил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ Q) (750 мг, 2,269 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли 4-метоксибензальдегид (371 мг, 2,72 ммоль) и каталитическое количество уксусной кислоты (65 мкл, 1,134 ммоль) и сульфат магния (0,8 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (625 мг, 2,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакцию прерывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , экстрагировали с помощью DCM (3 X 5 мл). Объединенный органический слой сушили над MgSO_4 . Фильтровали и концентрировали до желтого масла. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0% - 50% EtOAc/гексаны) с получением названного соединения. MS: 452,6 (M+1).

Стадия 2. Третбутил (2R,3S)-2-(((третбутилдиметил-силил)окси)метил)-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат (R-2)

К раствору третбутил (2R,3S)-2-(((третбутилдиметил-силил)окси)метил)-3-((4-метоксибензил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (R-1, 917 мг, 2,035 ммоль) в THF (20,00 мл) добавляли Et_3N (0,851 мл, 6,10 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 , затем добавляли Ms-Cl (0,190 мл, 2,442 ммоль) и DMAP (19,89 мг, 0,163 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем подогревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию прерывали водой, экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2 X 10 мл). Объединенные органические фазы сушили

над MgSO_4 , фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0% - 40% EtOAc /гексаны) с получением названного соединения. MS: 530,4 (M+1).

Стадия 3. N-((2R,3S)-2-(((третбутилдиметилсилил)окси)-метил)пирролидин-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамид (R-3)

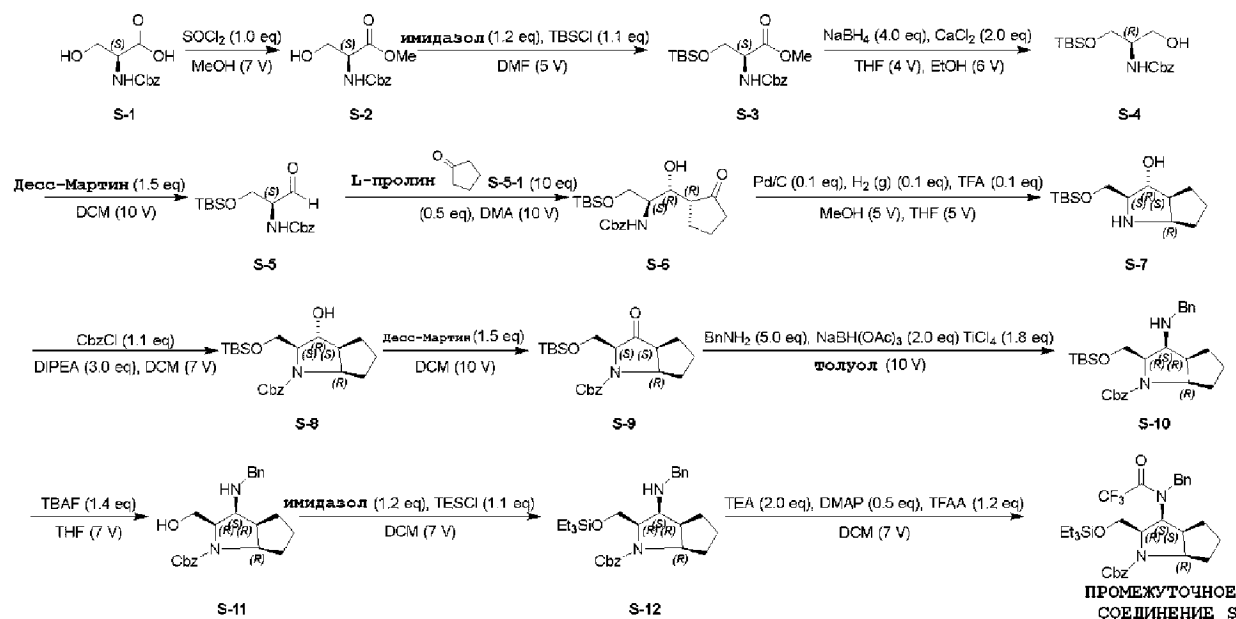
К раствору третбутил (2R,3S)-2-(((третбутилдиметилсилил)-окси)метил)-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата (R-2, 477 мг, 0,902 ммоль) в DCM (7 мл) при 0°C добавляли 2,6-диметилпиридин (0,841 мл, 7,22 ммоль), затем триметилсилилтрифторметансульфонат (0,490 мл, 2,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в атмосфере азота в течение 15 минут. Реакцию прерывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , экстрагировали с помощью DCM (x3). Объединенные органические фракции промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной TLC на силикагеле, элюируя с помощью 3% 7N NH_3 в MeOH/DCM , с получением названного соединения. MS: 430,2 (M+1).

Стадия 4. Метил (2R,3S)-2-(((третбутилдиметилсилил)окси)-метил)-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ R)

К раствору N-((2R,3S)-2-(((третбутилдиметилсилил)окси)-метил)пирролидин-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида (R-3, 340 мг, 0,793 ммоль) в DCM (6 мл) при 0°C добавляли TEA (332 мкл, 2,379 ммоль), затем метилхлорформиат (74 мкл, 0,952 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH . Остаток очищали методом препаративной TLC на силикагеле, элюируя с помощью 2% MeOH/DCM , с получением названного соединения. MS: 487,2 (M+1).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ S

Бензил (2R,3S,3aS,6aR)-3-(N-бензил-2,2,2-трифторацетамидо)-2-(((триэтилсилил)окси)метил)гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат



Стадия 1. Метил ((бензилокси)карбонил)-L-серинат (S-2)

Добавляют соединение S-1 (500 г, 2,09 моль, 1,00 экв) в MeOH (3,5 л) при 10-20°C. К смеси добавляют по каплям SOCl_2 (248 г, 2,09 моль, 151 мл, 1,00 экв) при 0-5°C. Перемешивают смесь при 70-80°C в течение 2 часов. Концентрируют смесь с получением названного соединения.

Стадия 2. Метил N-((бензилокси)карбонил)-O-(третбутилди-метилсилил)-L-серинат (S-3)

Добавляют соединение S-2 (480 г, 1,90 моль, 1,00 экв) в DMF (2,4 л) при 10-20°C. К смеси добавляют имидазол (154 г, 2,27 моль, 1,20 экв). К смеси добавляют TBSCl (314 г, 2,08 моль, 255 мл, 1,10 экв) при 0°C. Перемешивают смесь при 10-20°C в течение 12 часов. Выливают смесь в ледяную воду (3,5 л) и разбавляют с помощью EtOAc (3 L). Отделяют органический слой, и экстрагируют водную фазу с помощью EtOAc (1 л), и промывают объединенный органический слой насыщенным солевым раствором (2 л) и концентрируют при пониженном давлении с получением названного соединения.

Стадия 3. Бензил (R)-(1-((третбутилдиметилсилил)окси)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (S-4)

Добавляют соединение S-3 (620 г, 1,69 моль, 1,00 экв) в THF (2,48 л) и EtOH (3,72 л) при 10-20°C. К смеси добавляют CaCl_2 (374 г, 3,37 моль, 2,00 экв). К смеси добавляют NaBH_4 (255 г, 6,75 моль, 4,00 экв) при 0°C. Перемешивают смесь в течение 3 часов при 20-30°C. Выливают смесь в охлажденный льдом 0,5 M раствор HCl (4 л) и разбавляют с помощью EtOAc (4 л). Отделяют органический слой, и экстрагируют водную фазу с помощью EtOAc (2 л), и промывают объединенный органический слой водным раствором NaHCO_3 (4 л) и насыщенным солевым раствором (4 л), и концентрируют при пониженном давлении с получением названного соединения.

Стадия 4. Бензил (S)-(1-((третбутилдиметилсилил)окси)-3-оксипропан-2-ил)карбамат (S-5)

Добавляют соединение S-4 (510 г, 1,50 моль, 1,00 экв) в DCM (5,1 L). К смеси добавляют реагент Десса-Мартина (955 г, 2,25 моль, 697 мл, 1,50 экв). Перемешивают смесь при 20-30°C в течение 3 часов. Фильтруют смесь с получением фильтрата. Промывают фильтрат раствором Na₂CO₃ (3 л). Отделяют органический слой и концентрируют при пониженном давлении с получением названного соединения.

Стадия 5. Бензил ((1R,2S)-3-((третбутилдиметилсилил)окси)-1-гидрокси-1-((R)-2-оксоциклопентил)пропан-2-ил)карбамат (S-6)

Добавляют соединение S-5 (440 г, 1,30 моль, 1,00 экв) в DMA (4,4 л). К смеси добавляют соединение S-5-1 (1100 г, 13,0 моль, 10,0 экв) и L-пролин (75,0 г, 0,65 моль, 0,50 экв). Перемешивают смесь при 10-20°C в течение 12 часов. Выливают смесь в ледяную воду (5 л) и разбавляют с помощью EtOAc (4 л). Отделяют органический слой, и экстрагируют водную фазу с помощью EtOAc (2 L), и промывают объединенный органический слой насыщенным соевым раствором (5 л), и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очищают неочищенный продукт хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100/1- 1/1) с получением названного соединения. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,30-7,39 (м, 5H), 5,19-5,21 (м, 1H), 5,11-5,14 (м, 2H), 4,10-4,17 (м, 1H), 4,00-4,03 (м, 1H), 3,80-3,88 (м, 1H), 3,74-3,77 (м, 1H), 2,86-2,88 (м, 2H), 2,29-2,33 (м, 1H), 2,08-2,14 (м, 2H), 2,05-2,07 (м, 1H), 1,76-1,78 (м, 1H), 0,77-0,92 (м, 9H), 0,07-0,10 (м, 6H).

Стадия 6. (2S,3R,3aS,6aR)-2-(((третбутилдиметилсилил)окси)-метил)октагидроциклопента[b]пиррол-3-ол (S-7)

Добавляют Pd/C (15,5 г, 10% чистота) в MeOH (775 мл) и THF (775 мл). К смеси добавляют соединение S-6 (155 г, 367 ммоль, 1,00 экв) и TFA (4,19 г, 36,7 ммоль, 0,10 экв). Перемешивают смесь в течение 12 часов при 25°C в атмосфере H₂. Смесь фильтруют с получением фильтрата, и концентрируют фильтрат с получением названного соединения.

Стадия 7. Бензил (2S,3R,3aS,6aR)-2-(((третбутилдиметил-силил)окси)метил)-3-гидроксигексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат (S-8)

Добавляют соединение S-7 (170 г, 0,62 моль, 1,00 экв) в DCM (1,19 л). К смеси по каплям добавляют DIPEA (242 г, 1,88 моль, 3,00 экв). Добавляют по каплям CbzCl (117 г, 0,68 моль, 1,10 экв) при 0-10°C. Перемешивают смесь при 10-20°C в течение 2 часов. Выливают смесь в ледяную воду (1 л), и доводят величину pH смеси до pH=4-5 с помощью 1,0 M Отделяют органический слой, и экстрагируют водную фазу с помощью DCM (500 мл), и промывают объединенный органический слой раствором NaHCO₃ (2 л) и насыщенным соевым раствором (2 л), и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очищают неочищенный продукт хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100/1-1/1) с получением названного соединения.

Стадия 8. Бензил (2S,3aS,6aR)-2-(((третбутилдиметилсилил)-окси)метил)-3-оксогексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат (S-9)

Добавляют соединение S-8 (160 г, 394 ммоль, 1,00 экв) в DCM (1,6 л). К смеси добавляют реагент Десса-Мартина (250 г, 591 ммоль, 1,50 экв). Перемешивают смесь при 20-30°C в течение 3 часов. Фильтруют смесь с получением фильтрата, и промывают фильтрат раствором Na₂CO₃ (2 л). Отделяют органический слой и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очищают неочищенный продукт хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100/1-1/1) с получением названного соединения. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,32-7,39 (м, 5H), 5,14-5,26 (м, 2H), 4,61-4,63 (м, 1H), 4,10-4,21 (м, 1H), 3,96-4,02 (м, 2H), 2,90-2,96 (м, 1H), 2,05-2,10 (м, 1H), 1,90-1,97 (м, 2H), 1,74-1,88 (м, 1H), 1,70-1,73 (м, 1H), 1,50-1,52 (м, 1H), 1,54-1,59 (м, 1H), 0,85 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия 9. Бензил (2R,3S,3aR,6aR)-3-(бензиламино)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат (S-10)

Добавляют соединение S-9 (135 г, 334 ммоль, 1,00 экв) в толуол (1,35 L) при 10-20°C. К смеси добавляют по каплям TiCl₄ (1,00 M, 602 мл, 1,80 экв) при -10°C - -5°C. К смеси добавляют по каплям VnNH₂ (179 г, 1670 ммоль, 5,00 экв) при -5°C - 0°C и перемешивают смесь при -5°C в течение 0,5 часа. К смеси добавляют NaBH(OAc)₃ (141 г, 669 ммоль, 2,00 экв) при -5°C. Перемешивают смесь при 20-30°C в течение 2 часов. Выливают смесь в раствор Na₂CO₃ (1,5 л) и разбавляют с помощью EtOAc (2 л), и фильтруют смесь с получением фильтрата. Отделяют органический слой, и экстрагируют водную фазу с помощью EtOAc (1 л), и промывают объединенный органический слой насыщенным соевым раствором (3 л) и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очищают неочищенный продукт хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=50/1- 1/1) с получением названного соединения.

Стадия 10. Бензил (2R,3S,3aR,6aR)-3-(бензиламино)-2-(гидроксиметил)гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат (S-11)

Добавляют соединение 10 (80,0 г, 161 ммоль, 1,00 экв) в THF (560 мл) при 10-20°C. К смеси добавляют TBAF (59,2 г, 226 ммоль, 1,40 экв) при 0-10°C. Перемешивают смесь при 10-20°C в и разбавляют с помощью EtOAc (500 мл). Отделяют органический слой, и экстрагируют водную фазу с помощью EtOAc (200 мл), и промывают объединенный органический слой раствором NaHCO₃ (600 мл) и концентрируют при пониженном давлении с получением названного соединения.

Стадия 11. Бензил (2R,3S,3aR,6aR)-3-(бензиламино)-2-(((триэтилсилил)окси)метил)гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат (S-12)

Добавляют соединение S-11 (60,0 г, 157 ммоль, 1,00 экв) в DCM (420 мл) при 10-20°C. К смеси добавляют имидазол (12,8 г, 189 ммоль, 1,20 экв). К смеси добавляют TESCl (26,1 г, 173 ммоль, 29,5 мл, 1,10 экв) при 0°C. Перемешивают смесь при 10-20°C в течение 2 часов. Выливают смесь в ледяную воду (500 мл) и разбавляют с помощью DCM (100 мл). Отделяют органический слой, и экстрагируют водную фазу с помощью DCM

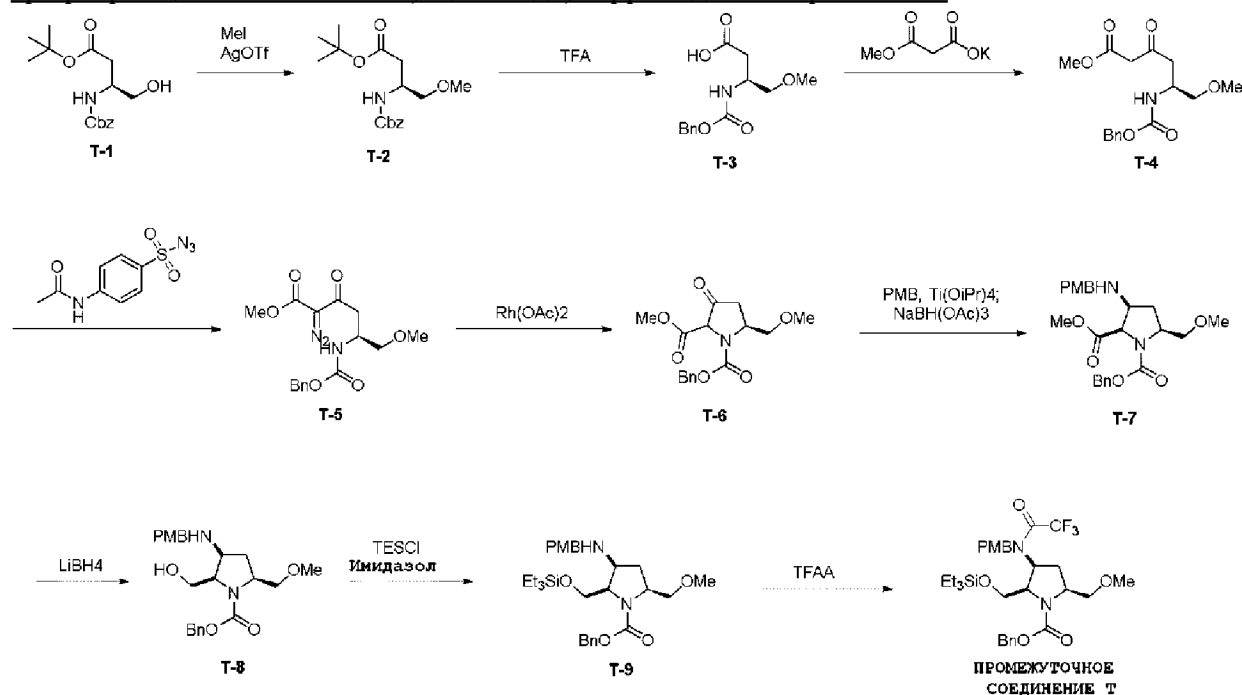
(100 мл), и промывают объединенный органический слой насыщенным соевым раствором (400 мл) и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очищают неочищенный продукт хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100/1-1/1) с получением названного соединения.

Стадия 12. Бензил (2R,3S,3aS,6aR)-3-(N-бензил-2,2,2-трифтор-ацетида)-2-(((триэтилсилил)окси)метил)гексагидроциклопента-[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ S)

Добавляют соединение S-12 (50,0 г, 101 ммоль, 1,00 экв) в DCM (350 мл) при 10-20°C. К смеси добавляют TEA (20,4 г, 202 ммоль, 28,1 мл, 2,00 экв) и DMAP (6,17 г, 50,5 ммоль, 0,50 экв). К смеси добавляют по каплям TFAA (25,4 г, 121 ммоль, 16,8 мл, 1,20 экв) при 0-10°C. Перемешивают смесь при 20-30°C в течение 3 часов. Выливают смесь в ледяную воду (300 мл), и величину pH смеси доводят до pH=4-5 с помощью 0,5 М раствора HCl (100 мл). Отделяют органический слой, и экстрагируют водную фазу с помощью DCM (200 мл), и промывают объединенный органический слой насыщенным раствором NaHCO₃ (500 мл) и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очищают неочищенный продукт хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100/1-1/1) с получением названного соединения. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,29-7,35 (м, 8H), 7,05-7,25 (м, 2H), 4,85-5,14 (м, 5H), 4,23-4,47 (м, 1H), 3,89-4,14 (м, 2H), 3,57-3,70 (м, 1H), 2,37-2,66 (м, 1H), 2,18-2,65 (м, 1H), 1,90-2,06 (м, 1H), 1,56-1,80 (м, 2H), 1,25-1,31 (м, 2H), 0,84-1,02 (м, 9H), 0,54-0,62 (м, 6H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ T

Бензил (2R,3S,5S)-5-(метоксиметил)-2-(((триэтилсилил)окси)-метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетида)пирролидин-1-карбоксилат



Стадия 1. Третбутил (S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-метоксибутаноат (T-2)

К смеси третбутил (S)-3-(((бензилокси) карбонил)амино)-4-гидроксибутаноата (Т-1) (100 г, 0,324 моль, 1 экв) в DCM (1 л) при 0°C добавляли йодметан (73,5 г, 0,518 моль, 1,6 экв), 2,6-дитретбутил-4-метилпиридин (132,8 г, 0,648 моль, 2 экв) и трифторметансульфонат серебра (133,1 г, 0,0,518 моль, 1,6 экв). Смесь подогревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. Полученную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали. полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (2% to 75% EtOAc/PE) с получением названного соединения.

Стадия 2. (S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-метокси-бутановая кислота (Т-3)

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 1 л, продутую азотом и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, загружали раствор третбутил (S)-3-(((бензилокси) карбонил)амино)-4-метокси-бутаноата (Т-2) (66 г, 0,204 моль, 1,00 экв) в DCM (330 мл). Затем добавляли по каплям TFA (30 г, 0,306 моль, 1,50 экв) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию затем прерывали путем добавления 300 мл смеси вода/лед. Полученную смесь промывали 3×200 мл H₂O. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали в колонке с силикагелем (этилацетат/петролейный эфир 0%-25%) с получением названного соединения.

Стадия 3. Метил (S)-5-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-метокси-3-оксогексаноат (S-4)

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл, продутую азотом и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, загружали раствор (S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-метоксибутановой кислоты (S-3) (26,7 г, 100 ммоль, 1,00 экв) в THF (267 мл). Затем добавляли по каплям CDI (21,0 г, 150 ммоль, 1,50 экв) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Затем добавляли MgCl₂ (19,0 г, 200 ммоль, 2,00 экв) и по каплям 1-метил 3-калий пропандиоат (31,2 г, 200 ммоль, 2,00 экв) при перемешивании при комнатной температуре. В полученном растворе проводили реакцию при перемешивании в течение еще 2 дней при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 150 мл EA. Реакцию затем прерывали путем добавления 100 мл смеси вода/лед. Полученную смесь промывали 2×200 мл NaHCO₃. Полученный раствор экстрагировали 2×100 мл этилацетата, и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали 1×200 мл раствора NaCl. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением названного соединения.

Стадия 4. Метил (S)-5-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-диазо-6-метокси-3-оксогексаноат (S-5)

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл, продутую азотом и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, загружали раствор метил (S)-5-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-метокси-3-оксогексаноата (S-4) (34,00 г, неочищенный) в DCM (340 мл). Затем добавляли по каплям триэтиламин (30,30 г, 300 ммоль, 3 экв) и 4-

ацетидабензолсульфонил аид (24,00 г, 100 ммоль, 1 экв) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат промывали 2×100 мл H₂O. Полученную смесь промывали 1×100 мл лимонной кислоты и 1×200 мл раствора NaCl. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением названного соединения.

Стадия 5. Метил (S)-5-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-дидазо-6-метокси-3-оксогексаноат (S-6)

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл, продутую азотом и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, загружали раствор метил (S)-5-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-дидазо-6-метокси-3-оксогексаноата (S-5) (34,00 г, неочищенный) в толуоле (340 мл), ацетат (ацетилокси)родия (2,21 г, 10 ммоль, 0,10 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 80°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали на водяной бане. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали в колонке с силикагелем (этилацетат/петролейный эфир 0%-20%) с получением названного соединения.

Стадия 6. 1-Бензил 2-метил (2R,3S,5S)-3-((4-метокси-бензил)амино)-5-(метоксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (S-7)

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл, продутую азотом и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, загружали раствор метил (S)-5-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-дидазо-6-метокси-3-оксогексаноата (S-6) (20,00 г, 62,3 ммоль, 1,00 экв) в THF (200 мл), (4-метоксифенил)метанамин (10,2 г, 74,8 ммоль, 1,20 экв). Затем добавляли по каплям Ti(Oi-Pr)₄ (17,7 г, 62,3 ммоль, 1,00 экв) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли к нему несколькими порциями STAB (92,45 г, 436,1 ммоль, 7,00 экв). В полученном растворе проводили реакцию при перемешивании в течение еще 2 дней при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 100 мл ЕА. Реакцию затем прерывали путем добавления 200 мл раствора NaHCO₃. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор экстрагировали 2×100 мл этилацетата, и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали 2×200 мл раствора NaCl. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали в колонке с силикагелем (этилацетат/петролейный эфир 0%-45%) с получением названного соединения.

Стадия 7. Бензил (2R,3S,5S)-2-(гидроксиметил)-3-((4-метокси-бензил)амино)-5-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (S-8)

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую азотом и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, загружали раствор 1-бензил 2-метил (2R,3S,5S)-3-((4-метоксибензил)амино)-5-(метоксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (S-7) (8,2 г, 18,569 ммоль, 1,00 экв) в THF (50 мл). Затем добавляли по каплям LiBH₄ (1,21 г, 55,708 ммоль, 3,00 экв) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный

раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию затем прерывали путем добавления 20 мл ЕА. Полученный раствор разбавляли 50 мл смеси Н₂О/лед. Полученный раствор экстрагировали 2×20 мл этилацетата, и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали with 2×50 мл солевого раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (MeCN/H₂O 35% - 57%) с получением названного соединения.

Стадия 8. Бензил(5S)-5-(метоксиметил)-3-[[4-метоксифенил]-метил]амино]-2-[[4-метоксифенил]-метил]пирролидин-1-карбоксилат (S-9)

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл, продуемую азотом и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, загружали раствор бензил (5S)-2-(гидроксиметил)-5-(метоксиметил)-3-[[4-метоксифенил]метил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (S-8) (10,00 г, 24,125 ммоль, 1,00 экв) в DCM (100 мл), TEA (3,17 г, 31,363 ммоль, 1,30 экв), DMAP (0,29 г, 2,413 ммоль, 0,10 экв). Затем добавляли по каплям хлортриэтилсилан (4,00 г, 26,538 ммоль, 1,10 экв) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию затем прерывали путем добавления 100 мл смеси вода/лед. Полученный раствор экстрагировали с помощью 2×50 мл DCM, и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали 2×100 мл раствора NaCl. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением названного соединения.

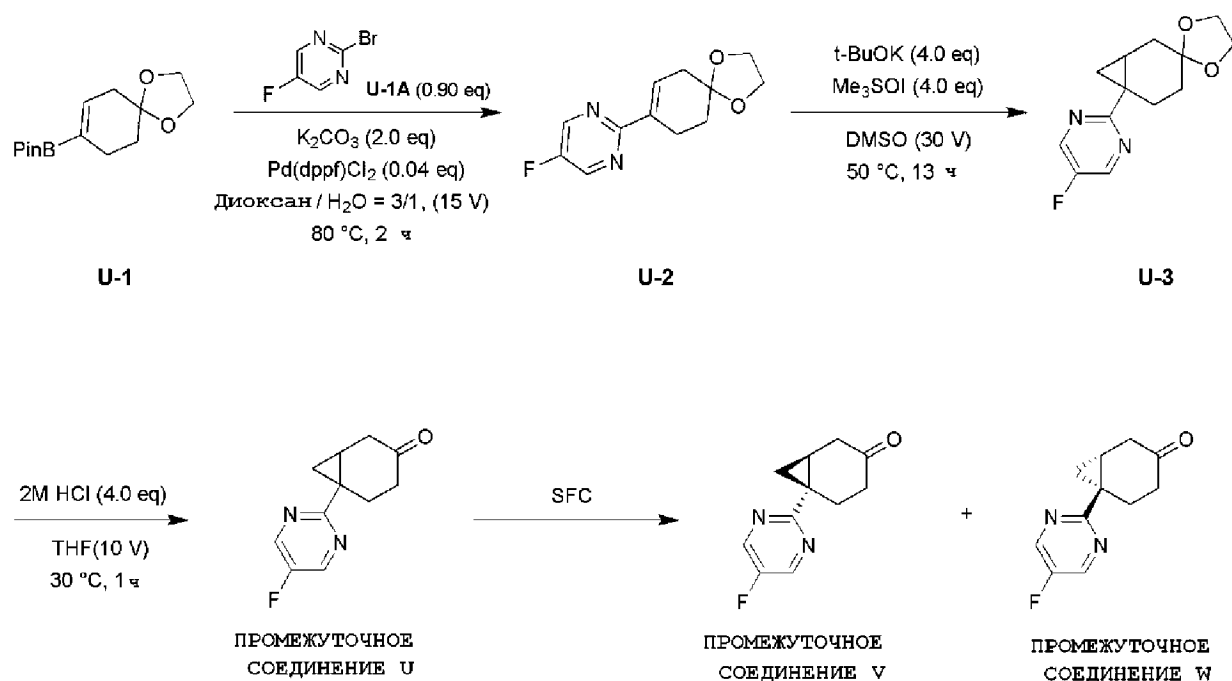
Стадия 9. Бензил (5S)-5-(метоксиметил)-2-[[4-метоксифенил]-метил]-3-[2,2,2-трифтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-ацетиламидо]пирролидин-1-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ T)

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл, продуемую азотом и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, загружали раствор бензил (5S)-5-(метоксиметил)-3-[[4-метоксифенил]метил]-амино]-2-[[4-метоксифенил]-метил]пирролидин-1-карбоксилата (S-9) (13,00 г, 24,586 ммоль, 1,00 экв) в DCM (130 мл), TEA (4,98 г, 49,171 ммоль, 2,00 экв). Затем добавляли по каплям TFAA (6,20 г, 29,503 ммоль, 1,20 экв) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (MeCN/H₂O 87%-100%) с получением названного соединения. LC-MS: (ES, m/z): 625 [M+1]⁺. ¹H ЯМР: (300 МГц, хлороформ-d, ppm): δ 7,36 (с, 5H), 7,03 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,90 (д, J=8,7 Гц, 2H), 5,26-5,00 (м, 2H), 4,94-4,80 (м, 2H), 4,67-4,37 (м, 2H), 3,98-3,71 (м, 6H), 3,60-3,44 (м, 1H), 3,40-3,15 (м, 4H), 2,42-2,07 (м, 1H), 1,85 (дт, J=12,9, 7,1 Гц, 1H), 0,96 (т, J=8,0 Гц, 9H), 0,71-0,52 (м, 6H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ U, ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ V и ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ W

6-(5-Фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ U), (1S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он

(ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ V) и (1R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ W)



Стадия 1. 5-Фтор-2-(1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-ил)-пиримидин (U-2)

Добавляют соединение U-1 (100 г, 375 ммоль, 1,0 экв) в диоксан (1,50 л) и H₂O (500 мл) в атмосфере N₂ при 25°C. К смеси добавляют соединение 1A (44,8 г, 338 ммоль, 41,9 мл, 0,9 экв) и K₂CO₃ (103 г, 751 ммоль, 2,0 экв) и три раза продувают N₂ при 25°C. К смеси добавляют Pd(dppf)Cl₂ (11,0 г, 15,0 ммоль, 0,04 экв). Реакционный раствор опять продувают три раза N₂ и затем подогревают смесь до 80°C. Перемешивают смесь при 80°C в течение 2 часов. Выливают смесь в воду (2,50 л), фильтруют смесь, и промывают осадок на фильтре этилацетатом (500 мл x 2), затем экстрагируют смесь этилацетатом (1,00 л x 2), объединяют органические слои и промывают солевым раствором (1,00 л), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют под вакуумом с получением остатка. Очищают остаток колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат=10 : 1-3: 1) с получением названного соединения.

Стадия 2. 5-Фтор-2-(спиро[бицикло[4,1,0]гептан-3,2'-[1,3]-диоксолан]-6-ил)пиримидин (U-3)

Добавляют t-BuOK (38,0 г, 338 ммоль, 4,0 экв) и Me₃SOI (74,5 г, 338 ммоль, 4,0 экв) в DMSO (600 мл) при 25°C. Подогревают смесь до 30°C в течение 1 часа. К смеси добавляют соединение U-2 (20,0 г, 84,6 ммоль, 1,0 экв) в DMSO (80,0 мл) при 30°C. Перемешивают смесь при 50°C в течение 12 часов. Охлаждают раствор до 25°C, выливают смесь в насыщенный водный раствор NH₄Cl (2,50 мл) при перемешивании, экстрагируют смесь этилацетатом (1,50 мл x 3), объединяют органические слои и промывают солевым раствором (1,50 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют под вакуумом с получением остатка. Очищают остаток колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир: этилацетат=1:0-40:1) с получением названного соединения.

Стадия 3. 6-(5-Фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он
(ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ U)

Добавляют соединение U-3 (32,0 г, 127 ммоль, 1,0 экв) в THF (150 мл) при 30°C. К смеси добавляют водный раствор HCl (2 М, 255 мл, 4,0 экв) при 30°C. Перемешивают смесь при 30°C в течение 1 часа. Разбавляют смесь водой (200 мл), доводят величину pH смеси до pH=8 водным раствором NaHCO₃ при перемешивании. Экстрагируют смесь этилацетатом (300 мл x 2), объединяют органические слои и экстрагируют смесь соевым раствором (100 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют под вакуумом с получением названного соединения. LCMS m/z (M+H): 207,2.

Стадия 4. (1S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]-гептан-3-он
(ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ V) и (1R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)
бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ W)

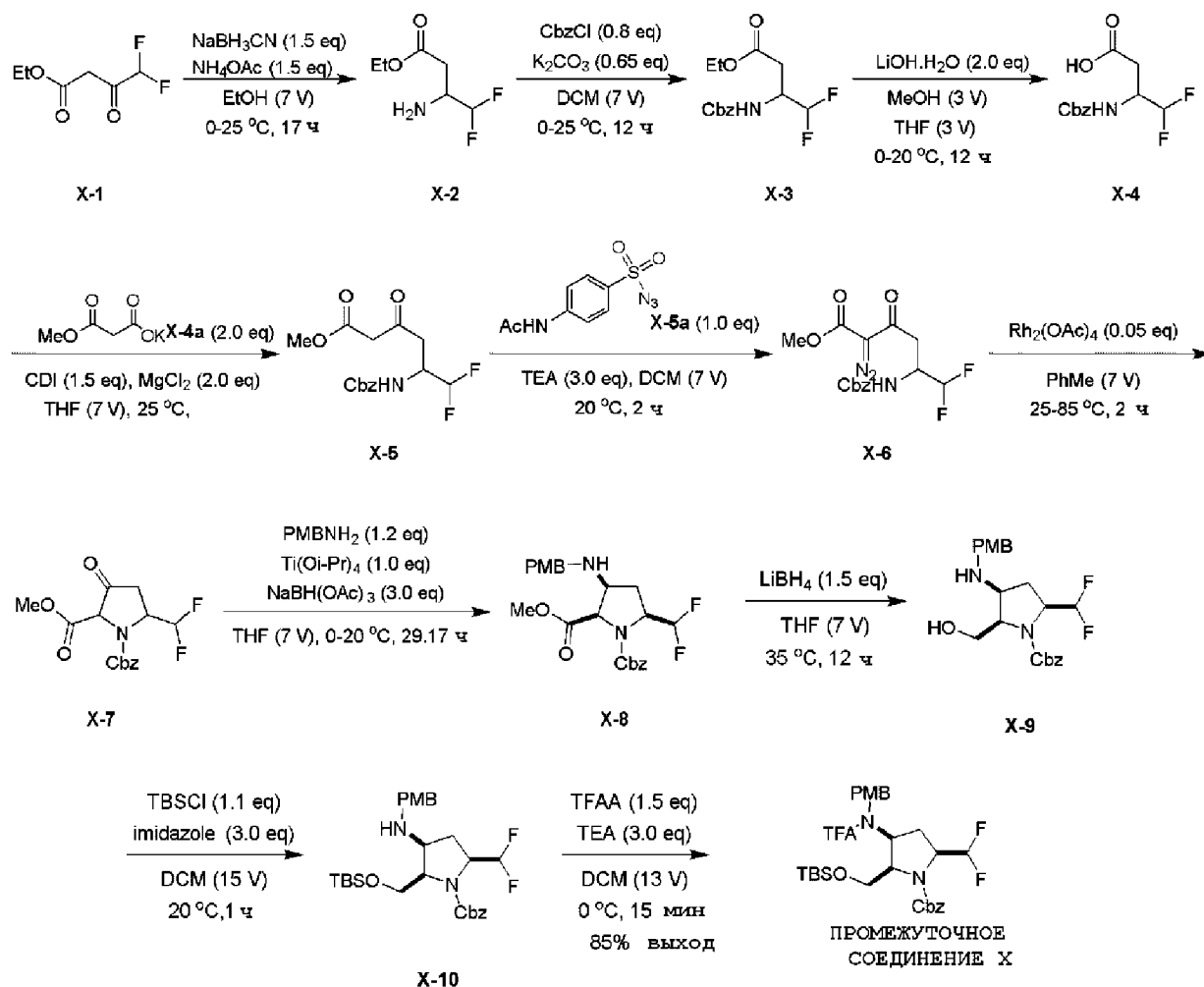
Очищают ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ U методом SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD(250 мм * 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [Neu-EtOH]; B%: 40%-40%, 6 минут).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ V: ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 8,46 (с, 2H), 2,95-2,96 (м, 1H), 2,77-2,78 (м, 1H), 2,62-2,63 (м, 1H), 2,57-2,58 (м, 1H), 2,38-2,50 (м, 2H), 1,85-1,87 (м, 1H), 1,66-1,69 (м, 1H), 1,13-1,15 (т, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ W: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,46 (с, 2H), 2,95-2,98 (м, 1H), 2,77-2,79 (м, 1H), 2,62-2,63 (м, 1H), 2,58-2,59 (м, 1H), 2,38-2,47 (м, 2H), 1,86-1,87 (м, 1H), 1,66-1,70 (м, 1H), 1,13-1,16 (т, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ X

(+/-) Бензил (2R,3S,5S)-2-(((третбутилдиметилсилил)окси)-метил)-5-
(дифторметил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)-ацетамидо)пирролидин-1-
карбоксилат



Стадия 1. Этил 3-амино-4,4-дифторбутаноат (X-2)

Добавляют соединение X-1 (400 г, 2,41 моль, 1,00 экв) и NH_4OAc (278 г, 3,61 моль, 1,50 экв) в EtOH (2800 мл) при 25 °C. Перемешивают смесь при 25 °C в течение 12 часов. Охлаждают смесь до 0 °C. Добавляют NaBH_3CN (226 г, 3,61 моль, 1,50 экв) при 0 °C. Подогревают смесь до 25 °C. Перемешивают смесь при 25 °C в течение 5 часов. Концентрируют смесь при 45 °C с получением неочищенного продукта. Растворяют смесь с помощью этилацетата (1,50 л), промывают насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (1,00 л) и соевым раствором (1,00 л). Сушат смесь над Na_2SO_4 и концентрируют с получением названного соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,59-6,18 (м, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,12-4,19 (м, 1H), 3,39-3,43 (м, 1H), 2,61-2,65 (м, 1H), 2,45-2,61 (м, 1H), 2,39-2,43 (м, 1H), 2,02 (с, 1H), 1,86 (уш.с, 1H), 1,24 (т, $J=0,01$ Гц, 2H).

Стадия 2. Этил 3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-дифтор-бутаноат (X-3)

Добавляют соединение X-2 (400 г, 2,39 моль, 1,00 экв) в DCM (2,80 L) при 25 °C. К смеси добавляют K_2CO_3 (214 г, 1,56 моль, 0,65 экв) для доведения величины pH водной фазы в диапазоне от pH 4 до pH 9 (требуется 1,80 л 10% водного раствора). Охлаждают смесь до 0 °C. К смеси добавляют по каплям CbzCl (326 г, 1,91 моль, 272 мл, 0,80 экв) при 0 °C в течение 0,5 часа. Подогревают смесь до 25 °C. Перемешивают смесь при 25 °C в течение 5 часов. Гасят раствор с помощью водного раствора NaHCO_3 (1,50 л).

Экстрагируют с помощью DCM (1,00 л). Сушат над Na_2SO_4 и концентрируют. Неочищенный продукт растирают с МТВЕ (1,30 л) при 20°C в течение 30 минут. Фильтруют и сушат с получением названного соединения. ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,31-7,41 (м, 5H), 5,95-6,09 (м, 1H), 5,43 (д, $J=8,00$ Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,40 (уш.с, 1H), 4,15-4,20 (м, 2H), 2,68-2,70 (м, 2H), 1,25-1,29 (м, 3H).

Стадия 3. 3-(((Бензилокси)карбонил)амино)-4,4-дифтор-бутановая кислота (X-4)

Добавляют соединение X-3 (460 г, 1,53 моль, 1,00 экв) в MeOH (1300 мл) и THF (1300 мл) при 20°C . Охлаждают смесь до 0°C . К смеси добавляют $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2M, 1,53 л, 2,00 экв) при 0°C . Подогревают смесь до 20°C . Перемешивают смесь при 20°C в течение 12 часов. Концентрируют при 45°C с получением неочищенного продукта. Выливают неочищенный продукт в H_2O (10,0 л) и экстрагируют с помощью EtOAc (4,00 л). Подкисляют водную фазу 1M раствором HCl до pH=5 при 0°C , и экстрагируют с помощью МТВЕ (2,00 л x 2). Фильтруют и концентрируют с получением названного соединения. ^1H ЯМР: (400 МГц, MeOH) δ : 7,33-7,38 (м, 5H), 5,77-6,05 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,37 (уш.с, 1H), 2,53-2,74 (м, 2H).

Стадия 4. Метил 5-(((бензилокси)карбонил)амино)-6,6-дифтор-3-оксогексаноат (X-5)

Добавляют соединение X-4 (360 г, 1,32 моль, 1,00 экв) и CDI (320 г, 1,98 моль, 1,50 экв) в THF (2500 мл) при 25°C . Перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Затем к смеси добавляют соединение X-4a (411 г, 2,64 моль, 2,00 экв) и MgCl_2 (250 г, 2,64 моль, 108 мл, 2,00 экв) при 25°C . Перемешивают при 25°C в течение 20 часов. Гасят раствором NaHCO_3 (1,50 л). Экстрагируют с помощью EtOAc (3,00 л). Промывают органическую фазу солевым раствором (1,50 л). Сушат над Na_2SO_4 . Концентрируют с получением продукта. Неочищенный продукт растирают с МТВЕ при 20°C в течение 30 минут с получением названного соединения. ^1H ЯМР: (400 МГц, MeOH) δ : 7,06-7,34 (м, 5H), 5,75-6,03 (м, 1H), 5,14-5,09 (м, 1H), 4,29 (уш.с, 1H), 3,69 (с, 2H), 2,97-2,83 (м, 1H).

Стадия 5. Метил 5-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-диазо-6,6-дифтор-3-оксогексаноат (X-6)

Добавляют соединение X-5 (184 г, 0,28 моль, 1,00 экв) в DCM (1250 мл) при 20°C . К смеси добавляют TEA (339 г, 0,84 моль, 3,00 экв) и соединение X-5a (165 г, 0,84 моль, 1,50 экв) при 20°C . Перемешивают смесь при 20°C в течение 2 часов. Разбавляют водой (1,00 л). Экстрагируют с помощью DCM (2,00 л). Промывают органический слой солевым раствором (500 мл). Сушат над Na_2SO_4 и концентрируют с получением неочищенного продукта. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=50/1, 2/1) с получением названного соединения. ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,22-7,29 (м, 5H), 5,82-6,11 (м, 1H), 5,03 (с, 2H), 5,37 (уш.с, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,49 (уш.с, 1H) 3,85 (с, 3H), 2,43 (с, 1H).

Стадия 6. 1-Бензил 2-метил 5-(дифторметил)-3-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилат (X-7)

Добавляют соединение S-6 (360 г, 1,01 моль, 1,00 экв) в толуол (2500 мл) при 25°C. В смесь добавляют $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (22,39 г, 50,7 ммоль, 0,05 экв) при 25°C. Нагревают раствор до 85°C. Перемешивают раствор при 85°C в течение 2 часов. Охлаждают смесь до температуры окружающей среды. Фильтруют смесь для удаления катализатора. Концентрируют смесь с получением названного соединения. ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,32-7,41 (м, 5H), 5,86-6,43 (м, 1H), 5,05-5,33 (м, 2H), 4,53-4,80 (м, 1H), 3,84 (д, $J=0,01\text{Hz}$, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,88 (с, 2H), 2,32-2,39 (м, 1H).

Стадия 7. 1-Бензил 2-метил (2R,3S,5S)-5-(диформетил)-3-((4-метоксибензил)амино)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (X-8)

Добавляют соединение X-7 (10,0 г, 458 ммоль, 1,00 экв) в THF (900 мл) при 20°C. Охлаждают смесь до 0°C. Добавляют PMBNH_2 (5,03 г, 360 ммоль, 1,20 экв) при 0°C. К смеси добавляют по каплям $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (8,68 г, 300 ммоль, 1,00 экв) при 0°C в течение 10 минут. Подогревают смесь до 20°C и перемешивают в течение 5 часов. Охлаждают смесь до 0°C. К смеси добавляют $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (19,40 г, 1,37 моль, 3,00 экв) при 0°C. Подогревают смесь до 20°C и перемешивают в течение 12 часов. Охлаждают смесь до 0°C. К смеси добавляют $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (19,40 г, 1,37 моль, 3,00 экв) при 0°C. Подогревают смесь до 20°C и перемешивают в течение 12 часов. Разбавляют смесь с помощью EtOAc (1,00 л). Гасят смесь раствором NaHCO_3 (1,00 л). Отделяют жидкость и экстрагируют с помощью EtOAc (1,00 л). Сушат над Na_2SO_4 . Концентрируют с получением неочищенного продукта. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=30/1, 1/1) с получением продукта. Неочищенный продукт растирают с МТВЕ (200 мл) при 20°C в течение 30 минут с получением названного соединения. ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ 7,32-7,40 (м, 5H), 7,22 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,86 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,20-6,48 (м, 1H), 5,03-5,13 (м, 2H), 4,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,24 (уш.с, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,63 (с, 5H), 3,52 (уш.с, 1H), 2,22 (м, 2H), 1,92-1,96 (м, 1H).

Стадия 8. Бензил (2R,3S,5S)-5-(диформетил)-2-(гидрокси-метил)-3-((4-метоксибензил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (X-9)

Добавляют соединение X-9 (25,0 г, 55,7 ммоль, 1,0 экв) в THF (150 мл) при 20°C. Продувают 3 раза N_2 . Охлаждают смесь до 0°C и смеси порциями добавляют LiBH_4 (2 М, 41,8 мл, 1,5 экв). Подогревают смесь до 20°C и перемешивают смесь при 20°C в течение 12 часов. К смеси добавляют воду (1000 мл), экстрагируют смесь с помощью EtOAc (500 мл x 2), объединяют два органических слоя и промывают органические слои солевым раствором (500 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют под вакуумом с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=30/1-0/1) с получением названного соединения. ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) δ 7,33-7,39 (м, 5H), 7,19-7,21 (д, $J=8$ Гц, 2H), 6,86-6,88 (д, $J=8$ Гц, 2H), 6,14-6,43 (т, $J=60$ Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,07-4,12 (м, 1), 3,77-3,83 (м, 8H), 3,44-3,46 (м, 1H), 2,28-2,30 (м, 1H), 2,25-2,28 (м, 1H).

Стадия 9. Бензил (2R,3S,5S)-2-(((третбутилдиметилсилил)-окси)метил)-5-(диформетил)-3-((4-метоксибензил)амино)-пирролидин-1-карбоксилат (X-10)

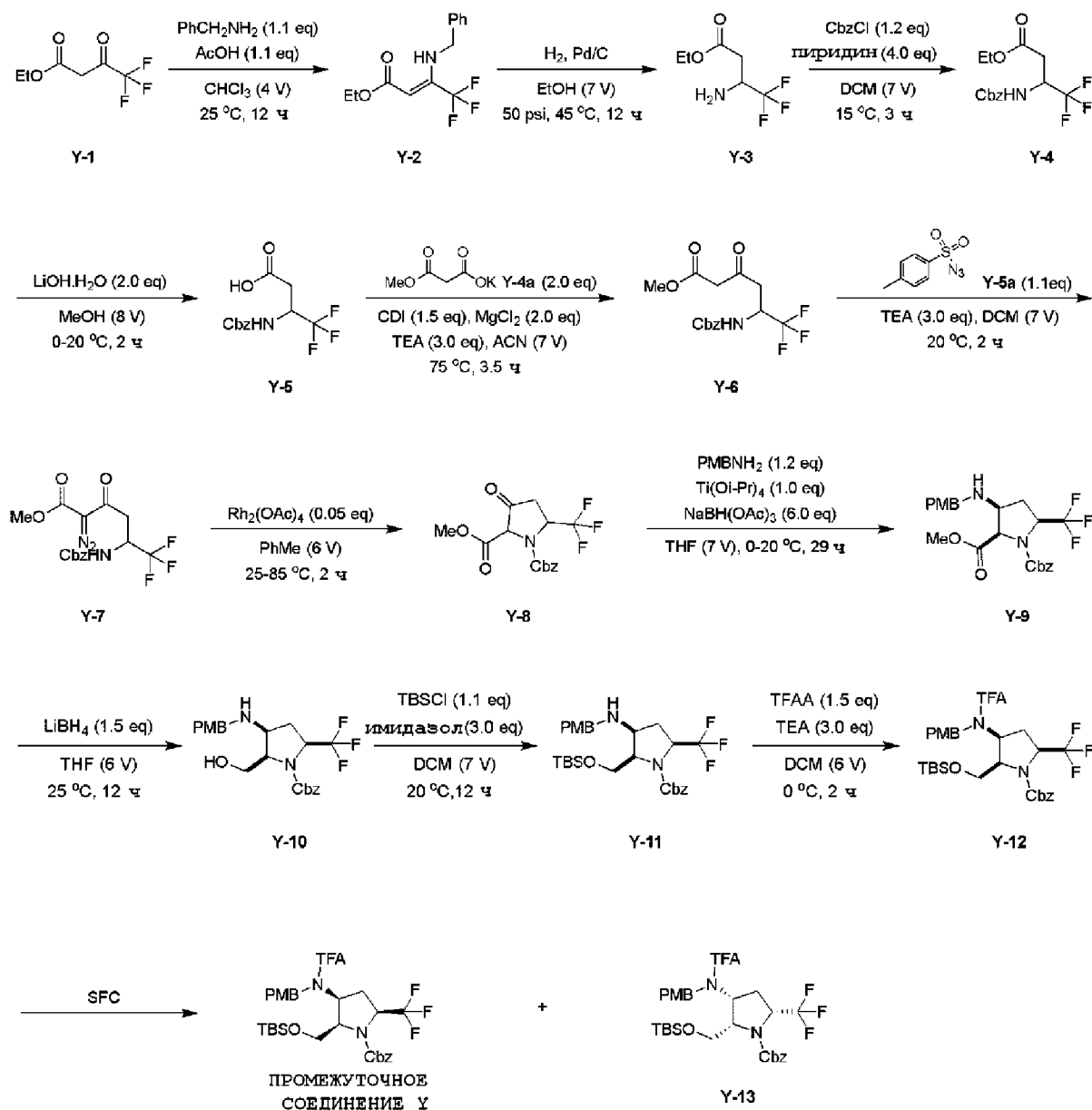
Добавляют TBSCl (13,0 г, 86,3 ммоль, 10,6 мл, 1,1 экв) в DCM (190 мл) при 20°C. К смеси добавляют соединение X-9 (33,0 г, 78,5 ммоль, 1,0 экв), имидазол (16,0 г, 235 ммоль, 3,0 экв) при 20°C. Перемешивают смесь при 20°C в течение 1 часа. Концентрируют смесь под вакуумом с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=30/1-5/1) с получением названного соединения. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,34-7,37 (м, 5H), 7,23-7,25 (д, J=8 Гц, 2H), 6,85-6,87 (д, J=8 Гц, 2H), 6,12-6,45 (м, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,02-4,05 (м, 2H), 3,73-3,87 (м, 7H), 3,37-3,73 (м, 2H), 2,05-2,23 (м, 2H), 0,90 (с, 9H), 0,01-0,11 (м, 6H).

Стадия 10. (+/-) Бензил (2R,3S,5S)-2-(((третбутилдиметил-силил)окси)метил)-5-(дифторметил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метокси-бензил)ацетамидо)пирролидин-1-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ X)

Добавляют соединение X-10 (26,0 г, 48,6 ммоль, 1,0 экв) в DCM (160 мл). К смеси добавляют ТЕА (14,7 г, 146 ммоль, 20,3 мл, 3,0 экв). Охлаждают смесь до 0°C. К смеси добавляют TFAA (15,3 г, 72,9 ммоль, 10,1 мл, 1,5 экв) и поддерживают температуру при 0°C в течение 0,5 часа. К смеси добавляют NaHCO₃ (150 мл) для доведения величины pH до 8, экстрагируют смесь с помощью DCM (100 мл x 2), объединяют органические слои и промывают солевым раствором (100 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют под вакуумом с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат от 30:1 до 0:1) с получением названного соединения. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,33-7,39 (м, 5H), 7,03-7,05 (д, J=8 Гц 2H), 6,89-6,91(д, J=8 Гц, 2H), 6,22-6,50 (т, J=64 Гц, 1H), 5,05-5,23 (м, 2H), 4,81-4,96 (м, 2H), 4,45-4,55 (м, 2H), 3,89-4,12 (м, 5H), 3,50-3,53 (м, 1H), 2,47-2,53 (м, 1H), 1,61-1,69 (м, 1H), 0,89 (с, 9H), 0,005-0,084 (м, 6H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ Y

Бензил (2R,3S,5S)-2-(((третбутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)-5-(трифторметил)-пирролидин-1-карбоксилат



Стадия 1. Этил (Z)-3-(бензиламино)-4,4,4-трифторбут-2-еноат (Y-2)

Добавляют соединение Y-1 (500 г, 2,72 моль, 1,00 экв), PhCH₂NH₂ (325 г, 3,03 моль, 1,10 экв) и CH₃COOH (185 г, 3,08 моль, 1,10 экв) в EtOH (2,00 л) при 25°C. Перемешивают смесь при 25°C в течение 12 часов. Концентрируют смесь при 45°C с получением неочищенного продукта. Растворяют смесь в этилацетате (1,00 л), промывают насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (1,00 л) и соевым раствором (0,50 л). Сушат смесь над Na₂SO₄ и концентрируют с получением названного соединения. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃). δ 8,46 (уш.с, 1H), 7,29-7,39 (м, 5H), 5,18 (с, 1H), 4,49 (д, J=6,4 Гц, 2H), 4,15 (кварт, J=7,2 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 2. Этил 3-амино-4,4,4-трифторбутаноат (Y-3)

Добавляют соединение Y-2 (90,0 г, 0,39 моль, 1,00 экв) в EtOH (0,60 л) при 15°C. Добавляют Pd/C (16,0 г, 0,39 моль, 10% purity, 1,00 экв) в атмосфере Ar. суспензию дегазируют и 12 раз продувают H₂. Смесь перемешивают в атмосфере H₂ (0,345 МПа) при

50°C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением названного соединения. ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3). δ : 4,20 (кварт, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,73-3,77 (м, 1H), 2,71-2,75 (м, 1H), 2,42-2,49 (м, 1H), 1,29 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Стадия 3. Этил 3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4,4-трифторбутаноат (Y-4)

Добавляют соединение Y-3 (360 г, 1,94 моль, 1,00 экв), CbzCl (398, 2,33 моль, 1,20 экв) и пиридин (615 г, 7,78 моль, 4,00 экв) в DCM (2,40 л) при 15°C. Перемешивают реакционную смесь при 15°C в течение 3 часов. Водную фазу подкисляют 1М раствором HCl до $\text{pH}=2$ при 0°C. Смесь перемешивают в течение 30 минут, затем гасят раствором NaHCO_3 (1,00 л). Экстрагируют с помощью DCM (1,00 л), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют. Неочищенный продукт растирают с петролевым эфиром (0,60 л) при 20°C в течение 30 минут. Фильтруют и сушат с получением названного соединения. ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,32-7,41 (м, 5H), 5,55 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,17 (кварт, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,75-2,80 (м, 1H), 2,60-2,66 (м, 1H) 1,25 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Стадия 4. 3-(((Бензилокси)карбонил)амино)-4,4,4-трифтор-бутановая кислота (Y-5)

Добавляют соединение Y-4 (350 г, 1,10 моль, 1,00 экв) в MeOH (2,80 л) при 20°C. Охлаждают смесь до 0°C. К смеси добавляют $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 М, 1,10 л, 2,00 экв) при 0°C. Подогревают смесь до 20°C. Перемешивают смесь при 20°C в течение 2 часов. Концентрируют при 45°C с получением неочищенного продукта. Выливают неочищенный продукт в H_2O (3,00 л) и экстрагируют с помощью EtOAc (2,00 л). Подкисляют водную фазу 1М раствором HCl до $\text{pH}=5$ при 0°C и экстрагируют с помощью EtOAc (1,00 л x 2). Сушат над Na_2SO_4 и концентрируют с получением названного соединения. ^1H ЯМР: (400 МГц, MeOH). δ : 7,29-7,34 (м, 5H), 5,08-5,14 (м, 2H), 4,7-4,74 (м, 1H), 2,75-2,80 (м, 1H), 2,57-2,64 (м, 1H).

Стадия 5. Метил 5-(((бензилокси)карбонил)амино)-6,6,6-трифтор-3-оксогексаноат (Y-6)

Добавляют соединение Y-5 (320 г, 1,10 моль, 1,00 экв) и CDI (196 г, 1,21 моль, 1,10 экв) в ACN (2,10 л) при 25°C. Перемешивают при 25°C в течение 1 часа. К смеси добавляют соединение Y-4а (343 г, 2,20 моль, 2,00 экв), TEA (334 г, 3,30 моль, 3,00 экв) и MgCl_2 (261 г, 2,75 моль, 2,50 экв) при 25°C. Перемешивают при 75°C в течение 2,5 часов. Выливают неочищенный продукт в H_2O (1,00 л). Подкисляют водную фазу 1М раствором HCl до $\text{pH}=5$ при 0°C и экстрагируют с помощью EtOAc (1,00 л x 2). Сушат над Na_2SO_4 и концентрируют с получением названного соединения. ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,32-7,39 (м, 5H), 5,45 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,09-5,17 (м, 2H), 4,81-4,84 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,45 - 3,50 (м, 2H), 2,94-3,04 (м, 2H).

Стадия 6. Метил 5-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-диазо-6,6,6-трифтор-3-оксогексаноат (Y-7)

Добавляют соединение Y-6 (320 г, 0,94 моль, 1,00 экв), соединение Y-5а (266 г, 1,01 моль, 75% чистота, 1,10 экв), TEA (279 г, 2,76 моль, 3,00 экв) в DCM (4,00 л) при 15°C.

Перемешивают смесь при 20°C в течение 2 часов. К смеси добавляют воду (1,00 л) при 25°C. Экстрагируют с помощью DCM (1,00 л). Промывают органический слой солевым раствором (1,00 л). Сушат над Na₂SO₄ и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирают с MTBE (1,00 л) при 20°C в течение 30 минут. Фильтруют и сушат с получением названного соединения. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,32-7,38 (м, 5H), 5,37 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,88 (уш.с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,28-3,34 (м, 1H), 3,16-3,21 (м, 1H).

Стадия 7. 1-Бензил 2-метил 3-оксо-5-(трифторметил)-пирролидин-1,2-дикарбоксилат (Y-8)

Добавляют соединение Y-7 (237 г, 0,63 моль, 1,00 экв) в толуол (1,40 л) при 25°C. К смеси добавляют Rh₂(OAc)₄ (14,0 г, 0,03 моль, 0,05 экв) при 25°C. Нагревают смесь до 85°C. Перемешивают смесь при 85°C в течение 2 часов. Охлаждают смесь до температуры окружающей среды. Фильтруют смесь для удаления катализатора. Концентрируют смесь с получением названного соединения.

Стадия 8. 1-Бензил 2-метил (2R,3S,5S)-3-((4-метоксибензил)-амино)-5-(трифторметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (Y-9)

Добавляют соединение Y-8 (190 г, 0,55 моль, 1,00 экв) в THF (1,30 л) при 20°C. Охлаждают смесь до 0°C. Добавляют PMBNH₂ (91,0 г, 0,66 моль, 1,20 экв) при 0°C. Добавляют по каплям Ti(Oi-Pr)₄ (156 г, 0,55 моль, 1,00 экв) при 0°C. Подогревают смесь до 20°C и перемешивают в течение 5 часов. Охлаждают смесь до 0°C. К смеси добавляют NaBH(OAc)₃ (349 г, 1,65 моль, 3,00 экв) при 0°C. Подогревают смесь до 20°C и перемешивают в течение 12 часов. Охлаждают смесь до 0°C. К смеси добавляют NaBH(OAc)₃ (349 г, 1,65 моль, 3,00 экв) при 0°C. Разбавляют смесь с помощью EtOAc (1,00 л). Гасят смесь раствором NaHCO₃ (1,00 л). Отделяют жидкость и экстрагируют органическое вещество с помощью EtOAc (1,00 л). Сушат над Na₂SO₄. Концентрируют с получением неочищенного продукта. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 30/1-1/1) с получением названного соединения. ¹H ЯМР: (400 МГц, MeOH) δ: 7,30-7,38 (м, 5H), 7,22 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,85 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,10-5,18 (м, 2H), 4,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,52-4,57 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,65-3,72 (м, 5H), 3,54-3,60 (м, 1H), 2,44-2,50 (м, 1H), 2,11-2,17 (м, 1H).

Стадия 9. Бензил (2R,3S,5S)-2-(гидроксиметил)-3-((4-метокси-бензил)амино)-5-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (Y-10)

Добавляют соединение Y-9 (35,5 г, 0,07 моль, 1,00 экв) в THF (0,20 л) при 15°C. Охлаждают смесь до 0°C. К смеси добавляют по каплям LiBH₄ (2 М, 52,2 мл, 1,40 экв) при 0°C в течение 1 минуты. Перемешивают смесь при 25°C в течение 12 часов. Смесь охлаждают на ледяной бане. Добавляют воду (200 мл), и смесь экстрагируют этилацетатом (2×200 мл). Промывают органическую фазу солевым раствором (200 мл). Сушат над Na₂SO₄ и концентрируют с получением неочищенного продукта. Остаток

очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 30/1-1/1) с получением названного соединения.

Стадия 10. Бензил (2R,3S,5S)-2-(((третбутилдиметилсилил)-окси)метил)-3-((4-метоксибензил)амино)-5-(трифторметил)-пирролидин-1-карбоксилат (Y-11)

Добавляют соединение Y-10 (27,0 г, 61,5 ммоль, 1,00 экв), TBSCl (10,2 г, 67,7 ммоль, 1,10 экв) и имидазол (12,6 г, 185 ммоль, 3,00 экв) в DCM (180 мл) при 15°C. Перемешивают смесь при 20°C в течение 12 часов. Разбавляют смесь с помощью DCM (200 мл). Гасят смесь раствором H₂O (150 мл). Отделяют жидкость и экстрагируют органическое вещество с помощью DCM (200 мл). Сушат над Na₂SO₄. Концентрируют с получением названного соединения. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 7,32-7,39 (м, 5H), 7,22 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,86 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,15(с, 1H), 4,20-4,36 (м, 2H), 3,90-3,94 (м, 1H), 3,76-3,81 (м, 6H), 3,30-3,35 (м, 1H), 2,42-2,45 (м, 1H), 2,01 -2,06 (м, 1H), 0,90 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).

Стадия 11. Бензил (2R,3S,5S)-2-(((третбутилдиметилсилил)-окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)-5-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (Y-12)

Добавляют соединение Y-11 (34,0 г, 61,5 ммоль, 1,00 экв) и TEA (18,7 г, 184 ммоль, 3,00 экв) в DCM (200 мл) при 15°C. Охлаждают смесь до 0°C. К смеси добавляют TFAA (19,4 г, 92,3 ммоль, 1,50 экв) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Разбавляют смесь с помощью DCM (100 мл). Гасят смесь раствором H₂O (100 мл). Отделяют жидкость и экстрагируют органическое вещество с помощью DCM (100 мл). Сушат над Na₂SO₄. Концентрируют с получением неочищенного продукта. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 30/1-1/1) с получением названного соединения. ¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ: 7,33-7,39 (м, 5H), 7,05 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,90 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,09-5,22 (м, 2H), 4,79-4,91 (м, 2H), 4,55 (уш.с, 1H), 4,41 (уш.с, 1H), 4,26 (уш.с, 1H), 3,81 (уш.с, 1H) 3,80 (с, 3H), 3,60 ((д, J=12 Гц, 1H)), 2,59 (уш.с, 1H), 1,85-2,05 (м, 1H), 0,90 (с, 9H), 0,05 (с, 6H).

Стадия 12. Бензил (2R,3S,5S)-2-(((третбутилдиметилсилил)-окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)-ацетамидо)-5-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ Y) и бензил (2S,3R,5R)-2-(((третбутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)-5-(трифторметил)-пирролидин-1-карбоксилат (Y-13)

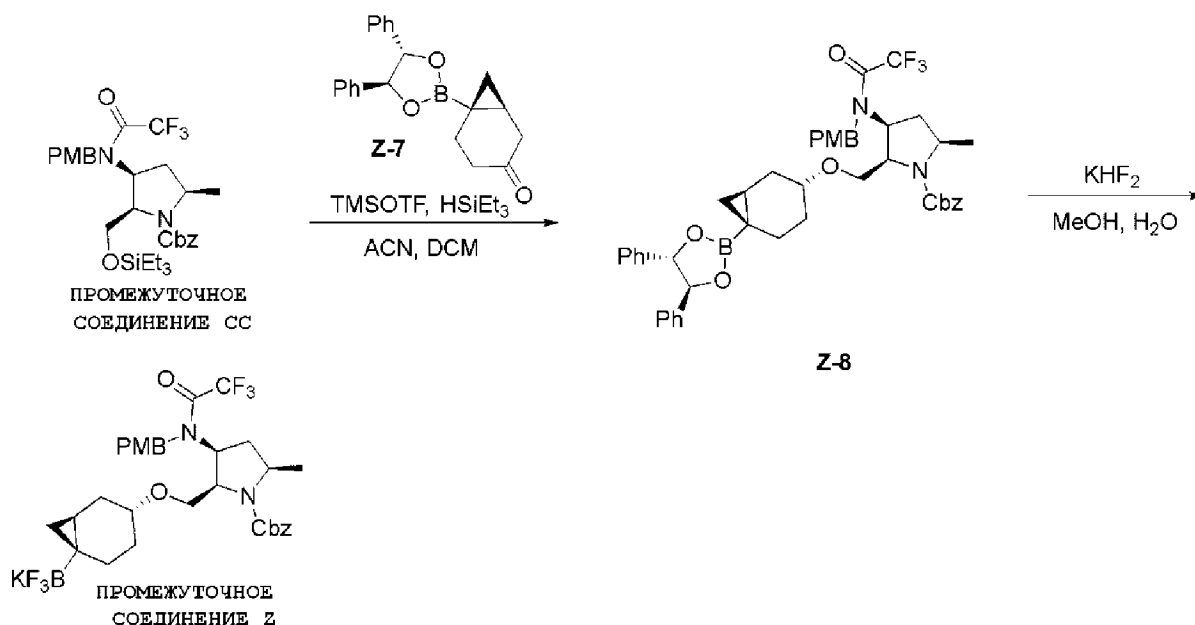
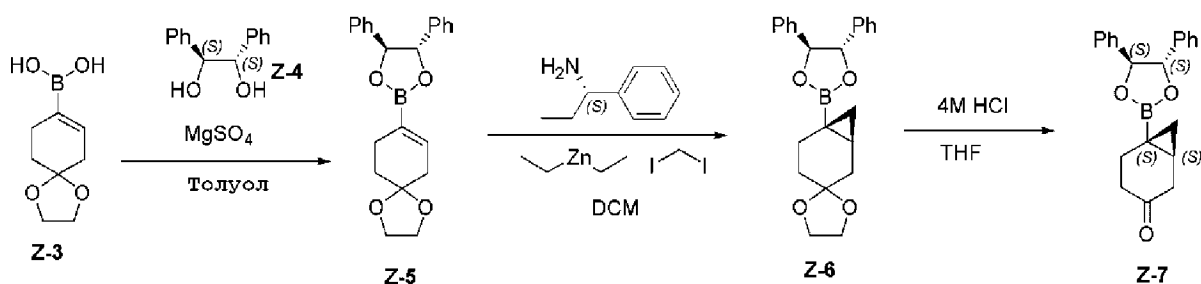
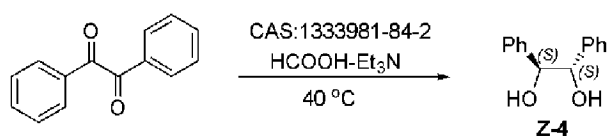
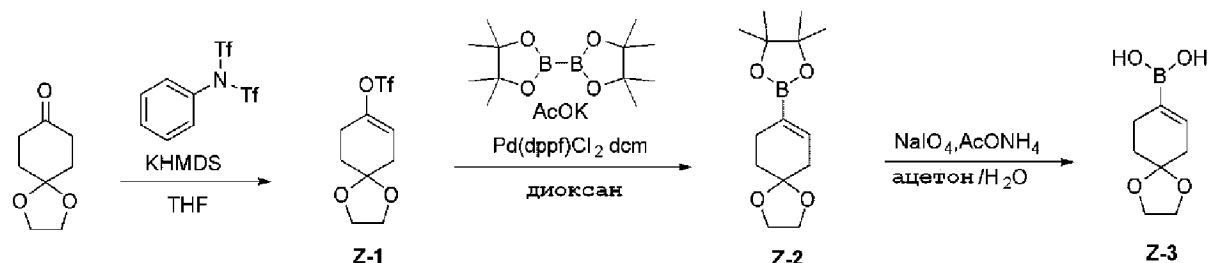
Соединение Y-12 (39,0 г, 60,1 ммоль, 1,00 экв) подвергали разделению методом SFC (колонка: REGIS (с,s) WHELK-O1 (250 мм x 50 мм,10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ЕТОН]; V%: 40%-40%, 4,4 минуты. Органические слои концентрировали при пониженном давлении.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ Y: ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,33-7,39 (м, 5H), 7,05 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,90 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,09-5,22 (м, 2H), 4,79-4,91 (м, 2H), 4,55

(уш.с, 1H), 4,41 (уш.с, 1H), 4,26 (уш.с, 1H), 3,81 (уш.с, 1H) 3,80 (с, 3H), 3,60 ((д, J=12 Гц, 1H)), 2,59 (уш.с, 1H), 1,85-2,05 (м, 1H), 0,90 (с, 9H), 0,05 (с, 6H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ Z

((1S,4R,6S)-4-(((2R,3S,5R)-1-((бензилокси)карбонил)-5-метил-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетиамид)пирролидин-2-ил)-метокси)бицикло[4,1,0]гептан-1-ил)трифторборат калия



Стадия 1. 1,4-Диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-ил трифторметан-сульфонат (Z-1)

В 4-горлую круглодонную колбу объемом 20 л, продутую азотом и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, добавляли тетрагидрофуран (5 л), 1,4-

диоксаспиро[4,5]декан-8-он (1 кг, 6,40 моль, 1,00 экв) и 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-трифторметансульфонилметансульфонамид (2,40 кг, 6,72 моль, 1,05 экв). К упомянутой выше смеси добавляли по каплям KHMDS (6,8 л, 1 моль/л, 1,05 экв) в течение 1 часа при 25°C. Полученную смесь перемешивали в течение еще 2 часов при 25°C. Реакцию прерывали путем добавления 10 л ледяной воды при 0°C и перемешивали в течение еще 30 минут. Полученную смесь экстрагировали с помощью РЕ (3×10 л). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×10 л), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением названного соединения.

Стадия 2. 2-{1,4-Диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-ил}-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (Z-2)

В 4-горлую круглодонную колбу объемом 20 л, продутую азотом и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, добавляли диоксан (12 л), 1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-ил трифторметансульфонат (Z-1) (1,6 кг, 5,55 моль, 1,00 экв), бис(пинаколато)дибор (1,83 кг, 7,22 моль, 1,3 экв), KOAc (1,63 кг, 16,6 моль, 3 экв) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (45,22 г, 55,5 ммоль, 0,01 экв). Упомянутую выше смесь нагревали до 100°C в атмосфере N₂ в течение 3 часов. Смесь охлаждали до 25°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли соевым раствором (15 л). Полученную смесь экстрагировали с помощью РЕ (2×15 л). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×10 л), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Затем выдерживали в течение ночи при 0°C и фильтровали с получением названного соединения.

Стадия 3. 1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-илбороновая кислота (Z-3)

В 4-горлую круглодонную колбу объемом 20 л, продутую азотом и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, добавляли 2-{1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-ил}-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (Z-2) (600 г, 4,51 моль, 1,00 экв), ацетон (6,00 л), NH₄OAc (521 г, 13,5 моль, 3 экв), NaIO₄ (1,45 кг, 13,5 моль, 3 экв) и H₂O (6,00 л). Упомянутую выше смесь перемешивали в течение 6 часов при 25°C. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью ЕА (2×5 л). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (3×10 л). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×10 л), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали с Et₂O:РЕ(1:1) (1×4,8 л). Осажденные твердые вещества собирали с получением названного соединения.

Стадия 4. (1S,2S)-1,2-дифенилэтан-1,2-диол (Z-4)

В 4-горлую круглодонную колбу объемом 5 л, продутую азотом и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, добавляли ТЕА (2,12 кг, 20,93 моль, 4,4 экв). В упомянутую выше смесь добавляли по каплям НСООН (963 г, 20,93 моль, 4,4 экв) в течение 30 минут при -20°C. Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C в атмосфере N₂.

В упомянутую выше смесь добавляли бензол (1 кг, 4,76 моль, 1,00 экв) и RuCl(п-цимол)[(R, R)-Ts-DENEB (3,1 г, 4,769 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали в течение еще 15 часов при 40°C в атмосфере N₂. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли H₂O (10 л) и перемешивали в течение 1 часа. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали H₂O (1×3 л). Полученный влажный осадок на фильтре сушили на воздухе. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из EtOH (3 л) с получением названного соединения.

Стадия 5. (4S,5S)-2-{1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-ил}-4,5-дифенил-1,3,2-диоксаборолан (Z-5)

В 4-горлую круглодонную колбу объемом 20 л, продутую азотом и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, добавляли 1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-илбороновую кислоту (Z-3) (500 г, 2,72 моль, 1,00 экв), (1S,2S)-1,2-дифенилэтан-1,2-диол (Z-4) (640 г, 2,99 моль, 1,1 экв), MgSO₄ (1,64 г, 13,6 моль, 5 экв) и толуол (15 л). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 25°C в атмосфере N₂. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью EA (1 л). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт суспендировали в PE (1,5 л). Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией с получением названного соединения.

Стадия 6. (4S,5S)-4,5-дифенил-2-[(1S,6S)-спиро[бицикло-[4,1,0]гептан-3,2'-[1,3]диоксолан]-6-ил]-1,3,2-диоксаборолан (Z-6)

В 4-горлую круглодонную колбу объемом 20 л, продутую азотом и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, добавляли (4S,5S)-2-{1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-ил}-4,5-дифенил-1,3,2-диоксаборолан (Z-5) (800 г, 2,21 моль, 1,00 экв), (1S)-1-фенилпропан-1-амин (597,23 г, 4,42 моль, 2 экв), DCM (8 л). В упомянутую выше смесь добавляли по каплям диэтилцинк (8,83 л, 8,83 моль, 4 экв) в течение 2 часов при -40°C. Полученную смесь перемешивали в течение еще 30 минут при -40°C. В упомянутую выше смесь добавляли по каплям диодметан (3,55 кг, 13,3 моль, 6 экв) в течение 30 минут при -20°C. Полученную смесь перемешивали в течение еще 6 часов при -20°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 10°C в атмосфере N₂. Полученную смесь разбавляли с помощью DCM (8 л). Реакцию прерывали путем добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl (20 л). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (8 л). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (8 л). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×15 л), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE:EA (отношение от 10:1 до 4:1)) с получением 600 г неочищенного продукта. Неочищенный продукт три раза перекристаллизовывали из н-гексана (3 л) с получением названного соединения.

Стадия 7. (1S,6S)-6-[(4S,5S)-4,5-дифенил-1,3,2-диокса-боролан-2-ил]бицикло[4,1,0]гептан-3-он (Z-7)

В 4-горлую круглодонную колбу объемом 3 л, продутую азотом и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, добавляли (4S,5S)-4,5-дифенил-2-[(1S,6S)-спиро[бицикло[4,1,0]гептан-3,2'-[1,3]-диоксолан]-6-ил]-1,3,2-диоксаборолан (Z-6) (280 г, 744 ммоль, 1,00 экв), тетрагидрофуран (1,4 л). В упомянутую выше смесь добавляли по каплям водный раствор хлористоводородной кислоты (372 мл, 4 моль/л, 2 экв) в течение 20 минут при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение еще 2 часов при 25°C. Полученную смесь экстрагировали с помощью Et₂O (2×1,5 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (3×1,5 л), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное масло выдерживали в течение ночи при 25°C с получением названного соединения. ¹H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-d, ppm) δ 7,46-7,35 (м, 6H), 7,33-7,29 (м, 4H), 5,18 (с, 2H), 2,82 (дд, J=17,9, 5,6 Гц, 1H), 2,65-2,49 (м, 2H), 2,38 (дт, J=18,0, 6,0 Гц, 1H), 2,20 (ддд, J=18,1, 9,3, 6,0 Гц, 1H), 2,02 (дт, J=14,3, 6,1 Гц, 1H), 1,66-1,56 (м, 1H), 1,24 (дд, J=8,2, 4,7 Гц, 1H), 0,80 (т, J=4,9 Гц, 1H).

Стадия 8. Бензил (2R,3S,5R)-2-([(1S,6S)-6-[(4S,5S)-4,5-дифенил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил]бицикло[4,1,0]гептан-3-ил]-окси)метил)-5-метил-3-{2,2,2-трифтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-ацетамидо}пирролидин-1-карбоксилат (Z-8)

К перемешиваемому раствору бензил (2R,3S,5R)-5-метил-2-([(триэтилсилил)окси]метил)-3-{2,2,2-трифтор-N-[(4-метоксифенил)метил]ацетамидо}пирролидин-1-карбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ СС) (111 г, 187 ммоль, 1 экв) и (1S,6S)-6-[(4S,5S)-4,5-дифенил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил]бицикло[4,1,0]гептан-3-она (Z-7) (74,4 г, 224 ммоль, 1,2 экв) в ACN (750 мл) и DCM (250 мл) добавляли по каплям триэтилсилан (26 г, 224 ммоль, 1,2 экв) в DCM (300 мл) и TMSOTf (20,7 г, 93,3 ммоль, 0,5 экв) в 300 мл (ACN:DCM=3:1) при -30°C в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при -30°C в атмосфере N₂. Реакцию прерывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ при -30°C. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (2×1 л). Объединенные органические слои промывали раствором NaCl (2×500 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE:EA 10:1) с получением названного соединения.

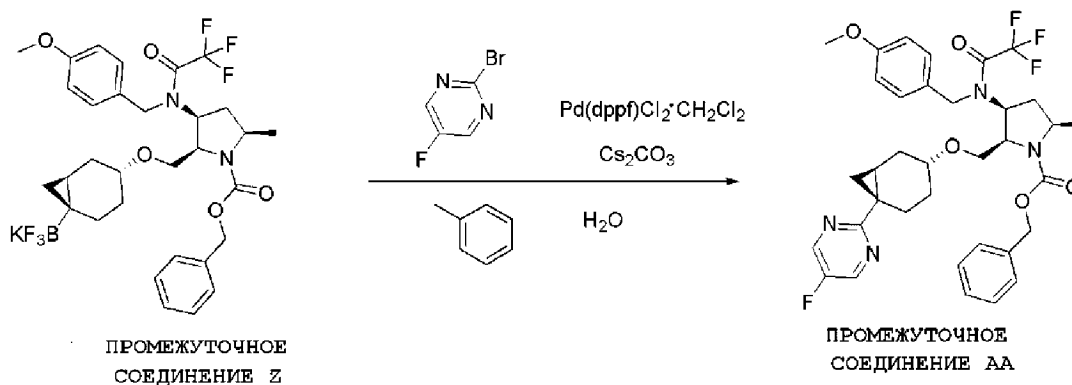
Стадия 9. ((1S,4R,6S)-4-(((2R,3S,5R)-1-((бензилокси)-карбонил)-5-метил-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)-ацетамидо)пирролидин-2-ил)метокси)бицикло[4,1,0]гептан-1-ил)трифторборат калия (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ Z)

В колбу объемом 500 мл добавляли бензил (2R,3S,5R)-2-([(1S,6S)-6-[(4S,5S)-4,5-дифенил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил]-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил]окси)метил)-5-метил-3-{2,2,2-трифтор-N-[(4-метоксифенил)метил]ацетамидо}пирролидин-1-карбоксилат (Z-8) (12 г, 15,1 ммоль, 1 экв) в MeOH (240 мл) и KHF₂ (4,71 г, 60,2 ммоль, 4 экв) в H₂O (24 мл)

при 20°C. Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при 20°C в атмосфере N₂. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученную смесь разбавляли в ацетоне (200 мл). Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали ацетоном (2×100 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали путем суспендирования с МТВЕ (200 мл) с получением названного соединения. LCMS: (ES, m/z): M+1:619. ¹H ЯМР: (300 МГц, хлороформ-d, ppm): δ 7,26 (с, 1H), 6,95 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,81 (д, J=8,5 Гц, 2H), 5,06 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,62 (с, 2H), 3,21 (с, 1H), 3,12 (с, 2H), 2,28 (с, 1H), 1,80 (с, 5H), 1,32 (с, 4H), 1,19 (с, 3H), 0,72 (с, 1H), 0,46 (с, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АА

Бензил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3R,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)пирролидин-1-карбоксилат

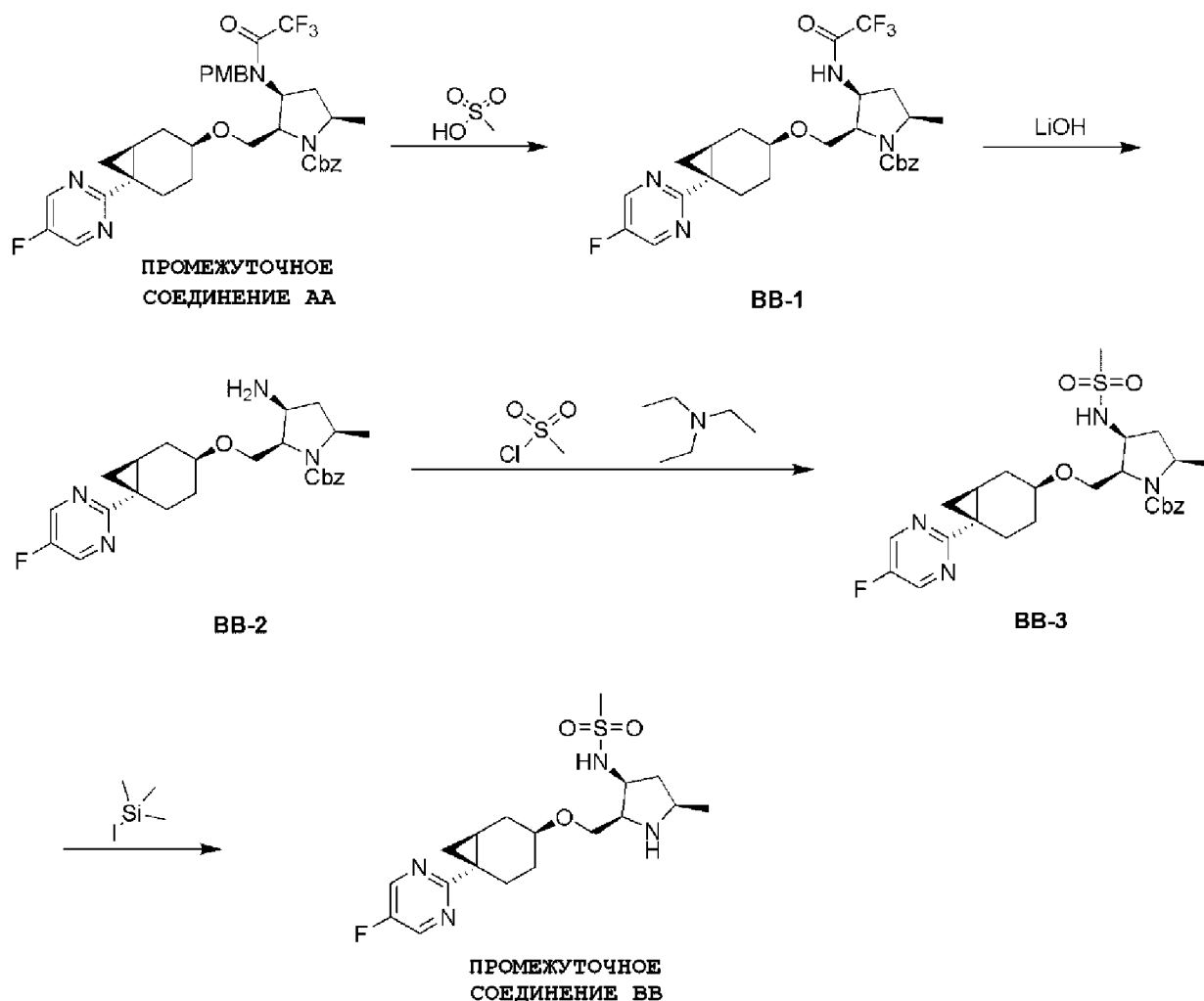


Раствор бензил (2R,3S,5R)-5-метил-3-{2,2,2-трифтор-N-[(4-метоксифенил)метил]ацетамидо}-2-({[(1S,3R,6S)-6-(трифтор-лямбда-4-боранил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил]окси}метил)пирролидин-1-карбоксилата калия (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ Z) (60 г, 88,2 ммоль, 1 экв) и 2-бром-5-фторпиримидина (31,2 г, 176 ммоль, 2 экв) и Cs₂CO₃ (86,2 г, 264 ммоль, 3 экв) и Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (14,4 г, 17,6 ммоль, 0,2 экв) в толуоле (1,2 л) и H₂O (240 мл) перемешивали в течение 16 часов at 88°C в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до 20°C. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали ЕА. Полученную смесь экстрагировали ЕА (1×1 л). Объединенные органические слои промывали раствором NaCl (1×500 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, (РЕ:ЕА 10:1) с получением рацемического продукта. Рацемический продукт очищали методом SFC (колонка: OptiChiral-C9-10, 5 * 25 см, 10 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH; расход: 200 мл/мин; градиент: изократический 40% В; температура колонки (°C): 35; противодавление (МПа): 10; длина волны: 270 нм; RT1 (мин): 4,53; RT2 (мин): 5,37; стандартный образец растворителя: MeOH; объем вводимой пробы: 10 мл; число циклов: 25) с получением названного соединения. LCMS: (ES, m/z): M+1:671. ¹H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-d, ppm) δ 8,46 (с,

2H), 7,34 (д, J=5,7 Гц, 4H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,03 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,89 (д, J=8,5 Гц, 2H), 5,17 (д, J=14,6 Гц, 2H), 5,05 (д, J=12,6 Гц, 0H), 4,90 (д, J=17,8 Гц, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,78 (с, 0H), 4,49 (д, J=13,2 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,79 (с, 1H), 3,68 (с, 2H), 3,58 (д, J=10,7 Гц, 0H), 3,28 (д, J=11,2 Гц, 2H), 2,66 (с, 1H), 2,51 (с, 1H), 2,30 (д, J=14,0 Гц, 1H), 1,94 (д, J=10,8 Гц, 1H), 1,56 (д, J=10,7 Гц, 1H), 1,48 (дд, J=9,5, 4,0 Гц, 1H), 1,29 (с, 2H), 1,26-1,16 (м, 1H), 0,97 (т, J=5,2 Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ ВВ

N-((2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-3-ил)-метансульфонамид



Стадия 1. Бензил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(2,2,2-трифторацетида)пирролидин-1-карбоксилат (ВВ-1)

В круглодонную колбу с магнитной мешалкой объемом 100 мл добавляли бензил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетида)пирролидин-1-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ АА) (1 г, 1,491 ммоль), CH₂Cl₂ (14,91 мл) и метансульфовую кислоту (1,002 мл, 15,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Реакцию прерывали раствором NaHCO₃ (15 мл),

экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×20 мл), промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением названного соединения. MS: 551,4 (M+H).

Стадия 2. Бензил (2R,3S,5R)-3-амино-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (BB-2)

В круглодонную колбу с магнитной мешалкой объемом 200 мл добавляли BB-1 (821 мг, 1,491 ммоль), гидроксид лития (0,238 мл, 14,91 ммоль), THF (1,565 мл), метанол (12,74 мл) и воду (8,05 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Большую часть растворителя удаляли под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0% - 10% MeOH/DCM (с 1% NH_4OH)) с получением названного соединения. MS: 455,4 (M+H).

Стадия 3. Бензил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат (BB-3)

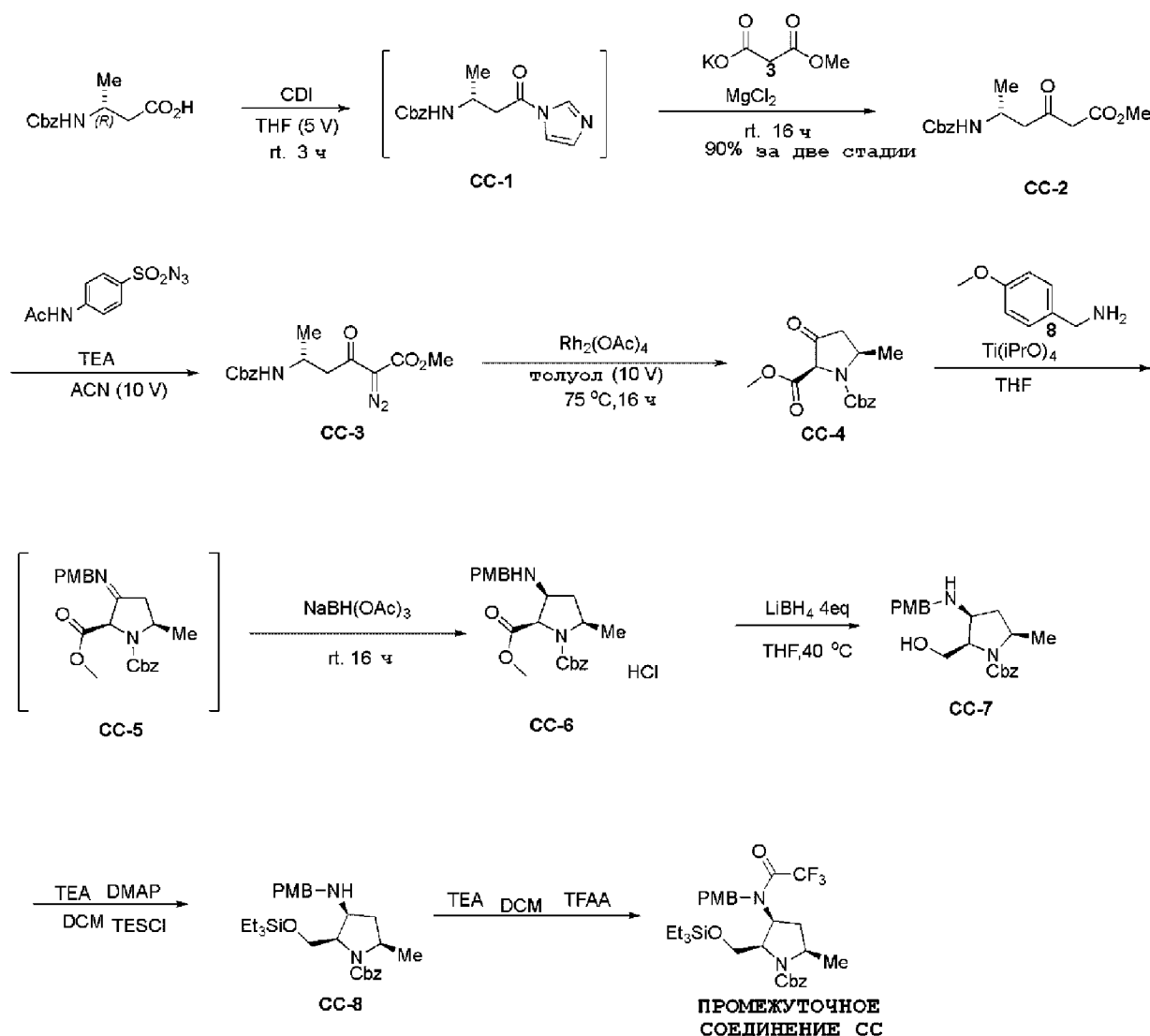
В колбу с магнитной мешалкой добавляли BB-2 (660 мг, 1,452 ммоль) и CH_2Cl_2 (4400 мкл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (805 мкл, 5,81 ммоль) и метансульфонил-хлорид (292 мкл, 2,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут. Растворитель удаляли под вакуумом, и смесь непосредственно очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% - 50% 3:1 EtOAc:EtOH/гексаны) с получением названного соединения. MS: 533,4 (M+H).

Стадия 4. N-((2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-3-ил)метансульфонамид (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ ВВ)

В колбу с магнитной мешалкой добавляли BB-3 (765 мг, 1,436 ммоль) в ацетонитриле (2873 мкл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям йодтриметилсилан (307 мкл, 2,154 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Остаток непосредственно очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0% - 15% MeOH/DCM (с 1% NH_4OH)) с получением названного соединения. MS: 399,3 (M+H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ СС

Бензил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((триэтилсилил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)пирролидин-1-карбоксилат



Стадия 1. Бензил (R)-(4-(1H-имидазол-1-ил)-4-оксобутан-2-ил)карбамат (CC-1)

В 4-горлую круглодонную колбу объемом 5 л загружали CDI (107,64 г, 663,83 ммоль, 1,05 экв), THF (750,00 мл). Добавляли порциями (3R)-3-[[[(бензилокси)карбонил]амино]бутановую кислоту (150,00 г, 632,23 ммоль, 1,00 экв) при 0-5 °C в течение 30 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. Метил (5R)-5-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-3-оксгексаноат (CC-2)

В 4-горлую круглодонную колбу объемом 3 л загружали 1-метил 3-калий пропандиоат (147 г, 941,23 ммоль, 1,50 экв), THF (750 мл). Затем добавляли порциями MgCl₂ (45 г, 470,61 ммоль, 0,75 экв) при 25 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при 40 °C. К нему добавляли раствор со стадии 1 при 25 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 25 °C. Реакцию затем прерывали путем добавления 1 л смеси вода/лед. Величину pH раствора довели до 4 раствором HCl (2 моль/л). Полученный раствор экстрагировали с помощью 2×2 л этилацетата, и органический слой объединяли. Полученную смесь промывали с помощью 1×1 л H₂O и

1×1 л солевого раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением названного соединения.

Стадия 3. Метил (5R)-5-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-2-диазо-3-оксогексаноат (CC-3)

В 4-горлую круглодонную колбу объемом 5 л загружали метил (5R)-5-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-3-оксогексаноат (CC-2) (167,00 г, 569,34 ммоль, 1,00 экв), ACN (1,70 л) и 4-ацетамидобензолсульфонила азид (136,78 г, 569,34 ммоль, 1,00 экв) при 0°C. Добавляли по каплям TEA (11,52 г, 113,84 ммоль, 0,20 экв) при 0°C. Колбу обертывали алюминиевой фольгой, и полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре на бане вода/лед. Твердые вещества отфильтровывали. Реакцию прерывали 2 л воды. Фильтрат экстрагировали с помощью EA (2×2,7 л), и органические слои объединяли. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением названного соединения.

Стадия 4. 1-Бензил 2-метил (2R,5R)-5-метил-3-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилат (CC-4)

В круглодонную колбу объемом 5 л загружали метил (5R)-5-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-2-диазо-3-оксогексаноат (CC-3) (140 г, 438,40 ммоль, 1,00 экв), толуол (1,40 л), 1,1,1-трис(ацетилокси)диродий-1-ил ацетат (19,4 г, 43,84 ммоль, 0,1 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 75°C. Остаток очищали в колонке с силикагелем (PE:THF=1:1) с получением названного соединения.

Стадия 5. 1-Бензил 2-метил (2R,5R)-3-((4-метоксибензил)имино)-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат (CC-5)

В 4-горлую круглодонную колбу объемом 5 л загружали 1-бензил 2-метил 5-метил-3-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилат (CC-4) (95,00 г, 326,12 ммоль, 1,00 экв), THF (1,80 л), 4-метокси-бензолметанамина (44,74 г, 326,12 ммоль, 1,00 экв) и тетраизопропокси(метил)титан (97,59 г, 326,12 ммоль, 1,00 экв). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 6. Бензил 2-метил (2R,3S,5R)-3-[[[(4-метоксифенил)-метил]амино]-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата гидрохлорид (CC-6)

К смеси со стадии 5 добавляли бис(ацетилокси)(содио)-лямбда-4-боранилацетат (483 г, 2,28 моль, 7,00 экв), один раз каждые полчаса, суммарно добавляли 7 раз. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 30°C. Реакцию затем прерывали путем добавления 5 л смеси вода/лед и перемешивали в течение 1 часа. Полученный раствор экстрагировали 1×1,8 л этилацетата. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Растворяли продукт в 4 л МТВЕ и добавляли HCl (4 N в диоксане, 45 мл). После перемешивания в течение 5 часов, собирали белое твердое вещество фильтрованием с отсасыванием с получением названного соединения.

Стадия 7. Бензил (2R,3S,5R)-2-(гидроксиметил)-3-[[[(4-метоксифенил)метил]амино]-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (CC-7)

В круглодонную колбу объемом 2 л добавляли бензил 2-метил (2R,3S,5R)-3-[[4-метоксифенил)метил]амино]-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата гидрохлорид (СС-6) (72 г, 0,16 моль, 1,00 экв) и ЕА (1 л), затем добавляли 40 мл HCl в диоксане(4 N). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали. В результате получали 60 г 1-бензил 2-метил (2R,3S,5R)-3-[[4-метоксифенил)метил]амино]-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата. Затем в 4-горлую круглодонную колбу объемом 2 л загружали 1-бензил 2-метил (2R,3S,5R)-3-[[4-метоксифенил)метил]амино]-5-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат (60,00 г, 145,45 ммоль, 1,00 экв), THF (1200 мл). Затем добавляли порциями литио-лябда-5-боран (12,67 г, 581,83 ммоль, 4,00 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 40°C. Реакцию затем прерывали путем добавления 3 л смеси вода/лед. Полученный раствор экстрагировали ЕА (2×1,2л), органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали в колонке с силикагелем (РЕ:ЕА=3:1) с получением названного соединения.

Стадия 8. Бензил (2R,3S,5R)-3-[[4-метоксифенил)метил]-амино]-5-метил-2-[[4-метоксифенил)метил]амино]-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (СС-8)

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 1 л, продутую азотом и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, загружали бензил (2R,3S,5R)-2-(гидроксиметил)-3-[[4-метоксифенил)метил]амино]-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (СС-7) (40,00 г, 104,03 ммоль, 1,00 экв), триэтаноламин (18,63 г, 124,87 ммоль, 1,20 экв.), DCM (300 мл), 4-диметиламинопиридин (2,54 г, 20,79 ммоль, 0,20 экв.). К смеси добавляли по каплям хлортриэтилсилан (18,82 г, 124,86 ммоль, 1,20 экв) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакцию затем прерывали путем добавления 1 л смеси вода/лед. Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (2×200 мл), органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали в колонке с силикагелем (РЕ:THF=5:1-3:1) с получением названного соединения.

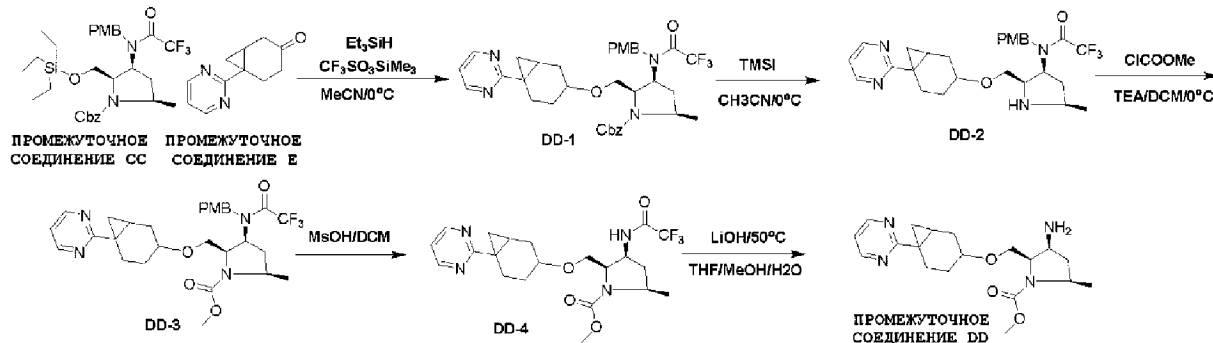
Стадия 9. Бензил (2R,3S,5R)-5-метил-2-[[4-метоксифенил)метил]-3-[2,2,2-трифтор-N-[(4-метоксифенил)метил]ацет-амидо]пирролидин-1-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ СС)

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 1 л загружали бензил (2R,3S,5R)-3-[[4-метоксифенил)метил]амино]-5-метил-2-[[4-метоксифенил)метил]амино]-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (СС-8) (42,0 г, 84,20 ммоль, 1,0 экв), триэтаноламин (18,9 г, 88,40 ммоль, 1,05 экв) и метиленхлорид (400 мл). Затем добавляли трифторуксусную кислоту (10,08 г, 88,4 ммоль, 1,05 экв) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Полученную смесь промывали 1×200 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃. Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (2×400 мл), органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали в колонке с силикагелем (РЕ:ЕА=10:1) с получением названного соединения. LC-MS: (ES, m/z): 595 [M+H]⁺. ¹H ЯМР: (300 МГц, CDCl₃, ppm) δ 7,36 (с, 5H), 7,03 (д, J=8,6

Гц, 2H), 6,91 (д, J=8,7 Гц, 2H), 5,28-4,99 (м, 2H), 4,98-4,80 (м, 2H), 4,63-4,38 (м, 2H), 4,08-3,63 (м, 5H), 3,56-3,43 (м, 1H), 2,06-1,91 (м, 1H), 1,77-1,63 (м, 1H), 1,37-1,22 (м, 3H), 0,98 (т, J=7,5 Гц, 10H), 0,64 (т, J=8,2 Гц, 7H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ DD

Метил (2R,3S,5R)-3-амино-5-метил-2-(((6-(пиридин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат



Стадия 1. Бензил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((6-(пиридин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)пирролидин-1-карбоксилат (DD-1)

К раствору бензил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((триэтилсилил)-окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)-пирролидин-1-карбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ СС) (100 мг, 0,168 ммоль) в ацетонитриле (2,5 мл) при 0°C добавляли 6-(пиридин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ E) (41,1 мг, 0,219 ммоль), затем триэтилсилан (0,081 мл, 0,504 ммоль) в атмосфере N_2 . После перемешивания в течение 5 минут при 0°C, добавляли триметилсилилтрифторметансульфонат (0,183 мл, 1,009 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 10 минут, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 на ледяной бане. Реакционную смесь экстрагировали 2 порциями по 10 мл EtOAc . Объединенную органическую фазу собирали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на C18 (5-95% MeCN/вода с 0,05% модификатора TFA) с получением названного соединения. MS: 653,5 (M+1).

Стадия 2. 2,2,2-Трифтор-N-(4-метоксибензил)-N-((2R,3S,5R)-5-метил-2-(((6-(пиридин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)пирролидин-3-ил)ацетамид (DD-2)

К раствору бензил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((6-(пиридин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)пирролидин-1-карбоксилата (DD-1, 320 мг, 0,490 ммоль) в MeCN (5 мл) при 0°C добавляли TMS-I (100 мкл, 0,735 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 80 минут. Реакцию прерывали с помощью MeOH. Смесь непосредственно очищали препаративной TLC на силикагеле (элюируя 5% 7N NH_3 в MeOH/DCM) с получением названного соединения. MS: 519,5 (M+1).

Стадия 3. Метил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)пирролидин-1-карбоксилат (DD-3)

К раствору 2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)-N-((2R,3S,5R)-5-метил-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)пирролидин-3-ил)ацетамида (DD-2, 205 мг, 0,395 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл) при 0°C добавляли Et_3N (0,165 мл, 1,186 ммоль), затем метилхлорформиат (0,040 мл, 0,514 ммоль) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут и затем гасили с помощью MeOH. Смесь непосредственно очищали препаративной TLC на силикагеле (элюируя с помощью 4% MeOH/DCM) с получением названного соединения. MS: 577,5 (M+1).

Стадия 4. Метил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-ацетамидо)пирролидин-1-карбоксилат (DD-4)

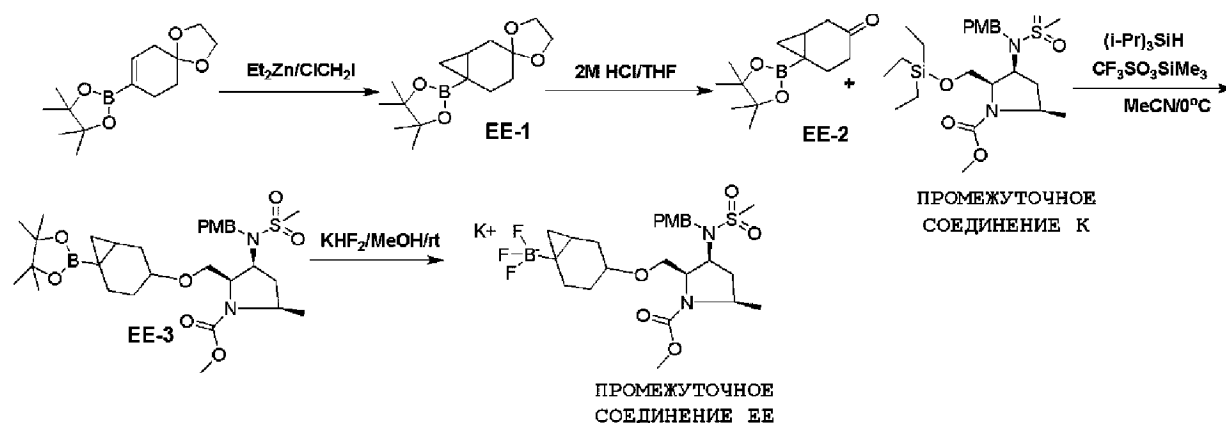
К раствору метил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)пирролидин-1-карбоксилата (DD-3, 246 мг, 0,427 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли MsOH (0,416 мл, 6,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут. Реакционную смесь распределяли между водой и DCM. Водный слой два раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 , концентрировали с получением названного соединения. MS: 457,4 (M+1).

Стадия 5. Метил (2R,3S,5R)-3-амино-5-метил-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ DD)

В перемешиваемый раствор метил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифторацетамидо)пирролидин-1-карбоксилата (DD-4, 195 мг, 0,427 ммоль) в THF (0,5 мл) и MeOH (4,0 мл) добавляли гидроксид лития (102 мг, 4,27 ммоль), затем воду (2,5 мл). Смесь нагревали при 50°C в течение 20 минут. Удаляли большую часть растворителя при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной TLC на силикагеле (элюируя с помощью 5% 7N NH_3 в MeOH/DCM) с получением названного соединения. MS: 361,3 (M+1).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ EE

Калия трифтор(4-(((2R,3S,5R)-3-(N-(4-метоксибензил)метил-сульфонамидо)-1-(метоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-ил)-метокси)бицикло[4,1,0]гептан-1-ил)борат



Стадия 1. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(спиро[бицикло[4,1,0]гептан-3,2'-[1,3]диоксолан]-6-ил)-1,3,2-диоксаборолан (EE-1)

К раствору 4,4,5,5-тетраметил-2-(1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-ил)-1,3,2-диоксаборолана (9,0 г, 33,8 ммоль) в фторбензоле (90 мл) при -5°C добавляли диэтилцинк (1,0 М в гексанах, 135 мл, 135 ммоль) на протяжении 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при -5°C в течение 15 минут. Затем добавляли раствор хлорйодметана (19,64 мл, 271 ммоль) в фторбензоле (45 мл) на протяжении 15 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при -5°C . Реакционную смесь гасили водным раствором NH_4Cl (150 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл $\times$ 3). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc /гексаны градиент) с получением названного соединения. MS: 280,2 (M).

Стадия 2. 6-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (EE-2)

К раствору 4,4,5,5-тетраметил-2-(спиро[бицикло[4,1,0]гептан-3,2'-[1,3]диоксолан]-6-ил)-1,3,2-диоксаборолана (EE-1, 3,0 г, 10,71 ммоль) в THF (48 мл) добавляли 2M HCl (21,42 мл, 42,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (120 мл) при 0°C с доведением до $\text{pH}=7$, экстрагировали с помощью DCM (30 мл $\times$ 3). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над MgSO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc в гексане) с получением названного соединения. MS: 237,2 (M+1).

Стадия 3. Метил (2R,3S,5R)-3-(N-(4-метоксибензил)метил-сульфонамидо)-5-метил-2-(((6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (EE-3)

К раствору метил (2R,3S,5R)-3-(N-(4-метоксибензил)метил-сульфонамидо)-5-метил-2-(((триэтилсилил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ К, 500 мг, 1,698 ммоль) в ацетонитриле (16,0 мл) при 0°C добавляли 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (EE-2, 453 мг, 1,918 ммоль), затем триизопропилсилан (0,965 мл, 3,40 ммоль) в атмосфере N_2 . После перемешивания в течение 5 минут при 0°C , добавляли

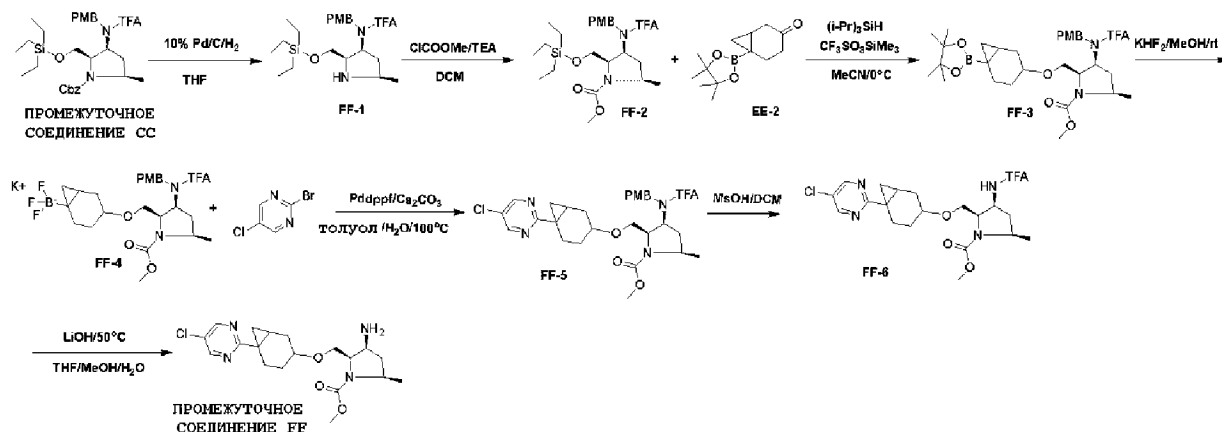
триметилсилилтрифторметансульфонат (0,307 мл, 1,698 ммоль). Реакционную смесь продолжали перемешивать при 0°C в течение 40 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ на ледяной бане. Реакционную смесь экстрагировали 2 порциями по 30 мл DCM. Объединенную органическую фазу собирали и концентрировали. Остаток очищали препаративной TLC на силикагеле (элюируя с помощью 40% EtOAc/гексаны) с получением названного соединения. MS: 607,5 (M+1).

Стадия 4. Калия трифтор(4-(((2R,3S,5R)-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-1-(метоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-ил)метокси)бицикло[4,1,0]гептан-1-ил)борат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ ЕЕ)

К раствору метил (2R,3S,5R)-3-(N-(4-метоксибензил)метил-сульфонамидо)-5-метил-2-(((6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диокса-боролан-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (ЕЕ-3, 775 мг, 1,278 ммоль) в MeOH (17 мл) при комнатной температуре добавляли гидрофторид калия (4,5 М в воде, 2,56 мл, 11,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом до белого твердого вещества. Твердое вещество ресуспендировали в МТВЕ (60 мл) и фильтровали. Осадок собирали и ресуспендировали в горячем ацетоне, фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением названного соединения. MS: 525,4 (M+1).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ FF

Метил (2R,3S,5R)-3-амино-2-(((6-(5-хлорпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат



Стадия 1. 2,2,2-Трифтор-N-(4-метоксибензил)-N-((2R,3S,5R)-5-метил-2-(((триэтилсилил)окси)метил)пирролидин-3-ил)ацетамид (FF-1)

К раствору бензил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((триэтилсилил)-окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)-пирролидин-1-карбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ СС, 5,5 г, 9,25 ммоль) в THF (70 мл) добавляли 10% палладия на угле (787 мг, 0,740 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и насыщали три раза H₂ из баллона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода, подаваемого из баллона, в течение 1,5 часов.

Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением названного соединения. MS: 462,4 (M+1).

Стадия 2. Метил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((триэтилсилил)-окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)-пирролидин-1-карбоксилат (FF-2)

К раствору 2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)-N-((2R,3S,5R)-5-метил-2-(((триэтилсилил)окси)метил)пирролидин-3-ил)ацетамида (FF-1, 2,4 г, 5,21 ммоль) в CH_2Cl_2 (45 мл) при 0°C добавляли Et_3N (2,179 мл, 15,63 ммоль), затем метилхлорформиат (0,523 мл, 6,77 ммоль) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут и затем подогревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой. Отделяли органический слой, сушили над MgSO_4 , концентрировали до бесцветного масла. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-25% EtOAc /гексан) с получением названного соединения. MS: 519,3 (M+1).

Стадия 3. Метил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)-окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)-пирролидин-1-карбоксилат (FF-3)

К раствору метил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((триэтилсилил)окси)-метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)пирролидин-1-карбоксилата (FF-2, 1,76 г, 3,39 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) при 0°C добавляли 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (EE-2, 962 мг, 4,07 ммоль), затем триизопропилсилан (1,390 мл, 6,79 ммоль) в атмосфере N_2 . После перемешивания в течение 5 минут при 0°C, добавляли триметилсилил трифторметансульфонат (0,614 мл, 3,39 ммоль). Реакционную смесь продолжали перемешивать при 0°C в течение 40 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 на ледяной бане. Реакционную смесь экстрагировали 2 порциями по 30 мл DCM. Объединенную органическую фазу собирали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-25% EtOAc /гексан) с получением названного соединения. MS: 625,4 (M+1).

Стадия 4. Калия трифтор(4-(((2R,3S,5R)-1-(метоксикарбонил)-5-метил-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)-пирролидин-2-ил)метокси)бицикло[4,1,0]гептан-1-ил)борат (FF-4)

К раствору метил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((6-(4,4,5,5-тетра-метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)пирролидин-1-карбоксилата (FF-3, 1,53 г, 2,45 ммоль) в MeOH (26 мл) при комнатной температуре добавляли гидрофторид калия (4,5 М в воде, 4,36 мл, 19,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом до белого твердого вещества. Твердое вещество ресуспендировали в МТВЕ (60 мл) и фильтровали. Осадок собирали и ресуспендировали в горячем ацетоне, фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением названного соединения. MS: 543,5 (M+1).

Стадия 5. Метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-хлорпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)пирролидин-1-карбоксилат (FF-5)

Через суспензию калия трифтор(4-(((2R,3S,5R)-1-(метокси-карбонил)-5-метил-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)-ацетамидо)-пирролидин-2-ил)метокси)бицикло[4,1,0]гептан-1-ил)-бората (FF-4, 450 мг, 0,744 ммоль), 2-бром-5-хлорпиримидина (187 мг, 0,968 ммоль), комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(ii)-дихлорида с дихлорметаном (182 мг, 223 мкмоль) и карбоната цезия (728 мг, 2,233 ммоль) в толуоле (6 мл) и воде (1,2 мл) барботировали азот в течение 5 минут. Реакционную смесь герметизировали в реакционной колбе и нагревали при 95°C в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, концентрировали. Остаток очищали препаративной TLC на силикагеле (элюируя с помощью 3% MeOH/DCM) с получением названного соединения. MS: 611,5 (M+1).

Стадия 6. Метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-хлорпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(2,2,2-трифтор-ацетамидо)пирролидин-1-карбоксилат (FF-6)

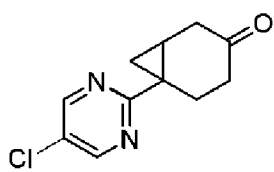
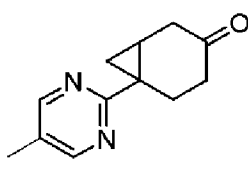
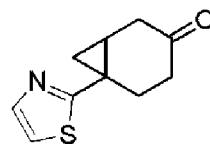
К раствору метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-хлорпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)пирролидин-1-карбоксилата (FF-5, 410 мг, 0,671 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли MsOH (1,307 мл, 20,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакционную смесь концентрировали до красного масла. Остаток очищали препаративной TLC на силикагеле (элюируя с помощью 5% MeOH/DCM) с получением названного соединения. MS: 491,4 (M+1).

Стадия 7. Метил (2R,3S,5R)-3-амино-2-(((6-(5-хлорпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ FF)

К перемешиваемому раствору метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-хлор-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(2,2,2-трифторацетамидо)пирролидин-1-карбоксилата (FF-6, 99 мг, 0,202 ммоль) в THF (0,2 мл) и MeOH (1,6 мл) добавляли гидроксид лития (48,43 мг, 2,017 ммоль), затем воду (1,0 мл). Смесь нагревали при 50°C в течение 25 минут. Удаляли большую часть растворителя при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной TLC на силикагеле (элюируя с помощью 5% 7N NH₃ в MeOH/DCM) с получением названного соединения. MS: 395,3 (M+1).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ GG, ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ HH и ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ II

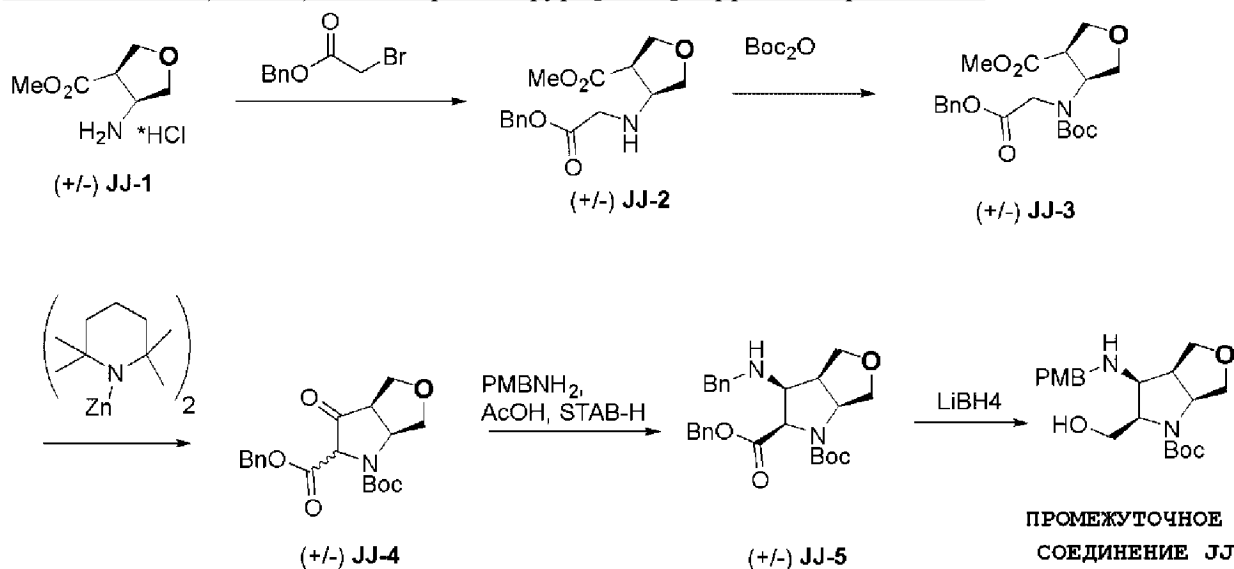
6-(5-Хлорпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ GG), 6-(5-метилпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ HH) и 6-(тиазол-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ II)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ
СОЕДИНЕНИЕ GGПРОМЕЖУТОЧНОЕ
СОЕДИНЕНИЕ HHПРОМЕЖУТОЧНОЕ
СОЕДИНЕНИЕ II

6-(5-хлорпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ GG), 6-(5-метилпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ HH) и 6-(тиазол-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ II) получали методом, аналогичным описанным выше методом, используя в качестве исходного вещества соответствующий арилгалогенид.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ JJ

(+/-) Третбутил (2R,3S,3aR,6aS)-2-(гидроксиметил)-3-((4-метоксибензил)амино)гексагидро-1H-фуро[3,4-b]пиррол-1-карбоксилат



Стадия 1. Метил (3R,4S)-4-((2-(бензилокси)-2-оксоэтил)-амино)тетрагидрофуран-3-карбоксилат (JJ-2)

В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и патрубком для подачи азота, загружали JJ-1 (0,795 г, 4,25 ммоль, 1 экв), DMA (8 мл) и DIPEA (2,2 мл, 12,7 ммоль, 3 экв). Колбу вакуумировали и затем заполняли азотом. Добавляли одной порцией бензилбромацетат при комнатной температуре (0,7 мл, 4,46 ммоль, 1,05 экв). Реакционную смесь выдерживали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили путем добавления в колбу воды (50 мл) и EtOAc (50 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали 50 мл свежего EtOAc. Объединенные органические фазы промывали два раза водой (50 мл). Органические фазы промывали соевым раствором, затем сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Органические фазы концентрировали и затем загружали в колонку с силикагелем (0-100% Hex/3:1 EtOAc:EtOH) с получением названного соединения. LC/MS ($M+1=294$).

Стадия 2. Метил (3R,4S)-4-((2-(бензилокси)-2-оксоэтил)-(третбутоксикарбонил)амино)тетрагидрофуран-3-карбоксилат (JJ-3)

В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и патрубком для подачи азота, загружали JJ-2 (1,88 г, 6,41 ммоль, 1 экв), DCE (20 мл). Добавляли одной порцией в твердом виде Вос ангидрид (2,80 г, 12,81 ммоль, 2 экв), затем каталитическое количество DMAP (0,078 г, 0,641 ммоль, 0,1 экв), и колбу нагревали до 50°C в течение 2 часов. Реакцию прерывали путем добавления в колбу воды (50 мл) и EtOAc (50 мл). Слои разделяли, и органические фазы промывали солевым раствором, затем сушили над MgSO₄ и фильтровали. Органические фазы концентрировали и затем загружали в колонку с силикагелем (0-100% Hex/ 3:1 EtOAc:EtOH) с получением названного соединения. LC/MS (M+1=394).

Стадия 3. 2-Бензил 1-(третбутил) (3aR,6aS)-3-оксогексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1,2-дикарбоксилат (JJ-4)

В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и патрубком для подачи азота, загружали JJ-3 (2,3 г, 5,85 ммоль, 1 экв) и THF (42 мл). Реакционную смесь охлаждали до -25°C. Добавляли бис(2,2,6,6-тетраметилпиперидинил)цинк (0,5 М в толуоле) (58,5 мл, 17,54 ммоль, 3 экв) в течение 5 минут. Реакционную смесь выдерживали при -25°C в течение 20 минут. Колбу затем подогревали до -10°C и выдерживали в течение 30 минут. Колбу затем подогревали до 0°C и выдерживали при этой температуре до тех пор, пока реакция не завершилась. После завершения реакции, смесь нагревали до комнатной температуры и опять гасили в колбе с забуференным водным слоем с pH 7 и EtOAc. Реакционную смесь добавляли в колбу порциями, по одну одной трети от общего количества, и контролировали величину pH, чтобы убедиться, что pH не поднимается выше 7. Слои разделяли, и органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Органические фазы концентрировали и затем загружали в колонку с силикагелем (0-100% Hex/3:1 EtOAc:EtOH) с получением названного соединения. LC/MS (M+1=362).

Стадия 4. 2-Бензил 1-(третбутил) (2R,3S,3aR,6aS)-3-(бензил-амино)гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1,2-дикарбоксилат (JJ-5)

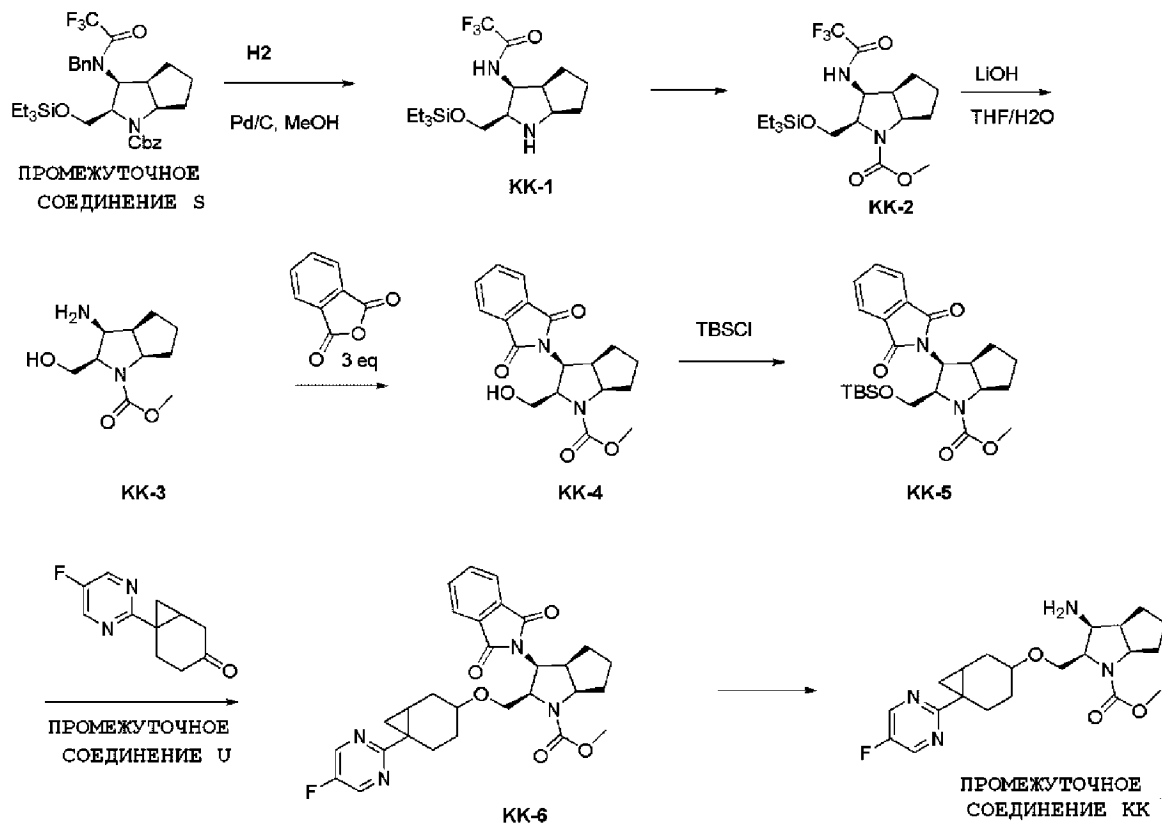
В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, датчиком внутренней температуры и патрубком для подачи азота, загружали JJ-4 (0,95 г, 2,63 ммоль, 1 экв) и THF (9 мл), затем AcOH (150 мкл, 2,63 ммоль, 1 экв) и PMBNH₂ (412 мкл, 3,15 ммоль, 1,2 экв) и выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли одной порцией в виде твердого вещества триацетоксиборгидрид натрия (1,11 г, 5,26 ммоль, 2 экв) и выдерживали в течение 2 часов. Суспензию снова гасили в колбе, содержащей полунасыщенный раствор бикарбоната натрия (100 мл) и EtOAc (50 мл). Двухфазную смесь фильтровали через целит и переносили в делительную воронку. Слои разделяли, и органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄ и фильтровали. Органические фазы концентрировали и затем загружали в колонку с силикагелем (0-100% Hex/3:1 EtOAc:EtOH) с получением названного соединения. LC/MS (M+1=483).

Стадия 5. (+/-) Третбутил (2R,3S,3aR,6aS)-2-(гидроксиметил)-3-((4-метоксибензил)амино)гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ JJ)

В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и патрубком для подачи азота, загружали JJ-5 (1,40 г, 2,90 ммоль, 1 экв) и THF (14 мл). Добавляли одной порцией в виде твердого вещества LiBH₄ при комнатной температуре (0,095 г, 4,35 ммоль, 1,5 экв). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 5 часов. Затем гасили в полунасыщенном водном растворе бикарбоната натрия (30 мл) и EtOAc (50 мл). Слои разделяли, и органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Органические фазы концентрировали и затем загружали в колонку с силикагелем (0-100% Hex/3:1 EtOAc:EtOH) с получением названного соединения. LC/MS (M+1=378).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ KK

Метил (2R,3S,3aR,6aR)-3-амино-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)гексагидроциклопента-[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат



Стадия 1. 2,2,2-Трифтор-N-((2R,3S,3aS,6aR)-2-(((триэтилсилил)окси)метил)октагидроциклопента[b]пиррол-3-ил)ацетамид (KK-1)

Смесь бензил (2R,3S,3aS,6aR)-3-(N-бензил-2,2,2-трифтор-ацетамидо)-2-(((триэтилсилил)окси)метил)гексагидроциклопента-[b]пиррол-1(2H)-карбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ S) (2,75 г, 4,66 ммоль), Pd/C (0,991 г, 0,931 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали в атмосфере H₂ при комнатной температуре в

течение 2 часов. Смесь фильтровали, промывая метанолом, и концентрировали с получением названного соединения. MS: 368,4 (M+1)

Стадия 2. Метил (2R,3S,3aR,6aR)-2-(((триэтилсилил)окси)-метил)-3-(2,2,2-трифторацетамидо)гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат (KK-2)

Метил хлорформиат (0,383 мл, 5,59 ммоль) добавляли к перемешиваемой охлажденной до 0°C смеси 2,2,2-трифтор-N-((2R,3S,3aS,6aR)-2-(((триэтилсилил)окси)метил)октагидроцикло-пента[b]пиррол-3-ил)ацетамида (KK-1) (1,708 г, 4,66 ммоль) в DCM (20 мл), и температуру смеси доводили до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Смесь концентрировали с получением названного соединения. MS: 425,3 (M+1)

Стадия 3. Метил (2R,3S,3aR,6aR)-3-амино-2-(гидроксиметил)-гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат (KK-3)

LiOH (0,558 г, 23,30 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси метил (2R,3S,3aR,6aR)-2-(((триэтилсилил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифторацетамидо)гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилата (KK-2) (1,978 г, 4,66 ммоль) в THF (2,5 мл)/MeOH (20 мл)/вода (10 мл), и смесь перемешивали при 50°C в течение 30 минут. Концентрировали, сушили, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-20% DCM: MeOH (10% NH₃)) с получением названного соединения. MS: 215,2 (M+1)

Стадия 4. Метил (2R,3S,3aS,6aR)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2-(гидроксиметил)гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат (KK-4)

Фталевый ангидрид (163 мг, 1,101 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси метил (2R,3S,3aR,6aR)-3-амино-2-(гидрокси-метил)гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилата (KK-3) (118 мг, 0,551 ммоль) и DIPEA (0,481 мл, 2,75 ммоль) в толуоле (5 мл), и смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. Смесь охлаждали, добавляли водный раствор хлорида аммония (насыщенный, 20 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические фракции промывали соевым раствором (насыщенный, 20 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением названного соединения. MS: 345,3 (M+1)

Стадия 5. Метил (2R,3S,3aS,6aR)-2-(((третбутилдиметилсилил)-окси)метил)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)гексагидроциклопента-[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат (KK-5)

Имидазол (147 мг, 2,160 ммоль) и TBS-Cl (119 мг, 0,792 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси метил (2R,3S,3aS,6aR)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2-(гидроксиметил)гексагидроцикло-пента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилата (KK-4) (248 мг, 0,720 ммоль) в DCM (5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-40% EtOAc/изогексан) с получением названного соединения. MS: 460,4 (M+1)

Стадия 6. Метил (2R,3S,3aS,6aR)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)-окси)метил)гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат (КК-6)

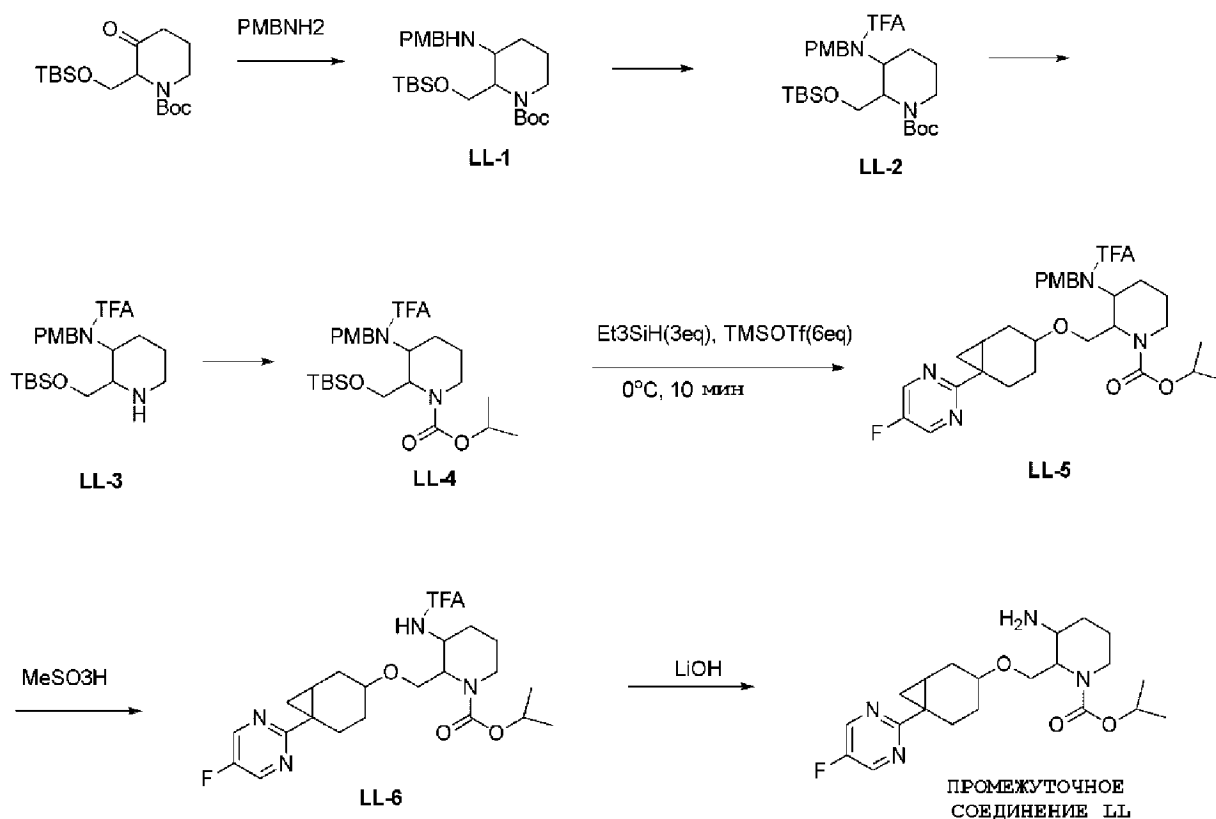
Триизопропилсилан (0,869 мл, 4,24 ммоль) добавляли к перемешиваемой охлажденной до 0°C смеси метил (2R,3S,3aS,6aR)-2-(((третбутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилата (КК-5) (389 мг, 0,848 ммоль) и 6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]-гептан-3-она (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ U) (210 мг, 1,018 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем температуру реакции снижали до 0°C. Добавляли триметилсилилтрифторметан-сульфонат (0,768 мл, 4,24 ммоль). Обеспечивали доступ к реакционной смеси воздуха, реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. Добавляли водный раствор гидрокарбоната натрия (насыщенный, 30 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (насыщенный, 20 мл), сушили (Na₂ SO₄), фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной TLC (элюируя с помощью EtOAc/изогексан (4:1)) с получением названного соединения. MS: 536,4 (M+1)

Стадия 7. Метил (2R,3S,3aR,6aR)-3-амино-2-(((6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)гексагидро-циклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ КК)

Гидразин (0,021 мл, 0,670 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси метил (2R,3S,3aS,6aR)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилата (КК-6) (71,6 мг, 0,134 ммоль) в EtOH (3 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли TFA (0,103 мл, 1,339 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов. Фильтровали, раствор очищали препаративной HPLC с обращенной фазой (C-18) (элюируя смесью ацетонитрил/вода+0,1% TFA) с получением названного соединения. MS: 405,4 (M+1)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ LL

Изопропил 3-амино-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



Стадия 1. Третбутил 2-(((третбутилдиметилсилил)окси)метил)-3-((4-метоксибензил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (LL-1)

4-Метоксибензиламин (2,85 мл, 21,83 ммоль), затем триацетоксиборгидрид натрия (9,25 г, 43,7 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси третбутил 2-(((третбутилдиметилсилил)окси)-метил)-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (5 г, 14,55 ммоль) в 1,2-дихлорэтана (30 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли водный раствор гидрокарбоната натрия (1М, 80 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (3×80 мл). Объединенные органические фракции промывали соевым раствором (насыщенным, 50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/гексан, затем 100% EtOAc:EtOH(3:1)) с получением названного соединения. MS: 466,5 (M+1)

Стадия 2. Третбутил 2-(((третбутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)пиперидин-1-карбоксилат (LL-2)

TFAA (0,543 мл, 3,91 ммоль) добавляли к перемешиваемой, охлаждаемой до 0°C смеси третбутил 2-(((третбутилдиметилсилил)-окси)метил)-3-((4-метоксибензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (LL-1) (1,21 г, 2,60 ммоль), Et_3N (1,089 мл, 7,81 ммоль в DCM (20 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Добавляли водный раствор гидрокарбоната натрия (насыщенный, 50 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фракции промывали соевым раствором (насыщенным, 50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной

хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением названного соединения. MS: 562,5 (M+1)

Стадия 3. N-(2-(((третбутилдиметилсилил)окси)метил)-пиперидин-3-ил)-2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамид (LL-3)

Триметилсилилтрифторметансульфонат (1,152 мл, 6,37 ммоль) медленно добавляли к перемешиваемой охлаждаемой до 0°C смеси третбутил 2-(((третбутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)пиперидин-1-карбоксилата (LL-2) (1,19 г, 2,122 ммоль) и 2,6-диметилпиридина (1,977 мл, 16,98 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл), и смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Выливали в водный раствор гидрокарбоната натрия (насыщенный, 50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (насыщенным, 50 мл), сушили (Na₂ SO₄), фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении с получением названного соединения. MS: 461,0 (M+1)

Стадия 4. Изопропил 2-(((третбутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)пиперидин-1-карбоксилат (LL-4)

Изопропил хлорформат (1M в толуоле) (3,18 мл, 3,18 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси N-(2-(((третбутилдиметил-силил)окси)метил)пиперидин-3-ил)-2,2,2-трифтор-N-(4-метокси-бензил)ацетамида (LL-3) (0,977 г, 2,12 ммоль) и DIPEA (1,111 мл, 6,36 ммоль) в DCM (10 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением названного соединения. MS: 548,5 (M+1)

Стадия 5. Изопропил 2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метокси-бензил)ацетамидо)пиперидин-1-карбоксилат (LL-5)

Триэтилсилан (0,363 мл, 2,270 ммоль) добавляли к перемешиваемой охлажденной до 0°C смеси изопропил 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метокси-бензил)ацетамидо)пиперидин-1-карбоксилата (LL-4) (413,7 мг, 0,757 ммоль) и 6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-она (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ U) (187 мг, 0,908 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут. Добавляли триметилсилилтрифторметансульфонат (0,822 мл, 4,54 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Добавляли водный раствор гидрокарбоната натрия (насыщенный, 30 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (насыщенным, 20 мл), сушили (Na₂ SO₄), фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной HPLC с обращенной фазой (ацетонитрил/вода+0,1% TFA) с получением названного соединения. MS: 623,5 (M+1)

Стадия 6. Изопропил 2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифторацет-амидо)пиперидин-1-карбоксилат (LL-6)

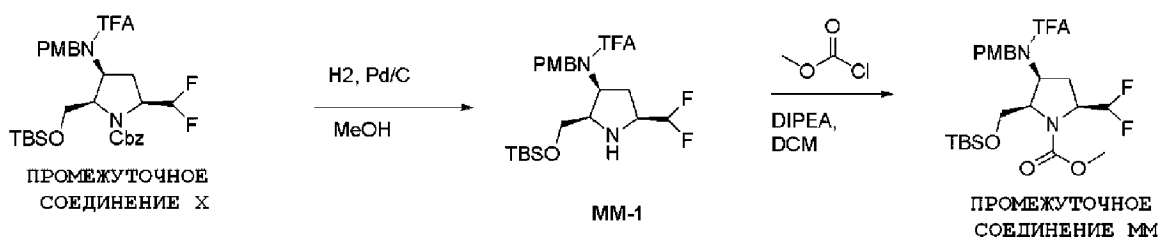
Метансульфоновую кислоту (0,069 мл, 1,065 ммоль) добавляли к перемешиваемой при комнатной температуре смеси изопропил 2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)пиперидин-1-карбоксилата (LL-5) (221 мг, 0,355 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли водный раствор гидрокарбоната натрия (насыщенный, 20 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фракции промывали соевым раствором (насыщенный, 20 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении с получением названного соединения. MS: 503,4 (M+1).

Стадия 7. Изопропил 3-амино-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ LL)

LiOH (41,7 мг, 1,741 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси изопропил 2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифторацетамидо)пиперидин-1-карбоксилата (LL-6) (175 мг, 0,348 ммоль) в THF (1 мл)/метанол (4 мл)/вода (2 мл), и смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Концентрировали, повторно растворяли в MeOH (4 мл), фильтровали, раствор очищали препаративной HPLC с обращенной фазой (ацетонитрил/вода+0,1% TFA) с получением названного соединения. MS: 407,4 (M+1)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ MM

Метил (2R,3S,5S)-2-(((третбутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(диформетил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)-пирролидин-1-карбоксилат



Стадия 1. (+/-) N-(2-(((третбутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(диформетил)пирролидин-3-ил)-2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)-ацетамид (MM-1)

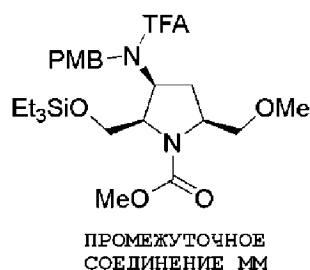
Смесь бензил 2-(((третбутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(диформетил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)-пирролидин-1-карбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ X) (1,62 г, 2,57 ммоль) и Pd/C (0,547 г, 0,514 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь фильтровали, промывая метанолом, и раствор концентрировали с получением названного соединения. MS: 497,4 (M+1)

Стадия 2. Метил (2R,3S,5S)-2-(((третбутилдиметилсилил)окси)-метил)-5-(дифторметил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)-ацетида)пирролидин-1-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ MM)

Метил хлорформиат (0,210 мл, 3,07 ммоль) добавляли к перемешиваемой охлажденной до 0°C смеси (+/-) N-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(дифторметил)пирролидин-3-ил)-2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетида (MM-1) (1,27 г, 2,56 ммоль) в DCM (20 мл), и температуру смеси довели до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/изогексан) с получением смеси энантиомеров. Разделение методом хиральной SFC давало названного соединения. MS: 556,5 (M+1)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ NN

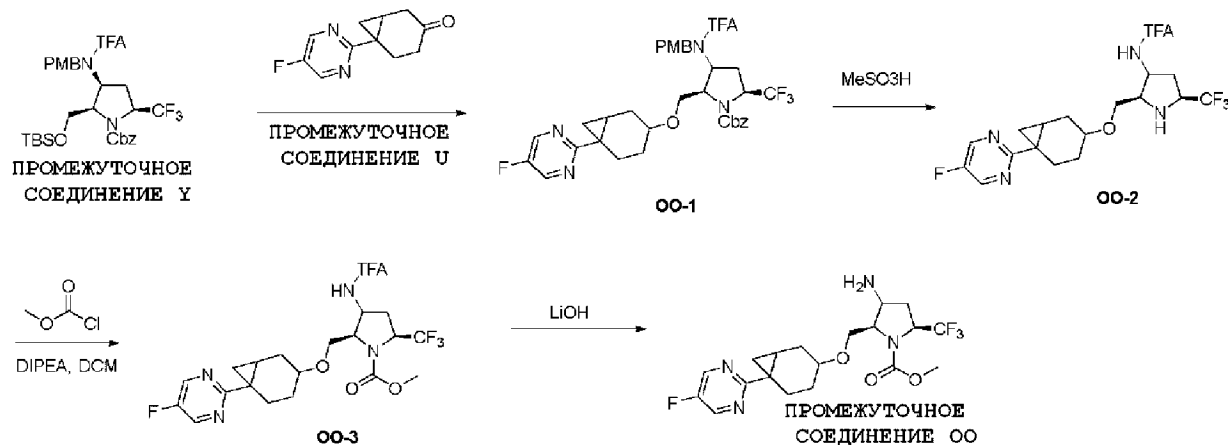
Метил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((триэтилсилил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетида)пирролидин-1-карбоксилат



Метил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((триэтилсилил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетида)пирролидин-1-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ NN) получали таким же методом, как ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ MM, но без использования метода SFC, применяя в качестве исходного реагента ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ T.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ OO

Метил (2R,3S,5S)-3-амино-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4.1.0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-(трифторметил)-пирролидин-1-карбоксилат



Стадия 1. Бензил (2R,3S,5S)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)-5-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (ОО-1)

Триэтилсилан (0,752 мл, 4,71 ммоль) добавляли к перемешиваемой охлажденной до 0°C смеси бензил (2R,3S,5S)-2-(((третбутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)-5-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ Y) (1,0182 г, 1,570 ммоль) и 6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-она (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ U) (0,388 г, 1,883 ммоль) в ацетонитриле (30 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, температуру понижали до 0°C в течение 10 минут. Добавляли триметилсилил трифторметансульфонат (1,704 мл, 9,42 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Добавляли водный раствор гидрокарбоната натрия (насыщенный, 30 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (насыщенным, 50 мл), сушили (Na₂ SO₄), фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc/изогексан) с получением названного соединения. MS: 725,6 (M+1)

Стадия 2. 2,2,2-Трифтор-N-((2R,3S,5S)-2-(((6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-(трифтор-метил)пирролидин-3-ил)ацетамид (ОО-2)

Метансульфоновую кислоту (0,05 мл, 0,771 ммоль) добавляли к перемешиваемой при комнатной температуре смеси бензил (2R,3S,5S)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)-5-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (ОО-1) (55,1 мг, 0,076 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли водный раствор гидрокарбоната натрия (насыщенный, 20 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (насыщенным, 30 мл), сушили (Na₂ SO₄), фильтровали, и растворитель концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной HPLC с обращенной фазой (ацетонитрил/вода+0,1% TFA) с получением названного соединения. MS: 471,4 (M+1)

Стадия 3. Метил (2R,3S,5S)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифторацет-амидо)-5-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (ОО-3)

DIPEA (0,033 мл, 0,188 ммоль), метил хлорформиат (5,83 мкл, 0,075 ммоль) добавляли к перемешиваемой охлажденной до комнатной температуры смеси 2,2,2-трифтор-N-((2R,3S,5S)-2-(((6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-(трифтор-метил)пирролидин-3-ил)ацетамида (ОО-2) (29,5 мг, 0,063 ммоль) в DCM (3 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Концентрировали, повторно растворяли в MeOH (2 мл), раствор очищали

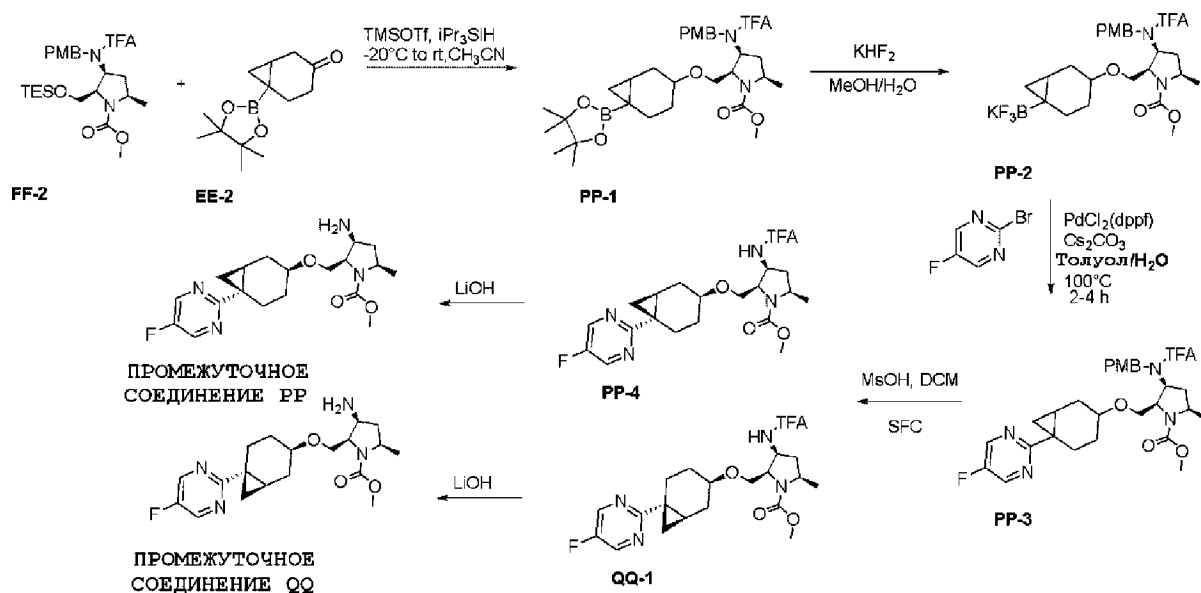
препаративной HPLC с обращенной фазой (ацетонитрил/вода+0,1% TFA) с получением названного соединения. MS: 529,4 (M+1)

Стадия 4. Метил (2R,3S,5S)-3-амино-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-(трифторметил)-пирролидин-1-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ ОО)

LiOH (7,48 мг, 0,312 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси метил (2R,3S,5S)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]-гептан-3-ил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифторацетида)-5-(трифтор-метил)пирролидин-1-карбоксилата (ОО-3) (33 мг, 0,062 ммоль) в THF (1 мл)/метанол (4 мл)/вода (2 мл), и смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Концентрировали, остаток очищали препаративной HPLC с обращенной фазой (ацетонитрил/вода+0,1% TFA) с получением названного соединения. MS: 433,4,4 (M+1)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ PP и ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ QQ

Метил (2R,3S,5R)-3-амино-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ PP) и метил (2R,3S,5R)-3-амино-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]-гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ QQ)



Стадия 1. метил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((6-(4,4,5,5-тетра-метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетида)пирролидин-1-карбоксилат (PP-1)

К раствору 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-она (**EE-2**) (800 мг, 3,39 ммоль) и метил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((триэтилсилил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетида)пирролидин-1-карбоксилата (**FF-2**) (1933 мг, 3,73 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли триизопропилсилан (1073 мг, 6,78 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут с

получением гомогенного раствора. Реакционную смесь охлаждали до -10°C , затем добавляли триметилсилил трифторметансульфонат (904 мг, 4,07 ммоль). Смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Добавляли 2 мл водного насыщенного раствора NaHCO_3 , и органическое вещество экстрагировали 50 мл EtOAc. Органическую фазу собирали, концентрировали, и неочищенное вещество подвергали хроматографии на силикагеле (EtOAc в гексанах, 0-80%) с получением названного соединения. LC-MS 625,5 (M+1).

Стадия 2. Метил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((6-(трифтор-14-боранил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)пирролидин-1-карбоксилата калиевая соль (PP-2)

К раствору метил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((6-(4,4,5,5-тетра-метил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)пирролидин-1-карбоксилата (PP-1) (1900 мг, 3,04 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли раствор гидрофторида калия (713 мг, 9,13 ммоль), растворенного в H_2O (2,00 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, затем растирали с 10 мл метилтретбутилового эфира, снова сушили под вакуумом. Белое твердое вещество растворяли в 10 мл ацетона, фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением названного соединения.

Стадия 3. Метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)пирролидин-1-карбоксилат (PP-3)

В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли карбонат цезия (1941 мг, 5,96 ммоль), 2-бром-5-фторпиримидин (527 мг, 2,98 ммоль), метил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((6-(трифтор-14-боранил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)пирролидин-1-карбоксилата калиевую соль (PP-2) (1200 мг, 1,985 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (145 мг, 0,199 ммоль), затем толуол (50 мл) и воду (10 мл). Реакционную смесь дегазировали в течение 15 минут, затем нагревали при 95°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем органическое вещество экстрагировали 20 мл EtOAc. Органическую фазу собирали, концентрировали, и неочищенное вещество подвергали хроматографии на силикагеле (EtOAc в гексанах 0-60%) с получением названного соединения. LC-MS 595,5 (M+1).

Стадия 4. Метил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(2,2,2-трифторацетамидо)пирролидин-1-карбоксилат (PP-4) и метил (2R,3S,5R)-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(2,2,2-трифторацет-амидо)пирролидин-1-карбоксилат (QQ-1).

К раствору метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(2,2,2-трифтор-N-(4-метоксибензил)ацетамидо)пирролидин-1-карбоксилата (PP-3) (810 мг, 1,362 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли метансульфоновую

кислоту (393 мг, 4,09 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Неочищенное вещество добавляли в перемешиваемую смесь 20 мл DCM и 2 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃. Органическую фазу собирали, концентрировали и подвергали хроматографии на силикагеле (EtOAc в гексанах 0-80%) с получением требуемого рацемического продукта. LC-MS 475,5 (M+1). Рацемический метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(2,2,2-трифторацетиамидо)пирролидин-1-карбоксилат очищали методом хирального разделения (препаративный метод: колонка: OJ-H, 21×250 мм; объем вводимой пробы: 0,5 мл; соразтворитель: 35% MeOH; длина волны УФ излучения: 210 нм; концентрация: 56 мг в 9 мл MeOH) с получением требуемых хиральных промежуточных соединений.

PP-3: LC-MS 475,5 (M+1).

QQ-1: LC-MS 475,5 (M+1).

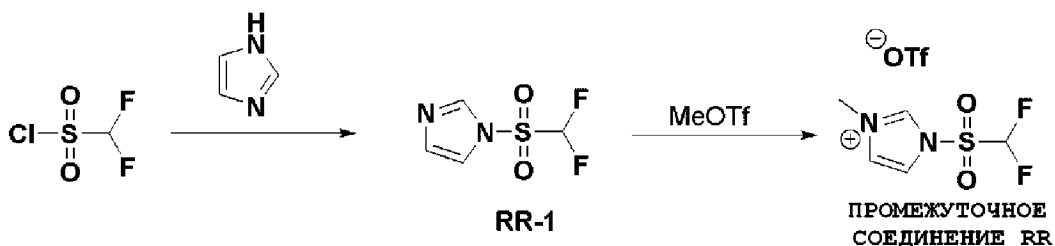
Стадия 5. Метил (2R,3S,5R)-3-амино-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ PP) и метил (2R,3S,5R)-3-амино-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ QQ)

К раствору метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(2,2,2-трифторацетиамидо)пирролидин-1-карбоксилата (PP-3) (180 мг, 0,379 ммоль) в THF (5 мл) добавляли водный раствор LiOH (2N) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали, затем концентрировали, растворяли в 2 мл MeOH, затем неочищенное вещество очищали методом HPLC с обращенной фазой (ацетонитрил in H₂O, 10-100%) с получением названного соединения. ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ PP: LC-MS 379,4 (M+1).

Аналогичный метод использовали для получения метил (2R,3S,5R)-3-амино-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ QQ) LC-MS 379,4 (M+1).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ RR

1-(((Диформетил)сульфонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ия трифторметансульфонат



Стадия 1. Метил (R)-5-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-оксогексаноат (RR-1)

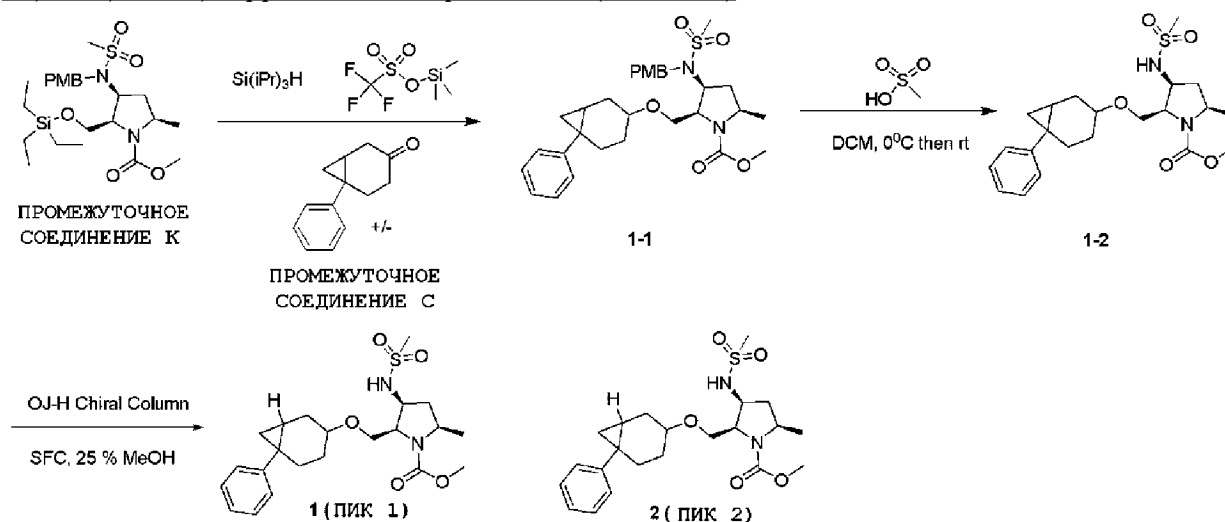
К смеси 1H-имидазола (226 мг, 3,32 ммоль) в DCM (10,100 мл) при температуре окружающей среды добавляли триэтиламин (0,509 мл, 3,65 ммоль), затем по каплям дифторметансульфонилхлорид (500 мг, 3,32 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем гасили H₂O (25 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3x 25 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (5% - 80% EtOAc/гексаны) с получением названного соединения. LCMS: 182,9 (M+H).

Стадия 2. 1-((Дифторметил)сульфонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ия трифторметансульфонат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ RR)

К смеси 1-((дифторметил)сульфонил)-1H-имидазола (RR-1) (400 мг, 2,196 ммоль) в DCM (6655 мкл) при 0°C добавляли по каплям метил трифторметансульфонат (266 мкл, 2,416 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем концентрировали под вакуумом с получением названного соединения.

ПРИМЕР 1 и ПРИМЕР 2

Метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-фенилбицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (1, ПИК 1) и метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-фенилбицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (2, ПИК 2)



Стадия 1. Метил (2R,3S,5R)-3-(N-(4-метоксибензил)метил-сульфонамидо)-5-метил-2-(((6-фенилбицикло[4,1,0]гептан-3-ил)-окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (1-1)

Раствор метил (2R,3S,5R)-3-(N-(4-метоксибензил)метил-сульфонамидо)-5-метил-2-(((триэтилсилил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ К) (160 мг, 0,320 ммоль), 6-фенилбицикло[4,1,0]гептан-3-она (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ С) (89 мг, 0,479 ммоль) и триизопропилсилана (131 мкл, 0,639 ммоль) при 25°C перемешивали в течение 5 минут, затем охлаждали до -35°C. Затем добавляли по каплям триметилсилил трифторметансульфонат (57,7 мкл, 0,320 ммоль), и смесь перемешивали при -35°C (поддерживая температуру с помощью сухого льда) в течение 3 часов. Подогревали до 0°C в течение 30 минут и затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ при -35°C. После подогрева до комнатной

температуры, растворитель испаряли при пониженном давлении, и остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали на силикагеле (этилацетат/гексан 0-60%) с получением названного соединения. LC-MS: $m/z=557,2$ ($M+1$).

Стадия 2. Метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-фенилбицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (1-2)

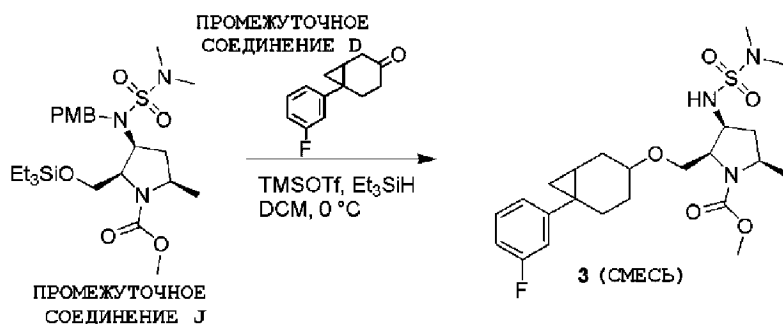
Раствор метил (2R,3S,5R)-3-(N-(4-метоксибензил)метил-сульфонамидо)-5-метил-2-(((6-фенилбицикло[4,1,0]гептан-3-ил)-окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата, 1-1 (57 мг, 0,102 ммоль) в DCM (512 мкл) обрабатывали метансульфоной кислотой (66,5 мкл, 1,024 ммоль), и смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. При 0°C реакцию прерывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Смесь затем экстрагировали с помощью DCM (x2), и органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали на силикагеле (этилацетат:этанол (3:1)/гексан 0-40%) с получением названного соединения. LC-MS: $m/z=437,3$ ($M+1$).

Стадия 3. Метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-фенилбицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (1, ПИК 1) и метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-фенилбицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)пирролидин-1-карбоксилат (2, ПИК 2)

Смесь 1-2 затем разделяли на хиральной колонке ОJ-Н (21×250 мм) методом SFC, совместно элюируя с помощью 25% MeOH, с получением 1 (ПИК 1) и 2 (ПИК 2).

ПРИМЕР 3

Метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамидо)амино)-2-(((6-(3-фторфенил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-пирролидин-1-карбоксилат (смесь)

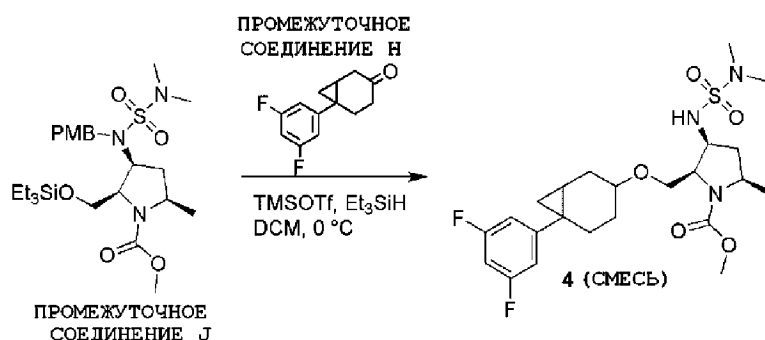


К раствору 6-(3-фторфенил)бицикло[4,1,0]гептан-3-она (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ D) (48,2 мг, 0,236 ммоль) и ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ J (50 мг, 0,094 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TMSOTf (84 мг, 0,378 ммоль) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Добавляли триэтилсилан (43,9 мг, 0,378 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь гасили водой (2 мл), экстрагировали с помощью DCM (2 мл x 3). Органические слои объединяли и сушили над Na_2SO_4 ,

фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали препаративной HPLC (C18 H₂O/MeCN с модификатором NH₄HCO₃) с получением названного соединения. LCMS m/z (M+H): 484,2 рассчитано, 484,2 обнаружено. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,27 (дт, J=6,2, 8,0 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,99 (тд, J=2,1, 10,6 Гц, 1H), 6,87 (дт, J=2,1, 8,4 Гц, 1H), 4,06 (уш.с, 1H), 3,91-3,67 (м, 7H), 3,49-3,38 (м, 1H), 2,80 (д, J=2,4 Гц, 6H), 2,67-2,51 (м, 1H), 2,43-2,21 (м, 2H), 2,12-1,75 (м, 3H), 1,60-1,48 (м, 1H), 1,38-1,20 (м, 5H), 0,99 (тд, J=4,3, 9,2 Гц, 1H), 0,83 (т, J=5,1 Гц, 1H).

ПРИМЕР 4

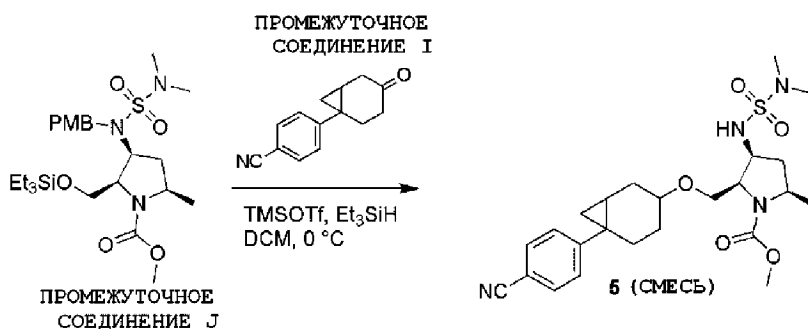
Метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(3,5-дифторфенил)бицикло[4,1,0]-гептан-3-ил)окси)метил)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (смесь)



К раствору 6-(3,5-дифторфенил)бицикло[4,1,0]гептан-3-она (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ Н) (52,4 мг, 0,236 ммоль) и ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ J (50 мг, 0,094 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TMSOTf (84 мг, 0,378 ммоль) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 60 минут. Добавляли триэтилсилан (43,9 мг, 0,378 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь гасили водой (2 мл), экстрагировали с помощью DCM (2 мл x 3), фазы разделяли. Органические слои объединяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали. Раствор концентрировали и очищали препаративной HPLC (C18 H₂O/MeCN с модификатором NH₄HCO₃) с получением названного соединения. LCMS m/z (M+H): 502,2 рассчитано, 502,2 обнаружено. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 6,83-6,74 (м, 2H), 6,62 (тт, J=2,3, 9,1 Гц, 1H), 3,96 (уш.с, 1H), 3,82-3,56 (м, 7H), 3,45-3,28 (м, 1H), 2,71 (д, J=2,3 Гц, 6H), 2,58-2,42 (м, 1H), 2,32-2,12 (м, 2H), 2,02-1,66 (м, 3H), 1,55-1,41 (м, 1H), 1,28-1,11 (м, 5H), 0,91 (тд, J=4,4, 9,3 Гц, 1H), 0,78 (т, J=5,3 Гц, 1H).

ПРИМЕР 5

Метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(4-цианофенил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-пирролидин-1-карбоксилат (смесь)

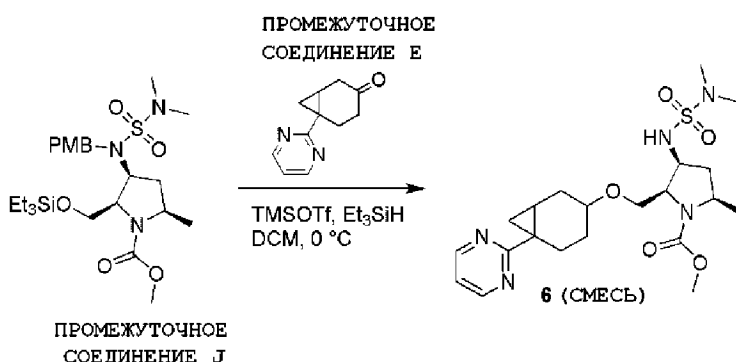


К раствору 4-(4-оксобицикло[4,1,0]гептан-1-ил)бензонитрила (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ I) (29,9 мг, 0,142 ммоль) и ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ J (30 мг, 0,057 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TMSOTf (50,3 мг, 0,227 ммоль) при 0 °C и перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Добавляли триэтилсилан (26,3 мг, 0,227 ммоль), и смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Анализ методом LCMS указывал на образование требуемого соединения. Смесь гасили водой (2 мл), экстрагировали с помощью DCM (2 мл x 3). Органические слои объединяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали. Раствор концентрировали и очищали препаративной HPLC (C18 H₂O/MeCN с модификатором TFA) с получением названного соединения. LCMS m/z (M+H): 491,2 рассчитано, 491,2 обнаружено.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,62 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,03 (уш.с, 1H), 3,87-3,61 (м, 7H), 3,42 (уш.с, 1H), 2,77 (д, J=2,0 Гц, 6H), 2,61 (уш.д, J=14,1 Гц, 1H), 2,37-2,26 (м, 2H), 2,04-1,79 (м, 3H), 1,57 (уш.д, J=13,3 Гц, 1H), 1,35-1,24 (м, 5H), 1,03 (уш.дд, J=4,1, 9,6 Гц, 1H), 0,91 (т, J=5,5 Гц, 1H).

ПРИМЕР 6

Метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамойл)амино)-5-метил-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат (смесь)

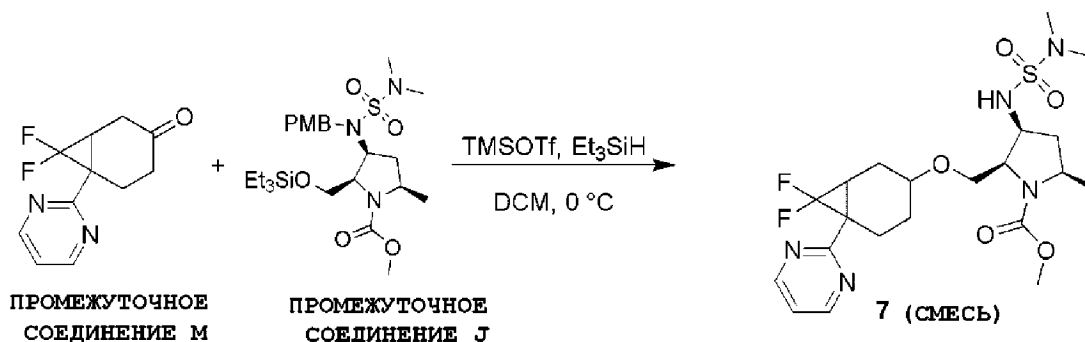


К раствору 6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-она (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ E) (10,66 мг, 0,057 ммоль) и ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ J (30 мг, 0,057 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TMSOTf (50,3 мг, 0,227 ммоль) при 0 °C и перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Добавляли триэтилсилан (26,3 мг, 0,227 ммоль), и смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Анализ методом LCMS указывал на образование требуемого соединения. Смесь гасили водой (2 мл), экстрагировали с

помощью DCM (2 мл x 3). Органические слои объединяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали. Раствор концентрировали и очищали препаративной HPLC (C18, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ с модификатором TFA) с получением названного соединения. LCMS m/z (M+H): 468,2 рассчитано, 468,2 обнаружено. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,68-8,58 (м, 2H), 7,29-7,13 (м, 1H), 4,06 (уш.с, 1H), 3,91-3,63 (м, 7H), 3,42-3,34 (м, 1H), 2,82-2,67 (м, 7H), 2,60-2,43 (м, 1H), 2,41-2,24 (м, 2H), 2,02-1,60 (м, 4H), 1,52-1,44 (м, 1H), 1,38-1,30 (м, 4H), 1,05 (дд, $J=4,0, 6,2$ Гц, 1H).

ПРИМЕР 7

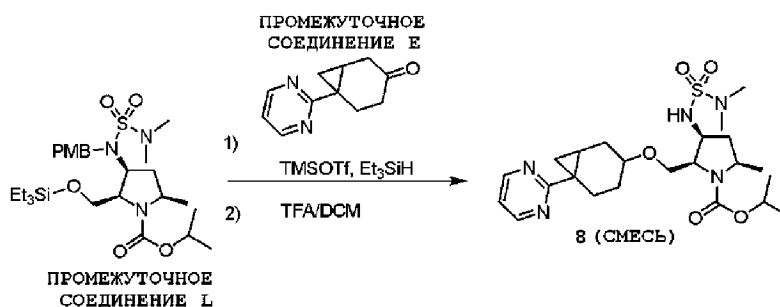
Метил (2R,3S,5R)-2-(((7,7-дифтор-6-(пиридин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (смесь)



К раствору ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ М (63,5 мг, 0,283 ммоль) и ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ J (60 мг, 0,113 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли триметилсилил трифторметансульфонат (101 мг, 0,453 ммоль) при 0°C , и перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Добавляли триэтилсилан (52,7 мг, 0,453 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Анализ методом LCMS указывал на образование требуемого соединения. Смесь гасили водой (2 мл), экстрагировали с помощью DCM (2 мл * 3), фазы разделяли. Органические слои объединяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали. Раствор концентрировали и очищали препаративной HPLC (C18, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ с модификатором TFA) с получением названного соединения. LCMS m/z (M+H): 504,3 рассчитано, 504,3 обнаружено. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,72 (уш.с, 1H), 6,27-6,13 (м, 2H), 4,11 (уш.д, $J=18,0$ Гц, 3H), 3,94-3,54 (м, 9H), 2,83-2,76 (м, 6H), 2,50-2,32 (м, 3H), 2,10-1,86 (м, 3H), 1,77 (уш.с, 1H), 1,31 (уш.дд, $J=4,3, 14,9$ Гц, 3H).

ПРИМЕР 8

Изопропил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиридин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)пирролидин-1-карбоксилат (смесь)

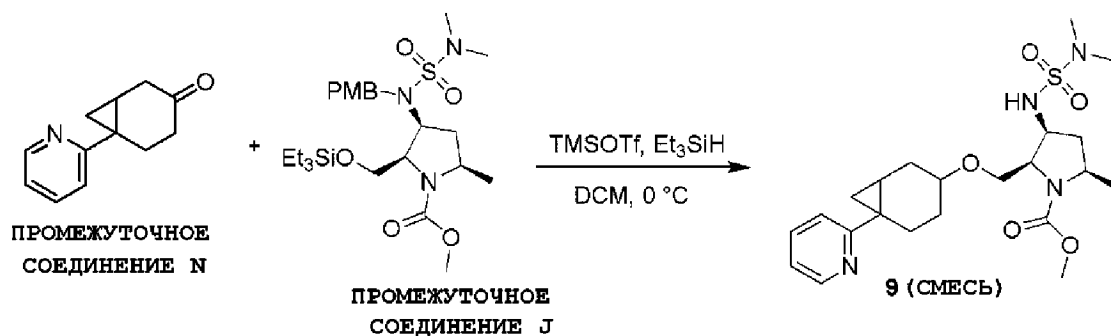


К раствору ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ E (127 мг, 0,672 ммоль) и ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ L (150 мг, 0,269 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли триметилсилил трифторметансульфонат (239 мг, 1,076 ммоль) при 0°C, и перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Добавляли триэтилсилан (125 мг, 1,076 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Анализ методом LCMS указывал на образование требуемого соединения. Смесь гасили водой (5 мл), экстрагировали с помощью DCM (5 мл * 3), фазы разделяли. Органические слои объединяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали. Раствор концентрировали и очищали препаративной HPLC (C18, H₂O/MeCN с модификатором NH₄HCO₃) с получением изопропил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиридин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилата. LCMS m/z (M+H): 616,2 рассчитано, 616,2 обнаружено.

Раствор изопропил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)(4-метоксибензил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиридин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (22 мг, 0,036 ммоль) в DCM (1 мл) и TFA (1 мл) перемешивали при 15°C в течение 16 часов. Анализ методом LCMS указывал на образование соединения с требуемой молекулярной массой. Смесь концентрировали и очищали методом HPLC (C18, H₂O/MeCN с модификатором TFA) с получением названного соединения. LCMS m/z (M+H): 496,2 рассчитано, 496,2 обнаружено. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,63 (д, J=4,9 Гц, 2H), 7,19 (т, J=5,0 Гц, 1H), 4,02 (уш.с, 1H), 3,91-3,62 (м, 4H), 2,84-2,67 (м, 7H), 2,57-2,43 (м, 1H), 2,40-2,23 (м, 2H), 2,02-1,57 (м, 5H), 1,45 (тд, J=3,5, 9,5 Гц, 1H), 1,35-1,26 (м, 9H), 1,06-1,00 (м, 1H).

ПРИМЕР 9

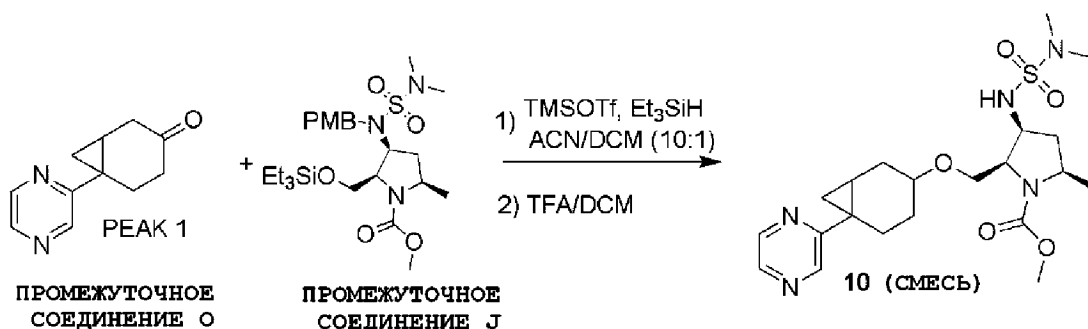
Метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиридин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат (смесь)



К раствору ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ N (35,3 мг, 0,189 ммоль) и ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ J (40 мг, 0,076 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли триметилсилил трифторметансульфонат (67,1 мг, 0,302 ммоль) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Добавляли триэтилсилан (35,1 мг, 0,302 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Анализ методом LCMS указывал на образование требуемого соединения. Смесь гасили водой (2 мл), экстрагировали с помощью DCM (2 мл * 3). Органические слои объединяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали. Раствор концентрировали и очищали препаративной HPLC (C18, H₂O/MeCN с модификатором NH₄HCO₃) с получением названного соединения. LCMS m/z (M+H): 467,3 рассчитано, 467,3 обнаружено. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,41 (уш.д, J=4,1 Гц, 1H), 7,73 (уш.т, J=7,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,25-7,10 (м, 1H), 4,06 (уш.с, 1H), 3,94-3,60 (м, 8H), 3,43 (уш.д, J=10,1 Гц, 1H), 2,80 (с, 6H), 2,67-2,48 (м, 1H), 2,44-2,22 (м, 3H), 2,05-1,74 (м, 2H), 1,67-1,48 (м, 2H), 1,38-1,26 (м, 4H), 1,20 (уш.дд, J=4,0, 8,9 Гц, 1H), 0,91 (уш.т, J=5,0 Гц, 1H).

ПРИМЕР 10

Метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиразин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат (смесь)



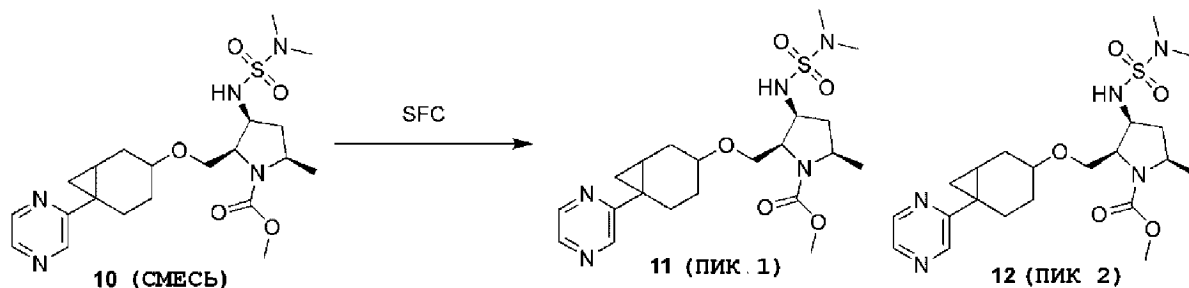
К раствору ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ O (142 мг, 0,755 ммоль) и ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ J (160 мг, 0,302 ммоль) в ACN (5 мл) добавляли триметилсилил трифторметансульфонат (268 мг, 1,208 ммоль) в DCM (0,25 мл) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Добавляли триэтилсилан (140 мг, 1,208 ммоль) в DCM (0,25 мл), и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Анализ методом LCMS указывал на образование требуемого соединения. Смесь гасили водой (5 мл), экстрагировали с помощью DCM (5 мл * 3), фазы разделяли. Органические слои объединяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали. Раствор концентрировали и очищали методом HPLC (C18, H₂O/MeCN с модификатором NH₄HCO₃) с получением метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)(4-метоксибензил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиразин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)пирролидин-1-карбоксилата. LCMS m/z (M+H): 588,2 рассчитано, 588,2 обнаружено.

Раствор метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)(4-метоксибензил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиразин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (5 мг, 8,51 мкмоль) в DCM (0,5 мл) и TFA (0,5 мл) перемешивали при 15°C в течение 16 часов. Анализ методом LCMS указывал на образование соединения с

требуемой молекулярной массой. Смесь концентрировали и очищали методом HPLC (C18 H₂O/MeCN с модификатором TFA) с получением названного соединения. LCMS m/z (M+H): 468,4 рассчитано, 468,4 обнаружено. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,61 (уш.с, 1H), 8,47 (уш.с, 1H), 8,34 (уш.с, 1H), 4,04 (уш.с, 1H), 3,85-3,65 (м, 7H), 3,43-3,38 (м, 1H), 2,85-2,71 (м, 6H), 2,61-2,47 (м, 1H), 2,46-2,29 (м, 3H), 2,06-1,90 (м, 1H), 1,80 (уш.д, J=9,8 Гц, 1H), 1,71-1,53 (м, 2H), 1,36-1,30 (м, 5H), 1,08-0,97 (м, 1H).

ПРИМЕР 11 и ПРИМЕР 12

Метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиразин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат (11, ПИК 1)



10 (смесь) разделяли методом SFC с получением 11 (ПИК 1) и 12 (ПИК 2).

LCMS m/z (M+H): 468,4 рассчитано, 468,4 обнаружено.

Условия проведения SFC:

Колонка: Chiralpak IC-3 150 * 4,6 мм внутренний диаметр, 3 мкм

Подвижная фаза: 40% этанола (0,05% DEA) в CO₂

Расход: 2,5mL/min

Температура колонки: 35°C

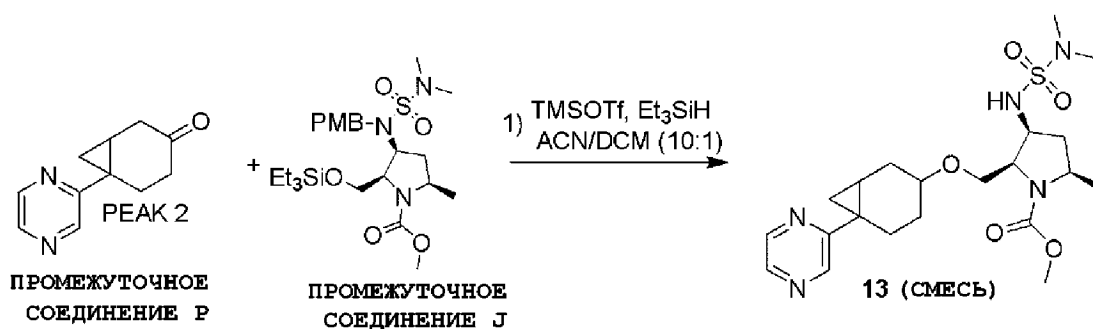
Автоматический регулятор обратного давления (ABPR): 10,3 МПа

11 (ПИК 1): ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,60 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,47 (дд, J=1,5, 2,4 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,12-3,98 (м, 1H), 3,91-3,61 (м, 7H), 3,43-3,35 (м, 1H), 2,84-2,74 (м, 6H), 2,64-2,54 (м, 1H), 2,44-2,32 (м, 3H), 2,00-1,88 (м, 1H), 1,80 (уш.д, J=9,9 Гц, 1H), 1,71-1,56 (м, 2H), 1,37-1,31 (м, 5H), 1,01 (дд, J=4,6, 6,0 Гц, 1H).

12 (ПИК 2): ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,60 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,47 (дд, J=1,6, 2,4 Гц, 1H), 8,34 (д, J=2,6 Гц, 1H), 4,05 (уш.с, 1H), 3,88-3,58 (м, 7H), 3,38 (тдд, J=3,1, 6,5, 17,1 Гц, 1H), 2,84-2,69 (м, 6H), 2,56-2,30 (м, 4H), 2,02 (уш.дд, J=4,5, 8,9 Гц, 1H), 1,81 (уш.д, J=10,7 Гц, 1H), 1,70-1,56 (м, 2H), 1,34-1,29 (м, 5H), 1,02 (дд, J=4,4, 6,0 Гц, 1H).

ПРИМЕР 13

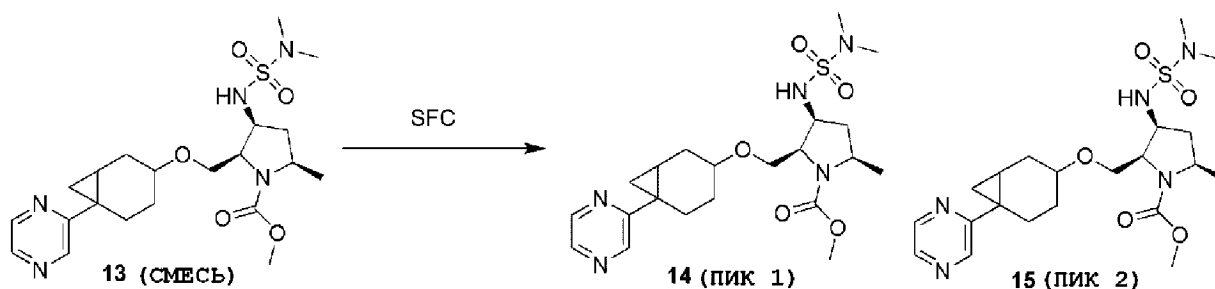
Метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиразин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат (смесь)



К раствору ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ Р (107 мг, 0,566 ммоль) и ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ J (120 мг, 0,227 ммоль) в ACN (5 мл) добавляли триметилсилил трифторметансульфонат (201 мг, 0,906 ммоль) в DCM (0,25 мл) при 0°C, и перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Добавляли триэтилсилан (105 мг, 0,906 ммоль) в DCM (0,25 мл), и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Анализ методом LCMS указывал на образование требуемого соединения. Смесь гасили водой (5 мл), экстрагировали с помощью DCM (5 мл * 3). Органические слои объединяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали. Раствор концентрировали и очищали препаративной HPLC (C18, H₂O/MeCN с модификатором NH₄HCO₃) с получением названного соединения. LCMS m/z (M+H): 468,4 рассчитано, 468,4 обнаружено. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,59 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,52-8,41 (м, 1H), 8,33 (д, J=2,6 Гц, 1H), 4,04 (уш.с, 1H), 3,85-3,64 (м, 7H), 3,40-3,35 (м, 1H), 2,78 (с, 6H), 2,62-2,48 (м, 1H), 2,44-2,31 (м, 3H), 2,05-1,80 (м, 2H), 1,69-1,57 (м, 2H), 1,32 (уш.д, J=6,0 Гц, 5H), 1,07-0,96 (м, 1H).

ПРИМЕР 14 и ПРИМЕР 15

Метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамойл)амино)-5-метил-2-(((6-(пиразин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат (14, ПИК 1)



13 (смесь) разделяли методом SFC с получением 14 (ПИК 1) и 15 (ПИК 2).

LCMS m/z (M+H): 468,4 рассчитано, 468,4 обнаружено.

Условия проведения SFC:

Колонка: Chiralpak IC-3 150 * 4,6 мм внутренний диаметр, 3 мкм

Подвижная фаза: 40% этанола (0,05% DEA) в CO₂

Расход: 2,5 мл/мин

Температура колонки: 35°C

Автоматический регулятор обратного давления (ABPR): 10,3 МПа

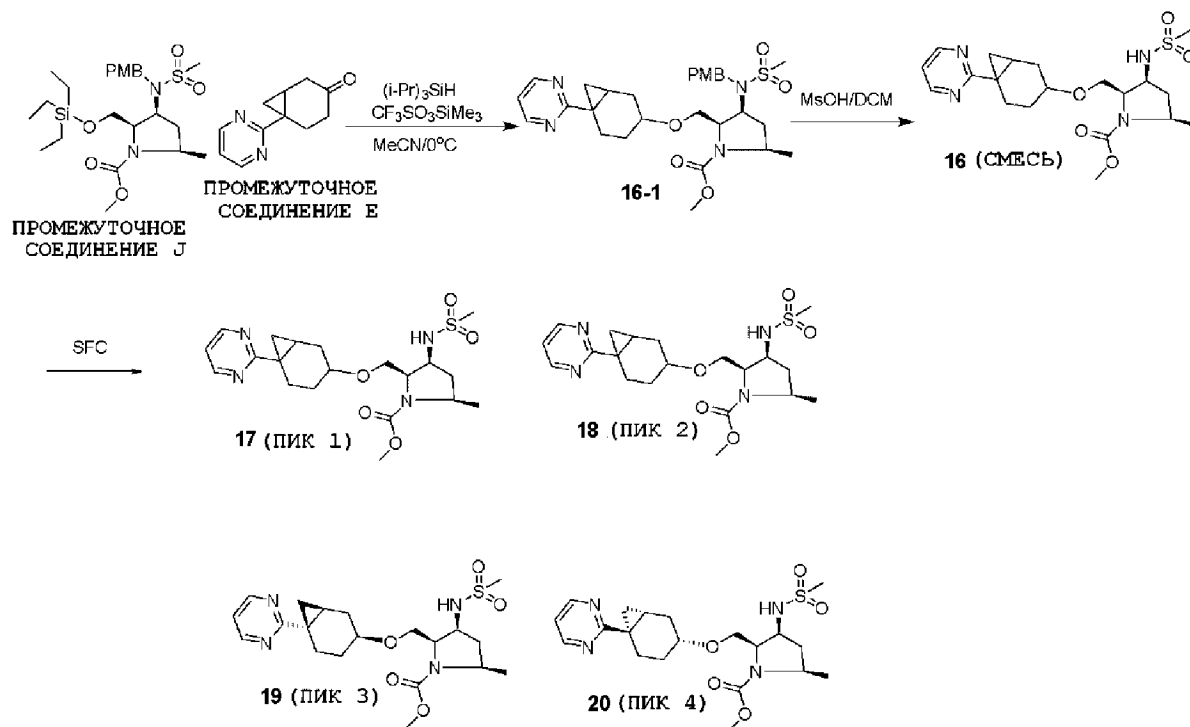
14 (ПИК 1): ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,60 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,47 (дд, J=1,6, 2,4 Гц, 1H), 8,34 (д, J=2,6 Гц, 1H), 4,04 (уш.с, 1H), 3,89-3,64 (м, 7H), 3,45-3,36 (м, 1H), 2,85-

2,72 (м, 6H), 2,64-2,53 (м, 1H), 2,45-2,29 (м, 3H), 1,99-1,91 (м, 1H), 1,80 (уш.д, J=10,2 Гц, 1H), 1,71-1,56 (м, 2H), 1,36-1,30 (м, 5H), 1,06-0,99 (м, 1H).

15 (ПИК 2): ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,60 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,47 (дд, J=1,5, 2,4 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,6 Гц, 1H), 4,05 (уш.с, 1H), 3,89-3,61 (м, 7H), 3,43-3,36 (м, 1H), 2,86-2,72 (м, 6H), 2,57-2,32 (м, 4H), 2,07-1,98 (м, 1H), 1,81 (уш.д, J=9,8 Гц, 1H), 1,70-1,59 (м, 2H), 1,35-1,31 (м, 5H), 1,07-0,98 (м, 1H).

ПРИМЕР 16, 17, 18, 19 и 20

Метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (16, смесь), метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (17, ПИК 1), метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((1S,3S,6R)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (19, ПИК 3) и метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((1R,3R,6S)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (20, ПИК 4)



Стадия 1. Метил (2R,3S,5R)-3-(N-(4-метоксибензил)метил-сульфонамидо)-5-метил-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (16-1)

К раствору метил (2R,3S,5R)-3-(N-(4-метоксибензил)метил-сульфонамидо)-5-метил-2-(((триэтилсилил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ J) (280 мг, 0,559 ммоль) в ацетонитриле (5,0 мл) при 0°C добавляли 6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ E) (137 мг, 0,727 ммоль), затем триизопропилсилан (0,229 мл, 1,118 ммоль) в атмосфере N_2 . После перемешивания в течение 5 минут при 0°C, добавляли триметилсилил

трифторметансульфонат (0,101 мл, 0,559 ммоль). Реакционную смесь продолжали перемешивать при 0°C в течение 45 минут. Добавляли еще триизопропилсилана (0,229 мл, 1,118 ммоль, 2 экв) при 0°C. После перемешивания в течение 5 минут при 0°C, добавляли триметилсилил трифторметансульфонат (0,101 мл, 0,559 ммоль, 1 экв). Постоянно перемешивали при 0°C в течение еще 3 часов и затем медленно подогревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и затем экстрагировали 2 порциями по 10 мл DCM. Объединенную органическую фазу собирали и концентрировали. Остаток очищали препаративной TLC на силикагеле, используя 4% MeOH/DCM, с получением названного соединения. MS: 559,0.

Стадия 2. Метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат (16, смесь), метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (17, ПИК 1), метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((1S,3S,6R)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат (19, ПИК 3) и метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((1R,3R,6S)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (20, ПИК 4)

К раствору метил (2R,3S,5R)-3-(N-(4-метоксибензил)метил-сульфонамидо)-5-метил-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (16-1, 137 мг, 0,245 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавляли MsOH (24 мкл, 0,368 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. И затем реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на C18 (5-95% MeCN/вода с модификатором 0,05% TFA) с получением рацемического продукта.

16 (смесь): MS: 439,2 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,69 (с, 2H), 7,27 (с, 1H), 4,05 (с, 1H), 3,99-3,89 (м, 1H), 3,87-3,55 (м, 7H), 3,52-3,28 (м, 3H), 3,00 (с, 3H), 2,92 (с, 1H), 2,63-2,12 (м, 3H), 1,90 (ддд, J=61,3, 43,2, 30,0 Гц, 4H), 1,63 (с, 1H), 1,58-1,44 (м, 1H), 1,34 (с, 2H), 1,12 (дд, J=17,7, 8,5 Гц, 2H), 0,92 (с, 1H).

16 (смесь) очищали, используя метод хирального разделения (препаративный метод: AD-H (2×25 см); 20% этанол/CO₂; 10 МПа; 60 мл/мин, 220 нм; объем вводимой пробы: 0,3 мл; 10 мг/мл этанол).

17 (ПИК 1): MS: 439,2 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,62 (с, 2H), 7,24-7,11 (м, 1H), 4,04 (с, 1H), 4,00-3,89 (м, 1H), 3,88-3,77 (м, 1H), 3,69 (д, J=18,4 Гц, 5H), 3,32 (с, 6H), 3,00 (с, 3H), 2,72 (т, J=13,0 Гц, 1H), 2,62-2,49 (м, 1H), 2,44-2,33 (м, 1H), 2,27 (д, J=14,5 Гц, 1H), 1,86 (дд, J=34,4, 11,1 Гц, 2H), 1,76-1,59 (м, 2H), 1,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 1,32 (д, J=16,0 Гц, 3H), 1,02 (с, 1H).

18 (ПИК 2): MS: 439,2 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,62 (с, 2H), 7,26-7,11 (м, 1H), 4,05 (с, 1H), 4,00-3,89 (м, 1H), 3,87-3,78 (м, 1H), 3,67 (д, J=31,5 Гц, 5H), 3,32

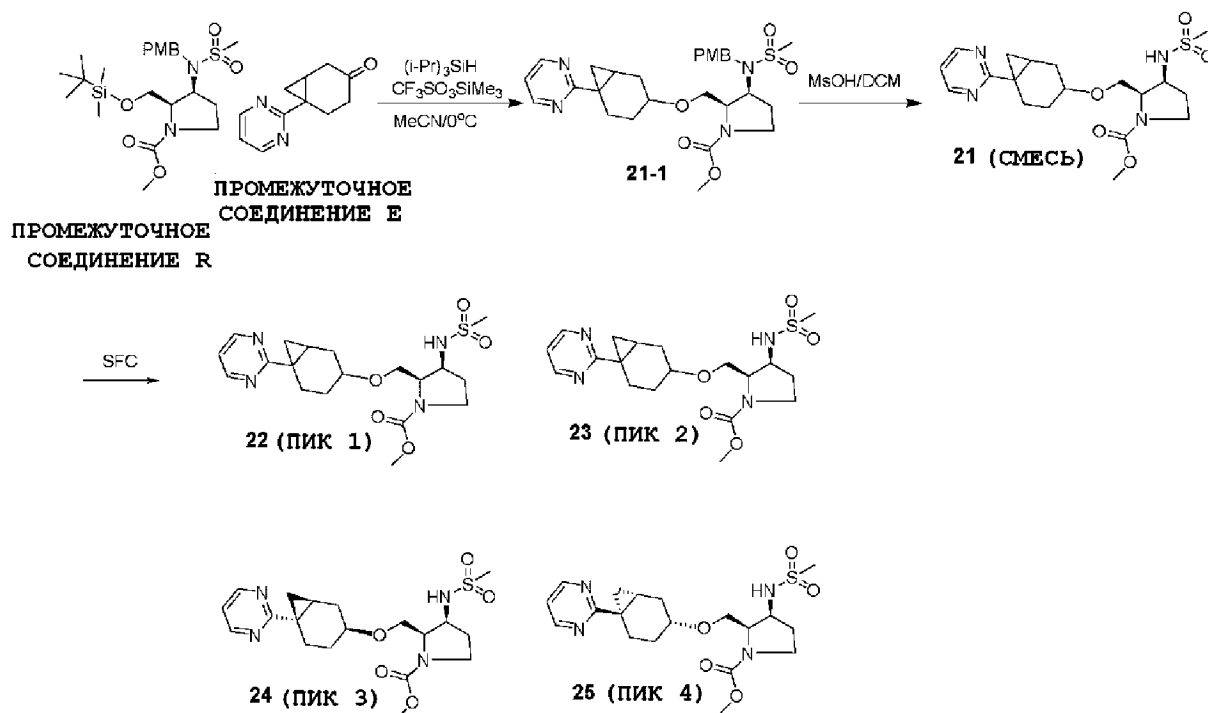
(с, 5H), 3,00 (с, 3H), 2,74 (т, J=11,9 Гц, 1H), 2,55-2,23 (м, 3H), 1,96 (д, J=10,8 Гц, 1H), 1,91-1,57 (м, 3H), 1,40 (д, J=61,1 Гц, 5H), 1,02 (с, 1H).

19 (ПИК 3): MS: 439,2 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,64 (с, 2H), 7,29-7,12 (м, 1H), 4,12-3,88 (м, 2H), 3,70 (с, 5H), 3,47 (с, 1H), 3,32 (с, 5H), 2,92 (с, 4H), 2,44-2,24 (м, 2H), 1,95 (д, J=12,2 Гц, 1H), 1,76 (дд, J=53,3, 9,0 Гц, 4H), 1,49 (д, J=20,6 Гц, 2H), 1,11 (с, 3H), 0,87 (с, 1H).

20 (ПИК 4): MS: 439,2 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,62 (с, 2H), 7,24-7,11 (м, 1H), 4,04 (с, 1H), 4,00-3,89 (м, 1H), 3,88-3,77 (м, 1H), 3,69 (д, J=18,4 Гц, 5H), 3,32 (с, 5H), 3,00 (с, 3H), 2,72 (т, J=13,0 Гц, 1H), 2,62-2,49 (м, 1H), 2,44-2,33 (м, 1H), 2,27 (д, J=14,5 Гц, 1H), 1,86 (дд, J=34,4, 11,1 Гц, 2H), 1,76-1,59 (м, 2H), 1,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 1,32 (д, J=16,0 Гц, 4H), 1,02 (с, 1H).

ПРИМЕР 21, 22, 23, 24 и 25

Метил (2R,3S)-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-(пиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (21, смесь), метил (2R,3S)-3-(метилсульфонамидо)-2-(((1S,3S,6R)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)пирролидин-1-карбоксилат (24, ПИК 3) и метил (2R,3S)-3-(метилсульфонамидо)-2-(((1R,3R,6S)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (25, ПИК 4)



Стадия 1. Метил (2R,3S)-3-(N-(4-метоксибензил)метил-сульфонамидо)-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (21-1)

К раствору метил (2R,3S)-2-(((третбутилдиметилсилил)окси)-метил)-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ R, 190 мг, 0,390 ммоль) в ацетонитриле (4,0 мл) при 0°C добавляли 6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ E) (85

мг, 0,449 ммоль), затем триизопропилсилан (0,160 мл, 0,781 ммоль) в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 5 минут при 0°C, добавляли триметилсилил трифторметансульфонат (0,071 мл, 0,390 ммоль). Реакционную смесь продолжали перемешивать при 0°C в течение 20 минут. Добавляли еще триизопропилсилана (0,160 мл, 0,781 ммоль, 2 экв) при 0°C. После перемешивания в течение 5 минут при 0°C, добавляли триметилсилил трифторметансульфонат (0,071 мл, 0,390 ммоль, 1 экв). Постоянно перемешивали при 0°C в течение еще 3 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃. Реакционную смесь экстрагировали 2 порциями по 10 мл DCM. Объединенную органическую фазу собирали и концентрировали до желтого масла. Остаток очищали препаративной TLC на силикагеле, используя 3% MeOH/DCM, с получением названного соединения. MS: 545,3 (M+1).

Стадия 2. Метил (2R,3S)-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (21, смесь), метил (2R,3S)-3-(метилсульфонамидо)-2-(((1S,3S,6R)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)-окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (24, ПИК 3), и метил (2R,3S)-3-(метилсульфонамидо)-2-(((1R,3R,6S)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (25, ПИК 4)

К раствору метил (2R,3S)-3-(N-(4-метоксибензил)метил-сульфонамидо)-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (21-1, 99 мг, 0,182 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) добавляли MsOH (118 мкл, 1,818 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали до образования коричневой пленки. Остаток очищали колоночной хроматографией на C18 (5-95% MeCN/вода с модификатором 0,05% TFA) с получением рацемического продукта.

21 (смесь): MS: 425,2 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,71 (д, J=14,7 Гц, 2H), 7,30 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,11-3,90 (м, 2H), 3,67 (д, J=42,8 Гц, 5H), 3,53-3,13 (м, 4H), 3,09-2,65 (м, 4H), 2,58-1,26 (м, 9H), 1,22-0,82 (м, 1H).

21 (смесь) очищали, используя метод хирального разделения (препаративный метод: колонка: OJ-H, 21×250 мм; объем вводимой пробы: 0,5 мл; сорастворитель: 35% MeOH; длина волны УФ излучения: 210 нм; концентрация: 56 мг в 9 мл MeOH).

22 (ПИК 1): MS: 425,2 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,62 (с, 2H), 7,26-7,10 (м, 1H), 4,10-3,91 (м, 2H), 3,71 (с, 4H), 3,34 (д, J=18,2 Гц, 3H), 3,02 (с, 3H), 2,76 (т, J=12,2 Гц, 1H), 2,47 (с, 1H), 2,13 (дд, J=51,9, 10,5 Гц, 3H), 1,86-1,61 (м, 3H), 1,46 (д, J=8,5 Гц, 1H), 1,33 (д, J=22,6 Гц, 3H), 1,01 (с, 1H).

23 (ПИК 2): MS: 425,2 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,71 (с, 2H), 7,30 (с, 1H), 4,08-3,91 (м, 2H), 3,74 (д, J=30,6 Гц, 5H), 3,44 (с, 1H), 3,34 (д, J=19,4 Гц, 3H), 2,94 (с, 4H), 2,33 (с, 1H), 2,08 (с, 2H), 1,95 (д, J=11,7 Гц, 1H), 1,89-1,70 (м, 3H), 1,56-1,42 (м, 2H), 1,31 (с, 1H), 0,92 (с, 1H).

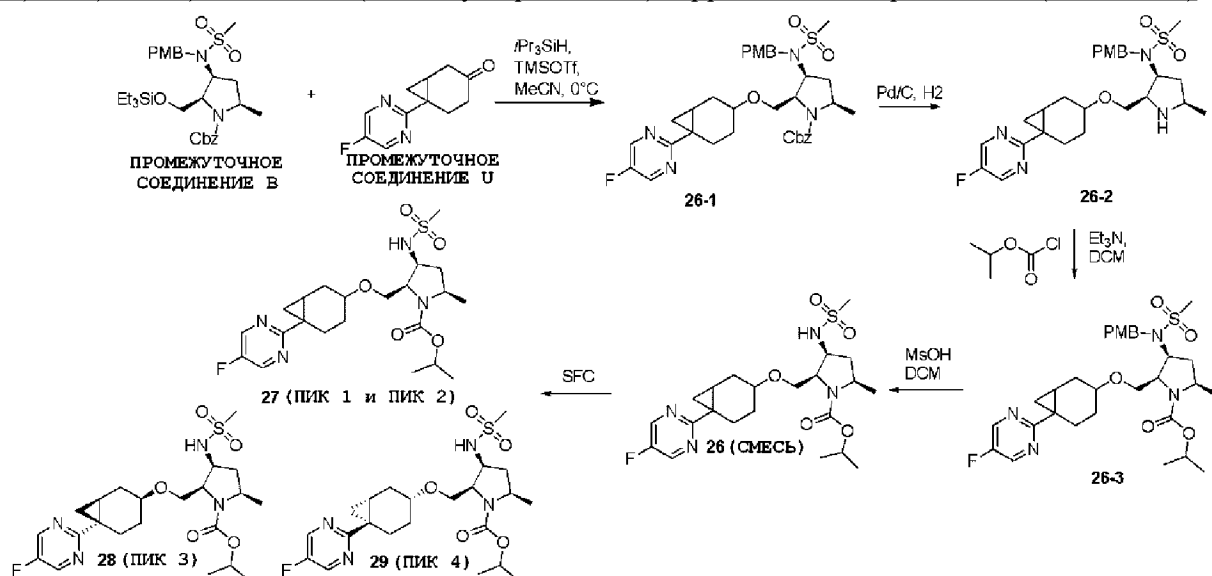
24 (ПИК 3): MS: 425,2 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,68 (с, 2H), 7,26 (с, 1H), 4,12-3,92 (м, 2H), 3,72 (с, 5H), 3,34 (д, J=18,7 Гц, 3H), 3,02 (с, 3H), 2,73 (т, J=12,0 Гц,

1H), 2,40 (с, 1H), 2,20 (дд, J=46,5, 18,4 Гц, 3H), 1,99-1,86 (м, 1H), 1,80-1,59 (м, 2H), 1,55-1,26 (м, 3H), 1,07 (с, 1H).

25 (ПИК 4): MS: 425,2 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,70 (с, 2H), 7,27 (с, 1H), 4,08-3,88 (м, 2H), 3,84-3,59 (м, 5H), 3,42 (с, 1H), 3,19 (с, 2H), 3,00 (с, 4H), 2,40-1,71 (м, 5H), 1,60 (с, 2H), 1,50 (с, 1H), 1,31 (с, 1H), 0,91 (с, 2H).

ПРИМЕР 26, 27, 28, 29 и 30

Изопропил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат (26, смесь),
изопропил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат (28, ПИК 3) и
изопропил (2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат (29, ПИК 4)



Стадия 1. Изопропил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(N-(4-метоксибензил)-метилсульфонамидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (26-1)

К раствору бензил (2R,3S,5R)-3-(N-(4-метоксибензил)метил-сульфонамидо)-5-метил-2-(((триэтилсилил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ В) (400 мг, 0,693 ммоль), 6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-она (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ U) (172 мг, 0,832 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли триизопропилсилан (220 мг, 1,387 ммоль), затем добавляли триметилсилил трифторметансульфонат (185 мг, 0,832 ммоль) при -20°C в атмосфере N₂. Температуру реакционной смеси повышали до 0°C и перемешивали в течение 2 часов, затем повышали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали путем добавления 1 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃. Органическую фазу собирали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc в гексанах 0-100%) с получением названного соединения. LC-MS 653,5 (M+1).

Стадия 2. N-((2R,3S,5R)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамид (26-2)

К раствору бензил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(N-(4-метоксибензил)-метилсульфонамидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (26-1) (102 мг, 0,156 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли палладий на угле (1,663 мг, 0,016 ммоль), дегазировали, затем заполняли H₂ (3,15 мг, 1,563 ммоль) из баллона. Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 часа. Неочищенную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, и неочищенный остаток подвергали хроматографии методом HPLC с обращенной фазой (ацетонитрил в H₂O 10-100%) с получением названного соединения. LC-MS 519,3.

Стадия 3. Изопропил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(N-(4-метоксибензил)-метилсульфонамидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (26-3)

К раствору N-((2R,3S,5R)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-3-ил)-N-(4-метоксибензил)метансульфонамида (26-2) (52 мг, 0,100 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) добавляли TEA (0,028 мл, 0,201 ммоль) изопропил хлорформат (14,74 мг, 0,120 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли несколько капель метанола. Неочищенную смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением названного соединения. LC-MS 605,3.

Стадия 4. Изопропил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат (26, смесь), изопропил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат (27, ПИК 1 и ПИК 2), изопропил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат (28, ПИК 3) и изопропил (2R,3S,5R)-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат (29, ПИК 4)

К раствору изопропил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(N-(4-метоксибензил)-метилсульфонамидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (26-3) (32 мг, 0,053 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (0,034 мл, 0,529 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли 10 мл DCM, затем добавляли несколько капель насыщенного водного раствора NaHCO₃. Органическую фазу собирали, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенную органическую фазу очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc в гексанах 0-100%) с получением требуемого продукта изопропил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-

метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата (26, смесь). Он представляет собой 4 диастереоизомеров. LC-MS 485,3.

26 (смесь) очищали методом хирального разделения (препаративным методом: колонка: ОJ-H, 21×250 мм; объем вводимой пробы: 0,5 мл; соразтворитель: 35% MeOH; длина волны УФ излучения: 210 нм; концентрация: 56 мг в 9 мл MeOH).

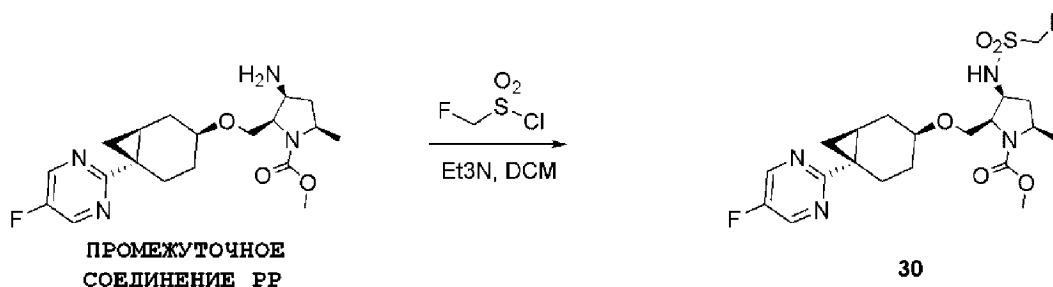
27 (ПИК 1+ПИК 2): MS: 485,3 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,56 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,89 (дт, J=15,0, 6,2 Гц, 1H), 4,03 (с, 1H), 3,94 (тт, J=11,6, 7,8 Гц, 1H), 3,81-3,56 (м, 3H), 3,52-3,41 (м, 1H), 3,00 (с, 1H), 2,93 (с, 2H), 2,30 (ддд, J=19,3, 10,7, 5,9 Гц, 2H), 2,24-2,09 (м, 1H), 1,92 (дтд, J=15,3, 10,3, 9,5, 3,8 Гц, 1H), 1,83 (д, J=14,2 Гц, 2H), 1,56 (тд, J=8,5, 5,3 Гц, 2H), 1,51-1,41 (м, 1H), 1,38-1,22 (м, 6H), 1,23 -1,02 (м, 3H), 0,85 (дд, J=6,3, 4,2 Гц, 1H).

28 (ПИК 3): MS: 485,3 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,55 (с, 2H), 4,97-4,86 (м, 1H), 4,03 (с, 1H), 3,94 (дт, J=12,0, 7,7 Гц, 1H), 3,81 (дт, J=9,3, 6,8 Гц, 1H), 3,69 (д, J=2,5 Гц, 2H), 3,37 (дд, J=6,9, 3,1 Гц, 1H), 3,01 (с, 3H), 2,75 (тд, J=13,9, 5,1 Гц, 1H), 2,53 (дд, J=13,6, 6,9 Гц, 1H), 2,38 (дт, J=12,0, 7,4 Гц, 1H), 2,26 (дт, J=14,2, 4,4 Гц, 1H), 1,95-1,74 (м, 2H), 1,74-1,59 (м, 2H), 1,45 (дд, J=9,4, 3,8 Гц, 1H), 1,41-1,23 (м, 10H), 1,01 (дд, J=6,0, 4,0 Гц, 1H).

29 (ПИК 4): MS: 485,3 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,55 (с, 2H), 4,90 (дкварт, J=12,5, 6,2 Гц, 1H), 4,04 (с, 1H), 3,94 (дт, J=12,0, 7,7 Гц, 1H), 3,88-3,76 (м, 1H), 3,71 (дд, J=10,0, 2,4 Гц, 1H), 3,68-3,60 (м, 1H), 3,43-3,36 (м, 1H), 3,33 (с, 6H), 2,77 (ддд, J=14,1, 12,0, 5,2 Гц, 1H), 2,47 (дд, J=13,8, 7,1 Гц, 1H), 2,44-2,33 (м, 1H), 2,27 (дт, J=14,2, 4,5 Гц, 1H), 2,03-1,91 (м, 1H), 1,82 (д, J=9,7 Гц, 1H), 1,77-1,57 (м, 2H), 1,45 (дд, J=9,5, 3,8 Гц, 1H), 1,40-1,18 (м, 10H), 1,01 (дд, J=6,0, 4,0 Гц, 1H).

ПРИМЕР 30

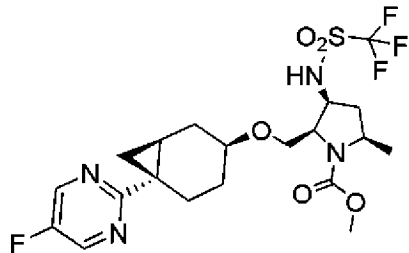
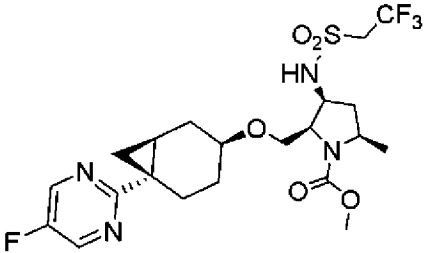
Метил (2R,3S,5R)-3-((фторметил)сульфонамидо)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат

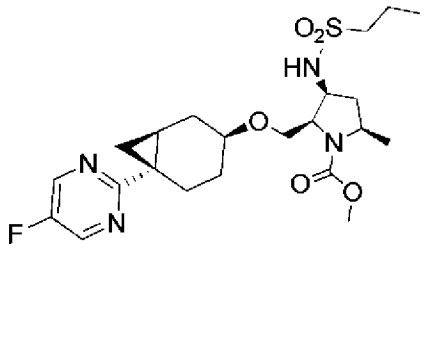
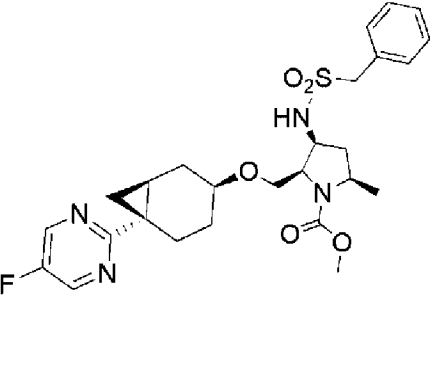
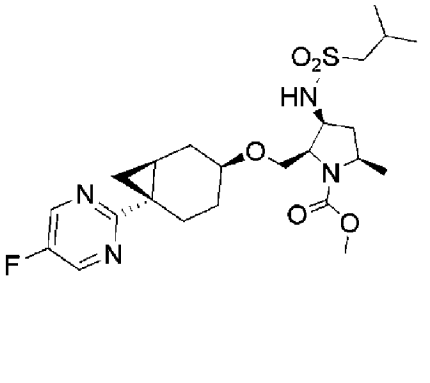
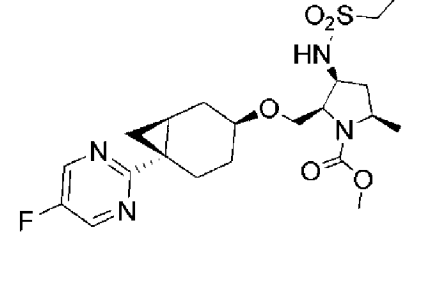


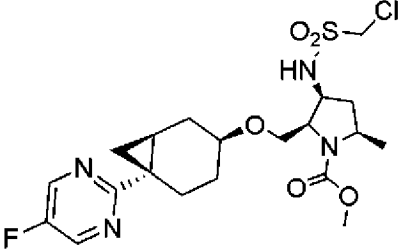
К раствору метил (2R,3S,5R)-3-амино-2-((((1S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ РР) (180 мг, 0,476 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли триэтиламин (0,133 мл, 0,951 ммоль) и фторметансульфонилхлорид (95 мг, 0,713 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли несколько капель метанола, затем неочищенную смесь концентрировали и

подвергали хроматографии методом HPLC с обращенной фазой (ацетонитрил в H₂O 10-100%) с получением названного соединения. LC-MS 475,9 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,55 (с, 2H), 7,19 (с, 1H), 5,26 (ддд, J=46,9, 37,1, 10,0 Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,88-3,75 (м, 1H), 3,70 (д, J=9,2 Гц, 4H), 2,82-2,68 (м, 1H), 2,55 (дт, J=14,0, 7,4 Гц, 1H), 2,43-2,32 (м, 1H), 2,27 (д, J=14,3 Гц, 1H), 1,86 (д, J=12,6 Гц, 2H), 1,75-1,58 (м, 2H), 1,46 (д, J=9,0 Гц, 1H), 1,34 (д, J=5,9 Гц, 3H), 1,01 (с, 1H).

Следующие соединения получали из ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ PP в соответствии с общим методом, приведенным в ПРИМЕРЕ 30, и описанными в изобретении методами, путем замены соответствующего метилсульфоилхлорида. Исходные материалы либо получают так, как описано в разделе по получению промежуточных соединений, либо приобретают у фирм-поставщиков, или они могут быть получены из производимых промышленностью реагентов, используя известные в данной области стандартные реакции.

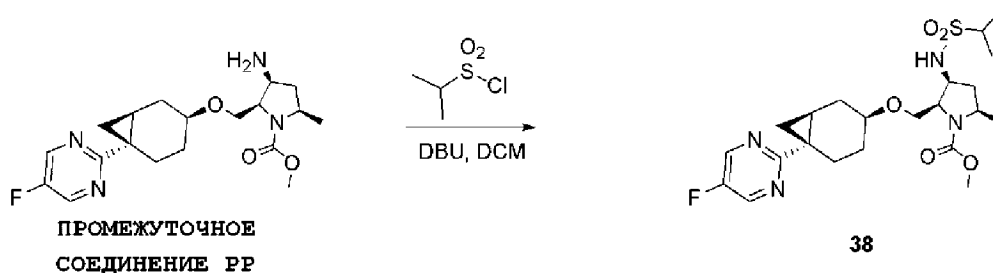
Номер примера	Структура	Название	Точная величина массы [M+H] ⁺
31		метил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-((трифторметил)сульфон-амидо)пирролидин-1-карбоксилат	511,7
32		метил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-((2,2,2-трифторэтил)-сульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат	475,6

33		метил (2R,3S,5R)-2- (((1S,3S,6R)-6-(5- фторпиримидин-2- ил)бицикло-[4,1,0]гептан- 3-ил)окси)метил)-5- метил-3-(пропил- сульфонамидо)- пирролидин-1- карбоксилат	485,6
34		метил (2R,3S,5R)-2- (((1S,3S,6R)-6-(5- фторпиримидин-2- ил)бицикло-[4,1,0]гептан- 3-ил)окси)метил)-5- метил-3-((фенил- метил)сульфон- амидо)пирролидин-1- карбоксилат	533,8
35		метил (2R,3S,5R)-2- (((1S,3S,6R)-6-(5- фторпиримидин-2- ил)бицикло-[4,1,0]гептан- 3-ил)окси)метил)-5- метил-3-((2- метилпропил)- сульфонамидо)- пирролидин-1- карбоксилат	499,7
36		метил (2R,3S,5R)-3- (этилсульфон-амидо)-2- (((1S,3S,6R)-6-(5- фторпиримидин-2- ил)бицикло-[4,1,0]гептан- 3-ил)окси)метил)-5- метилпирролидин-1-	471,7

		карбоксилат	
37		метил (2R,3S,5R)-3-((хлорметил)-сульфонамидо)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат	491,3

ПРИМЕР 38

Метил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-((1-метилэтил)-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору метил (2R,3S,5R)-3-амино-2-(((1S,6R)-6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-пирролидин-1-карбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ PP) (5 мг, 0,013 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляли 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-а]азепин (4,02 мг, 0,026 ммоль) и пропан-2-сульфонилхлорид (2,83 мг, 0,020 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакцию останавливали, и неочищенную реакционную смесь концентрировали и подвергали хроматографии, используя метод HPLC с обращенной фазой (ацетонитрил в H_2O 10-100%) с получением названного соединения. LC-MS 485,4 ($\text{M}+1$).

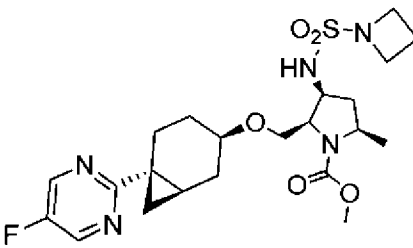
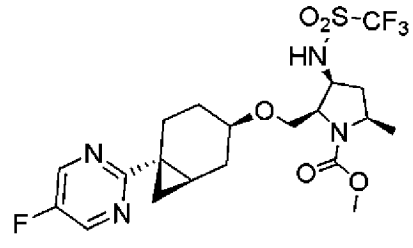
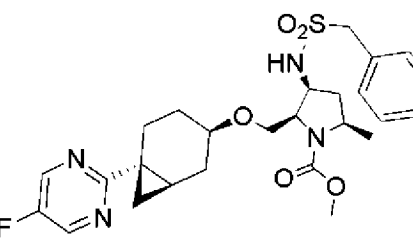
Следующие соединения получали из ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ PP в соответствии с общим методом, приведенным в ПРИМЕРЕ 38, и описанными в изобретении методами, путем замены соответствующего метилсульфоилхлорида. Исходные материалы либо получают так, как описано в разделе по получению промежуточных соединений, либо приобретают у фирм-поставщиков, или они могут быть получены из производимых промышленностью реагентов, используя известные в данной области стандартные реакции.

Номер примера	Структура	Название	Точная величина массы
---------------	-----------	----------	-----------------------

			[M+H] ⁺
39		метил (2R,3S,5R)-3- (азетидин-1- сульфонамидо)-2- ((((1S,3S,6R)-6-(5- фторпиримидин-2- ил)бицикло[4,1,0]-гептан- 3-ил)окси)-метил)-5- метил-пирролидин-1- карбоксилат	498,7
40		метил (2R,3S,5R)-2- ((((1S,3S,6R)-6-(5- фторпиримидин-2- ил)бицикло[4,1,0]-гептан- 3-ил)окси)-метил)-5- метил-3-(оксетан-3- сульфон- амидо)пирролидин-1- карбоксилат	499,4
41		метил (2R,3S,5R)-2- ((((1S,3S,6R)-6-(5- фторпиримидин-2- ил)бицикло[4,1,0]-гептан- 3-ил)окси)-метил)-5- метил-3-((1-метилпропил)- сульфонамидо)- пирролидин-1- карбоксилат	499,7
42		метил (2R,3S,5R)-3- (циклопропан- сульфонамидо)-2- ((((1S,3S,6R)-6-(5- фторпиримидин-2- ил)бицикло[4,1,0]-гептан- 3-ил)окси)-метил)-5-	483,2

		метил-пирролидин-1-карбоксилат	
--	--	--------------------------------	--

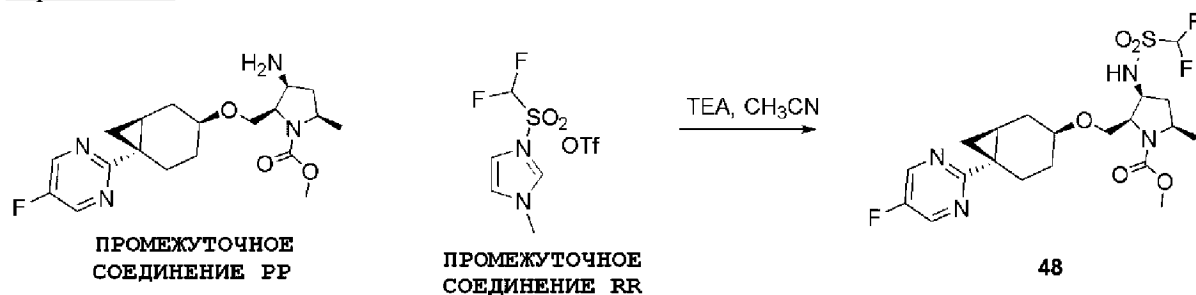
Следующие соединения получали из ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ QQ в соответствии с общим методом, приведенным в ПРИМЕРЕ 30 или в ПРИМЕРЕ 38, и описанными в изобретении методами, путем замены соответствующего метилсульфамоилхлорида. Исходные материалы либо получают так, как описано в разделе по получению промежуточных соединений, либо приобретают у фирм-поставщиков, или они могут быть получены из производимых промышленностью реагентов, используя известные в данной области стандартные реакции.

Номер примера	Структура	Название	Точная величина массы [M+H] ⁺
43		метил (2R,3S,5R)-3-((азетидин-1-сульфонамидо)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]-гептан-3-ил)окси)-метил)-5-метил-пирролидин-1-карбоксилат	498,8
44		метил (2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]-гептан-3-ил)окси)-метил)-5-метил-3-((трифторметил)-сульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат	511,6
45		метил (2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]-гептан-3-ил)окси)-метил)-5-метил-3-((фенилметил)-	533,8

		сульфонамидо)- пирролидин-1-карбоксилат	
46		метил (2R,3S,5R)-2- (((1R,3R,6S)-6-(5- фторпиримидин-2- ил)бицикло[4,1,0]-гептан- 3-ил)окси)-метил)-5-метил- 3-((1-метилэтил)- сульфонамидо)- пирролидин-1-карбоксилат	485,5
47		метил (2R,3S,5R)-3- (этилсульфонамидо)-2- (((1R,3R,6S)-6-(5- фторпиримидин-2- ил)бицикло[4,1,0]-гептан- 3-ил)окси)-метил)-5-метил- пирролидин-1-карбоксилат	471,6

ПРИМЕР 48

Метил (2R,3S,5R)-3-((диформетил)сульфонамидо)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат

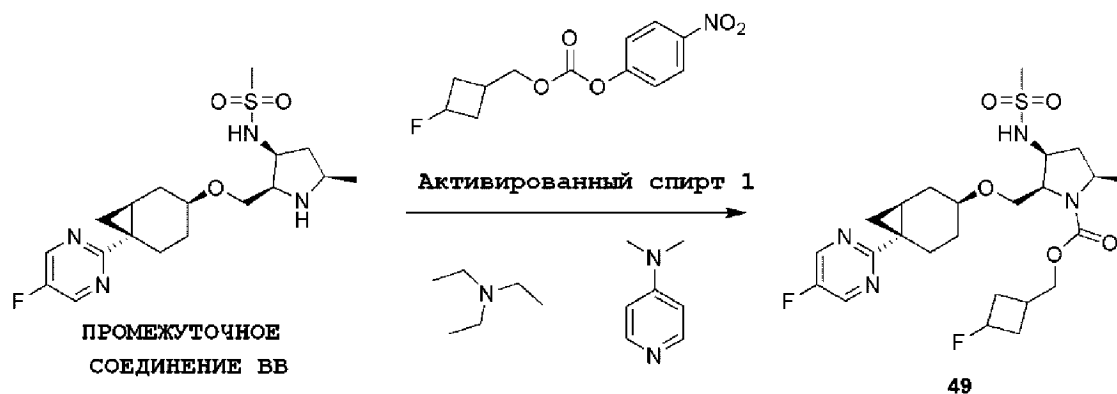
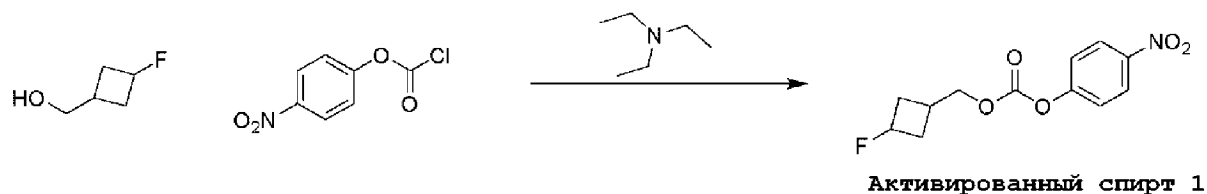


К раствору метил (2R,3S,5R)-3-амино-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ PP) (36 мг, 0,095 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли ТЕА (0,066 мл, 0,476 ммоль), затем 3-((диформетил)сульфонил)-1-метил-1H-3H-имидазол трифторметансульфонат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ RR) (99 мг, 0,285 ммоль) в атмосфере N₂ при комнатной температуре. После перемешивания в течение 0,5 часа, реакционную смесь концентрировали и подвергали хроматографии методом HPLC с обращенной фазой (ацетонитрил в воде, 0-100% с 0,05% TFA) с получением названного соединения. LC-MS 493,6 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,55 (с, 2H), 6,58 (т, J=53,3 Гц, 2H), 4,05 (д, J=19,1 Гц, 2H), 3,82 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,71 (с,

2H), 3,68 (с, 1H), 2,74 (с, 1H), 2,55 (с, 1H), 2,46-2,33 (м, 1H), 2,27 (д, J=14,1 Гц, 1H), 1,90 (д, J=11,1 Гц, 1H), 1,76-1,58 (м, 2H), 1,45 (д, J=5,9 Гц, 1H), 1,43-1,29 (м, 3H), 1,01 (с, 1H).

ПРИМЕР 49

(3-Фторциклобутил)метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат



Стадия 1. In-situ активация спиртовых стандартных блоков (активированный спирт 1)

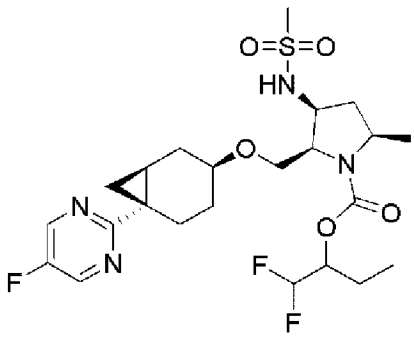
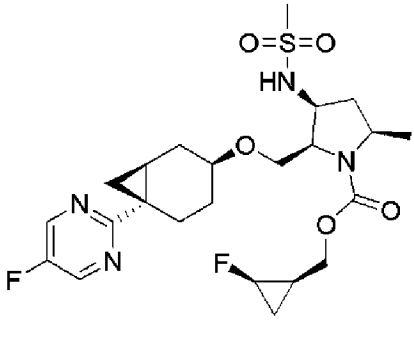
В колбу объемом 4 мл, содержащую (3-фторциклобутил)метанол (52 мг, 0,5 ммоль), добавляли CH_2Cl_2 (0,5 мл), 4-нитрофенил хлорформат (50 мг, 0,25 ммоль) и триэтиламин (0,105 мл, 76 мг, 0,75 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов и непосредственно использовали без дополнительной очистки.

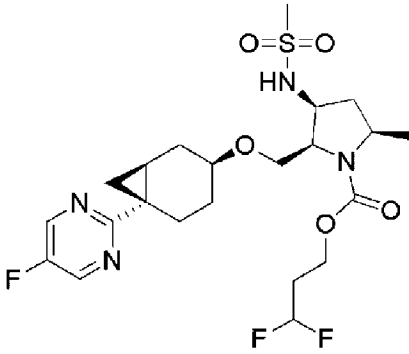
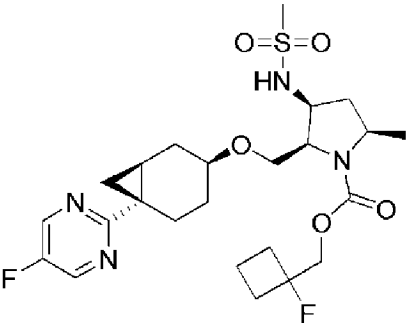
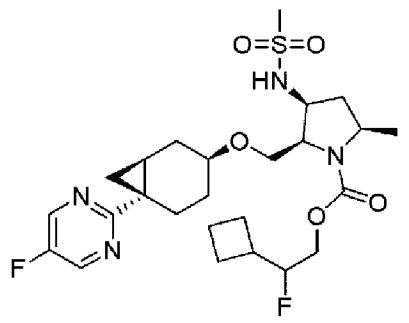
Стадия 2. (3-Фторциклобутил)метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат (49)

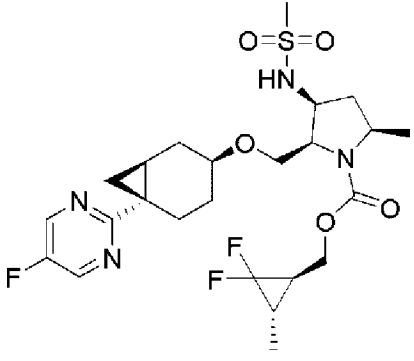
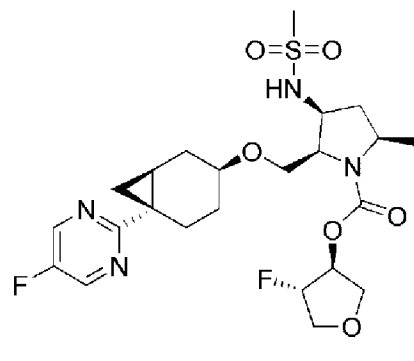
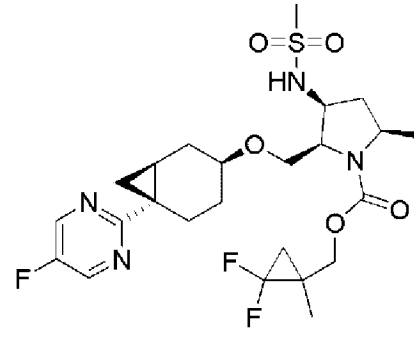
В колбу объемом 4 мл, содержащую магнитную мешалку, добавляли активированный спирт 1 (201 мкл 0,5М раствора в CH_2Cl_2 , 0,0075 ммоль). Получали исходный раствор ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ ВВ (420 мг, 1,054 ммоль), триэтиламина (320 мг, 441 мкл, 3,162 ммоль), 4-диметиламинопиридина (6,4 мг, 0,053 ммоль) в CH_2Cl_2 (2,798 мл). Добавляли 133 мкл этого раствора (содержащего 20 мг, 0,05 ммоль ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ ВВ) в колбу, содержащую упомянутый выше спирт 1. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли 800 мкл DMSO, содержащего 4% АсОН по объему. Смесь подвергали хроматографии, используя препаративную HPLC с обращенной фазой C18

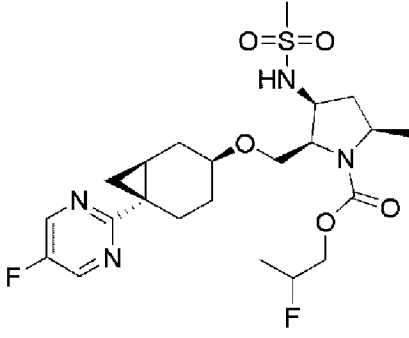
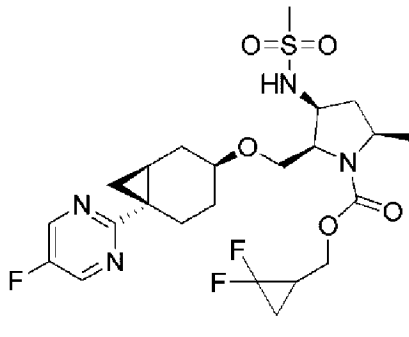
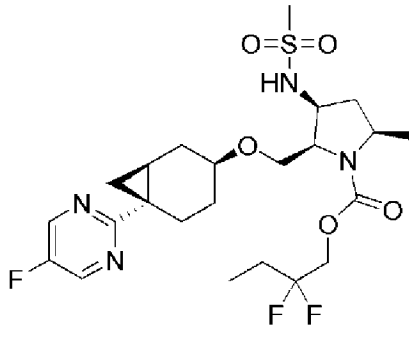
(ацетонитрил/вода), с получением названного соединения. MS: 529,46 (M+1). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (с, 2H), 5,14 (дт, J=55,5, 6,1 Гц, 1H), 3,99 (д, J=6,6 Гц, 2H), 3,89 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 3,70 (с, 1H), 3,51 (с, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,70-2,62 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,30-2,13 (м, 7H), 1,76 (д, J=12,7 Гц, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,60-1,51 (м, 2H), 1,35 (дд, J=9,4, 3,5 Гц, 1H), 1,22 (д, J=5,9 Гц, 3H).

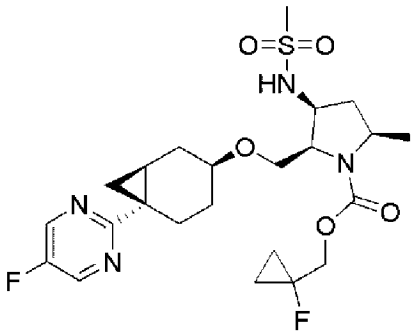
Следующие примеры соединений, представленные в таблице, получали методами, аналогичными описанным выше, используя соответствующие исходные материалы, описанные выше или приобретенные у фирм-поставщиков.

Номер примера	Структура	Название по номенклатуре IUPAC	Обнаруженная масса [M+H] ⁺
50		1,1-дифторбутан-2-ил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат	536,56
51		((1R,2R)-2-фторциклопропил)-метил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]-гептан-3-ил)-окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат	515,49

52		3,3-дифторпропил (2R,3S,5R)-2- (((1S,3S,6R)-6-(5- фторпиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)метил)-5- метил-3-(метил- сульфонамидо)- пирролидин-1- карбоксилат	521,45
53		(1-фторцикло- бутил)метил (2R,3S,5R)-2- (((1S,3S,6R)-6-(5- фторпиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)метил)-5- метил-3-(метил- сульфонамидо)- пирролидин-1- карбоксилат	529,46
54		2-циклобутил-2- фторэтил (2R,3S,5R)-2- (((1S,3S,6R)-6-(5- фтор-пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)метил)-5- метил-3-(метил- сульфонамидо)- пирролидин-1- карбоксилат	543,58

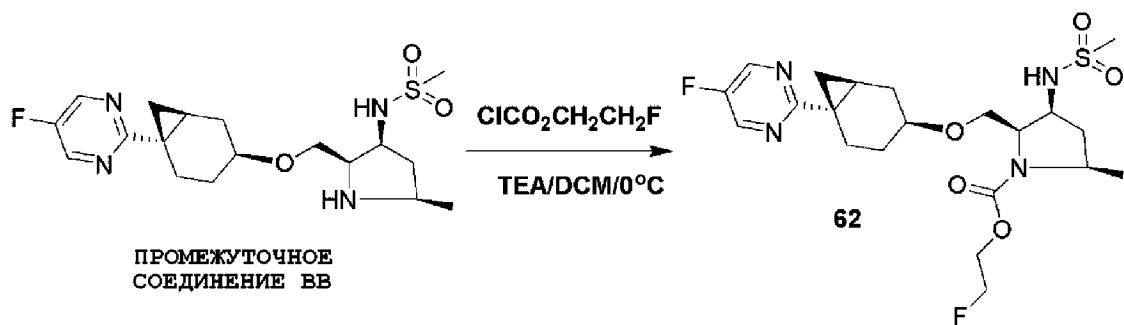
55		((1R,3S)-2,2-дифтор-3-метил-циклопропил)метил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат	547,47
56		(3S,4S)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат	531,2
57		(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-	547,47

		метил-3-(метил-сульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат	
58		2-фторпропил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метил-сульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат	503,39
59		(2,2-дифторциклопропил)метил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метил-сульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат	533,45
60		2,2-дифторбутил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метил-	535,51

		сульфонамидо)- пирролидин-1- карбоксилат	
61		(1-фторцикло- пропил)метил (2R,3S,5R)-2- (((1S,3S,6R)-6-(5- фторпиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)метил)-5- метил-3-(метил- сульфонамидо)- пирролидин-1- карбоксилат	515,44

ПРИМЕР 62

2-Фторэтил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат

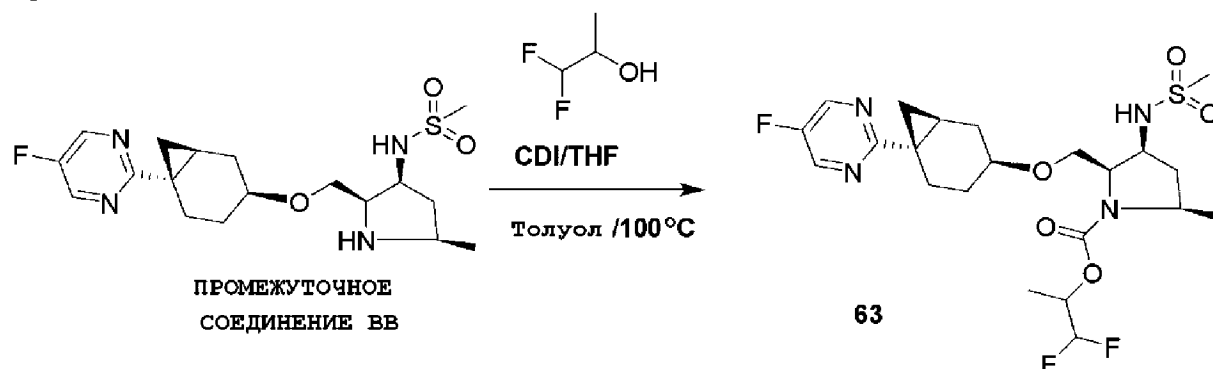


К раствору N-((2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-3-ил)метансульфонамида (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ ВВ, 15 мг, 0,038 ммоль) в DCM (0,6 мл) при 0°C добавляли TEA (16 мкл, 0,113 ммоль), затем 2-фторэтил хлорформат (4,62 мкл, 0,049 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут. Реакционную смесь гасили MeOH, концентрировали под вакуумом. Остаток очищали методом HPLC с обращенной фазой (5-95% MeCN/вода с модификатором 0,05% TFA) с получением названного соединения. MS: 489,4 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,55 (с, 2H), 4,61 (д, J=47,8 Гц, 2H), 4,33 (д, J=26,7 Гц, 2H), 4,08 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,03-3,79 (м, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,01 (с, 3H), 2,74 (тд, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 2,54 (дт, J=14,1, 7,8 Гц, 1H), 2,47-2,34

(м, 1H), 2,26 (д, J=14,2Hz, 1H), 2,11-1,76 (м, 3H), 1,75-1,58 (м, 2H), 1,53-1,24 (м, 5H), 1,07-0,95 (м, 1H).

ПРИМЕР 63

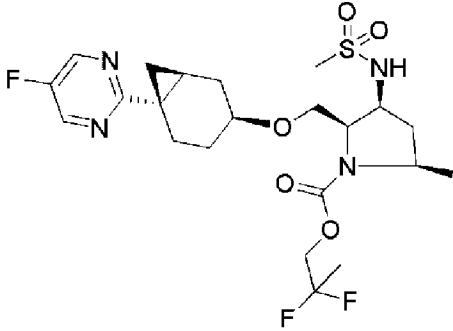
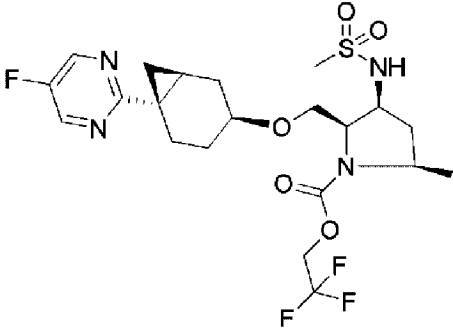
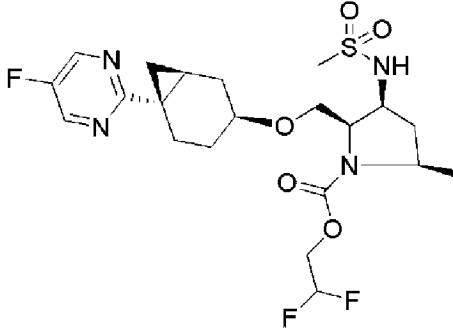
1,1-Дифторпропан-2-ил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору 1,1-дифторпропан-2-ола (4,42 мг, 0,056 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли CDI (10,99 мг, 0,068 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с удалением растворителя THF. Добавляли N-((2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-3-ил)метансульфонамид (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ ВВ, 15 мг, 0,038 ммоль), затем толуол (1,0 мл), и нагревали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали методом HPLC с обращенной фазой (5-95% MeCN/вода с модификатором 0,05% TFA) с получением названного соединения. MS: 521,3 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,55 (с, 2H), 6,10-5,72 (м, 1H), 4,97 (с, 1H), 4,19- 3,60 (м, 5H), 3,01 (с, 3H), 2,75 (т, J=14,9 Гц, 1H), 2,54 (дт, J=14,0, 7,5 Гц, 1H), 2,46- 2,35 (м, 1H), 2,27 (д, J=14,2 Гц, 1H), 2,00-1,77 (м, 3H), 1,75-1,59 (м, 2H), 1,52-1,23 (м, 8H), 1,01 (с, 1H).

Следующие примеры соединений, представленные в таблице, получали методами, аналогичными описанным выше, используя соответствующие исходные материалы, описанные выше или приобретенные у фирм-поставщиков.

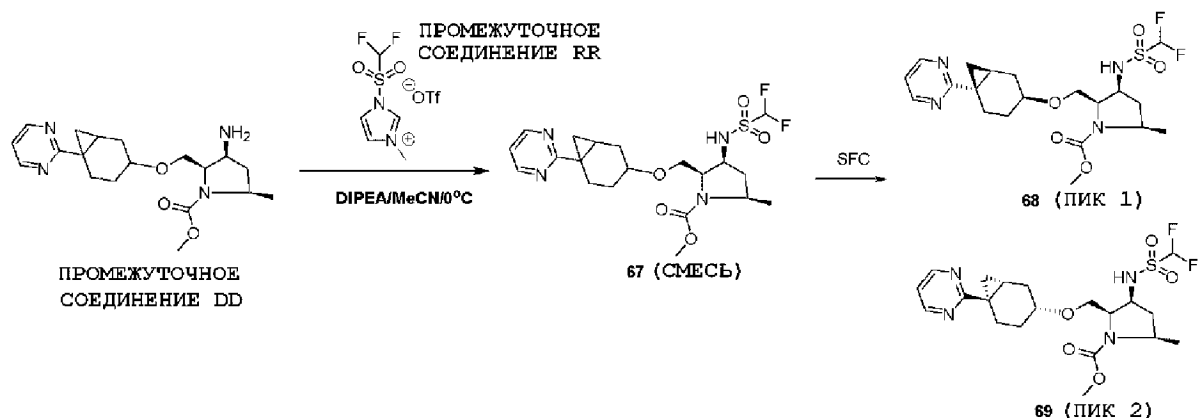
Номер примера	Структура	Название по номенклатуре IUPAC	Обнаруженная масса [M+H] ⁺

64		2,2-дифторпропил (2R,3S,5R)-2- (((1S,3S,6R)-6-(5- фторпиримидин-2- ил)бицикло-[4,1,0]гептан- 3-ил)окси)метил)-5- метил-3-(метил- сульфонамидо)- пирролидин-1- карбоксилат	521,3
65		2,2,2-трифторэтил- (2R,3S,5R)-2- (((1S,3S,6R)-6-(5- фторпиримидин-2- ил)бицикло-[4,1,0]гептан- 3-ил)окси)метил)-5- метил-3-метил- сульфонамидо)- пирролидин-1- карбоксилат	525,4
66		2,2-дифторэтил- (2R,3S,5R)-2- (((1S,3S,6R)-6-(5- фторпиримидин-2- ил)бицикло-[4,1,0]гептан- 3-ил)окси)метил)-5- метил-3-(метил- сульфонамидо)- пирролидин-1- карбоксилат	507,4

ПРИМЕР 67, 68 и 69

Метил (2R,3S,5R)-3-((диформетил)сульфонамидо)-5-метил-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат (67, смесь), метил (2R,3S,5R)-3-((диформетил)сульфонамидо)-5-метил-2-(((1S,3S,6R)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (68, ПИК 1) и метил

(2R,3S,5R)-3-((диформетил)сульфонамидо)-5-метил-2-(((1R,3R,6S)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (69, ПИК 2)



К раствору метил (2R,3S,5R)-3-амино-5-метил-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ DD, 45 мг, 0,125 ммоль) в ацетонитриле (2,0 мл) при 0°C добавляли 3-((диформетил)сульфонил)-1-метил-1H-3i4-имидазол трифторметан-сульфонат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ RR, 130 мг, 0,375 ммоль). После перемешивания в течение 5 минут при 0°C, добавляли DIPEA (109 мкл, 0,624 ммоль). Смесь продолжали перемешивать в течение 5 минут при 0°C. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали методом HPLC с обращенной фазой (5-95% MeCN/вода с модификатором 0,05% TFA) с получением названного соединения (67, смесь).

67 (смесь): MS: 475,4 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,69 (д, J=4,9 Гц, 2H), 7,28 (т, J=4,8 Гц, 1H), 6,58 (т, J=53,5 Гц, 1H), 4,05 (д, J=17,5 Гц, 2H), 3,92-3,61 (м, 6H), 2,69 (тд, J=12,5, 5,7 Гц, 1H), 2,52 (ддт, J=32,2, 14,3, 7,7 Гц, 1H), 2,43-2,20 (м, 2H), 2,12-1,60 (м, 5H), 1,57-1,45 (м, 1H), 1,34 (д, J=5,9 Гц, 4H), 1,17-1,05 (м, 1H).

67 (смесь) разделяли методом SFC с получением 68 (ПИК 1) и 69 (ПИК 2).

LCMS m/z (M+H): 475,4 рассчитано, 475,4 обнаружено.

Условия проведения SFC:

Колонка: OJ-H (3×25 см)

Подвижная фаза: 30% метанол/CO₂

Расход: 60 мл/мин, 220 нм

Автоматический регулятор обратного давления (ABPR): 10,0 МПа

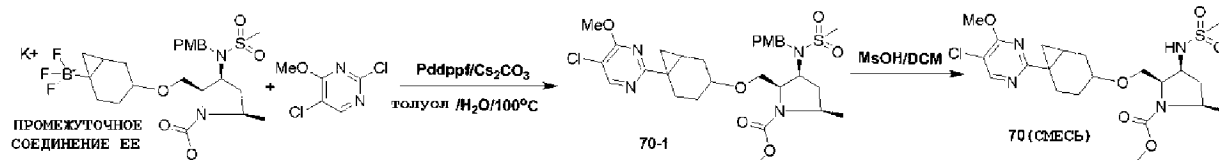
68 (ПИК 1). MS: 475,2 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,79-8,53 (м, 2H), 7,18 (с, 1H), 6,58 (т, J=53,5 Гц, 1H), 4,05 (д, J=18,5 Гц, 2H), 3,82 (д, J=6,5 Гц, 1H), 3,70 (д, J=16,9 Гц, 5H), 2,73 (т, J=12,9 Гц, 1H), 2,55 (дт, J=14,0, 7,7 Гц, 1H), 2,45-2,23 (м, 2H), 1,90 (т, J=10,6 Гц, 2H), 1,68 (дт, J=36,1, 9,6 Гц, 2H), 1,46 (д, J=9,4 Гц, 1H), 1,34 (д, J=5,4 Гц, 4H), 1,02 (с, 1H).

69 (ПИК 2). MS: 475,2 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,75-8,40 (м, 2H), 7,18 (с, 1H), 6,58 (т, J=53,5 Гц, 1H), 4,06 (д, J=16,9 Гц, 2H), 3,82 (д, J=6,8 Гц, 1H), 3,77-3,62

(м, 5H), 2,74 (т, J= 12,5 Гц, 1H), 2,49 (дт, J=13,9, 7,5 Гц, 1H), 2,43-2,23 (м, 2H), 2,06-1,82 (м, 2H), 1,67 (дт, J =37,0, 9,5 Гц, 2H), 1,46 (д, J=9,3 Гц, 1H), 1,34 (д, J=5,6 Гц, 4H), 1,03 (с, 1H).

ПРИМЕР 70

Метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-хлор-4-метокси-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфон-амидо)пирролидин-1-карбоксилат (смесь)



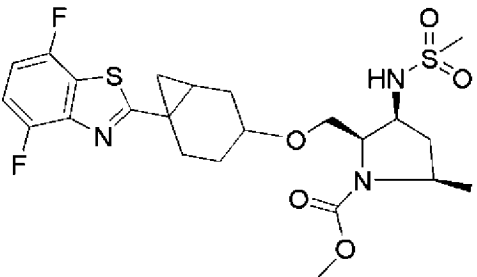
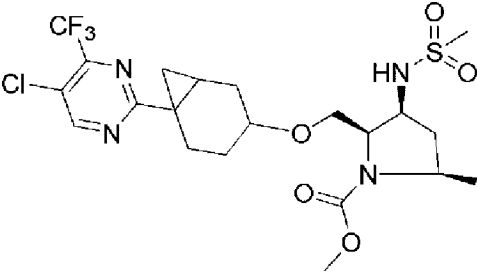
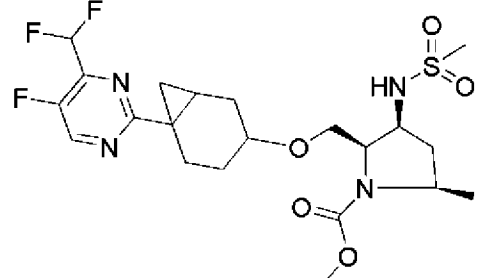
Стадия 1. Метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-хлор-4-метокси-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (70-1)

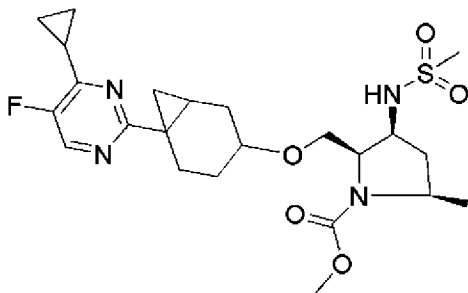
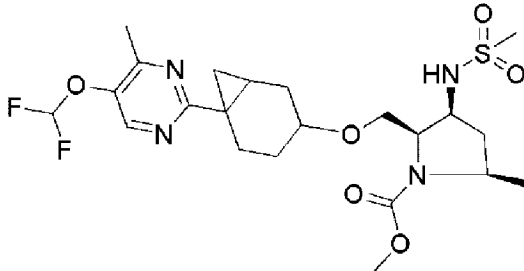
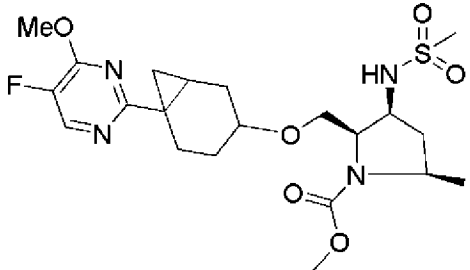
Через суспензию калия трифтор(4-(((2R,3S,5R)-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-1-(метоксикарбонил)-5-метил-пирролидин-2-ил)метокси)бицикло[4,1,0]гептан-1-ил)бората (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ ЕЕ, 15 мг, 0,026 ммоль), 2,5-дихлор-4-метоксипиримидина (6,87 мг, 0,038 ммоль), комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)дихлорида с дихлорметаном (4,18 мг, 5,11 мкмоль) и карбоната цезия (25,0 мг, 0,077 ммоль) в толуоле (0,5 мл) и воде (0,1 мл) барботировали азот в течение 5 минут. Реакционную смесь герметизировали в реакционной колбе и нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, концентрировали. Остаток очищали методом HPLC с обращенной фазой (5-95% MeCN/вода с модификатором 0,05% TFA) с получением названного соединения. MS: 623,5 (M+1).

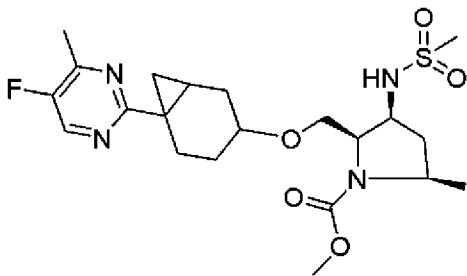
Стадия 2. Метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-хлор-4-метокси-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат (70, смесь)

К раствору метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-хлор-4-метокси-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(N-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (70-1, 9 мг, 14 мкмоль) в DCM (0,6 мл) добавляли MsOH (11 мкл, 0,173 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали методом HPLC с обращенной фазой (5-95% MeCN/вода с модификатором 0,05% TFA) с получением названного соединения. MS: 503,3 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,35 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,14-3,54 (м, 3H), 3,10-2,82 (м, 4H), 2,80-2,63 (м, 1H), 2,62-2,09 (м, 4H), 2,07-1,45 (м, 7H), 1,31 (т, J=6,0 Гц, 3H), 1,12 (т, J=5,4 Гц, 2H), 1,08-1,00 (м, 1H), 0,90 (д, J=3,0 Гц, 1H).

Следующие представленные в таблице примеры соединений получали таким же способом, как в ПРИМЕРЕ 70, используя соответствующий арил галогенид, описанный выше или приобретенный у фирм-поставщиков.

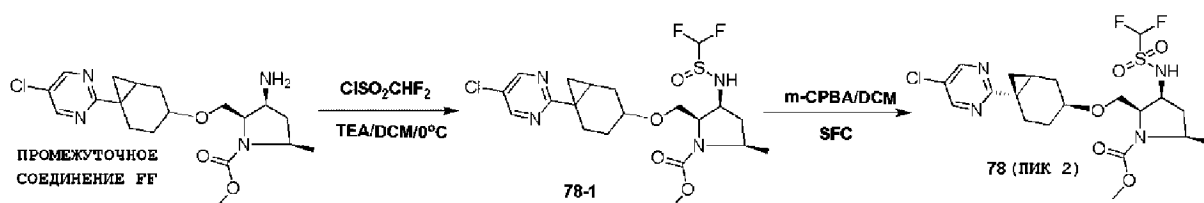
Номер примера	Структура	Название по номенклатуре IUPAC	Обнаруже нная масса [M+H] ⁺
71 (смесь)		метил (2R,3S,5R)-2- (((6-(4,7- дифторбензо- [d]тиазол-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси) метил)-5- метил-3-(метил- сульфонамидо)- пирролидин-1- карбоксилат	530,3
72 (смесь)		метил (2R,3S,5R)-2- (((6-(5-хлор-4- (трифторметил)- пиримидин-2-ил) бицикло[4,1,0]- гептан-3-ил)- окси)метил)-5-метил- 3-(метил- сульфонамидо)- пирролидин-1- карбоксилат	541,3
73 (смесь)		метил (2R,3S,5R)-2- (((6-(4-(ди- фторметил)-5- фторпиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-5- метил-3-(метил- сульфонамидо)-	507,3

		пирролидин-1-карбоксилат	
74 (смесь)		метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(4-циклопропил-5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат	497,4
75 (смесь)		метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-(дифторметокси)-4-метилпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат	519,4
76 (смесь)		метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-фтор-4-метокси-пиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-5-метил-3-(метил-	487,3

		сульфонамидо)- пирролидин-1- карбоксилат	
77 (смесь)		метил (2R,3S,5R)-2- (((6-(5-фтор-4- метилпиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-5- метил-3-(метил- сульфонамидо)- пирролидин-1- карбоксилат	471,2

ПРИМЕР 78

Метил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-хлорпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((диформетил)-сульфонамидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (ПИК 2)



Стадия 1. Метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-хлорпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(((диформетил)-сульфинил)амино)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (78-1)

К раствору метил (2R,3S,5R)-3-амино-2-(((6-(5-хлорпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ FF, 59 мг, 0,149 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,5 мл) добавляли TEA (521 мкл, 3,74 ммоль), затем добавляли диформетансульфонилхлорид (225 мг, 1,494 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 5 минут. Реакционную смесь гасили MeOH, концентрировали под вакуумом. Остаток очищали методом HPLC с обращенной фазой (5-95% MeCN/вода с модификатором 0,05% TFA) с получением названного соединения. MS: 493,4 ($\text{M}+1$).

Стадия 2. Метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-хлор-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((дифтор-метил)сульфонамидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (78, ПИК 2)

К раствору метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-хлорпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(((дифторметил)-сульфинил)амино)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (78-1, 44 мг, 0,089 ммоль) в DCM (1,5 мл) при комнатной температуре добавляли mCPBA (70%, 33,0 мг, 0,134 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали методом HPLC с обращенной фазой (5-95% MeCN/вода с модификатором 0,05% TFA) с получением смеси соединений.

Эту смесь соединений разделяли методом SFC с получением ПИКА 1 и названного соединения 78 (ПИКА 2).

LCMS m/z (M+H): 509,3 рассчитано, 509,3 обнаружено.

Условия проведения SFC:

Колонка: AD-H (3×25 см)

Подвижная фаза: 35% метанол/CO₂

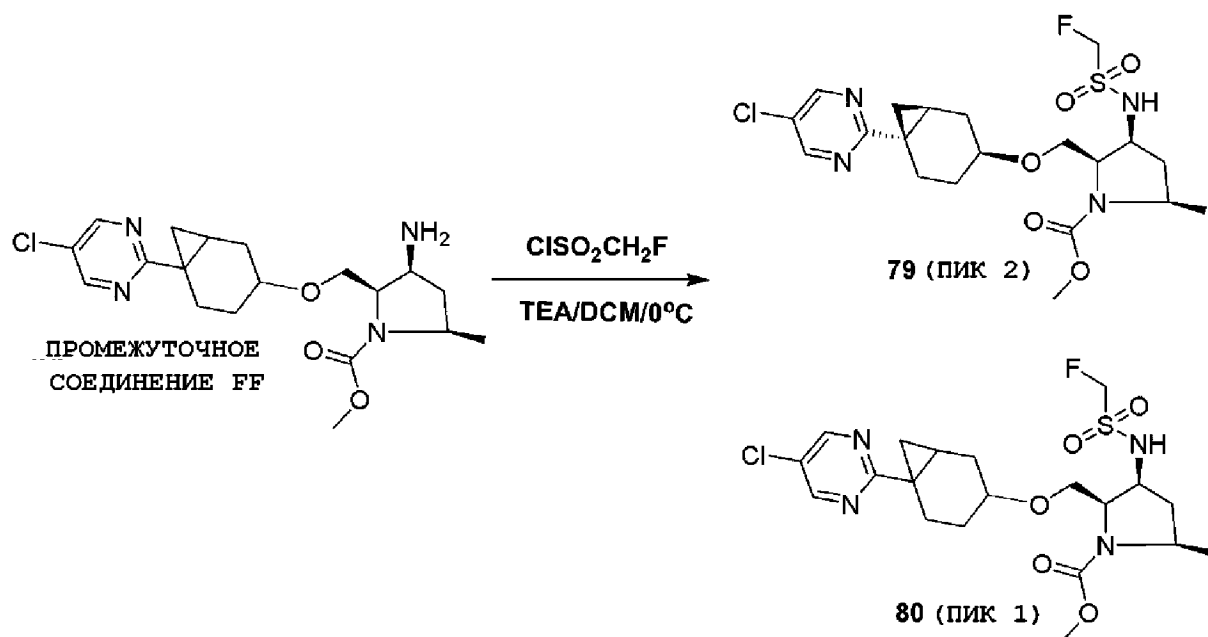
Расход: 80 мл/мин, 220 нм

Автоматический регулятор обратного давления (ABPR): 10,0 МПа

78 (ПИК 2): MS: 509,3 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,62 (с, 2H), 6,58 (т, J=53,4 Гц, 1H), 4,15-3,97 (м, 2H), 3,91-3,61 (м, 6H), 2,74 (тд, J=13,1, 4,9 Гц, 1H), 2,54 (дт, J=14,1, 7,7 Гц, 1H), 2,37 (дт, J=13,9, 7,1 Гц, 1H), 2,25 (д, J=14,2 Гц, 1H), 1,88 (кварт, J=12,8, 11,0 Гц, 2H), 1,68 (дкварт, J=31,3, 11,4, 10,0 Гц, 2H), 1,48 (дд, J=9,4, 3,0 Гц, 1H), 1,42-1,25 (м, 5H), 1,13-1,01 (м, 1H).

Пример 79 и 80

Метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-хлорпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((фторметил)-сульфонамидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (79, ПИК 2)



К раствору метил (2R,3S,5R)-3-амино-2-(((6-(5-хлорпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ FF, 25 мг, 0,063 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,2 мл) добавляли TEA (44 мкл, 0,317 ммоль), затем добавляли фторметансульфонилхлорид (11,48 мг, 0,082 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 . После перемешивания в течение 20 минут при 0°C , реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали методом HPLC с обращенной фазой (5-95% MeCN/вода с модификатором 0,05% TFA) с получением смеси соединений.

Эту смесь соединений разделяли методом SFC с получением 80 (ПИКА 1) и 79 (ПИКА 2).

LCMS m/z ($M+H$): 491,3 рассчитано, 491,3 обнаружено.

Условия проведения SFC:

Колонка: OJ-H (2×25 см)

Подвижная фаза: 25% метанол/ CO_2

Расход: 60 мл/мин, 220 нм

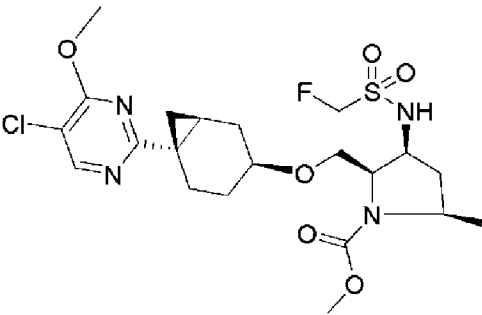
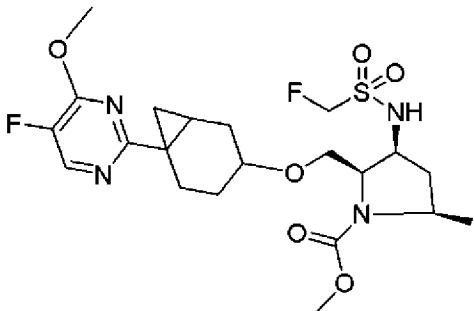
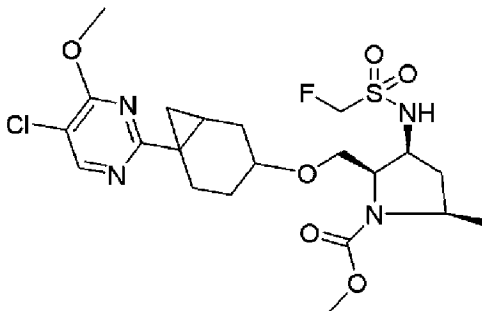
Автоматический регулятор обратного давления (ABPR): 10,0 МПа

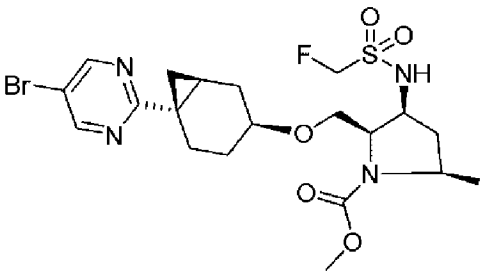
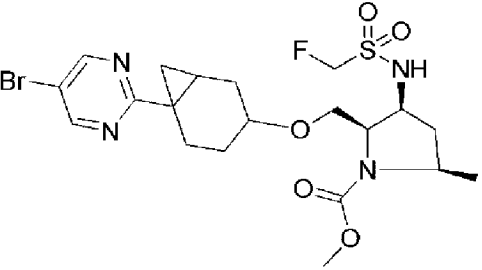
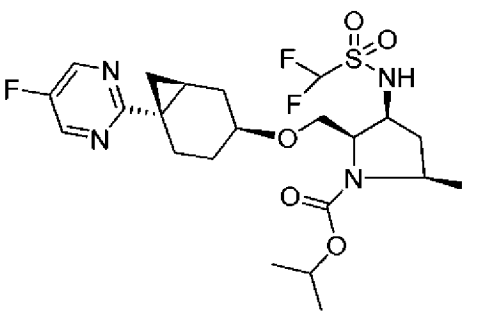
79 (ПИК 2): MS: 491,3 ($M+1$). ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8,63 (с, 2H), 5,27 (ддд, $J=46,8, 40,2, 10,1$ Гц, 2H), 4,01 (д, $J=16,3$ Гц, 2H), 3,82 (дкварт, $J=13,4, 6,6$ Гц, 1H), 3,70 (д, $J=8,7$ Гц, 5H), 2,75 (тд, $J=13,2, 5,0$ Гц, 1H), 2,55 (дт, $J=14,2, 7,6$ Гц, 1H), 2,43-2,32 (м, 1H), 2,25 (дт, $J=14,2, 4,1$ Гц, 1H), 1,87 (т, $J=11,1$ Гц, 2H), 1,68 (ддд, $J=33,6, 14,6, 9,7$ Гц, 2H), 1,48 (дд, $J=9,5, 3,4$ Гц, 1H), 1,33 (т, $J=7,1$ Гц, 5H), 1,10-1,01 (м, 1H).

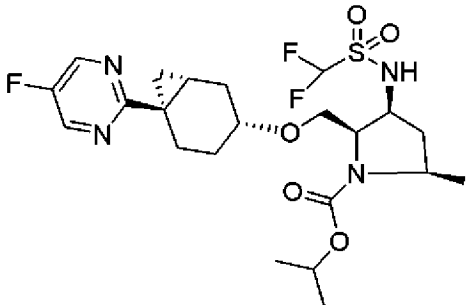
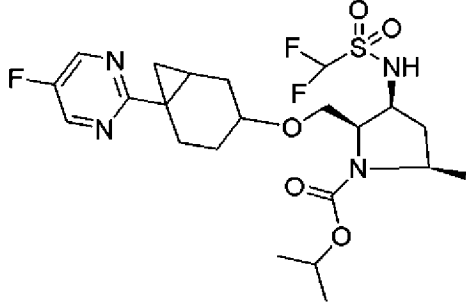
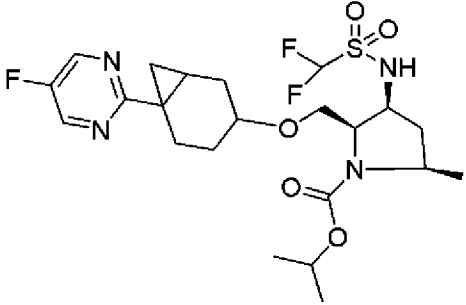
80 (ПИК 1): MS: 491,3 ($M+1$). ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8,65 (с, 2H), 5,62-5,10 (м, 2H), 4,02 (д, $J=15,0$ Гц, 2H), 3,87-3,55 (м, 5H), 3,45 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 3,09 (дд, $J=16,8, 7,6$ Гц, 1H), 2,36-2,12 (м, 2H), 1,97-1,73 (м, 4H), 1,67 (дд, $J=9,4, 3,7$ Гц, 1H), 1,52 (т, $J=8,3$ Гц, 2H), 1,32 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 1,16 (д, $J=5,2$ Гц, 3H), 0,95-0,81 (м, 1H).

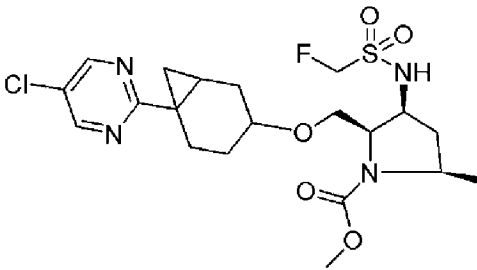
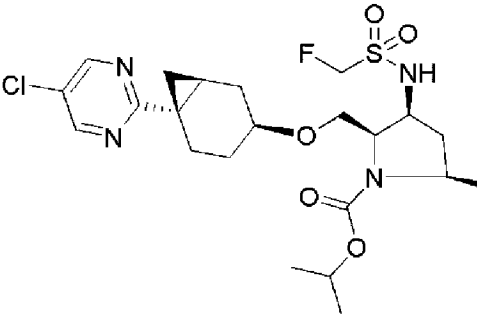
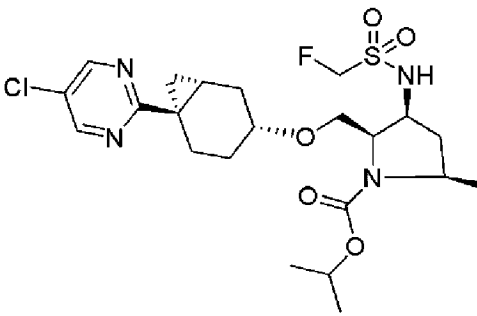
Следующие представленные в таблице соединения получали таким же методом, как описанный выше, используя соответствующие исходные материалы, описанные выше или приобретенные у фирм-поставщиков.

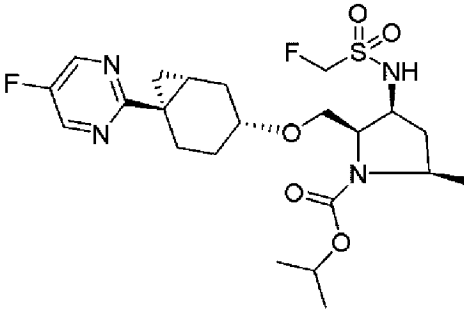
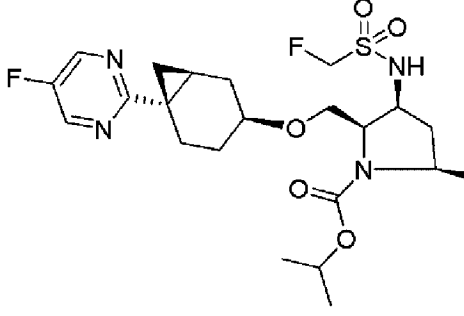
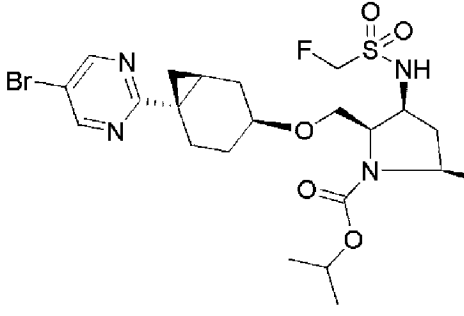
Номер примера	Структура	Название по номенклатуре IUPAC	Обнаруженная масса [M+H] ⁺
81 (ПИК 2 методом SFC)		изопропил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-хлор-пиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-3-((дифторметил)-сульфонамидо)-5-метил-пирролидин-1-карбоксилат	537,4
82 (смесь)		изопропил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-хлор-пиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-3-((дифторметил)-сульфонамидо)-5-метил-пирролидин-1-карбоксилат	537,4
83 (ПИК 2 методом SFC)		метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фтор-4-метокси-пиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-3-((фторметил)-сульфонамидо)-5-	505,4

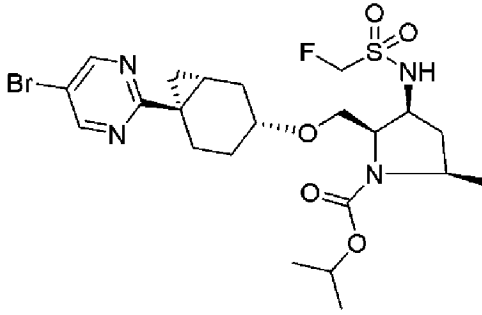
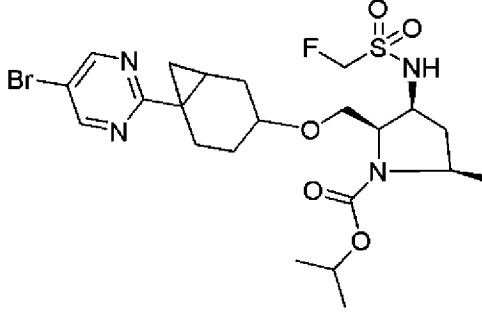
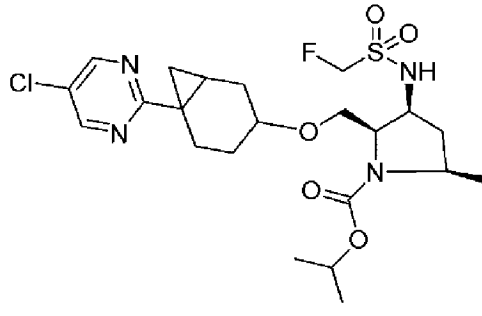
		метил-пирролидин-1-карбоксилат	
84 (ПИК 2 методом SFC)		метил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-хлор-4-метокси-пиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-3-((фторметил)-сульфонамидо)-5-метил-пирролидин-1-карбоксилат	521,1
85 (смесь)		метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-фтор-4-метокси-пиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-3-((фторметил)-сульфонамидо)-5-метил-пирролидин-1-карбоксилат	505,2
86 (смесь)		метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-хлор-4-метокси-пиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-3-((фторметил)-	521,1

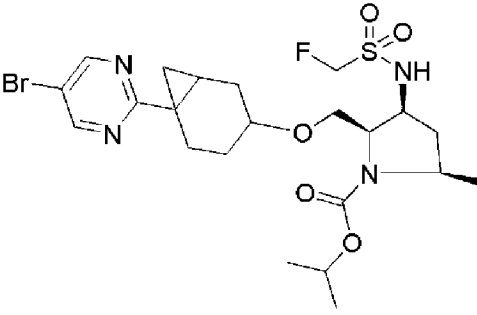
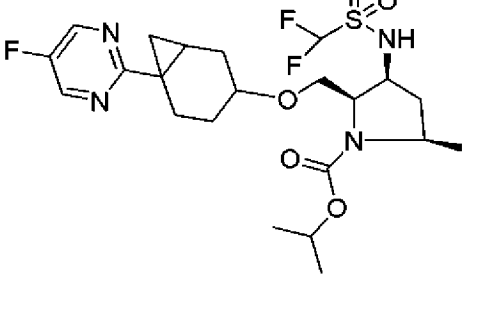
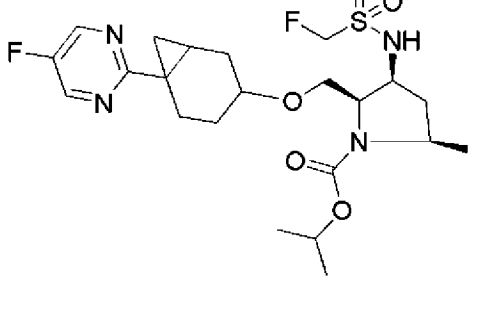
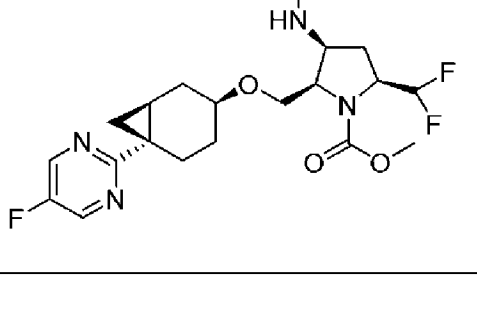
		сульфонамидо)-5-метил-пирролидин-1-карбоксилат	
87 (ПИК 2 методом SFC)		метил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-бром-пиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-3-((фторметил)-сульфонамидо)-5-метил-пирролидин-1-карбоксилат	537,0
89 (смесь)		метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-бром-пиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-3-((фторметил)-сульфонамидо)-5-метил-пирролидин-1-карбоксилат	537,0
90 (ПИК 4 методом SFC)		изопропил (2R,3S,5R)-3-((дифторметил)-сульфонамидо)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-5-	521,3

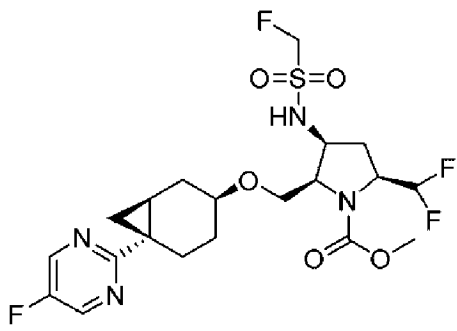
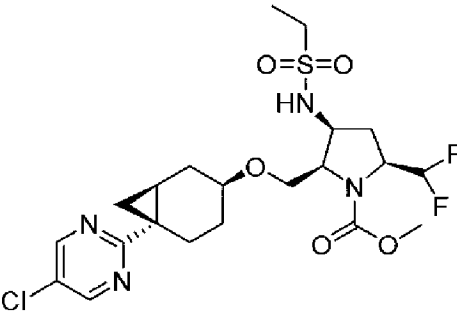
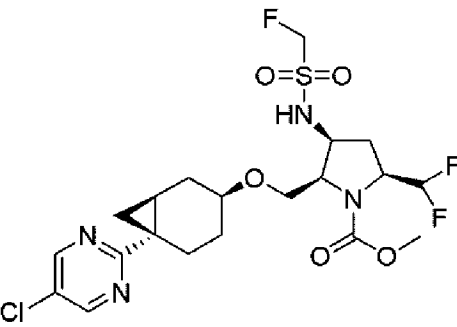
		метил-пирролидин-1-карбоксилат	
91 (ПИК 3 методом SFC)		изопропил (2R,3S,5R)-3-((дифторметил)-сульфонамидо)-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-5-метил-пирролидин-1-карбоксилат	521,4
92 (ПИК 2 методом SFC)		изопропил (2R,3S,5R)-3-((дифторметил)-сульфонамидо)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-5-метил-пирролидин-1-карбоксилат	521,4
93 (ПИК 1 методом SFC)		изопропил (2R,3S,5R)-3-((дифторметил)-сульфонамидо)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-5-метил-пирролидин-1-карбоксилат	521,4

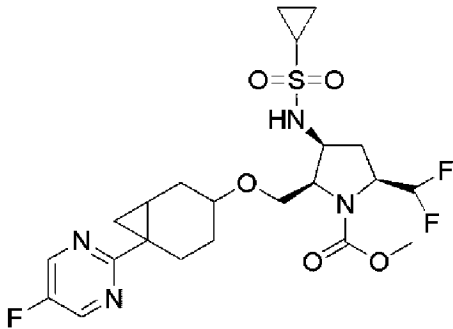
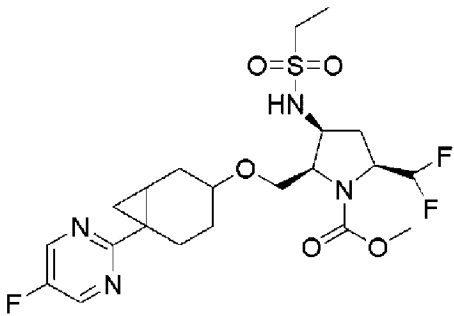
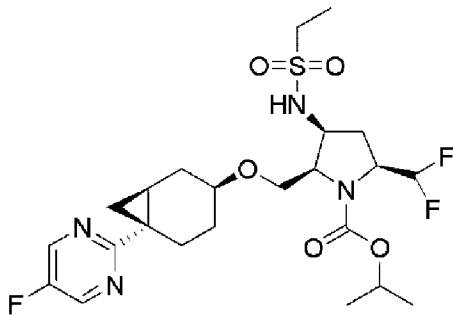
94 (смесь)		метил (2R,3S,5R)-2- (((6-(5-хлор- пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-3- ((фторметил)- сульфонамидо)-5- метил-пирролидин-1- карбоксилат	491,3
95 (ПИК 4 методом SFC)		изопропил (2R,3S,5R)- 2-(((1S,3S,6R)-6-(5- хлор-пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-3- ((фторметил)- сульфонамидо)-5- метил-пирролидин-1- карбоксилат	519,3
96 (ПИК 3 методом SFC)		изопропил (2R,3S,5R)- 2-(((1R,3R,6S)-6-(5- хлор-пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-3- ((фторметил)- сульфонамидо)-5- метил-пирролидин-1- карбоксилат	519,3

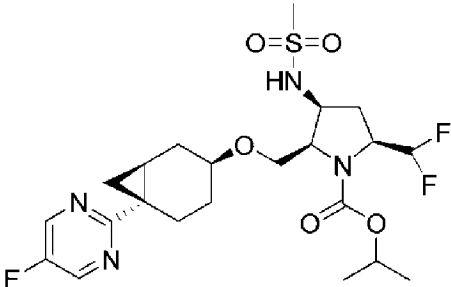
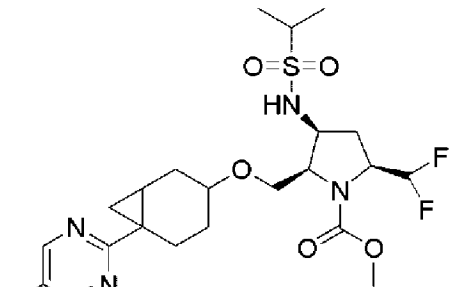
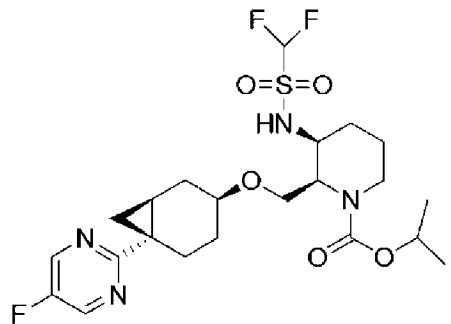
99 (ПИК 4 методом SFC)		изопропил (2R,3S,5R)- 3-((фторметил)- сульфонамидо)-2- (((1R,3R,6S)-6-(5- фтор-пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-5- метил-пирролидин-1- карбоксилат	503,4
100 (ПИК 3 методом SFC)		изопропил (2R,3S,5R)- 3-((фторметил)- сульфонамидо)-2- (((1S,3S,6R)-6-(5- фтор-пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-5- метил-пирролидин-1- карбоксилат	503,4
103 (ПИК 4 методом SFC)		изопропил (2R,3S,5R)- 2-(((1S,3S,6R)-6-(5- бром-пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-3- ((фторметил)- сульфонамидо)-5- метил-пирролидин-1- карбоксилат	565,4

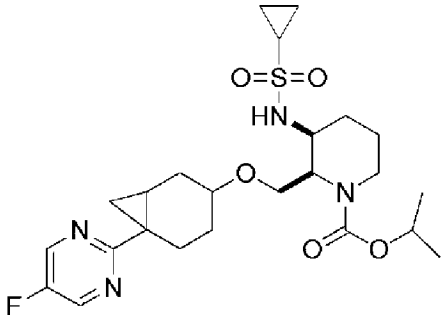
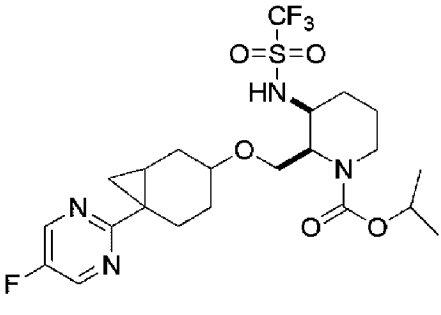
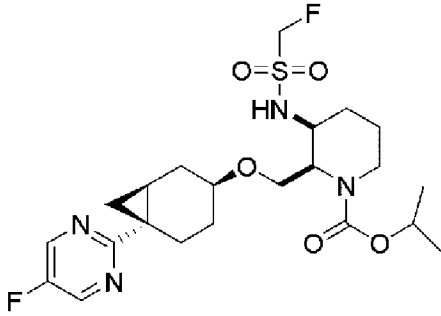
104 (ПИК 3 методом SFC)		изопропил (2R,3S,5R)- 2-(((1R,3R,6S)-6-(5- бром-пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-3- ((фторметил)- сульфонамидо)-5- метил-пирролидин-1- карбоксилат	565,4
105 (ПИК 2 методом SFC)		изопропил (2R,3S,5R)- 2-(((6-(5-бром- пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-3- ((фторметил)- сульфонамидо)-5- метил-пирролидин-1- карбоксилат	565,4
107 (смесь)		изопропил (2R,3S,5R)- 2-(((6-(5- хлорпиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-3- ((фторметил)- сульфонамидо)-5- метил-пирролидин-1- карбоксилат	521,3

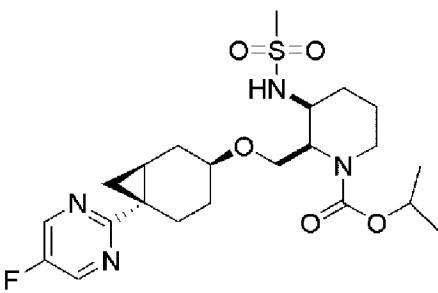
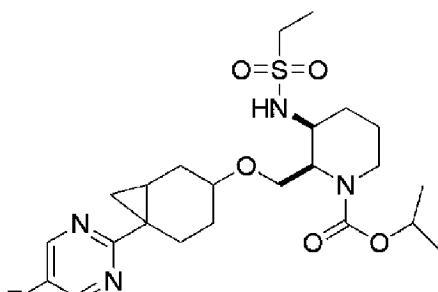
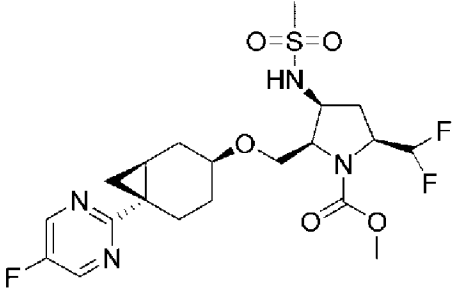
108 (смесь)		изопропил (2R,3S,5R)- 2-(((6-(5-бром- пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-3- ((фторметил)- сульфонамидо)-5- метил-пирролидин-1- карбоксилат	563,3
109 (смесь)		изопропил (2R,3S,5R)- 3-((дифторметил)- сульфонамидо)-2-(((6- (5-фторпиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-5- метил-пирролидин-1- карбоксилат	521,4
111 (смесь)		изопропил (2R,3S,5R)- 3-((фторметил)- сульфонамидо)-2-(((6- (5-фторпиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-5- метил-пирролидин-1- карбоксилат	503,2
112 (ПИК 1 методом SFC)		метил (2R,3S,5S)-5- (дифторметил)-3- ((дифтор-метил)- сульфонамидо)-2- (((1S,3S,6R)-6-(5- фторпиримидин-2- ил)бицикло-	529,4

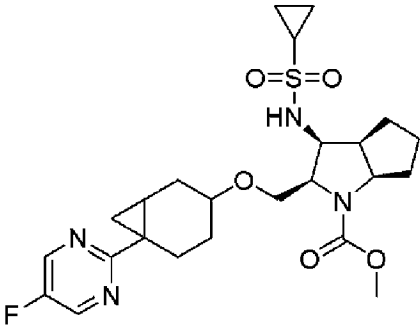
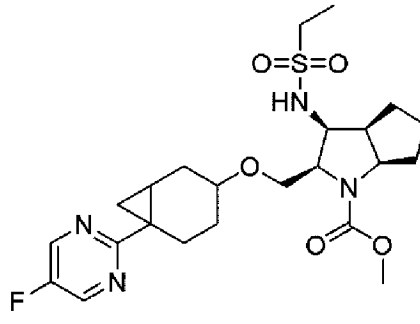
		[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-пирролидин-1-карбоксилат	
113 (ПИК 1 методом SFC)		метил (2R,3S,5S)-5-(дифторметил)-3-((фторметил)-сульфонамидо)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-пирролидин-1-карбоксилат	511,4
114 (ЧАСТЬ В ПИК 2 методом SFC)		метил (2R,3S,5S)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-хлор-пиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-5-(дифторметил)-3-(этил-сульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат	523,4
115 (ЧАСТЬ С ПИК 1 методом SFC)		метил (2R,3S,5S)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-хлор-пиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-5-(дифторметил)-3-	527,4

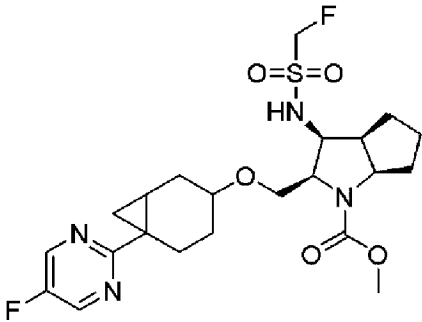
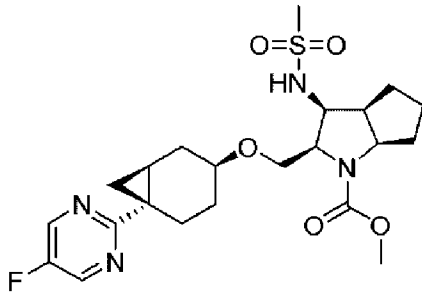
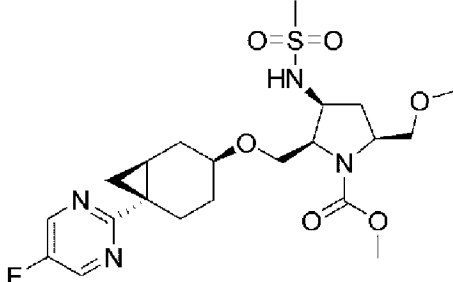
		(((фтор-метил)- сульфонамидо)- пирролидин-1- карбоксилат	
116 (смесь)		метил (2R,3S,5S)-3- (циклопропан- сульфонамидо)-5- (дифтор-метил)-2-(((6- (5-фтор-пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)- пирролидин-1- карбоксилат	519,4
117 (смесь)		метил (2R,3S,5S)-5- (дифторметил)-3- (этил-сульфонамидо)- 2-(((6-(5- фторпиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)- пирролидин-1- карбоксилат	507,4
118 (ПИК 2 методом SFC)		изопропил (2R,3S,5S)- 5-(дифторметил)-3- (этил-сульфонамидо)- 2-((((1S,3S,6R)-6-(5- фтор-пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-	535,5

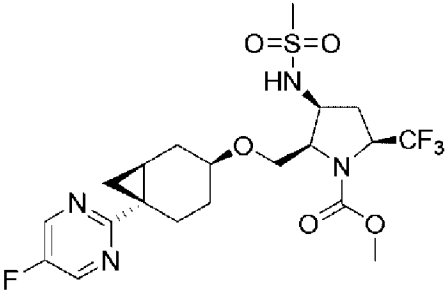
		пирролидин-1-карбоксилат	
119 (ПИК 1В методом SFC)		изопропил (2R,3S,5S)-5-(диформетил)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-3-(метил-сульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат	521,5
120 (смесь)		метил (2R,3S,5S)-5-(диформетил)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-3-((1-метилэтил)-сульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат	521,4
121 (ПИК 2В методом SFC)		изопропил (2R,3S)-3-((диформетил)-сульфонамидо)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-	521,5

		ил)окси)-метил)- пиперидин-1- карбоксилат	
122 (смесь)		изопропил (2R,3S)-3- (циклопропан- сульфонамидо)-2-(((6- (5-фторпиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)- пиперидин-1- карбоксилат	511,4
123 (смесь)		изопропил (2R,3S)-2- (((6-(5-фтор- пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-3- ((трифтор-метил)- сульфонамидо)- пиперидин-1- карбоксилат	539,4
124 (ПИК 2 методом SFC)		изопропил (2R,3S)-3- ((фторметил)- сульфонамидо)-2- (((1S,3S,6R)-6-(5- фтор-пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)- пиперидин-1-	503,4

		карбоксилат	
125 (ПИК 3 методом SFC)		изопропил (2R,3S)-2- (((1S,3S,6R)-6-(5- фтор-пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-3- (метил- сульфонамидо)- пиперидин-1- карбоксилат	485,4
126 (смесь)		изопропил (2R,3S)-3- (этилсульфонамидо)- 2-(((6-(5- фторпиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)- пиперидин-1- карбоксилат	499,4
127 (ПИК 2 методом SFC)		метил (2R,3S,5S)-5- (дифторметил)-2- (((1S,3S,6R)-6-(5- фтор-пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-3- (метил- сульфонамидо)-	493,4

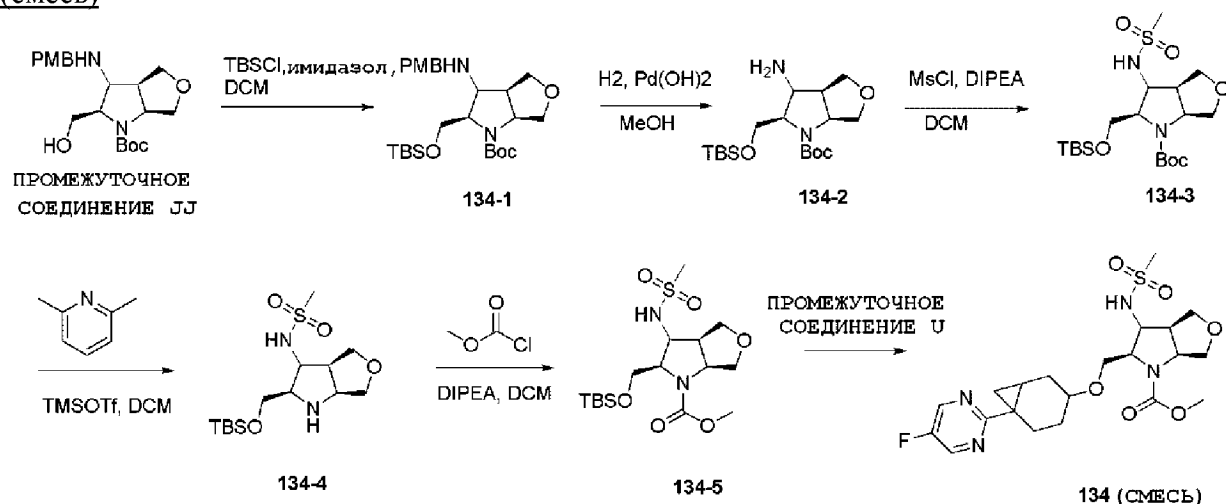
		пирролидин-1-карбоксилат	
128 (смесь)		метил (2R,3S,3aS,6aR)-3-(циклопропансульфон-амидо)-2-((((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат	509,4
129 (смесь)		метил (2R,3S,3aS,6aR)-3-(этил-сульфонамидо)-2-((((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат	497,4

130 (смесь)		метил (2R,3S,3aS,6aR)-3- ((фтор- метил)сульфон- амидо)-2-(((6-(5-фтор- пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)гекса- гидроцикло- пента[b]пиррол-1(2H)- карбоксилат	501,4
131 (ПИК 4 методом SFC)		метил (2R,3S,3aS,6aR)-2- ((((1S,3S,6R)-6-(5- фтор-пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-3- (метилсульфон- амидо)гекса- гидроцикло- пента[b]пиррол-1(2H)- карбоксилат	483,3
132 (ПИК 2A методом SFC)		метил (2R,3S,5S)-2- ((((1S,3S,6R)-6-(5- фтор-пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-5- (метоксиметил)-3- (метил- сульфонамидо)- пирролидин-1- карбоксилат	487,3

133 (ПИК 2 методом SFC)		метил (2R,3S,5S)-2- (((1S,3S,6R)-6-(5- фтор-пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-3- (метилсульфон- амидо)-5- (трифторметил)- пирролидин-1- карбоксилат	511,3
--	---	--	--------------

ПРИМЕР 134

Метил (2R,3aS,6aS)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(метилсульфонамидо)гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1-карбоксилат (смесь)



Стадия 1. Третбутил (2R,3aR,6aS)-2-(((третбутилдиметил-силил)окси)метил)-3-((4-метоксибензил)амино)гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1-карбоксилат (134-1)

Имидазол (56,5 мг, 0,830 ммоль) и TBS-Cl (45,9 мг, 0,304 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси третбутил (2R,3aR,6aS)-2-(гидроксиметил)-3-((4-метоксибензил)амино)гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1-карбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ JJ) (104,7 мг, 0,277 ммоль) в DCM (3 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/изогексан 0-50%) с получением названного соединения. MS: 494,5 (M+1).

Стадия 2. Третбутил (2R,3aR,6aS)-3-амино-2-(((третбутилдиметилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1-карбоксилат (134-2)

Гидроксид палладия на угле (27,9 мг, 0,040 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси третбутил (2R,3aR,6aS)-2-(((третбутилдиметилсилил)окси)метил)-3-((4-метоксибензил)амино)-гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1-карбоксилата (134-1) (98 мг, 0,199 ммоль) в MeOH (5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут.

Смесь фильтровали, промывая метанолом, раствор концентрировали, сушили с получением названного соединения. MS: 373,8 (M+1).

Стадия 3. Третбутил (2R,3aS,6aS)-2-(((третбутилдиметил-силил)окси)метил)-3-(метилсульфонамидо)гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1-карбоксилат (134-3)

Метансульфонилхлорид (0,024 мл, 0,299 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси третбутил (2R,3aR,6aS)-3-амино-2-(((третбутилдиметилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]-пиррол-1-карбоксилата (134-2) (74,1 мг, 0,199 ммоль) и DIEA (0,104 мл, 0,597 ммоль) в DCM (3 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли хлористоводородную кислоту (1M, 80 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (3×80 мл). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (насыщенным, 50 мл), сушили (Na₂ SO₄), фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc:гексан 0-50%) с получением названного соединения. MS: 451,4 (M+1).

Стадия 4. N-((2R,3aS,6aS)-2-(((третбутилдиметилсилил)окси)-метил)гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-3-ил)метансульфонамид (134-4)

Триметилсилил трифторметансульфонат (0,070 мл, 0,386 ммоль) медленно добавляли к перемешиваемой охлажденной до 0°C смеси третбутил (2R,3aS,6aS)-2-(((третбутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(метилсульфонамидо)гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1-карбоксилата (134-3) (58 мг, 0,129 ммоль) и 2,6-диметилпиридина (0,120 мл, 1,030 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл), и смесь перемешивали при 0°C в течение 90 минут. Выливали в водный раствор гидрокарбоната натрия (насыщенный 50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×80 мл). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (насыщенным, 60 мл), сушили (Na₂ SO₄), фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении с получением названного соединения. MS: 351,3 (M+1).

Стадия 5. Метил (2R,3aS,6aS)-2-(((третбутилдиметилсилил)-окси)метил)-3-(метилсульфонамидо)гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]-пиррол-1-карбоксилат (135-5)

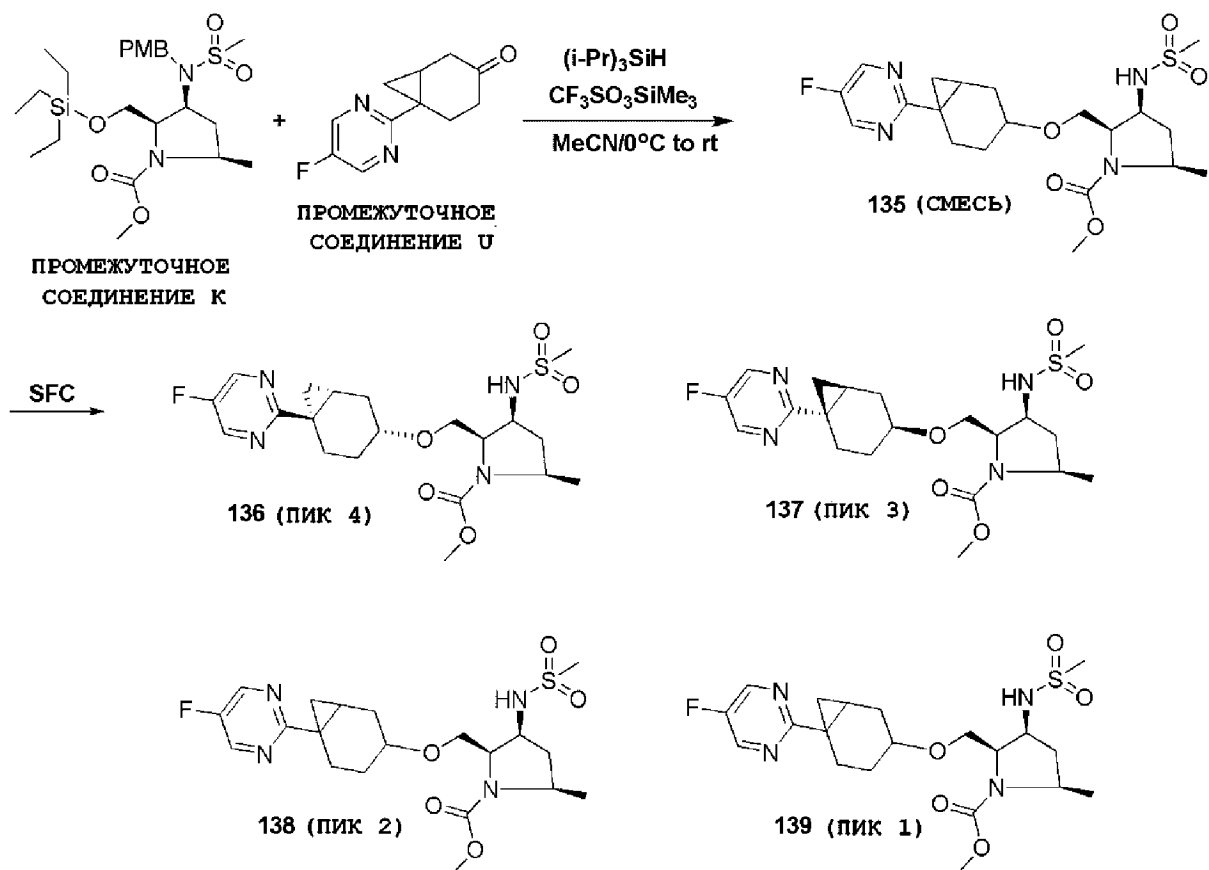
Метилхлорформиат (10,55 мкл, 0,154 ммоль) добавляли к перемешиваемой охлажденной смеси N-((2R,3aS,6aS)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-3-ил)метансульфонамида (134-4) (45 мг, 0,128 ммоль) и DIPEA (0,067 мл, 0,385 ммоль) в DCM (3 мл), и температуру смеси поднимали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/изогексан 0-70%-100%) с получением названного соединения. MS: 409,3 (M+1).

Стадия 6. Метил (2R,3aS,6aS)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(метилсульфонамидо)-гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1-карбоксилат (134, смесь)

Триизопропилсилан (0,045 мл, 0,220 ммоль) добавляли к перемешиваемой охлажденной до 0°C смеси метил (2R,3aS,6aS)-2-(((третбутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(метилсульфонамидо)-гексагидро-1H-фуоро[3,4-b]пиррол-1-карбоксилата (134-5) (18 мг, 0,044 ммоль) и 6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-она (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ U) (10,90 мг, 0,053 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем температуру смеси поднимали до 0°C, Добавляли триметилсилил трифторметансульфонат (0,048 мл, 0,264 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Добавляли водный раствор гидрокарбоната натрия (насыщенный, 30 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (насыщенный, 20 мл), сушили (Na₂ SO₄), фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной TLC (EtOAc/изогексан 4:1), с получением названного соединения (смеси 8 изомеров). MS: 485,4 (M+1).

ПРИМЕР 135, 136, 137, 138 и 139

Метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат (135, смесь), метил (2R,3S,5R)-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат (136, ПИК 4), метил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат (137, ПИК 3)



К раствору метил (2R,3S,5R)-3-(N-(4-метоксибензил)-метилсульфонамидо)-5-метил-2-(((триэтилсилил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ К) (369 мг, 0,737 ммоль) в ацетонитриле (8,0 мл) при 0°C добавляли 6-(5-фторпиридин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ U) (182 мг, 0,884 ммоль), затем триизопропилсилан (0,302 мл, 1,474 ммоль) в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 5 минут при 0°C, добавляли триметилсилил трифторметансульфонат (0,133 мл, 0,737 ммоль). Реакционную смесь продолжали перемешивать при 0°C в течение 30 минут. Добавляли еще триизопропилсилана (0,302 мл, 1,474 ммоль). После перемешивания в течение 5 минут при 0°C, добавляли еще триметилсилил трифторметансульфоната (0,133 мл, 0,737 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь продолжали перемешивать при 0°C в течение еще одного часа. Добавляли еще триизопропилсилана (0,302 мл, 1,474 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 5 минут при 0°C, добавляли еще триметилсилил трифторметансульфоната (0,133 мл, 0,737 ммоль). Постоянно перемешивали при 0°C в течение 10 минут. Удаляли ледяную баню, и смесь медленно подогревали до температуры окружающей среды и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃. Реакционную смесь экстрагировали 2 порциями по 10 мл DCM. Объединенную органическую фазу собирали и концентрировали до желтого масла. Остаток очищали методом HPLC с обращенной фазой (MeCN/H₂O с модификатором TFA) с получением смеси названного соединения 135 (смесь). MS: 457,1 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,56 (с, 4H), 4,18-3,89 (м, 4H), 3,69 (кварт, J=20,5, 19,7 Гц, 12H), 3,50-

3,27 (м, 6H), 2,97 (д, J=36,5 Гц, 7H), 2,74 (с, 1H), 2,61-2,22 (м, 4H), 2,15 (д, J=14,8 Гц, 1H), 2,04-1,39 (м, 12H), 1,33 (с, 4H), 1,12 (д, J=18,3 Гц, 3H), 1,00 (с, 1H), 0,84 (с, 1H).

135 (смесь) разделяли методом SFC с получением 136 (ПИК 4), 137 (ПИК 3), 138 (ПИК 2) и 139 (ПИК 1).

LCMS m/z (M+H): 457,1 рассчитано, 457,1 обнаружено.

Условия проведения SFC:

Стадия 1.

Колонка: SFC-B (2×25 см)

Подвижная фаза: 12% метанол/CO₂

Расход: 60 мл/мин, 220 нм

Автоматический регулятор обратного давления (ABPR): 10,0 МПа

Стадия 2.

Колонка: AD-H (2×15 см)

Подвижная фаза: 15% изопропанол/CO₂

Расход: 65 мл/мин, 220 нм

Автоматический регулятор обратного давления (ABPR): 10,0 МПа

136 (ПИК 4): MS: 457,3 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,54 (с, 2H), 4,05 (с, 1H), 4,00-3,89 (м, 1H), 3,82 (с, 1H), 3,67 (д, J=29,0 Гц, 5H), 3,00 (с, 3H), 2,76 (т, J=12,8 Гц, 1H), 2,54-2,19 (м, 3H), 1,88 (дд, J=62,7, 10,1 Гц, 2H), 1,73-1,54 (м, 2H), 1,44 (д, J=8,4 Гц, 1H), 1,33 (с, 5H), 1,08-0,94 (м, 1H).

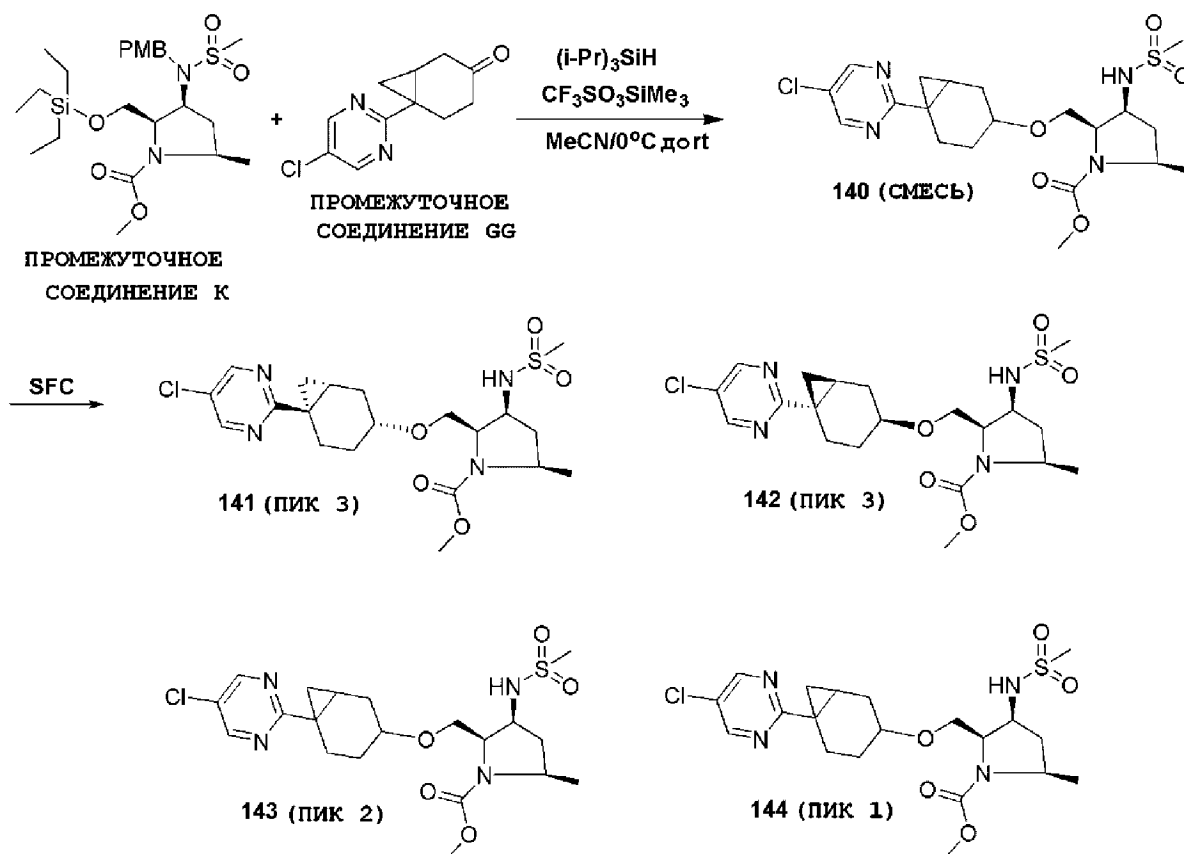
137 (ПИК 3): MS: 457,3 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,54 (с, 2H), 4,04 (с, 1H), 3,99-3,89 (м, 1H), 3,82 (с, 1H), 3,70 (с, 5H), 3,00 (с, 3H), 2,74 (т, J=12,8 Гц, 1H), 2,53 (с, 1H), 2,42-2,33 (м, 1H), 2,26 (д, J=11,6 Гц, 1H), 1,85 (дд, J=31,8, 11,2 Гц, 2H), 1,74-1,54 (м, 2H), 1,45 (д, J=8,4 Гц, 1H), 1,31 (д, J=20,4 Гц, 5H), 1,00 (с, 1H).

138 (ПИК 2): MS: 457,2 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,54 (с, 2H), 4,04 (с, 1H), 3,99-3,89 (м, 1H), 3,82 (с, 1H), 3,70 (с, 5H), 3,00 (с, 3H), 2,74 (т, J=12,8 Гц, 1H), 2,53 (с, 1H), 2,42-2,33 (м, 1H), 2,26 (д, J=11,6 Гц, 1H), 1,85 (дд, J=31,8, 11,2 Гц, 2H), 1,74-1,54 (м, 2H), 1,45 (д, J=8,4 Гц, 1H), 1,31 (д, J=20,4 Гц, 5H), 1,00 (с, 1H).

139 (ПИК 1): MS: 457,4 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,56 (с, 2H), 4,12-3,90 (м, 2H), 3,71 (д, J=33,2 Гц, 6H), 3,00 (с, 4H), 2,38-2,23 (м, 1H), 2,15 (д, J=13,0 Гц, 1H), 1,98-1,67 (м, 4H), 1,55 (д, J=15,8 Гц, 3H), 1,14 (с, 4H), 0,83 (с, 1H).

ПРИМЕР 140, 141, 142, 143 и 144

Метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-хлорпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат (140, смесь), метил (2R,3S,5R)-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-хлорпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат (141, ПИК 4), метил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-хлорпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат (142, ПИК 3)



К раствору метил (2R,3S,5R)-3-(N-(4-метоксибензил)-метилсульфонамидо)-5-метил-2-(((триэтилсилил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат (ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ К) (369 мг, 0,737 ммоль) в ацетонитриле (8,0 мл) при 0°C добавляли 6-(5-хлорпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-он (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ GG) (189 мг, 0,847 ммоль), затем триизопропилсилан (0,302 мл, 1,474 ммоль). После перемешивания в течение 5 минут при 0°C, добавляли триметилсилил трифторметансульфонат (0,133 мл, 0,737 ммоль). Реакционную смесь продолжали перемешивать при 0°C в течение 30 минут. Добавляли еще триизопропилсилана (0,302 мл, 1,474 ммоль, 2 экв), затем триметилсилил трифторметансульфонат (0,133 мл, 0,737 ммоль, 1 экв). Постоянно перемешивали при 0°C в течение еще 50 минут. Добавляли еще триизопропилсилана (0,302 мл, 1,474 ммоль, 2 экв), затем триметилсилил трифторметансульфонат (0,133 мл, 0,737 ммоль, 1 экв). Постоянно перемешивали при 0°C в течение 5 минут, и затем удаляли ледяную баню и медленно подогревали смесь до комнатной температуры, и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Реакционную смесь экстрагировали 2 порциями по 20 мл DCM. Объединенную органическую фазу собирали и концентрировали. Остаток очищали методом HPLC с обращенной фазой ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ с модификатором TFA) с получением смеси названного соединения 140 (смесь). MS: 473,2 (M+1). ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8,66-8,59 (м, 2H), 4,05 (с, 1H), 4,00-3,89 (м, 1H), 3,88-3,57 (м, 6H), 3,52-3,27 (м, 13H), 3,00 (с, 4H), 2,62-2,10 (м, 3H), 2,00-1,42 (м, 7H), 1,34 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,13 (дд, $J=15,8, 5,9$ Гц, 2H), 0,96-0,81 (м, 1H).

140 (смесь) разделяли методом SFC с получением 141 (ПИК 4), 142 (ПИК 3), 143 (ПИК 2) и 144 (ПИК 1).

LCMS m/z (M+H): 473,2 рассчитано, 473,2 обнаружено.

Условия проведения SFC:

Стадия 1.

Колонка: OJ-H (2×25 см)

Подвижная фаза: 20% метанол/CO₂

Расход: 60 мл/мин, 220 нм

Автоматический регулятор обратного давления (ABPR): 10,0 МПа

Стадия 2.

Колонка: OD-H (2×15 см)

Подвижная фаза: 15% изопропанол/CO₂

Расход: 60 мл/мин, 220 нм

Автоматический регулятор обратного давления (ABPR): 10,0 МПа

141 (ПИК 4): MS: 473,2 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,62 (с, 2H), 4,05 (с, 1H), 3,95 (дт, J=12,0, 7,7 Гц, 1H), 3,88-3,77 (м, 1H), 3,76-3,59 (м, 5H), 3,47-3,27 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,77 (ддд, J=14,2, 11,8, 5,2 Гц, 1H), 2,53-2,34 (м, 2H), 2,25 (дт, J=14,2, 4,6 Гц, 1H), 2,00-1,90 (м, 1H), 1,82 (кварт, J=11,5 Гц, 1H), 1,75-1,58 (м, 2H), 1,47 (дд, J=9,5, 3,8 Гц, 1H), 1,40-1,25 (м, 4H), 1,05 (дд, J=6,2, 3,9 Гц, 1H)

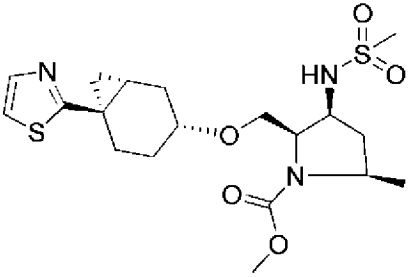
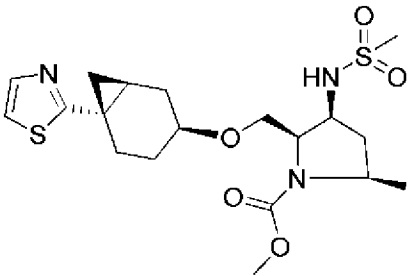
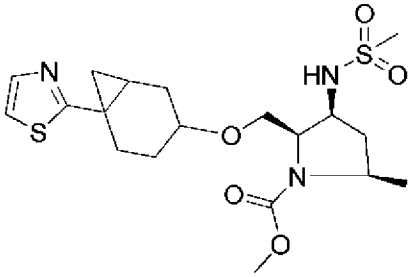
142 (ПИК 3): MS: 473,2 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,62 (с, 2H), 4,12-4,01 (м, 1H), 3,94 (дт, J=12,0, 7,7 Гц, 1H), 3,88-3,77 (м, 1H), 3,76-3,62 (м, 5H), 3,45-3,28 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,75 (ддд, J=14,1, 12,1, 5,2 Гц, 1H), 2,53 (дт, J=14,9, 7,5 Гц, 1H), 2,38 (дт, J=12,0, 7,4 Гц, 1H), 2,24 (дт, J=14,2, 4,5 Гц, 1H), 1,96-1,76 (м, 2H), 1,75-1,59 (м, 2H), 1,48 (дд, J=9,5, 3,8 Гц, 1H), 1,42-1,26 (м, 4H), 1,05 (дд, J=6,2, 3,9 Гц, 1H).

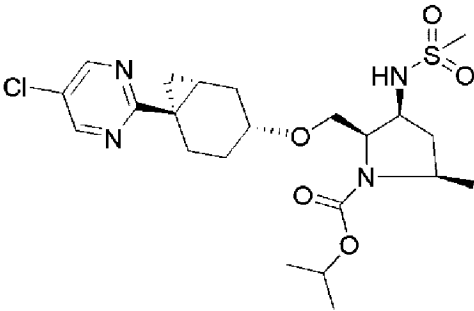
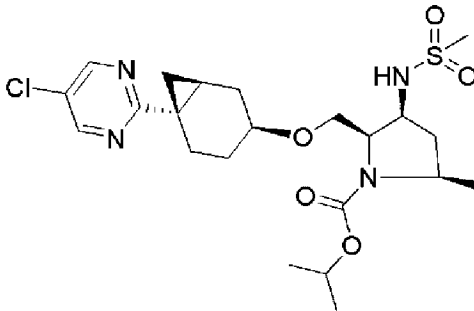
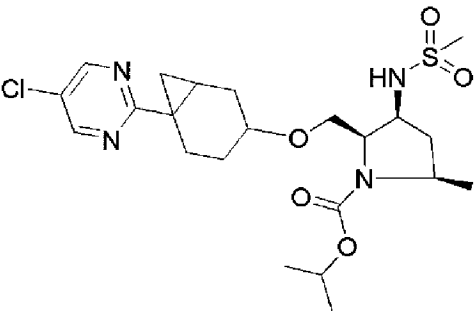
143 (ПИК 2): MS: 473,2 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,62 (с, 2H), 4,04 (с, 1H), 3,93 (дт, J=11,8, 7,9 Гц, 1H), 3,82-3,58 (м, 6H), 3,47 (дтд, J=5,9, 4,1, 2,1 Гц, 1H), 3,01-2,87 (м, 4H), 2,32 (дт, J=12,7, 7,7 Гц, 2H), 2,00-1,63 (м, 5H), 1,57-1,43 (м, 2H), 1,11 (д, J=6,0 Гц, 3H), 0,89 (дд, J=6,3, 4,0 Гц, 1H).

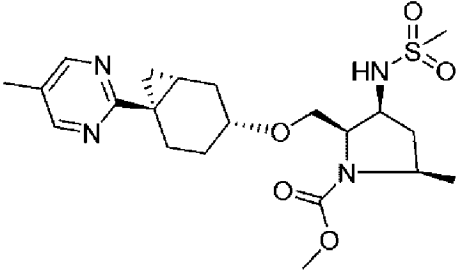
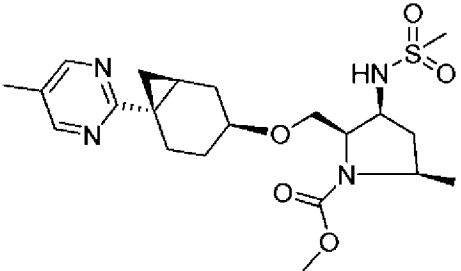
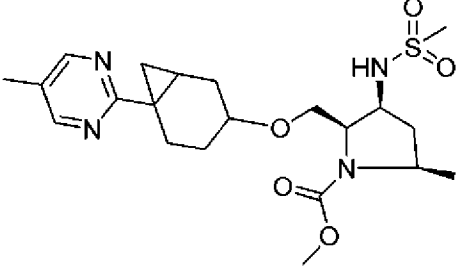
144 (ПИК 1): MS: 473,2 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,63 (с, 2H), 4,05 (д, J=7,3 Гц, 1H), 3,96 (дт, J=12,0, 7,7 Гц, 1H), 3,82-3,56 (м, 6H), 3,44 (дтд, J=6,6, 4,6, 2,2 Гц, 1H), 3,09 (ддд, J=15,3, 10,1, 5,6 Гц, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,29 (дт, J=11,9, 7,4 Гц, 1H), 2,21-2,10 (м, 1H), 1,98-1,68 (м, 4H), 1,67-1,49 (м, 3H), 1,14 (д, J=5,9 Гц, 3H), 0,91-0,84 (м, 1H).

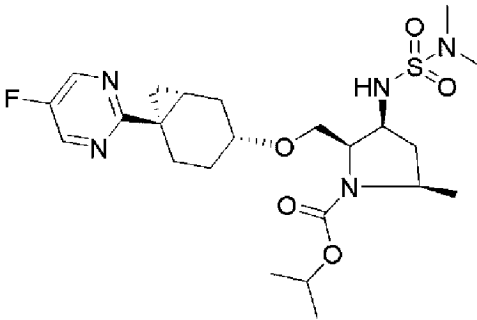
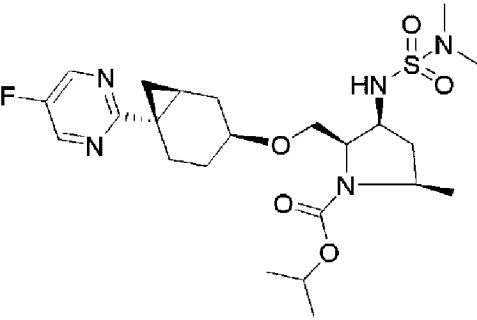
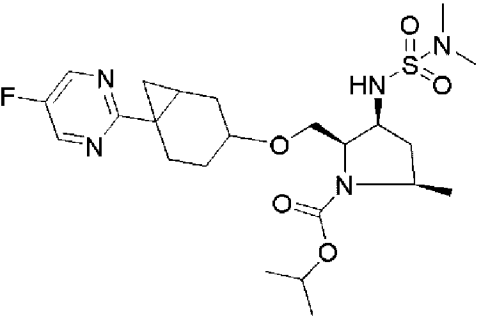
Следующие представленные в таблице соединения получали таким же методом, как описанный выше, используя соответствующие исходные материалы, описанные выше или приобретенные у фирм-поставщиков.

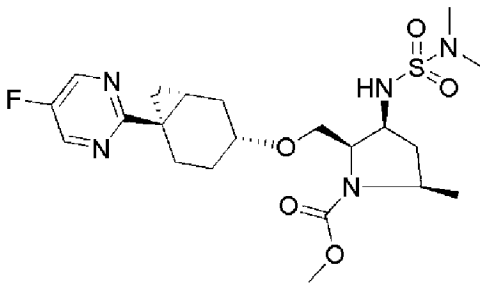
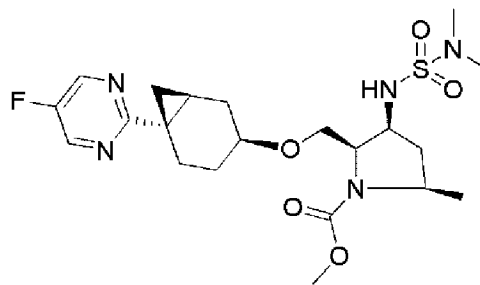
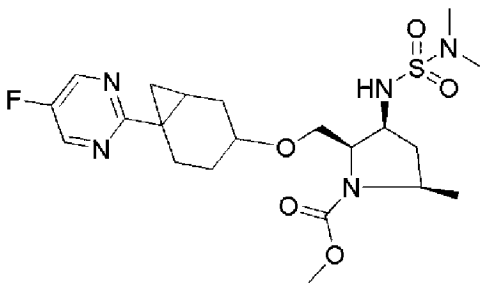
Номер примера	Структура	Название по номенклатуре ИУРАС	Обнаруженная масса [M+H] ⁺
---------------	-----------	--------------------------------	---------------------------------------

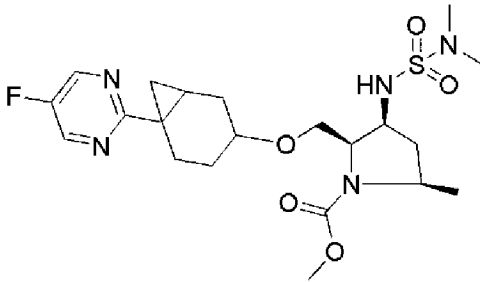
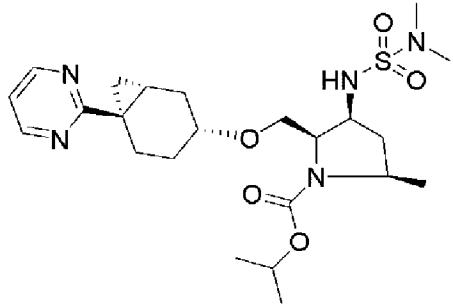
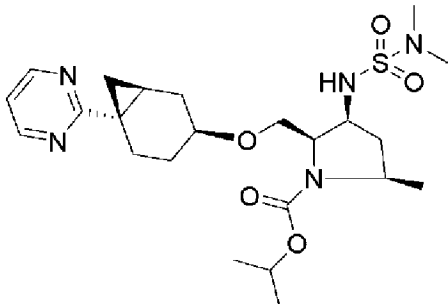
145 (ПИК 4 методом SFC)		метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((1R,3R,6S)-6-(тиазол-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-пирролидин-1-карбоксилат	444,2
146 (ПИК 3 методом SFC)		метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((1S,3S,6R)-6-(тиазол-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-пирролидин-1-карбоксилат	444,2
149 (смесь)		метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-(тиазол-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-пирролидин-1-карбоксилат	444,0

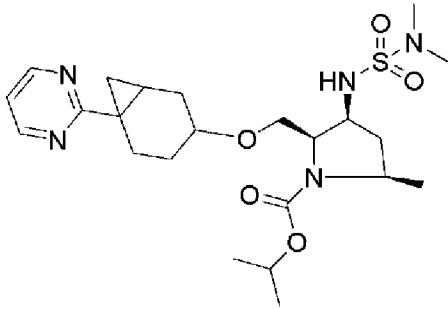
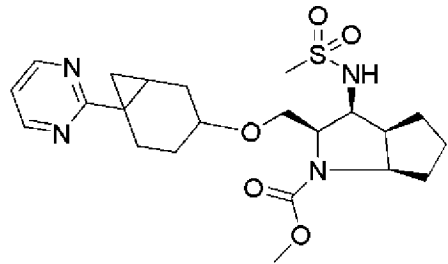
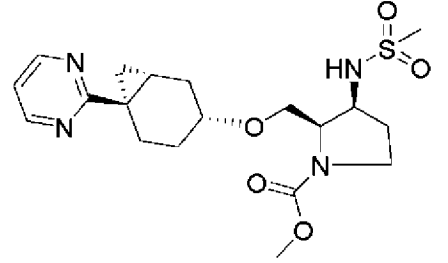
150 (ПИК 4 методом SFC)		изопропил (2R,3S,5R)-2- (((1R,3R,6S)-6-(5- хлор-пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-5- метил-3-(метил- сульфонамидо)- пирролидин-1- карбоксилат	501,3
151 (ПИК 3 методом SFC)		изопропил (2R,3S,5R)-2- (((1S,3S,6R)-6-(5- хлор-пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-5- метил-3-(метил- сульфонамидо)- пирролидин-1- карбоксилат	501,3
154 (смесь)		изопропил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5- хлор-пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-5- метил-3-(метил- сульфонамидо)- пирролидин-1- карбоксилат	501,3

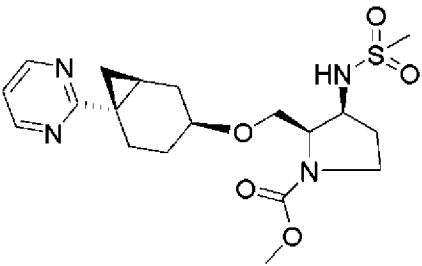
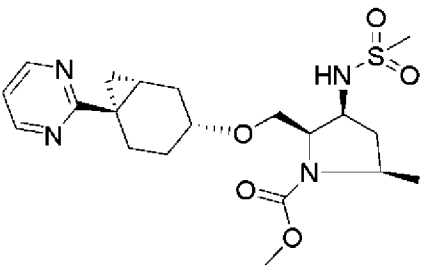
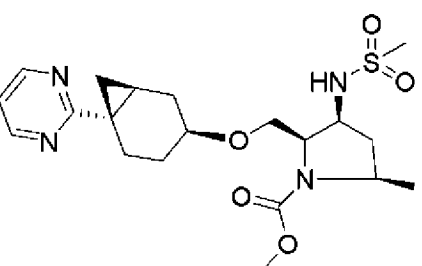
155 (ПИК 4 методом SFC)		метил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-метил-пиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-3-(метил-сульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат	453,2
156 (ПИК 3 методом SFC)		метил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-метил-пиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-3-(метил-сульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат	453,3
159 (смесь)		метил (2R,3S,5R)-5-метил-2-(((6-(5-метил-пиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-3-(метилсульфон-амидо)-пирролидин-1-карбоксилат	453,2

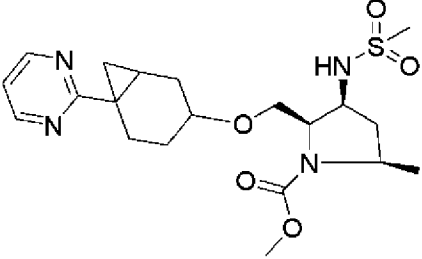
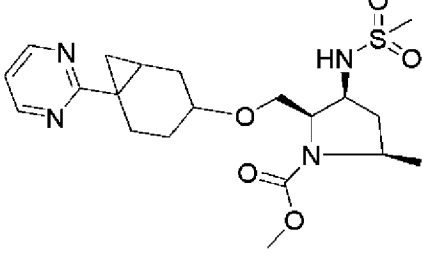
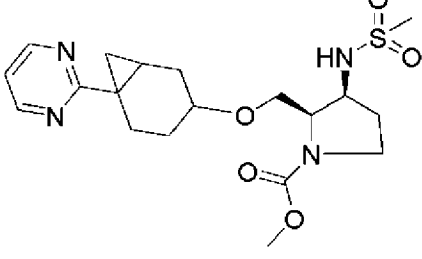
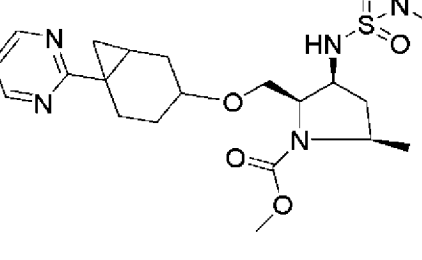
160 (ПИК 4 методом SFC)		изопропил (2R,3S,5R)-3-((N, N- диметил- сульфамоил)-амино)- 2-((((1R,3R,6S)-6-(5- фтор-пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-5- метил-пирролидин-1- карбоксилат	514,3
161 (ПИК 3 методом SFC)		изопропил (2R,3S,5R)-3-((N, N- диметил- сульфамоил)-амино)- 2-((((1S,3S,6R)-6-(5- фтор-пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-5- метил-пирролидин-1- карбоксилат	514,4
164 (смесь)		изопропил (2R,3S,5R)-3-((N, N- диметил- сульфамоил)-амино)- 2-(((6-(5-фтор- пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-5- метил-пирролидин-1- карбоксилат	514,2

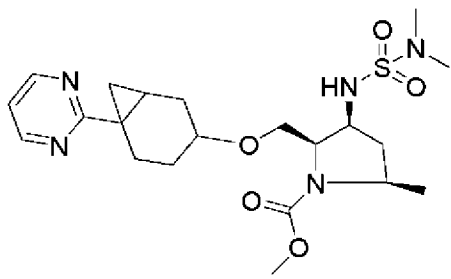
165 (ПИК 4 методом SFC)		метил (2R,3S,5R)-3- ((N, N-диметил- сульфамоил)-амино)- 2-((((1R,3R,6S)-6-(5- фтор-пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-5- метил-пирролидин-1- карбоксилат	486,3
166 (ПИК 3 методом SFC)		метил (2R,3S,5R)-3- ((N, N-диметил- сульфамоил)-амино)- 2-((((1S,3S,6R)-6-(5- фтор-пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-5- метил-пирролидин-1- карбоксилат	486,3
167 (ПИК 2 методом SFC)		метил (2R,3S,5R)-3- ((N, N-диметил- сульфамоил)-амино)- 2-(((6-(5-фтор- пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-5- метил-пирролидин-1- карбоксилат	486,4

169 (смесь)		метил (2R,3S,5R)-3- ((N, N-диметил- сульфамоил)-амино)- 2-(((6-(5-фтор- пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)-5- метил-пирролидин-1- карбоксилат	486,3
170 (ПИК 4 методом SFC)		изопропил (2R,3S,5R)-3-((N, N- диметил- сульфамоил)-амино)- 5-метил-2- (((1R,3R,6S)-6- (пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)- пирролидин-1- карбоксилат	496,3
171 (ПИК 3 методом SFC)		изопропил (2R,3S,5R)-3-((N, N- диметил- сульфамоил)-амино)- 5-метил-2- (((1S,3S,6R)-6- (пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)- пирролидин-1- карбоксилат	496,3

174 (смесь)		изопропил (2R,3S,5R)-3-((N, N- диметил- сульфамоил)-амино)- 5-метил-2-(((6- (пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)- пирролидин-1- карбоксилат	496,3
175 (смесь)		метил (2R,3S,3aS,6aR)-3- (метил- сульфонамидо)-2-(((6- (пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)гекса- гидроцикло- пента[b]пиррол- 1(2H)-карбоксилат	465,3
176 (ПИК 4 методом SFC)		метил (2R,3S)-3- (метил- сульфонамидо)-2- (((1R,3R,6S)-6- (пиримидин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)- пирролидин-1- карбоксилат	425,3

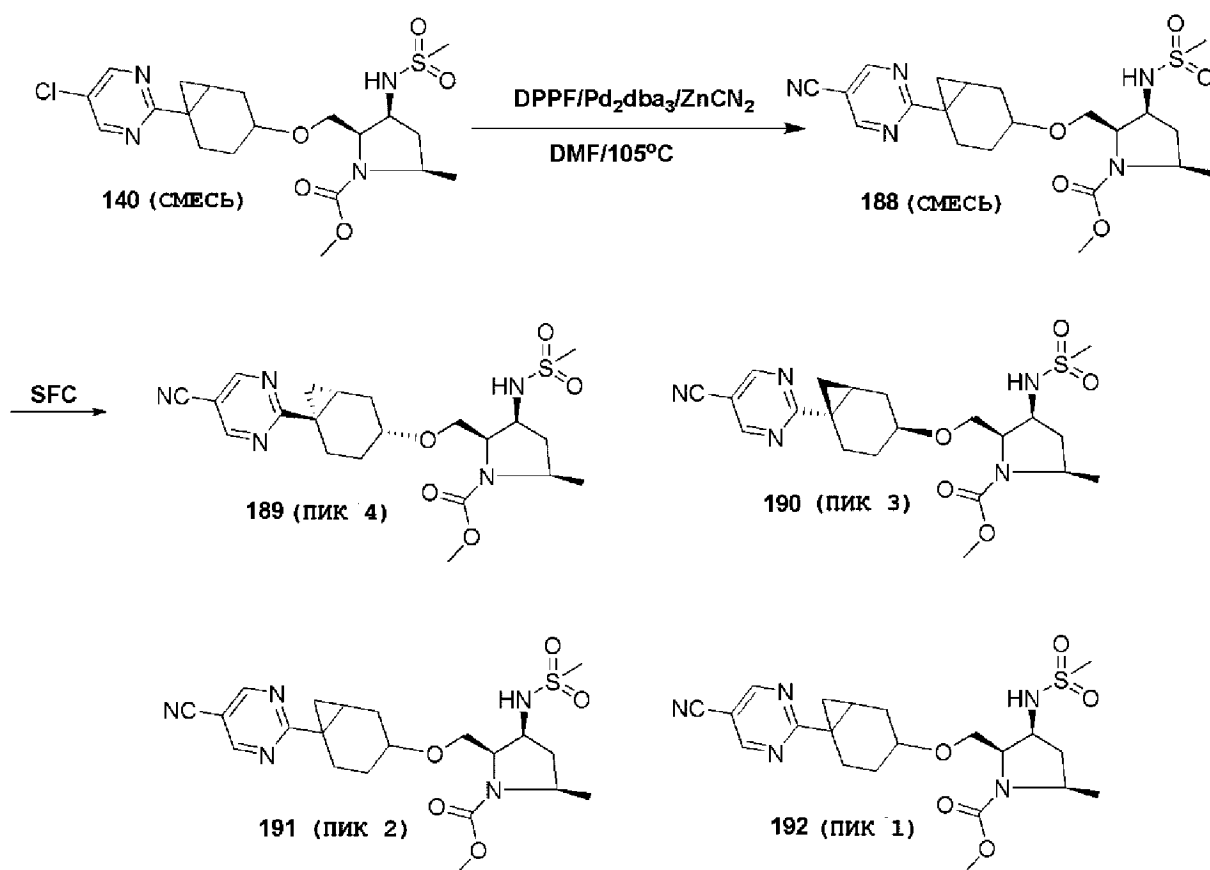
177 (ПИК 3 методом SFC)		метил (2R,3S)-3- (метил- сульфонамидо)-2- (((1S,3S,6R)-6- (пиридин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)- пирролидин-1- карбоксилат	425,3
180 (ПИК 4 методом SFC)		метил (2R,3S,5R)-5- метил-3-(метил- сульфонамидо)-2- (((1R,3R,6S)-6- (пиридин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)- пирролидин-1- карбоксилат	439,3
181 (ПИК 3 методом SFC)		метил (2R,3S,5R)-5- метил-3-(метил- сульфонамидо)-2- (((1S,3S,6R)-6- (пиридин-2- ил)бицикло- [4,1,0]гептан-3- ил)окси)-метил)- пирролидин-1- карбоксилат	439,3

183 (ПИК 1 методом SFC)		метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-(пиридин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-пирролидин-1-карбоксилат	439,2
184 (смесь)		метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-(пиридин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-пирролидин-1-карбоксилат	439,2
185 (смесь)		метил (2R,3S)-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-(пиридин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-пирролидин-1-карбоксилат	425,2
186 (смесь, ПИК 2 из HPLC)		метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)-амино)-5-метил-2-(((6-(пиридин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-	468,2

		пирролидин-1-карбоксилат	
187 (смесь, ПИК 1 из HPLC)		метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)-амино)-5-метил-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-пирролидин-1-карбоксилат	468,2

Пример 188, 189, 190, 191 и 192

Метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-цианопиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат (188, смесь), метил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-цианопиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат (190, ПИК 3)



К раствору метил (2R,3S,5R)-2-((((3S)-6-(5-хлорпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата (140, смесь) (194 мг, 0,410 ммоль) в DMF (4,5 мл) в реакционной колбе добавляли DPPF (46,9 мг, 0,082 ммоль), затем трис(дибензилиденацетон)-дипалладий(0) (37,6 мг, 0,041 ммоль) и цианид цинка (144 мг, 1,230 ммоль). Через смесь барботировали азот в течение 5 минут. Реакционную смесь герметизировали в реакционной колбе и нагревали при 105°C в течение 5 дней. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Водный слой два раза экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую фазу собирали и концентрировали. Остаток очищали препаративной TLC на силикагеле (60% EtOAc/гексаны два раза) с получением смеси 188 (смесь). LCMS m/z (M+H): 464,3 рассчитано, 464,3 обнаружено.

188 (смесь) разделяли методом SFC с получением 189 (ПИК 4), 190 (ПИК 3), 191 (ПИК 2) и 192 (ПИК 1).

LCMS m/z (M+H): 464,3 рассчитано, 464,3 обнаружено.

Условия проведения SFC:

Колонка: OJ-H (2×25 см)

Подвижная фаза: 15% изопропанол/CO₂

Расход: 60 мл/мин, 220 нм

Автоматический регулятор обратного давления (ABPR): 10,0 МПа

189 (ПИК 4): MS: 464,3 (M+1). ^1H ЯМР (500 МГц, метанол-d4) δ 8,96 (с, 2H), 4,12-4,01 (м, 1H), 3,94 (дт, J=13,3, 7,5 Гц, 1H), 3,81-3,58 (м, 4H), 3,46 (qd, J=5,8, 4,8, 3,5 Гц, 1H), 3,17 (ддд, J=14,8, 9,6, 5,7 Гц, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,30 (дт, J=11,9, 7,4 Гц, 1H), 2,15 (дт, J=13,1, 6,2 Гц, 1H), 2,06-1,85 (м, 2H), 1,83-1,53 (м, 4H), 1,44-1,28 (м, 1H), 1,16 (дд, J=13,6, 6,0 Гц, 4H), 1,03 (дд, J=6,5, 3,8 Гц, 1H), 0,99-0,78 (м, 1H).

190 (ПИК 3): MS: 464,3 (M+1). ^1H ЯМР (500 МГц, метанол-d4) δ 8,95 (с, 2H), 4,04 (с, 1H), 3,98-3,87 (м, 1H), 3,82-3,61 (м, 6H), 3,54-3,46 (м, 1H), 3,05 (ддд, J=14,2, 10,9, 5,7 Гц, 1H), 2,93 (с, 3H), 2,31 (ддд, J=12,9, 7,1, 3,8 Гц, 2H), 1,98-1,73 (м, 4H), 1,66 (дд, J=9,6, 3,8 Гц, 1H), 1,56-1,45 (м, 1H), 1,17 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,13-0,99 (м, 3H).

191 (ПИК 2): MS: 464,3 (M+1). ^1H ЯМР (500 МГц, метанол-d4) δ 8,95 (с, 2H), 4,10-4,01 (м, 1H), 3,94 (дт, J=12,8, 7,4 Гц, 1H), 3,88-3,77 (м, 1H), 3,75-3,63 (м, 3H), 3,45-3,29 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,84 (ддд, J=14,3, 11,6, 5,3 Гц, 1H), 2,52 (дт, J=14,6, 7,8 Гц, 1H), 2,38 (дт, J=12,0, 7,4 Гц, 1H), 2,23 (дт, J=14,3, 4,7 Гц, 1H), 1,94-1,77 (м, 3H), 1,74-1,66 (м, 1H), 1,62 (дд, J=9,6, 3,7 Гц, 1H), 1,45-1,29 (м, 4H), 1,23-1,13 (м, 3H).

192 (ПИК 1): MS: 464,3 (M+1). ^1H ЯМР (500 МГц, метанол-d4) δ 8,94 (с, 2H), 4,13-4,02 (м, 1H), 3,94 (дт, J=12,7, 7,6 Гц, 1H), 3,88-3,78 (м, 1H), 3,72 (д, J=2,7 Гц, 4H), 3,68-3,60 (м, 1H), 3,44-3,35 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,86 (ддд, J=14,5, 11,3, 5,3 Гц, 1H), 2,52-2,33 (м, 2H), 2,23 (дт, J=14,3, 4,8 Гц, 1H), 1,99-1,89 (м, 1H), 1,82 (дт, J=17,3, 9,3 Гц, 2H), 1,69 (ддд, J=13,7, 8,8, 1,8 Гц, 1H), 1,61 (дд, J=9,6, 3,7 Гц, 1H), 1,44-1,26 (м, 4H), 1,25-1,13 (м, 1H).

В следующей таблице представлены данные для типичных соединений, полученных в Примерах, по их активности в качестве агонистов рецептора орексина, определенной путем проведения описанных в изобретении анализов.

Пример	hOX2R_IP IC ₅₀ (нМ)	E _{max} (%)
1	20,6	99,6%
2	176	100,5%
3	186,7	99,9%
4	604,2	97,3%
5	278	99,8%
6	0,94	100,7%
7	9389	39,4%
8	7,5	95,4%
9	28,8	99,0%
10	323,2	85,6%
11	146,2	96,1%
13	461,4	82,0%
14	160,5	93,5%
16	16,4	102,2%

17	2258	89,7%
19	4,5	100,9%
20	100,4	99,7%
21	1625	94,6%
24	238,2	99,8%
25	2033	94,7%
26	11,4	100,6%
28	3,4	102,7%
29	8,0	102,4%
30	0,57	99,2%
31	3,0	101,2%
32	8,9	102,7%
33	5,4	105,2%
34	34,4	96,5%
35	46,5	100,8%
36	0,93	102%
37	2,1	102,6%
38	0,90	100,5%
39	2,0	103,3%
40	4,4	101,8%
41	8,0	103,7%
42	3,0	102,8%
43	49,3	97,82%
44	17,4	102,6%
45	172,8	92,66%
46	13,4	100,5%
47	13,8	98,4%
48	1,4	100,8%
49	1,1	103%
50	1,2	104,5%
51	1,3	101,9%
52	1,4	101,9%
53	6,1	104,4%
54	6,0	103,9%

55	1,0	105,1%
56	9,2	103,6%
57	1,4	102,3%
58	2,0	103%
59	0,71	103,7%
60	1,4	103,8%
61	2,3	103,5%
62	1,7	100%
63	0,77	103,7%
64	2,1	100,9%
65	1,6	102,4%
66	0,60	101,4%
67	3,4	101,2%
68	1,5	99,7%
69	20,4	101,2%
70	33,5	101,3%
71	832	57,9%
72	187	91,7%
73	220	90,7%
74	299	84,0%
75	257	89,5%
76	51,2	101,4%
77	736	74,5%
78	1,2	100,8%
79	0,86	102,8%
81	4,5	100%
82	10,8	102,2%
83	7,6	100,5%
84	4,6	100,7%
85	25,2	97,1%
86	9,9	101,3%
87	2,0	102,3%
89	1,0	103,6%
90	1,2	101%

91	3,3	101,6%
92	775	73,2%
93	458	40,6%
94	1,7	102,1%
95	1,8	100,6%
96	6,5	103%
99	2,5	102,8%
100	1,0	100,4%
103	4,3	101,2%
104	34,5	101,5%
105	233	91,7%
107	4,5	103,7%
108	7,4	104,6%
109	3,5	104,8%
110	80,9	100,9%
111	1,0	98,5%
112	0,78	100,4%
113	0,60	103,4%
114	1,4	98,6%
115	1,1	103,1%
116	2,3	102%
117	1,2	100,6%
118	0,99	100,2%
119	1,4	100%
120	2,4	101,7%
121	0,86	108,1%
122	6,1	104,3%
123	4,1	102,2%
124	0,37	99,3%
125	0,95	103,1%
126	3,3	104%
127	1,7	100,7%
128	1,8	100,4%
129	0,90	100,8%

130	1,4	101,1%
131	1,8	101,4%
132	9,7	102,8%
133	2,6	100,7%
134	83,7	99,7%
135	6,3	99,5%
136	24,5	100,9%
137	1,4	101,1%
140	11,1	103,1%
141	86,4	98,7%
142	2,8	102%
146	50,7	101,2%
149	179	96,8%
150	19,6	101,6%
151	4,4	101,2%
154	16,9	100,6%
155	717	54,3%
156	19,2	102,4%
159	79,4	98,1%
160	1,6	102,5%
161	0,80	102,3%
164	2,6	100%
165	3,9	100,7%
166	0,41	99,4%
167	575,1	74,4%
169	1,5	100,2%
170	5,2	99,5%
171	2,3	101,3%
174	7,5	95,4%
175	22,6	99,9%
176	2033	94,7%
177	238	99,8%
180	100,4	99,7%
181	4,5	100,9%

183	2258	89,7%
184	16,4	102,2%
185	1625	94,6%
186	141,7	99,5%
187	2,1	100,0%
188	195	96,9%
190	49,5	103%

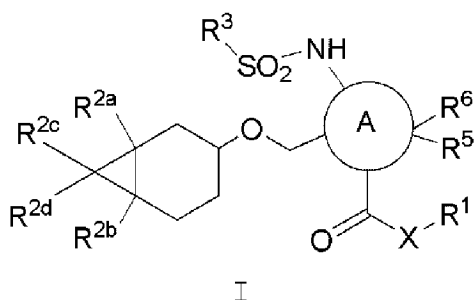
Что касается других соединений, таких как соединения, раскрытые в патентных документах US 2017/0226137, WO 2017/135306, WO 2018/164191, WO 2018/164192, WO 2019/027003, WO 2019/027058, WO2020/122092, WO2020/122093, WO 2020/158958, US 9527807, US 10287305, US 10428023 или US 10508083, то желательно, чтобы соединения по настоящему изобретению проявляли неожиданные свойства, такие как более предпочтительные лекарственные свойства и более предпочтительные физические и фармакокинетические свойства. Например, в отличие от соединений, описанных в патентных документах US 2017/0226137, WO 2017/135306, WO 2018/164191, WO 2018/164192, WO 2019/027003, WO 2019/027058, WO2020/122092, WO 2020/112802, WO US 9527807, US 10287305, US 10428023 или US 10508083, соединения примеров в настоящем изобретении могут обладать более высокой активностью и/или улучшенной метаболической стабильностью и растворимостью.

Как видно из приведенных в изобретении данных, соединения примеров в настоящем изобретении обладают неожиданной активностью в качестве агонистов рецептора орексина. Различие в активности агонистов рецептора орексина обеспечивает большую функциональную активность и возможность повышения эффективности *in vivo* и может обеспечить преимущества по сравнению с другими агонистами рецептора орексина, которые известны в данной области.

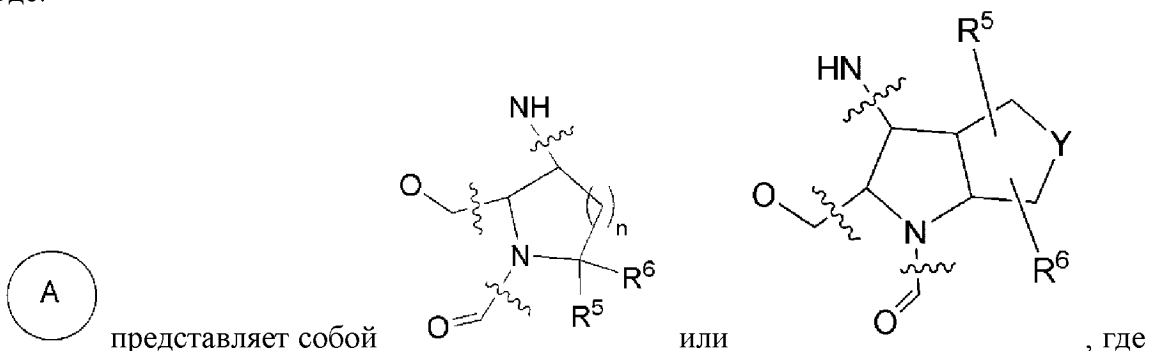
Несмотря на то, что изобретение описано и проиллюстрировано со ссылкой на конкретные варианты его осуществления, тем не менее, для специалистов в данной области является очевидным, что могут быть сделаны различные адаптации, изменения, модификации, замены, изъятия или дополнения процедур и протоколов без отступления от существа и объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



где:



n представляет собой 0 или 1;

X представляет собой -O- или -NH-, или X может представлять собой непосредственную химическую связь с R1;

Y представляет собой O или CH₂;

R1 выбирают из:

- (1) -C1-алкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4,
- (2) -C3-6циклоалкила, где циклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4; и
- (3) -гетероциклила, где гетероциклил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4;

R2a и R2b выбирают из:

- (1) водорода,
- (2) -C1-алкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4,
- (3) -C3-6циклоалкила, где циклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4,
- (4) -фенила, где фенил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4, и
- (5) -гетероарила, где гетероарил выбирают из: пиридила, пиримидинила, бензотиазолила, тиазолила и пиразинила, и гетероарил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4,

при условии, что, по меньшей мере, один из R2a и R2b представляет собой водород;

R2c и R2d независимо выбирают из:

- (1) водорода и
- (2) фтора;

R3 выбирают из:

(1) -C1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4,

(2) -C3-6циклоалкила, где циклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4,

(3) -фенила, где фенил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4,

(4) -NR10R11, где R10 и R11 независимо выбирают из:

- (a) водорода и
- (b) C1-балкила, который является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести R4,

(5) -гетероциклила, где гетероциклил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4,

(6) -CHF2 и

(7) -CF3;

R4 независимо выбирают из:

- (1) гидроксила,
- (2) галогена,
- (3) C1-балкила, который является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R7,

(4) C2-4алкенила,

(5) C2-4алкинила,

(6) -C3-6циклоалкила, который является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R7,

(7) -O-C1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R7,

(8) -O(C=O)-C1-балкила,

(9) -NH2,

(10) -NH-C1-балкила,

(11) -NO2,

(12) фенила,

(13) -CO2H,

(14) -SO2-C1-балкила,

(15) -C3-5циклоалкил(SO2),

(16) -CN,

(17) -гетероциклила, где гетероцикл является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R7,

(18) -CHF₂ и

(19) -CF₃;

R5 и R6 независимо выбирают из:

(1) водорода,

(2) C1-алкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4, и

(3) -C3-бциклоалкила, где циклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4,

или R5 и R6 объединены вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, с образованием -C3-бциклоалкильного кольца, где циклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4;

R7 независимо выбирают из:

(1) галогена,

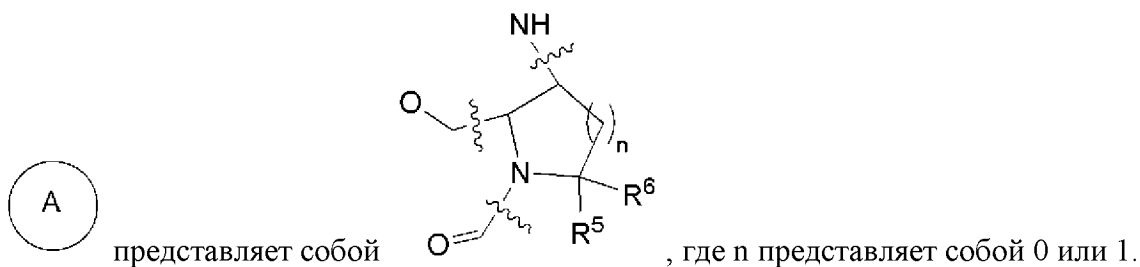
(2) C1-алкила, который является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из галогена, фенила или циклоалкила,

(3) -CHF₂ и

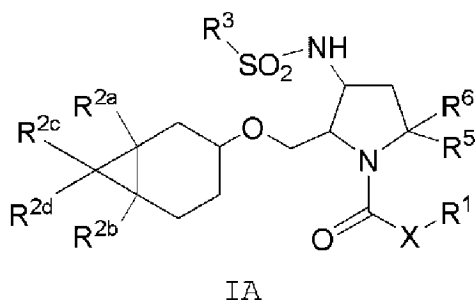
(4) -CF₃;

или его фармацевтически приемлемая соль.

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



3. Соединение по любому п. 1 или 2, соответствующее формуле IA:



где:

X представляет собой -O- или -NH-, или X может представлять собой непосредственную химическую связь с R1;

R1 выбирают из:

- (1) -C1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4, и
- (2) -C3-6циклоалкила, где циклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4;

R2a и R2b выбирают из:

- (1) водорода,
- (2) -C1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4,
- (3) -C3-6циклоалкила, где циклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4,
- (4) -фенила, где фенил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4, и
- (5) -гетероарила, где гетероарил выбирают из: пиридила, пиримидинила и пиазинила, и гетероарил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4;

при условии, что, по меньшей мере, один из R2a и R2b представляет собой водород;

R2c и R2d независимо выбирают из:

- (1) водорода и
- (2) фтора;

R3 выбирают из:

- (1) -C1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4,
- (2) -C3-6циклоалкила, где циклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4,
- (3) -фенила, где фенил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4, и
- (4) -NR¹⁰R¹¹, где R¹⁰ и R¹¹ независимо выбирают из:

- (a) водорода и
- (b) C1-балкила, который является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести R4;

R4 независимо выбирают из:

- (1) гидроксила,
- (2) галогена,
- (3) C1-балкила, который является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R7,
- (4) C2-4алкенила,
- (5) C2-4алкинила,

(6) -C3-бциклоалкила, который является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R7,

(7) -O-C1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R7,

(8) -O(C=O)-C1-балкила,

(9) -NH₂,

(10) -NH-C1-балкила,

(11) -NO₂,

(12) фенила,

(13) -CO₂H,

(14) -SO₂-C1-балкила,

(15) -C3-5циклоалкил(SO₂),

(16) -CN,

(17) -гетероциклила, где гетероциклил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R7,

(18) -CHF₂ и

(19) -CF₃;

R5 и R6 независимо выбирают из:

(1) водорода,

(2) C1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4, и

(3) -C3-бциклоалкила, где циклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4,

или R5 и R6 объединены вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, с образованием -C3-бциклоалкильного кольца, где циклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4;

R7 независимо выбирают из:

(1) галогена,

(2) C1-балкила, который является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из галогена, фенила или циклоалкила,

(3) -CHF₂ и

(4) -CF₃;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R1 выбирают из:

(1) -C1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из гидроксила, галогена, -C3-бциклоалкила, -O-C1-балкила, -O(C=O)-C1-балкила, и

(2) -C3-бциклоалкила, где циклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль где R2a и R2b выбирают из:

- (1) водорода,
- (2) -C1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех фторов,
- (3) фенила, который является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех фторов, -CN или -C1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех фторов, и
- (4) гетероарила, где гетероарил выбирают из: пиридила, пиримидинила, бензотиазолила, тиазолила и пиразинила, и гетероарил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, выбранных из галогена, -C3-бциклоалкила, -O-C1-балкила, CN или -C1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех фторов;

при условии, что, по меньшей мере, один из R2a и R2b представляет собой водород.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль где R2a и R2b выбирают из:

- (1) водорода,
- (2) -CH₂(CH₃)₂,
- (3) -CF₃,
- (4) -CH₂CHF₂,
- (5) -CH₂CF₃,
- (6) пиридила,
- (7) пиримидинила,
- (8) пиразинила,
- (9) фенила,
- (10) бензотиазолила и
- (11) тиазолила;

где указанный пиридил, пиримидинил, пиразинил, фенил, бензотиазолил или тиазолил является незамещенным или замещен с помощью галогена, -C3-бциклоалкила, -O-C1-балкила, CN или -C1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех фторов;

при условии, что, по меньшей мере, один из R2a и R2b представляет собой водород.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R3 выбирают из:

- (1) -C1-балкила, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до четырех заместителей, независимо выбранных из R4,

(2) -С3-бциклоалкила, где циклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до четырех заместителей, независимо выбранных из R4,

(3) -фенила, где фенил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4,

(4) -NR10R11, где R10 и R11 независимо выбирают из:

(a) водорода и

(b) C1-балкила, который является незамещенным или замещен с помощью от одного до четырех R4,

(5) -гетероциклила, где гетероциклил представляет собой азетидинил или оксетанил и является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех заместителей, независимо выбранных из R4,

(6) -CHF2 и

(7) -CF3.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R3 представляет собой -C1-балкил, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до трех фторов.

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R5 и R6 независимо выбирают из:

(1) водорода,

(2) метила,

(3) этила,

(4) -CHF2,

(5) -CF3,

(6) -CH2OH,

(7) -CH2OCH3 и

(8) циклопропила.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R5 представляет собой C1-балкил, где алкил является незамещенным или замещен с помощью от одного до шести заместителей, независимо выбранных из R4, и R6 представляет собой водород.

11. Соединение, которое выбирают из следующих соединений:

метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-фенил-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (Ex No. 1 & 2)

метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-2-(((6-(3-фторфенил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-пирролидин-1-карбоксилат; (3) ;

метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(3,5-дифторфенил)бицикло[4,1,0]-гептан-3-ил)окси)метил)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (4)

метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(4-цианофенил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-пирролидин-1-карбоксилат; (5)

метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат; (6)

метил (2R,3S,5R)-2-(((7,7-дифтор-6-(пиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (7)

изопропил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)пирролидин-1-карбоксилат; (8)

метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиридин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат; (9)

метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиразин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат; (10)

метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиразин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат; (11)

метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиразин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат; (13)

метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиразин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат; (14)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (16)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (17)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((1S,3S,6R)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)пирролидин-1-карбоксилат; (19)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((1R,3R,6S)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)пирролидин-1-карбоксилат; (20)

метил (2R,3S)-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (21);

метил (2R,3S)-3-(метилсульфонамидо)-2-(((1S,3S,6R)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (24)

метил (2R,3S)-3-(метилсульфонамидо)-2-(((1R,3R,6S)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (25)

изопропил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат; (26);

изопропил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (28)

изопропил (2R,3S,5R)-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (29)

метил (2R,3S,5R)-3-((фторметил)сульфонамидо)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (30)

метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-((трифторметил)-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (31)

метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-((2,2,2-трифтор-этил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (32)

метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(пропилсульфон-амидо)пирролидин-1-карбоксилат; (33)

метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-((фенилметил)-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (34)

метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-((2-метил-пропил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (35)

метил (2R,3S,5R)-3-(этилсульфонамидо)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (36)

метил (2R,3S,5R)-3-((хлорметил)сульфонамидо)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (37)

метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-((1-метилэтил)-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (38)

метил (2R,3S,5R)-3-(азетидин-1-сульфонамидо)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (39)

метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(оксетан-3-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (40)

метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-((1-метил-пропил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (41)

метил (2R,3S,5R)-3-(циклопропансульфонамидо)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (42)

метил (2R,3S,5R)-3-(азетидин-1-сульфонамидо)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (43)

метил (2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-((трифторметил)-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (44)

метил (2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-((фенилметил)-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (45)

метил (2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-((1-метилэтил)-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (46)

метил (2R,3S,5R)-3-(этилсульфонамидо)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (47)

метил (2R,3S,5R)-3-((дифторметил)сульфонамидо)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (48)

(3-фторциклобутил)метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (49)

1,1-дифторбутан-2-ил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (50)

((1R,2R)-2-фторциклопропил)метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (51)

3,3-дифторпропил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (52)

(1-фторциклобутил)метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (53)

2-циклобутил-2-фторэтил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (54)

((1R,3S)-2,2-дифтор-3-метилциклопропил)метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (55)

(3S,4S)-4-фтортетрагидрофуран-3-ил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (56)

(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (57)

2-фторпропил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (58)

(2,2-дифторциклопропил)метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (59)

2,2-дифторбутил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (60)

(1-фторциклопропил)метил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (61)

2-Фторэтил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (62)

1,1-Дифторпропан-2-ил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (63)

2,2-дифторпропил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (64)

2,2,2-трифторэтил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (65)

2,2-дифторэтил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (65)

метил (2R,3S,5R)-3-((диформетил)сульфонамидо)-5-метил-2-((((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат; (67);

метил (2R,3S,5R)-3-((диформетил)сульфонамидо)-5-метил-2-((((1S,3S,6R)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)пирролидин-1-карбоксилат; (68);

метил (2R,3S,5R)-3-((диформетил)сульфонамидо)-5-метил-2-((((1R,3R,6S)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)пирролидин-1-карбоксилат; (69);

метил (2R,3S,5R)-2-((((6-(5-хлор-4-метокси-пиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфон-амидо)пирролидин-1-карбоксилат; (70);

метил (2R,3S,5R)-2-((((6-(4,7-дифторбензо[d]тиазол-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфон-амидо)пирролидин-1-карбоксилат; (71)

метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-хлор-4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (72)

метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(4-(дифторметил)-5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (73)

метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(4-циклопропил-5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (74)

метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-(дифторметокси)-4-метилпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (75)

метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-фтор-4-метоксипиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфон-амидо)пирролидин-1-карбоксилат; (76)

метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-фтор-4-метилпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфон-амидо)пирролидин-1-карбоксилат; (77)

метил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-хлорпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((дифторметил)сульфон-амидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (78)

метил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-хлорпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((фторметил)сульфон-амидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (79)

изопропил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-хлорпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((дифторметил)-сульфонамидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (81)

изопропил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-хлорпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((дифторметил)сульфонамидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (82)

метил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фтор-4-метокси-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((фтор-метил)сульфонамидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (83)

метил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-хлор-4-метокси-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((фтор-метил)сульфонамидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (84)

метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-фтор-4-метоксипиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((фторметил)сульфон-амидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (85)

метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-хлор-4-метоксипиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((фторметил)сульфон-амидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (86)

метил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-бромпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((фторметил)сульфон-амидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (87)

метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-бромпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((фторметил)сульфонамидо)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (89)

метил (2R,3S,5S)-5-(дифторметил)-3-((дифторметил)сульфон-амидо)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (112)

метил (2R,3S,5S)-5-(дифторметил)-3-((фторметил)сульфон-амидо)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (113)

метил (2R,3S,5S)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-хлорпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-(дифторметил)-3-(этил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (114)

метил (2R,3S,5S)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-хлорпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-(дифторметил)-3-((фтор-метил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (115)

метил (2R,3S,5S)-3-(циклопропансульфонамидо)-5-(дифтор-метил)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)-окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (116)

метил (2R,3S,5S)-5-(дифторметил)-3-(этилсульфонамидо)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат; (117)

изопропил (2R,3S,5S)-5-(дифторметил)-3-(этилсульфонамидо)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (118)

изопропил (2R,3S,5S)-5-(дифторметил)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(метилсульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (119)

метил (2R,3S,5S)-5-(дифторметил)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((1-метилэтил)-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (120)

изопропил (2R,3S)-3-((дифторметил)сульфонамидо)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат; (121)

изопропил (2R,3S)-3-(циклопропансульфонамидо)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пиперидин-1-карбоксилат; (122)

изопропил (2R,3S)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-((трифторметил)сульфонамидо)-пиперидин-1-карбоксилат; (123)

изопропил (2R,3S)-3-((фторметил)сульфонамидо)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат; (124)

изопропил (2R,3S)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(метилсульфонамидо)-пиперидин-1-карбоксилат; (125)

изопропил (2R,3S)-3-(этилсульфонамидо)-2-(((6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат; (126)

метил (2R,3S,5S)-5-(дифторметил)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (127)

метил (2R,3S,3aS,6aR)-3-(циклопропансульфонамидо)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)гекса-гидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат; (128)

метил (2R,3S,3aS,6aR)-3-(этилсульфонамидо)-2-(((6-(5-фтор-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)гексагидро-циклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат; (129)

метил (2R,3S,3aS,6aR)-3-((фторметил)сульфонамидо)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)гекса-гидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат; (130)

метил (2R,3S,3aS,6aR)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(метилсульфонамидо)-гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат; (131)

метил (2R,3S,5S)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-(метоксиметил)-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (132)

метил (2R,3S,5S)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(метилсульфонамидо)-5-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат; (133)

Метил (2R,3aS,6aS)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(метилсульфонамидо)гексагидро-1H-фура[3,4-b]пиррол-1-карбоксилат; (134)

метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат; (135)

метил (2R,3S,5R)-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфон-амидо)пирролидин-1-карбоксилат; (136)

метил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфон-амидо)пирролидин-1-карбоксилат (137)

метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-хлорпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат; (140)

метил (2R,3S,5R)-2-(((1R,3R,6S)-6-(5-хлорпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфон-амидо)пирролидин-1-карбоксилат; (141)

метил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-хлорпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфон-амидо)пирролидин-1-карбоксилат; (142)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((1R,3R,6S)-6-(тиазол-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)пирролидин-1-карбоксилат; (145)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-((((1S,3S,6R)-6-(тиазол-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)пирролидин-1-карбоксилат; (146)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-((((6-(тиазол-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (149)

изопропил (2R,3S,5R)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-хлорпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (150)

изопропил (2R,3S,5R)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-хлорпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (151)

изопропил (2R,3S,5R)-2-((((6-(5-хлорпиримидин-2-ил)бицикло-[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат; (154)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-метил-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (155)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-метил-пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(метил-сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат; (156)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-2-((((6-(5-метилпиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-3-(метилсульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат; (159)

изопропил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (160)

изопропил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (161)

изопропил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-2-((((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (164)

метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-2-((((1R,3R,6S)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (165)

метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-2-((((1S,3S,6R)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (166)

метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-2-((((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло [4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (167)

метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-2-((((6-(5-фторпиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат; (169)

изопропил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((1R,3R,6S)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метилпирролидин-1-карбоксилат; (170)

изопропил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((1S,3S,6R)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метилпирролидин-1-карбоксилат; (171)

изопропил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метил)пирролидин-1-карбоксилат; (174)

метил (2R,3S,3aS,6aR)-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)гексагидро-циклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат; (175)

метил (2R,3S)-3-(метилсульфонамидо)-2-(((1R,3R,6S)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метилпирролидин-1-карбоксилат; (176)

метил (2R,3S)-3-(метилсульфонамидо)-2-(((1S,3S,6R)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метилпирролидин-1-карбоксилат; (177)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((1R,3R,6S)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метилпирролидин-1-карбоксилат; (180)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((1S,3S,6R)-6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)-метилпирролидин-1-карбоксилат; (181)

метил (2R,3S,5R)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (184)

метил (2R,3S)-3-(метилсульфонамидо)-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат; (185)

метил (2R,3S,5R)-3-((N, N-диметилсульфамоил)амино)-5-метил-2-(((6-(пиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат; (186)

метил (2R,3S,5R)-2-(((6-(5-цианопиримидин-2-ил)бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфонамидо)-пирролидин-1-карбоксилат; (188)

метил (2R,3S,5R)-2-(((1S,3S,6R)-6-(5-цианопиримидин-2-ил)-бицикло[4,1,0]гептан-3-ил)окси)метил)-5-метил-3-(метилсульфон-амидо)пирролидин-1-карбоксилат (190)

или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Фармацевтическая композиция, включающая инертный носитель и соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемую соль.

13. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

14. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении или предотвращении нарушения сна.

15. Способ лечения нарколепсии у млекопитающего, который включает введение пациенту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемой соли.

16. Способ лечения гиперсомнии у млекопитающего, который включает введение пациенту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемой соли.

По доверенности