

Даний винахід стосується нових хімічних сполук. Відомо, що ці сполуки використовують особливо, але не виключно як фармацевтичні агенти, особливо як CCR5 модулятори.

Даний винахід також стосується рецептур або лікарських форм, які містять ці сполуки, а також використання цих сполук для виробництва фармацевтичних композицій або лікарських форм та способів лікування, особливо лікування запальних захворювань та станів, та лікування і попередження ВІЛ-1 та генетично пов'язаних ретровірусних інфекцій.

Сполуки даного винаходу можуть бути модуляторами, особливо антагоністами, активності хемокінів CCR5 рецепторів, особливо тих, які зустрічаються на поверхні певних клітин людського тіла. Модулятори CCR5 рецептора можуть бути корисними в лікуванні та попередженні різних запальних захворювань і станів, та в лікуванні і попередженні інфекції, викликаних ВІЛ-1 та генетично пов'язаних ретровірусів.

Назва "хемокін", являє собою скорочення від слів "хемотактичні цитокіни". Хемокіни складають велику родину протеїнів, що мають загальні важливі структурні одиниці та які мають здатність притягувати лейкоцити. Як лейкоцитні хемотактичні фактори, хемокіни відіграють необхідну роль в притягуванні лейкоцитів до різних тканин організму, процесі який є необхідним як для запалення, так і для відповіді організму на інфекцію. Оскільки хемокіни та їх рецептори є головними в патофізіології запальних та інфекційних захворювань, агенти, які є корисними в модуляції, переважно антагонізації активності хемокінів та їх рецепторів, є корисними в терапевтичному лікуванні таких запальних та інфекційних захворювань.

Рецептор хемокіну CCR5 є особливо важливим в лікуванні запальних та інфекційних захворювань. CCR5 є рецептором для хемокінів, особливо для протеїнів запальних макрофагів (MIP), які позначаються як MIP-1 α та MIP-1 β , та для протеїну, який стабілізується при активації і експресується та виділяється нормальною Т-клітиною (RANTES). Взаємозв'язок між модуляторами, особливо антагоністами CCR5 активності та терапевтичною корисністю при лікуванні запальних захворювань та ВІЛ-інфекції та спосіб, яким таку взаємодію може бути продемонстровано, пояснюється більш детально в подальшому нижче.

З рівня техніки відомо, що ведеться інтенсивне вивчення різних класів модуляторів активності рецептору хемокіна, особливо, активності CCR5 рецептору хемокіна. Як приклад можна навести результати Mills et al. в WO 98/25617, які стосуються заміщених арилпіперазинів, як модуляторів активності рецептору хемокіна. Однак, композиції, описані тут, не є подібними до композицій даного винаходу і їх навіть не можна передбачити. Інші відомості розкриті в заявках WO 98/025605; WO 98/025604; WO 98/002151; WO 98/004554; та WO 97/024325.

Даний винахід стосується сполук, які можуть традиційно розглядатися як такі, що мають чотири незалежно змінюваних регіони, що читаються зліва направо в такій сполуці:

[Регіон α]-[Регіон β]-[Регіон γ]-[Регіон δ] (I)

та фармацевтично прийнятних солей та їх проліків. Сполуки даного винаходу можуть бути селективними модуляторами CCR5 рецептора та не є пептидними за своєю структурою.

Сполуки, представлені Формулою (I) можуть містити один або більше стерео-центрів і даний винахід охоплює згадані сполуки як в їх окремих, та і в невідокремлених формах. Окремі форми можуть бути отримані традиційними засобами, наприклад, асиметричним синтезом з використанням вискоєфективної рідинної хроматографії із застосуванням хіральної стаціонарної фази, хімічним розділенням через утворення придатних солей або похідних. Повинно бути зрозумілим, що окремі оптично активні форми композицій даного винаходу, а також їх рацемічні суміші будуть зазвичай змінюватися стосовно їх біологічних властивостей внаслідок хіально-залежної структури активного сайту ензиму, рецептора і т.і.

Наступний опис охоплює деталі конкретних фрагментів, які містять кожний із згаданих Регіонів. З метою структурованого і стислого опису цих деталей, кожна головна група в кожному Регіоні позначають однією рисою ("-", і кожна наступна субодиноця в межах кожної цієї групи позначається в свою чергу двома, трьома і т.д. рисками в залежності від необхідності.

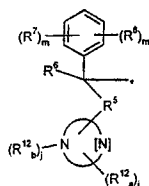
В даному описі та формулі винаходу посилення на ряд або клас груп, наприклад (C₁-C₃)алкіл, повинно розумітися як пряме посилення на кожний член ряду або класу, у тому числі ізомери.

Даний винахід охоплює сполуки Формули (I);

[Регіон α]-[Регіон β]-[Регіон γ]-[Регіон δ] (I)

де [Регіон α] вибрано з групи, яка складається з:

- А. Арилгетероциклічних заміщувальних компонентів, до складу яких входять:
- 1. гетеро-фенілметиленові фрагменти Формули (1.0.0):

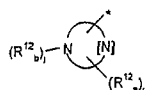


(1.0.0)

- де символ "*" вказує на точку приєднання фрагменту Формули (1.0.0) до Регіону β , визначеному нижче;
- R⁵ є членом, вибраним з групи, яка складається з простого зв'язку; -O-; -C(=O)-; -NR⁴- та -S(=O)_p-; де:
- R⁴ є водень або (C₁-C₂)алкіл;
- R⁶ є членом, вибраним з групи, яка складається з водню; (C₁-C₂)алкілу; (C₁-C₂)алкокси; -CN; -OH; та -C(=O)NH₂;
- j є цілим числом, вибраним з 0,1 та 2;
- m є цілим числом, вибраним з 0,1 та 2;
- R⁷ та R⁸ кожний є членом, вибраним з групи, до складу якої входять -F; -Cl; -CO₂R⁴; -OH; -CN; -

CONR⁴_aR⁴_b; -NR⁴_aR⁴_b; -NR⁴_aC(=O)R⁴_b; -NR⁴_aC(=O)OR⁴_b; -NR⁴_aS(=O)_pR⁴_b; -S(=O)_pNR⁴_aR⁴_b; (C₁-C₄)алкіл та (C₁-C₄)алкокси, в яких згадані алкіл та алкокси кожний заміщені від 0 до 3 замісниками, незалежно вибраними з F та Cl; (C₁-C₂)алкоксикарбоніл; (C₁-C₂)алкілкарбоніл; та (C₁-C₂)алкілкарбонілокси; в яких:

- p є цілим числом, вибраним з 0, 1 та 2;
- R⁴_a та R⁴_b кожний незалежно вибраний з водню та (C₁-C₂)алкілу;
- фрагмент, представлений Формулою (1.0.1):



(1.0.1)

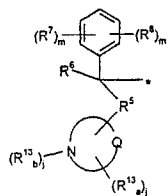
в Формулі (1.0.0) представляє моноциклічну гетероциклічну групу або біциклічну бензо-конденсовану кільцеву систему, яка містить згадану гетероциклічну групу, в якій згадана гетероциклічна група має загалом 5- або 6- атомів, з яких один або два згаданих атома є азотом, присутність необов'язкового другого атому азоту позначається як: "[N]"; В якій згадана гетероциклічна група або кільцева система вибрана з групи, до складу якої входять піроліл; піразоліл; імідазоліл; піридиніл; піразиніл; піримідиніл; піридазиніл; піперазиніл; індоліл; індазолініл; бензімідазоліл; хінолініл; ізо-хінолініл; та хіназолініл; де:

- R¹²_a є членом, вибраним з групи, до складу якої входять водень; F; Cl; -CO₂R⁴; оксо; -OH; CN; NH₂; NH(C₁-C₂)алкіл; N(C₁-C₂)₂діалкіл; -CF₃; (C₁-C₄)алкіл; (C₁-C₄)алкеніл; (C₁-C₄)алкокси; (C₃-C₇)циклоалкіл; та феніл; в яких згаданий алкіл, алкеніл, алкокси, циклоалкіл та феніл заміщені від 0 до 2 замісниками R⁹, де:

- R⁹ є членом, незалежно вибраним з групи, до складу якої входять F; Cl; -CO₂R⁴; -OH; ціано; -CONR⁴_aR⁴_b; -NR⁴_aR⁴_b; -NR⁴_aC(=O)R⁴_b; -NR⁴_aC(=O)OR⁴_b; -NR⁴_aS(=O)_pR⁴_b; -S(=O)_pNR⁴_aR⁴_b; (C₁-C₄)алкіл, у тому числі диметил, та (C₁-C₄)алкокси, в яких згаданий алкіл та алкокси кожний незалежно заміщений від 0 до 3 замісниками, незалежно вибраними з F та Cl; (C₁-C₂)алкоксикарбонілу; (C₁-C₂)алкілкарбонілу; та (C₁-C₂)алкілкарбонілокси; та

- R¹²_b відсутній або є членом, вибраним з групи, до складу якої входять водень; (C₁-C₄)алкіл; (C₁-C₄)алкеніл; (C₁-C₂)алкокси; (C₃-C₇)циклоалкіл; та феніл; в яких згаданий алкіл, алкеніл, алкокси, циклоалкіл та феніл заміщені від 0 до 2 замісниками R⁹, де R⁹ має ті самі значення, вказані вище, за виключенням того, що він незалежно вибраний з них; та

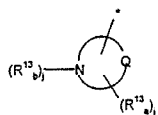
2. гетеро-фенілметиленовий фрагмент Формули (1.1.0):



(1.1.0)

- в якій: символ "m"; R⁵; R⁸; R⁷; R⁸; j та m є такими, як вказано вище, за виключенням того, що всі вищезгадані замісники вибрані незалежно з їх значень, вказаних вище;

- фрагмент, представлений Формулою (1.1.1):



(1.1.1)

в Формулі (1.1.0) представляє:

- а. моноциклічну гетероциклічну групу, яка містить загалом 5 або 6 членів, з яких один згаданий член є азотом і Q вибраний з O та S, де згаданий S може необов'язково бути в сульфонатній формі, -S(=O)₂; де згадана гетероциклічна група вибрана з групи, яка складається з оксазолілу; оксазолідинілу; ізоксазолілу; тіазолілу; тіазолідинілу; ізо-тіазолілу; морфолінілу та тіоморфолінілу; або

- б. моноциклічну гетероциклічну групу, яка містить загалом 5 або 6 членів, з яких два згаданих члена є азотом, а третій і четвертий згадані члени незалежно вибрані з N, O, і S, де згаданий S може необов'язково бути в сульфонатній формі, -S(=O)₂; де згадана гетероциклічна група вибрана з групи, яка складається з триазолілу; триазинілу; тетразолілу; оксадіазолілу; тіадіазолілу; та

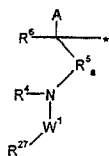
- R¹³_a вибраний з групи, до складу якої входять водень; F; Cl; -CO₂R⁴; оксо; -OH; CN; NH₂; NH(C₁-C₂)алкіл; N(C₁-C₂)₂діалкіл; -CF₃; (C₁-C₄)алкіл; (C₂-C₄)алкеніл; (C₁-C₂)алкокси; (C₃-C₇)циклоалкіл і феніл; де згадані алкіл, алкеніл, алкокси, циклоалкіл і феніл заміщені від 0 до 2 замісниками R¹¹, де:

- R¹¹ є членом, вибраним з групи, до складу якої входять F; Cl; -CO₂R⁴; -OH; -CN; -CONR⁴_aR⁴_b; -NR⁴_aR⁴_b; -NR⁴_aC(=O)R⁴_b; -NR⁴_aC(=O)OR⁴_b; -NR⁴_aS(=O)_pR⁴_b; -S(=O)_pNR⁴_aR⁴_b; (C₁-C₄)алкіл, у тому числі диметил, та (C₁-C₄)алкокси, в якій згадані алкіл та алкокси кожний незалежно заміщені від 0 до 3 замісниками, незалежно вибраними з F та Cl; (C₁-C₂)алкоксикарбоніл; (C₁-C₂)алкілкарбоніл та (C₁-C₂)алкілкарбонілокси; та

- R¹³_b є членом, вибраним з групи, до складу якої входять водень; (C₁-C₄)алкіл; (C₂-C₄)алкеніл; (C₁-C₂)алкокси; (C₃-C₇)циклоалкіл; S(=O)₂(C₁-C₄)алкіл та феніл; де згадані алкіл, алкеніл,

алкокси, циклоалкіл та феніл заміщені від 0 до 2 замісниками R^{11} , де R^{11} має ті самі значення, вказані вище, за виключенням того, що він вибраний незалежно;

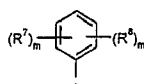
- В. (заміщений)амідоарил або -гетероциклічний залишок, вибраний з групи, до складу якої входять
- 1. алкіл-, алкеніл-, та алкініл-заміщений-амідо-арильні фрагменти Формули (2.0.0):



(2.0.0)

- в якій: символ "***"; R^4 та R^6 є такими, як вказано вище, за виключенням того, що всі вищезгадані замісники вибрані незалежно з їх значень, вказаних вище;

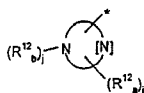
- А є членом, вибраним з групи, до складу якої входять:
- 1. фрагмент Формули (2.0.3)



(2.0.3)

- в якій: символ R^7 ; R^8 та m є такими, як вказано вище, за виключенням того, що всі вищезгадані замісники вибрані незалежно з їх значень, вказаних вище; і символ: "*" вказує на точку приєднання фрагменту А до залишкових частин Формули (2.0.0);

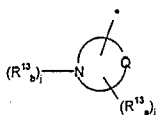
- 2. фрагмент Формули (2.0.4)



(2.0.4)

який представляє моноциклічну гетероциклічну групу, вибрану з групи, до складу якої входять піроліл; піразоліл; імідазоліл; піридиніл; піразиніл; піримідиніл; де: символ R^{12}_a та R^{12}_b є такими, як визначено вище, за виключенням того, що всі вищезгадані замісники вибрані незалежно з їх значень, вказаних вище; і символ: "*" вказує на точку приєднання фрагменту А до інших, залишкових частин Формули (2.0.0);

- 3. фрагмент Формули (2.0.5)



(2.0.5)

який представляє:

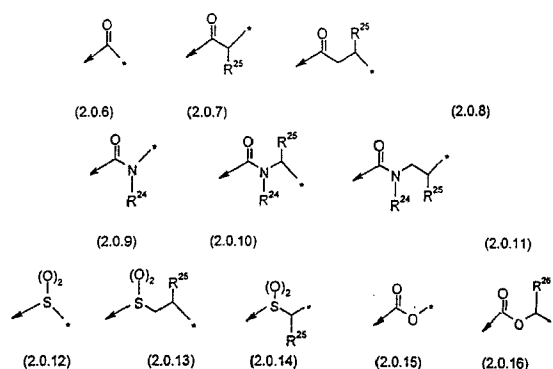
- а. моноциклічну гетероароматичну групу, яка містить загалом 5 або 6 членів, з яких один із згаданих членів є азотом і Q вибрано з О та S, де згаданий S може необов'язково бути в сульфонатній формі, $-S(=O)_2$; вибрану з групи, до складу якої входять оксазоліл; ізоксазоліл; тiazоліл; та ізо-тіазоліл; або

- б. моноциклічну гетероциклічну групу, яка містить загалом 5 або 6 членів, з яких два згаданих члени є азотом і третій або четвертий згаданий член незалежно вибрані з N, О та S, де згаданий S може необов'язково бути в сульфонатній формі, $-S(=O)_2$; вибрану з групи, до складу якої входять триазоліл; триазиніл; тетразоліл; оксадіазоліл та тіадіазоліл; і

- де: R^{13}_a , R^{13}_b та j є такими, як визначено вище, за виключенням того, що всі вищезгадані замісники вибрані незалежно з їх значень, вказаних вище; і символ: "*" вказує на точку приєднання фрагменту А до інших, залишкових частин Формули (2.0.2);

- R^5_a є членом, вибраним з групи, яка складається з простого зв'язку; $-C(=O)-$; та $-S(=O)_2-$;

- W^1 являє собою (1.) простий зв'язок; (2.) у випадку, коли R^5 є $-C(=O)-$ або $-S(=O)_2$, W^1 є простий зв'язок або $-(C_1-C_3)$ алкілен-, в якому будь-який один атом вуглецю заміщений від 0 до 2 замісниками R^{23} де R^{23} є членом, вибраним з групи, яка складається з $-F$; $-Cl$; $-CO_2R^4$; $-OH$; $-CN$; (C_1-C_4) алкокси, (C_3-C_7) циклоалкілу та фенілу; де згаданий алкокси, циклоалкіл та феніл заміщені від 0 до 2 замісниками R^{11} , де згаданий R^{11} є таким, як визначено вище, за виключенням того, що всі вищезгадані замісники вибрані незалежно з їх значень, вказаних вище; або (3.) є членом, незалежно вибраним з групи, яка складається з фрагментів Формул (2.0.6) до (2.0.16);



- в яких: символ "→" вказує на точку приєднання фрагменту W^1 до атому азоту в Формулі (2.0.0), і символ: "*" вказує на точку приєднання фрагменту W^1 до інших, залишкових частин Формули (2.0.0); і R^4 є таким, як визначено вище, але вибраним на незалежній основі;

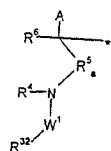
- R^{24} вибрано з групи, до складу якої входять водень та (C_1-C_4) алкіл; та
- R^{25} і R^{26} кожний вибрано з групи, до складу якої входять $-OH$; (C_1-C_2) алкіл, заміщений від 0 до 3 замісниками, вибраними F та OH ; і (C_1-C_2) алкокси і

- R^{27} вибрано з групи, до складу якої входять (C_1-C_6) алкіл; (C_2-C_6) алкеніл та (C_2-C_6) алкініл; де згадані алкільні, алкенільні та алкінільні групи заміщені від 0 до 3 замісниками R^{28} , де:

- R^{28} вибрано з групи, до складу якої входять феніл; F або Cl; оксо; гідрокси; (C_1-C_2) алкіл; (C_1-C_3) алкокси; $-C(=O)OR^{29}$; $-C(=O)(C_1-C_4)$ алкіл; $-S(=O)_2(C_1-C_4)$ алкіл; $-C(=O)NR^{29}R^{30}$; $-NR^{29}R^{30}$; $-NR^{29}C(=O)R^{30}$; $-NR^{29}C(=O)OR^{30}$; $-NR^{29}S(=O)_2R^{30}$; $-S(=O)_2NR^{29}R^{30}$, де:

- R^{29} та R^{30} кожний є членом, незалежно вибраним з групи, до складу якої входять водень та (C_1-C_4) алкіл, заміщений від 0 до 3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з F та Cl;

- 2. циклоалкіл-заміщений-амідоарильний фрагмент Формули (2.1.0):

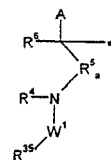


(2.1.0)

- де: A; W^1 ; символ "→"; R^4 ; R^5_a та R^6 мають ті самі значення, що вказані вище, за виключенням того, що всі вищезгадані замісники вибрані незалежно з їх значень, вказаних вище; і

- R^{32} є членом, вибраним з групи, яка складається з $-(CH_2)_n-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, де n є цілим числом, вибраним з 0, 1 та 2; у випадку, коли n дорівнює 0, α -вуглецевий атом згаданого (C_3-C_7) циклоалкілу заміщений 0 або 1 (C_1-C_4) алкілом або фенілом, де згадані алкіл або феніл заміщені 0,1 або 2 CH_3 , OCH_3 , OH або NN_2 ; і у випадку, коли n дорівнює 1 або 2, утворений метилен або етилен заміщений 0 або 1 F; NH_2 ; $N((CH_3)_2)$; OH ; OCH_3 ; (C_1-C_4) алкіл або феніл; де згадані алкіл та феніл заміщені 0,1 або 2 CH_3 , OCH_3 , OH та NH_2 ; і в подальшому де згаданий (C_3-C_7) циклоалкіл заміщений від 0 до 3 замісниками R^{28} , де R^{28} є таким, як визначено вище, але вибраний незалежно;

- 3. арил та гетероциклічний-заміщений-амідоарильний фрагмент Формули (2.2.0):



(2.2.0)

- де: A; W^1 ; символ "→"; R^4 ; R^5_a та R^6 мають ті самі значення, що вказані вище, за виключенням того, що всі вищезгадані замісники вибрані незалежно з їх значень, вказаних вище; і

- R^{35} вибрано з групи, до складу якої входять феніл; фурил; тетрагідрофураніл; тетрагідропіраніл; оксетаніл; тієніл; піроліл; піролідініл; оксазоліл; ізоксазоліл; тiazоліл; ізотiazоліл; імідазоліл; піразоліл; оксадіазоліл; тіадіазоліл; триазоліл; піридил; піразиніл; піридазиніл; піперазиніл; піримідиніл; піраніл; азетидиніл; морфолініл; паратіазиніл; індоліл; індолініл; бензо[b]фураніл; 2,3-дигідробензофураніл; бензотієніл; 1H-індазоліл; бензімідазоліл; бензоксазоліл; бензізоксазоліл; бензтіазоліл; хінолініл; ізохінолініл; фталазиніл; хіназолініл та хіноксалініл; де (1.) згадана група R^{35} може бути заміщена на будь-якому одному або більше атомів вуглецю від 0 до 3 замісниками R^{28} , де R^{28} є таким, як визначено вище, за виключенням того, що він вибраний незалежно; (2.) згадана група R^{35} заміщена по будь-якому одному або більше атому азоту, який не є точкою приєднання згаданого арильного або гетероциклічного фрагменту, від 0 до 3 замісниками R^{13_b} , де R^{13_b} є таким, як визначено вище, за виключенням того, що він вибраний незалежно; і (3.) згадана група R^{35} по будь-якому атому сірки, який не є точкою приєднання згаданого гетероциклічного фрагменту, заміщена 0 або 2 атомами кисню; [Region β] являє собою алкільний містковий елемент Формули

(3.0.0):

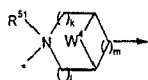


(3.0.0)

в якій:

- "*" є символом, який показує точку приєднання фрагменту Формули (3.0.0) до Регіону α ;
- "→" є символом, який показує точку приєднання фрагменту Формули (3.0.0) до Регіону γ ;
- R^{40} та R^{41} незалежно вибрані з групи, до складу якої входять водень; (C₁-C₂)алкіл, у тому числі диметил; гідрокси та (C₁-C₂)алкокси;

[Регіон γ] являє собою аза-біциклічний фрагмент Формули (4.2.0):



(4.2.0)

в якій

- "*" є символом, який показує точку приєднання фрагменту Формули (4.2.0) до Регіону β ;
- "→" є символом, який показує ковалентний зв'язок від будь-якого атома вуглецю фрагменту Формули (4.2.0) до Регіону δ ;
- W^4 є простим зв'язком або є членом, незалежно вибраним з групи, яка складається з Формул від (4.2.1) до (4.2.6):



(4.2.1)



(4.2.2)



(4.2.3)



(4.2.4)



(4.2.5)



(4.2.6)

- в яких:

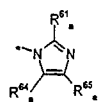
- R^{52} є членом, вибраним з групи, до складу якої входять водень; феніл; (C₁-C₄)алкіл, заміщений 0 або 1 замісником, незалежно вибраним з (C₁-C₂)алкокси та -CO₂R⁴; (C₃-C₆)циклоалкіл; -CO₂R⁴; →O; C(=O)(C₁-C₃)алкіл; -C(=O)NR⁴_aR⁴_b; -3(=O)(C₁-C₄)алкіл та (C₁-C₂)алкілкарбоніл; де R^4 , R^4_a та R^4_b є такими, як визначено вище, але вибраними на незалежній основі;

- R^{61} є відсутнім або є членом, вибраним з групи, яка складається з (C₁-C₄)алкілу, заміщеного 0 або 1 замісником, незалежно вибраним з (C₁-C₂)алкокси та -CO₂R⁴, де R^4 є таким, як визначено вище; і →O; не об'єднано розуміти, що у випадку, коли замісник R^{51} присутній, атом азоту знаходиться в кватернізованій формі; і

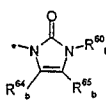
- k, l та m кожний є цілим числом, вибраним з 0, 1, 2 та 3;

[Регіон δ] є членом, вибраним з групи, до складу якої входять:

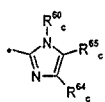
- А. п'ятичленний гетероциклічний фрагмент, який містить два атоми азоту, Формул від (5.0.0) до (5.0.10):



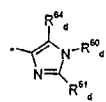
(5.0.0)



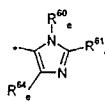
(5.0.1)



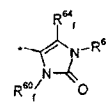
(5.0.2)



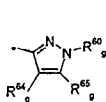
(5.0.3)



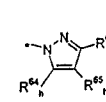
(5.0.4)



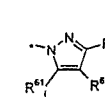
(5.0.5)



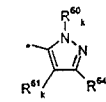
(5.0.6)



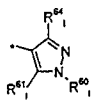
(5.0.7)



(5.0.8)



(5.0.9)



(5.0.10)

- в яких: символ: "*" вказує на точку приєднання кожного фрагменту Формул від (5.0.0) до (5.0.10), включно, Регіону γ ;

- R^{60}_b до R^{60}_g , включно, R^{60}_k та R^{60}_l кожний є членом, вибраним з групи, до складу якої входять водень; - CO₂R⁴; -C(=O)R⁴_aR⁴_b; -S(=O)_pR⁴_aR⁴_b; де: R^4 ; R^4_a та R^4_b є такими, як визначено вище, але вибраними на незалежній основі; →O; -(C₁-C₂)алкілкарбоніл; -(C₁-C₄)алкіл; -(CH₂)_n(C₃-C₇)циклоалкіл; -(C₂-C₃)алкеніл; -(CH₂)_nфеніл та -(CN₂)_n(ГЕТ₁), де n є цілим числом, незалежно вибраним з 0, 1 та 2; де згадані (C₁-C₄)алкільна, алкенільна, циклоалкільна, фенільна та гетероциклічна групи незалежно заміщені від 0 до 3 замісниками R^{66} ,

де:

- ГЕТ₁ являє собою гетероциклічну вибрану з групи, до складу якої входять тієніл; оксазоліл; ізоксазоліл; тіазоліл; ізотіазоліл; піразоліл; оксадіазоліл; тіадіазоліл; триазоліл; піридил; піразиніл; піридазиніл; піримідиніл; паратіазиніл та морфолініл; де:

- R⁶⁶ є членом, вибраним з групи, до складу якої входять -F; -Cl; -OH; ціано; -C(=O)OR⁶⁸; -C(=O)NR⁶⁸R⁶⁹; -NR⁶⁸R⁶⁹; -NR⁶⁸C(=O)R⁶⁹; -NR⁶⁸C(=O)OR⁶⁹; -NR⁶⁸S(=O)₂R⁶⁹; -S(=O)₂NR⁶⁸R⁶⁹; (C₁-C₄)алкіл, у тому числі диметил, та (C₁-C₄)алкокси, де згадані алкіл та алкокси кодний незалежно заміщений від 0 до 3 замісниками, незалежно вибраними з F та Cl; (C₁-C₂)алкоксикарбоніл; (C₁-C₂)алкілкарбоніл та (C₁-C₂)ал кіл карбоніл окси, де:

- R⁶⁶ та R⁶⁹ кожний є членом, вибраним з групи, до складу якої входять водень та (C₁-C₂)алкіл; і де згадані:

- R⁶¹_a; R⁶¹_d; R⁶¹_e та R⁶¹_h до R⁶¹_i, включно; R⁶⁴_a до R⁶⁴_i, включно; R⁶⁵_a до R⁶⁵_c, включно; и R⁶⁵_g до R⁶⁵_i, включно, кожний є членом, вибраним з групи, до складу якої входять водень; -OH; -CF₃; ціано; -(C₁-C₃)алкокси; -C(=O)OR⁴; -C(=O)NR⁴_aR⁴_b; -NR⁴_aR⁴_b; -NR⁴_aC(=O)R⁴_b; -NR⁴_aC(=O)OR⁴_b; -NR⁴_aS(=O)_pR⁴_b; -S(=O)_pR⁴_aR⁴_b; де: R⁴; R⁴_a та R⁴_b є такими, як визначено вище, але вибраними на незалежній основі; -(C₁-C₄)алкіл; -(CH₂)_n(C₃-C₇)циклоалкіл; -(C₂-C₃)алкеніл; -(CH₂)_nФеніл та -(CH₂)_n(ГЕТ₁), де n є цілим числом, незалежно вибраним з 0, 1 та 2; де згадані (C₁-C₄)алкільна, алкенільна, циклоалкільна, фенільна та гетероциклільна групи, де гетероциклільні групи є такими як визначено вище, незалежно заміщені від 0 до 3 замісниками R⁶⁶, де:

-R⁶⁶ є таким, як визначено вище, або

-R⁶⁴_a до R⁶⁴_c включно; R⁶⁴_g до R⁶⁴_i включно; R⁶⁵_a до R⁶⁵_c включно; та R⁶⁵_g до R⁶⁵_i включно, можуть, взяті разом в їх парах, позначених однаковими субіндексами, разом з залишковими частинами фрагментів Формул від (5.0.0) до (5.0.2), та від (5.0.6) до (5.0.8), утворювати конденсовану біциклічну кільцеву систему, яка містить член, незалежно вибраний з групи, до складу якої входять бензімідазоліл; пуриніл, наприклад, імідазопіримідиніл та імідазопіридиніл; де згадана конденсована біциклічна кільцева система незалежно заміщена від 0 до 3 замісниками R⁶⁶, де R⁶⁶ має ті самі значення, як наведено вище, за виключенням того, що він незалежно вибраний з них;

- В. (заміщений)амідний, карбаматний або сечовинний фрагмент, вибраний з групи, до складу якої входять:

- 1. алкільний, циклоалкільний та алкеніл-(заміщений)амідний карбаматний або сечовинний фрагменти Формули (5.1.0):



(5.1.0)

- в якій: символ "x" є таким, як вказано вище;

- R⁷³ є членом, вибраним з групи, яка складається з водню та (C₁-C₂)алкілу;

- W⁵ вибраний з групи, яка складається з фрагментів Формул (5.1.1) до (5.1.12):



(5.1.1)



(5.1.2)



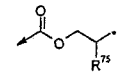
(5.1.3)



(5.1.4)



(5.1.5)



(5.1.6)



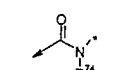
(5.1.7)



(5.1.8)



(5.1.9)



(5.1.10)



(5.1.11)



(5.1.12)

- в яких: символ: "→" вказує на точку приєднання фрагменту W⁵, представленого Формулами (5.1.1) до (5.1.12), включно, до атому азоту в Формулі (5.1.0), і символ: "*" вказує на точку приєднання фрагменту W⁵ до R⁷⁷, визначеного в подальшому нижче;

- R⁷⁴ та R⁷⁵ кожний вибраний з групи, до складу якої входять водень; (C₁-C₂)алкіл, заміщений 0 або 1 замісником, незалежно вибраним з OH та (C₁-C₂)алкокси; і

- R⁷⁷ є членом, вибраним з групи, яка складається з (C₁-C₆)алкілу; (C₁-C₆)алкенілу; та -(CH₂)_n(C₃-C₇)циклоалкілу, де n є цілим числом, вибраним з 0, 1 та 2; і де згадані алкільна, алкенільна та циклоалкільна групи заміщені від 0 до 3 замісниками R⁷⁸, де:

- R⁷⁸ є членом, вибраним з групи, яка складається з оксо; -OH; -(C₁-C₂)алкілу; -(C₁-C₃)алкокси; -CF₃; -C(=O)OR⁷⁹; -C(=O)NR⁷⁹R⁸⁰; -NR⁷⁹R⁸⁰; -NR⁷⁹C(=O)R⁸⁰; -NR⁷⁹C(=O)OR⁸⁰; -NR⁷⁹S(=O)₂OR⁸⁰; -S(=O)₂NR⁷⁹R⁸⁰, де:

- R⁷⁹ та R⁸⁰ кожний є членом, незалежно вибраним з групи, яка складається з водню та (C₁-C₄)алкілу; і

- 2. арил та гетероцикліл-(заміщений)-амідний, карбаматний або сечовинний фрагменти Формули (5.2.0):



(5.2.0)

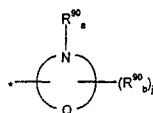
- де: символ: "*" та R^{73} ; та W^5 мають ті ж самі значення, що і для визначень Формули (5.1.0), наведених вище, за виключенням того, що вони незалежно вибрані з них; та для W^5 символи: "→" та "*" є такими, як визначено для Формули (5.1.0); та

- R^{82} є членом, вибраним з групи, до складу якої входять феніл; цинолініл; фурил; тієніл; піролініл; оксазоліл; ізоксазоліл; тіазоліл; ізотіазоліл; імідазоліл; імідазолініл; піразоліл; піразолініл; оксадіазоліл; тіадіазоліл; триазоліл; піридил; піразиніл; піридазиніл; піримідиніл; паратіазиніл; індоліл; ізоіндоліл; індолініл; бензо[b]фураніл; 2;3-дигідробензофураніл; бензо[b]тіофеніл; 1H-індазоліл; бензімідазоліл; бензтіазоліл; хінолініл; ізохінолініл; фталазиніл; хіназолініл; хіноксалініл; де:

- арильний або гетероциклічний фрагмент заміщений від 0 до 3 замісниками R^{78} , де R^{78} є таким як визначено вище, але вибраний на незалежній основі; або

- С. (заміщений)-гетероциклічний фрагмент, незалежно вибраний з групи, до складу якої входять:

- 1. гетероциклічний фрагмент Формули (5.3.0):



(5.3.0)

- де: символ: "*" вказує на точку приєднання фрагменту Формули (5.3.0) до Регіону γ ; Q являє собою N, O або S і

- Формула (5.3.0) представляє:

- а. моноциклічну гетероциклічну групу, яка містить загалом 5-членів, з яких один згаданий член є азотом, а другий згаданий член вибраний з O та S, де згадана S може необов'язково бути в сульфонатній формі, де згадана гетероциклічна група вибрана з групи, до складу якої входять оксазоліл; ізоксазоліл; тіазолілі; та ізотіазоліл; або

- б. моноциклічну гетероциклічну групу, яка містить загалом 5-членів, з яких два згаданих члена є азотом, а третій або четвертий згаданий член незалежно вибраний з N, O, та S, де згадана S може необов'язково бути в сульфонатній формі, $-S(=O)_2$; де згадана гетероциклічна група незалежно вибрана з групи, до складу якої входять триазоліл; тетразоліл; оксадіазоліл; та тіадіазоліл; і

- R^{90a} та R^{90b} кожний є членом, незалежно вибраним з групи, до складу якої входять водень, $-(C_1-C_2)$ алкілкарбоніл; $-(C_1-C_4)$ алкіл; $-(CH_2)_n(C_3-C_7)$ циклоалкіл; $-(C_2-C_3)$ алкеніл; $-(CH_2)_n$ (феніл) та $-(CH_2)_n$ (ГЕТ₂), де n є цілим числом, незалежно вибраним 0, 1 та 2; де згадані (C_1-C_4) алкільна, алкенільна, циклоалкільна, фенільна і ГЕТ₂ групи незалежно заміщені від 0 до 3 замісниками R^{91} , де:

- j має ті ж самі значення, що наведені вище, але вибраний з них на незалежній основі;

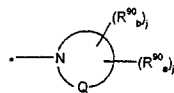
- ГЕТ₂ є гетероциклічною групою, вибраною з групи, до складу якої входять тієніл; оксазоліл; ізоксазоліл; тіазоліл; ізотіазоліл; піразоліл; оксадіазоліл; тіадіазоліл; триазоліл; піридил; піразиніл; піридазиніл; піримідиніл; паратіазиніл; та морфолініл; де:

- R^{91} вибрано з групи, до складу якої входять -F; -Cl; $-CO_2R^4$; -OH; -CN; $-CONR^{93}R^{94}$; $-NR^{93}R^{94}$; $C(=O)(C_1-C_4)$ алкіл; $-NR^{93}C(=O)R^{94}$; $-NR^{93}C(=O)OR^{94}$; $-NR^{93}S(=O)R^{94}$; $-S(=O)NR^{93}R^{94}$; (C_1-C_4) алкіл, у тому числі диметил, та (C_1-C_4) алкокси, де згадані алкіл та алкокси кожний незалежно заміщені від 0 до 3 замісниками, незалежно вибраними з F та Cl; (C_1-C_2) алкоксикарбоніл; (C_1-C_2) алкілкарбоніл; та (C_1-C_2) алкілкарбонілокси; де:

- R^{93} та R^{94} кожний є членом, незалежно вибраним з групи, до складу якої входять водень; та (C_1-C_2) алкіл;

i

2. гетероциклічний фрагмент Формули (5.4.0):



(5.4.0)

- де: R^{90a} ; R^{90b} мають ті ж самі значення, що наведені вище, але вибрані незалежно.

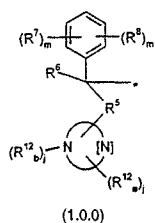
Заслужують уваги наші заявки, діловодство по яким ще не закінчено, №№P60190WO та P60191WO.

Важливий аспект даного винаходу полягає в обмеженні Регіону γ . Споріднені заявки стосуються альтернативних обмежень Формули (I).

Даний винахід також охоплює фармацевтичні композиції та лікарські форми, які містять як активний інгредієнт сполуку Формули I. Також охоплюється використання сполуки Формули I у виробництві композицій або лікарських форм та способи лікування.

[Регіон α] знаходиться з лівого краю модулятора CCR5 рецептор модулятор згідно з даним винаходом. Регіон, позначений як Регіон α може містити фрагмент, вибраний з декількох різних класів заміщувальних компонентів, усі з яких можуть бути і переважно є ізотерами один іншого.

Перший клас заміщувальних компонентів Регіону α (вказаних для A.) являє собою гетероциклілфенілметиленові фрагменти, описані в подальшому нижче. Переважна група втілень гетероциклілфенілметиленових фрагментів (вказаних для A.1.) містить групу, яка складається з гетеро-фенілметиленових фрагментів Формули (1.0.0).



Замісник R^5 є членом, незалежно вибраним з групи, до складу якої входять простий зв'язок; -O-; -C(=O)-; -NR⁴-; Ta-S(=O)_p-; де

R^4 є водень або (C₁-C₂)алкіл.

Замісник R^6 є членом, незалежно вибраним з групи, до складу якої входять водень; (C₁-C₂)алкіл; (C₁-C₂)алкокси; -C(=O)NH₂; -CN; та -OH. Найбільш переважно R^6 є воднем і не має замісників в цьому положенні.

Формула (1.6.0) охоплює варіанти позиційних ізомерів, які не показані, але виникають, коли необов'язкові замісники R^7 та R^6 є різними. Замісники R^7 та R^8 присутні в кількості одного або двох або взагалі не присутні, як це вказано їх позначеннями: "(R⁷)_m" та "(R⁸)_m", де m визначається як ціле число, вибране з 0, 1 та 2. В більшості переважних втілень даного винаходу, m дорівнює 0, хоча в альтернативних втіленнях m дорівнює 1.

Замісники R^7 та R^8 приймають значення -F; -Cl; -CO₂R⁴; -OH; -CN; -CONR⁴_aR⁴_b; -NR⁴_aR⁴_b; -NR⁴_aC(=O)R⁴_b; -NR⁴_aC(=O)OR⁴_b; -NR⁴_aS(=O)_pR⁴_b; -S(=O)_pNR⁴_aR⁴_b; (C₁-C₄)алкіл, у тому числі диметил, та (C₁-C₄)алкокси, де згаданий алкіл та алкокси кожний незалежно заміщений від 0 до 3 замісниками, незалежно вибраними з -F та -Cl; (C₁-C₂)алкоксикарбоніл; (C₁-C₂)алкілкарбоніл; та (C₁-C₂)алкілкарбонілокси. Замісники R^4 _a та R^4 _b, в свою чергу, вибрані з водню та (C₁-C₂)алкілу. Стосовно R^7 та R^8 заміщувальних груп переважним варіантом є такий, коли вони відсутні (m=0); або коли вони присутні, вони повинні бути метилом; циклопропілом, циклобутилом; метокси; -COOH; -OH; -F; -Cl; -COO(C₁-C₂)алкілом або -CF₃. Серед цих випадків найбільш переважними варіантами для R^7 та R^8 є такий, коли вони відсутні або такий, коли вони приймають значення -F або Cl.

R^5 , як визначено Формулою (1.0.0), переважно є простим зв'язком. Фрагмент R^5 може альтернативно бути вибраний з -O-; -C(=O)-; -NR⁴-, де R^4 є водень або (C₁-C₂)алкіл; Ta-S(=O)_p-.

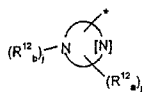
В Формулі (1.0.0), присутність замісника R^{12} _a позначається субіндексом "j", який є цілим числом, незалежно вибраним з 0, 1 та 2. Коли j дорівнює 0, відповідно, замісник R^{12} _a буде відсутнім. Коли j дорівнює 1 або 2, можуть бути присутніми один або два замісники R^{12} _a, і вони можуть бути приєднані до будь-якого доступного атома вуглецю Формули (1.0.0).

R^{12} _a є членом, незалежно вибраним з групи, до складу якої входять водень; -F; -Cl; -CO₂R⁴, де R^4 є водень або (C₁-C₂)алкіл, як уже визначалося вище; -оксо; -OH; -CN; -NH₂; -NH(C₁-C₂)алкіл; -N(C₁-C₂)₂діалкіл; -CF₃; (C₁-C₄)алкіл; (C₂-C₄)алкеніл; (C₁-C₄)алкокси; (C₃-C₇)циклоалкіл та феніл; де згадані алкільна, алкенільна, алкокси, циклоалкільна та фенільна групи заміщені від 0 до 2 замісниками R^9 , де R^9 є членом, незалежно вибраним з групи, до складу якої входять -F; -Cl; -CO₂R⁴, де R^4 є водень або (C₁-C₂)алкіл; -OH; ціано; -CONR⁴_aR⁴_b; -NR⁴_aR⁴_b; -NR⁴_aC(=O)R⁴_b; -NR⁴_aC(=O)OR⁴_b; -NR⁴_aS(=O)_pR⁴_b; -S(=O)_pNR⁴_aR⁴_b; (C₁-C₄)алкіл, у тому числі диметил, та (C₁-C₄)алкокси, де згаданий алкіл та алкокси кожний незалежно заміщений від 0 до 3 замісниками, незалежно вибраними з F та Cl; (C₁-C₂)алкоксикарбоніл; (C₁-C₂)алкілкарбоніл та (C₁-C₂)алкілкарбонілокси.

Коли замісник R^{12} _a присутній і складається з алкільної, алкенільної, алкокси, циклоалкільної або фенільної групи, він, в свою чергу, необов'язково може бути моно- або ди-заміщений додатково замісником R^9 , який є незалежно вибраним з вище наведеної групи. Вона включає, зокрема, (C₁-C₄)алкіл, заміщений від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з F та Cl. Відповідно, замісник -CF₃ є переважним визначенням R^9 в сполуках Формули (1.0.0).

Замісник R^{12} _b приєднаний безпосередньо до атому азоту гетероциклічної групи, зображеної в Формулі (1.0.0), і його присутність визначається субіндексом "j", який є цілим числом, незалежно вибраними з 0, 1 та 2. Коли j дорівнює 0, відповідно, замісник R^{12} _b є відсутнім. Той випадок, коли атом азоту приєднаний подвійним ковалентним зв'язком до сусіднього атому в гетероциклічній групі, зображений в Формулі (1.0.0). Коли j дорівнює 1 або 2, буде один або два замісники R^{12} _b, приєднані до атому азоту гетероциклічної групи, зображеної в Формулі (1.0.0). Коли приєднані два таких замісники R^{12} _a, атом азоту знаходиться в кватернізованій формі. Замісник R^{12} _b незалежно вибраний з групи, до складу якої входять водень; (C₁-C₄)алкіл; (C₁-C₄)алкеніл; (C₁-C₂)алкокси; (C₃-C₇)циклоалкіл та феніл; де згадані алкіл, алкеніл, алкокси, циклоалкіл та феніл заміщені від 0 до 2 замісниками R^9 , де R^9 має ті ж самі значення, як для R^9 , визначених вище, за виключенням того, що він незалежно вибраний з них.

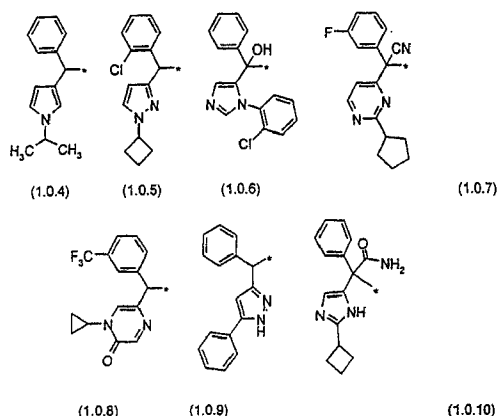
Група, яка представлена Формулою (1.0.1):



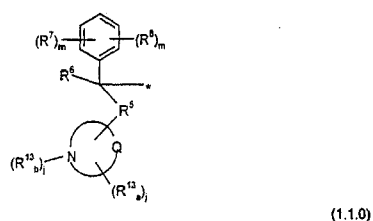
являє собою моноциклічну гетероциклічну групу або біциклічну бензо-конденсовану кільцеву систему, яка містить згадану гетероциклічну групу, де згадана гетероциклічна група містить загалом 5- або 6- членів, з яких один або два згаданих члени є азотом, присутність необов'язкового другого атому азоту показано позначкою: "[N]"; де згадану гетероциклічну групу або кільцеву систему вибрано з групи, до складу якої входять піроліл; піразоліл; імідазоліл; піридиніл; піразиніл; піримідиніл; піридазиніл; піперазиніл; індоліл; індазолініл; бензімідазоліл; хінолініл; ізо-хінолініл; і хіназолініл.

N-місткі гетероциклічні фрагменти Формули (1.0.0) входять до деяких наступних переважних втілень

Регіону α , представлених Формулами від (1.0.4) до (1.0.10), включно:



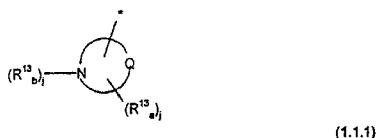
Наступна група N-містких гетероциклічних фенілметіленових фрагментів (вказаних для A.2) містить декілька субгенеричних груп в межах Формули (1.1.0):



де символ "x" та R^6 ; R^7 ; R^8 ; j та m є такими, як вказано вище;

і R^{13}_a є членом, вибраним з групи, до складу якої входять водень; F; Cl; $-\text{CO}_2\text{R}^4$; оксо; $-\text{OH}$; CN; NH_2 ; $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_2)\text{алкіл}$; $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_2)_2\text{діалкіл}$; $-\text{CF}_3$; $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкіл}$; $(\text{C}_2-\text{C}_4)\text{алкеніл}$; $(\text{C}_1-\text{C}_2)\text{алкокси}$; $(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{циклоалкіл}$; та феніл; де згадані алкіл, алкеніл, алкокси, циклоалкіл та феніл заміщені від 0 до 2 замісниками R^{11} , де R^{11} є членом, незалежно вибраним з групи, до складу якої входять F; Cl; $-\text{CO}_2\text{R}^4$; $-\text{OH}$; $-\text{CN}$; $-\text{CONR}^4_a\text{R}^4_b$; $-\text{NR}^4_a\text{R}^4_b$;

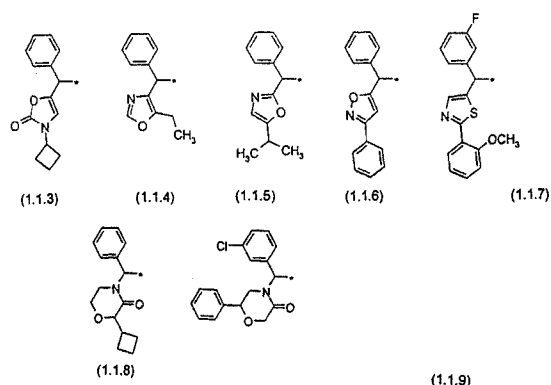
$-\text{NR}^4_a\text{C}(=\text{O})\text{R}^4_b$; $-\text{NR}^4_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4_b$; $-\text{NR}^4_a\text{S}(=\text{O})\text{R}^4_b$; $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^4_a\text{R}^4_b$; $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкіл}$, у тому числі диметил, та $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкокси}$, де згаданий алкіл та алкокси кожний незалежно заміщений від 0 до 3 замісниками, незалежно вибраними з F та Cl; $(\text{C}_1-\text{C}_2)\text{алкоксикарбоніл}$; $(\text{C}_1-\text{C}_2)\text{алкілкарбоніл}$ та $(\text{C}_1-\text{C}_2)\text{алкілкарбонілокси}$; і R^{13}_b вибрано з групи, до складу якої входять водень; $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкіл}$; $(\text{C}_2-\text{C}_4)\text{алкеніл}$; $(\text{C}_1-\text{C}_2)\text{алкокси}$; $(\text{C}_2-\text{C}_7)\text{циклоалкіл}$; $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкіл}$; $\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкіл}$ та феніл; де згадані алкіл, алкеніл, алкокси, циклоалкіл та феніл заміщені від 0 до 2 замісниками R^{11} , де R^{11} має ті ж самі значення, які вказано вище, за виключення того, що він незалежно вибраний з них. Фрагмент Формули (1.1.1):



представляє серед інших моноциклічну гетероциклічну групу, яка містить загалом 5 членів, серед яких один згаданий член є азотом, а Q вибраний з O та S.

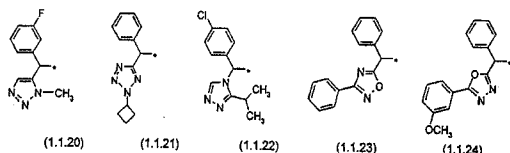
Гетероциклічна група може бути вибраною з групи, до складу якої входять оксазоліл; оксазолідиніл; ізоксазоліл; тiazоліл; тiazолідиніл; ізо-тіазоліл; морфолініл та тіаморфолініл.

Фрагмент Формули (1.1.0), який містить групу Формули (1.1.1) входить до деяких наступних переважних втілень Регіону α , представлених Формулами від (1.1.3) до (1.1.9):



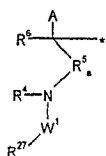
В альтернативних переважних втіленнях гетероциклічна група може вибиратися з групи, до складу якої входять триазоліл; триазиніл; тетразоліл; оксадіазоліл та тіадіазоліл.

Подальші переважні втілення Регіону α , представлені Формулами від (1.1.20) до (1.1.24), включно:



Інший клас, в якому фрагменти Регіону α (вказані для В) являють собою (заміщений)-амідоарильні або -гетероциклічні фрагменти, які можуть бути незалежно вибраними з декількох груп, описаний більш детально нижче.

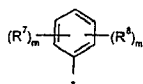
Перший такий клас (заміщений)-амідоарильних або-гетероциклічних фрагментів Регіону α є фрагменти, в яких амідарильна або -гетероциклічна частина групи заміщена алкілом-, алкеном- або алкінілом, як це показано Формулою (2.0.0)



(2.0.0)

де символ "*" та R^4 та R^6 та m , R^7 та R^6 в подальших визначеннях А; є такими, як це показано вище в Формулах, за виключенням того, що всі вище згадані замісники вибрані незалежно.

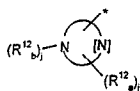
Фрагмент А в Формулі (2.0.0) є членом незалежно вибраним з групи, до складу якої входять деякі різні класи фрагментів, як це буде обговорюватися нижче. Перший клас, представлений Формулою (2.0.3) являє собою переважні втілення даного винаходу.



(2.0.3)

де символи R^7 ; R^8 та m є такими, як визначено в Формулах раніше, за виключенням того, що всі вище згадані замісники вибрані незалежно з їх значень в згаданих Формулах раніше; та символ, "*" вказує на точку приєднання фрагменту А до іншої, залишкової частини Формули (2.0.0).

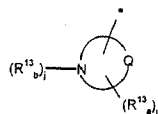
Подальші втілення фрагменту А представлені Формулами (2.0.4) та (2.0.5). Формула (2.0.4), зображена як:



(2.0.4)

представляє моноциклічну гетероциклічну групу, вибрану з групи, до складу якої входять піроліл; піразоліл; імідазоліл; піридиніл; піразиніл; та піримідиніл. Відзначалось, що у фрагменті Формули (2.0.3), символи R^{12}_a та R^{12}_b та субіндекс "J", який визначає їх присутність є такими як визначено в Формулах, наведених вище, за виключенням того, що "J" дорівнює 0 або 1 і всі з вище наведених замісників вибрані незалежно з їх значень, вказаних раніше; а символ: "*" вказує на точку приєднання фрагменту А до інших, залишкових частин Формули (2.0.0).

Подальші втілення фрагменту А зображені Формулою (2.0.5)



(2.0.5)

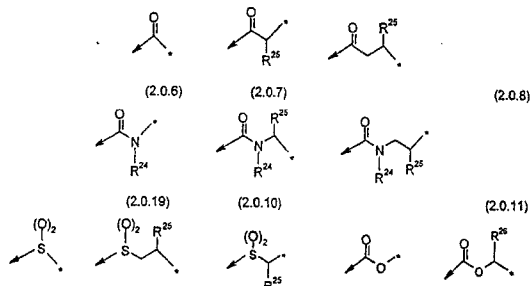
яка представляє моноциклічну гетероароматичну групу, яка має загалом 5- членів, з яких один згаданий член є азотом, а Q вибраний з О та S, де згадана S може необов'язково бути в сульфонатній формі $-S(=O)_2$. Згадана гетероциклічна група може бути вибрана з групи, до складу якої входять оксазоліл; ізоксазоліл; тіазоліл; ізо-тіазоліл; триазоліл; триазиніл; тетразоліл; оксадіазоліл та тіадіазоліл. Відзначається, що символи R^{13}_a та R^{13}_b та субіндекс "J", який вказує на їх присутність, є такими, як визначено в Формулах раніше, за виключенням того, що "J" дорівнює 0 або 1 і що всі вищенаведені замісники вибрані незалежно з їх значень в Формулах, згаданих раніше; а символ: "*" вказує на точку приєднання фрагменту А до інших, залишкових

частин Формули (2.0.0).

Група R^5_a вибрана з простого зв'язку; $-C(=O)-$ та $-S(=O)_2-$. В переважних втіленнях даного винаходу R^5_a є простим зв'язком. Між тим, передбачується, що коли R^5_a є $-CO-$ або $-SO_2-$, двовалентний фрагмент W^1 , визначений додатково, включає таке значення як простий зв'язок.

В Формулі (2.0.0), R^{27} є членом, вибраним з групи, яка складається з (C_1-C_6) алкілу; (C_1-C_6) алкенілу та (C_2-C_6) алкінілу; де згадані алкільні, алкенільні та алкінільні групи можуть бути заміщені від 0 до 3 замісниками R^{28} , де R^{28} вибраний з групи, до складу якої входять F; Cl; оксо; гідрокси; (C_1-C_2) алкіл; (C_1-C_3) алкокси; $-C(=O)OR^{29}$; $C(=O)(C_1-C_4)$ алкіл; $-S(=O)_2(C_1-C_4)$ алкіл; $-C(=O)NR^{29}R^{30}$; $-NR^{29}R^{30}$; $-NR^{29}C(=O)R^{30}$; $-NR^{29}C(=O)OR^{30}$; $-NR^{29}S(=O)_2R^{30}$ та $-S(=O)_2NR^{29}R^{30}$, де R^{29} та R^{30} незалежно вибрані з водню та (C_1-C_4) алкілу.

Фрагмент W^1 є членом, незалежно вибраним з групи, до складу якої входять двовалентні фрагменти Формул від (2.0.6) до (2.0.16), включно:

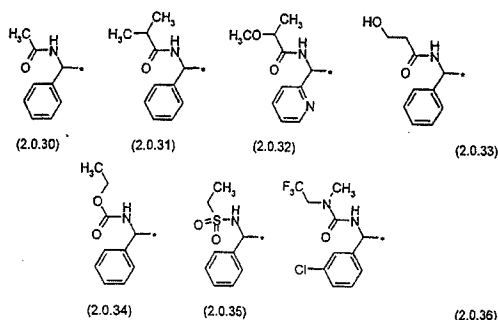


(2.0.12) (2.0.13) (2.0.14) (2.0.15) (2.0.16)

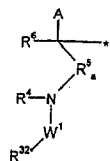
де символ: "→" вказує на точку приєднання фрагменту W^1 до атому азоту в Формулі (2.0.0), а символ: "•" вказує на точку приєднання фрагменту W^1 до фрагменту R^{27} , який представляє залишкові частини Формули (2.0.0); і R^{25} та R^{26} кожний незалежно є членом: вибраним з групи, до складу якої входять водень; (C_1-C_2) алкіл, заміщений 0 або 1 замісником, незалежно вибраним з F та OH; і (C_1-C_2) алкокси.

Містковий елемент $-N(R^4)-W^1-$ може альтернативно складати або містити декілька різних функціональних груп. Першою і найбільш переважною з них є амідна функціональна група, яка може бути представлена як: $-NR^4-C(=O)-$. Інші типи функціональних груп включають сульфонамідо- та уреїдо- залишки в межах Формул від (2.0.6) до (2.0.16).

Переважні алкільні та алкенільні групи R^{27} включають: метил; етил; ізо-пропіл; m-бутил та пропеніл (аліл). Такі алкільні та алкенільні групи можуть бути заміщені від 0 до 3 замісниками R^{28} . Переважним є те, що коли замісник присутній, він повинен бути єдиним замісником, незалежно вибраним з F; Cl; OH; CF_3 ; CH_3 ; OCH_3 ; CN; NH_2 ; $NHCH_3$; $N(CH_3)_2$; $NHCOCH_3$ та $NCH_3(COCH_3)$. Таким чином, групи Формули (2.0.0), які є переважними втіленнями даного винаходу, що складають Регіон α , включають наступні фрагменти Формул від (2.0.30) до (2.0.36), включно:



Другий клас (заміщений)-амідо-арильних фрагментів, що складають Регіон α , являє собою такі фрагменти, в яких амідо-арильна частина групи заміщена $-(\text{циклоалкілом})$ або $-\text{алкіл}(\text{циклоалкілом})$, як показано у Формулі (2.1.0).

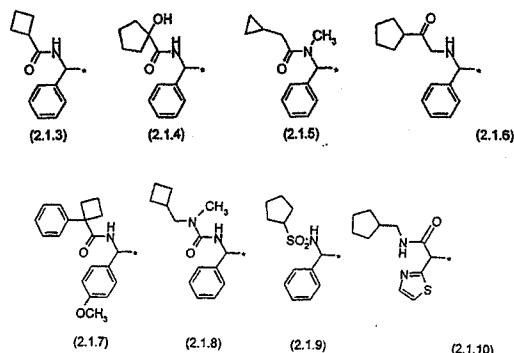


(2.1.0)

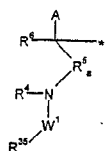
де; A; W^1 ; символ "•" та R^4 ; R^5_a ; R^6 та m, R^7 та R^8 в подальших визначеннях A; мають ті ж самі значення, як це вказано в Формулах, наведених вище, за виключенням того, що всі з цих вищевказаних замісників вибрані незалежно з їх значень, наведених вище. R^{32} є членом, незалежно вибраним з групи, до складу якої входять $-(CH_2)_n-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, де n є цілим числом, вибраним з 0, 1 та 2; у випадку, коли n дорівнює 0, α -вуглецевий атом згаданого (C_3-C_7) циклоалкілу може бути заміщений (C_1-C_4) алкілом або фенілом, де згаданий

алкіл або феніл можуть бути заміщені 1 або 2 CH_3 , OCH_3 , OH або NN_2 ; і у випадку, коли n дорівнює 1 або 2, відповідно метиленова або етиленова група може бути заміщена F ; Cl ; CN ; NH_2 ; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$; OH ; OCH_3 ; $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ алкілом або фенілом. Необхідно також в подальшому відзначити, що основна $(\text{C}_3\text{--}\text{C}_7)$ циклоалкільна група, що входить до складу R^{32} , може також бути заміщена від 0 до 3 замісниками R^{28} , де R^{28} має ті ж самі значення, що наведені вище для замісників групи R^{27} , вказаної для Формули (2.0.0), але незалежно вибрані з них.

Представниками циклоалкільних та алкілциклоалкільних груп в межах замісника R^{32} є циклопропіл, циклобутил, цикlopentил, циклогексил; циклопропілметил; циклобутилетил; цикlopentилпропілметил; та цикlopentилметил. Більш переважними єдиними замісниками для таких циклоалкільних та алкілциклоалкільних груп є F , Cl та CN , особливо OH ; OCH_3 та NH_2 . Відповідно, групи Формул (2.1.0), які є переважними втіленнями Регіону α , включають Формули від (2.1.3) до (2.1.10).



Третій клас (заміщений)-амідо-арильних фрагментів, що складають Регіон α , являє собою такі фрагменти, в яких амідо-арильна частина групи заміщена арил- та гетероциклі-заміщений-амідо-арильними фрагментами Формули (2.2.0).



(2.2.0)

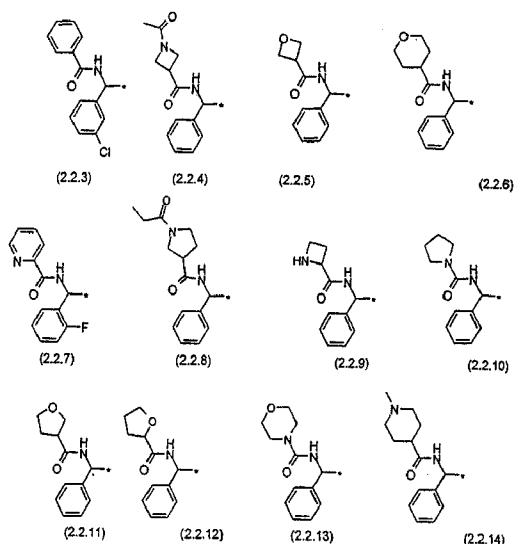
де A ; W^1 ; символ "*" та R^4 ; R^5 ; R^6 ; та m , R^7 та R^8 в визначеннях A ; мають ті ж самі значення, як це вказано вище, за виключенням того, що всі вищезгадані замісники вибрані незалежно.

Фрагмент R^{35} може бути вибраний з групи, до складу якої входять феніл; фурил; тетрагідропіраніл; тетрагідрофураніл; оксетаніл; тієніл; піроліл; піролідініл; оксазоліл; ізоксазоліл; тiazоліл; ізотiazоліл; імідазоліл; імідазолініл; піразоліл; піразолініл; оксадіазоліл; тіадіазоліл; триазоліл; піридил; піразиніл; піридазиніл; піперазиніл; піримідиніл; піраніл; азетидиніл; морфолініл; паратіазиніл; індоліл; ізоіндоліл; 3H-індоліл; індолініл; бензо[b]фураніл; 2;3-дигідробензофураніл; бензотієніл; 1H-індазоліл; бензімідазоліл; бензоксазоліл; бензізоксазоліл; бензтіазоліл; бензоксдіазолілі; хінолініл; ізохінолініл; фталазиніл; хіназолініл; та хіноксалиніл.

Переважними значеннями R^{35} є феніл; піроліл; оксазоліл; імідазоліл; піридиніл; піримідиніл; триазоліл; індоліл; бензімідазоліл; бензотриазоліл; хінолініл; тієніл; фурфурил; бензофураніл; тiazоліл; оксазоліл; ізоксазоліл; оксадіазоліл і бензоксазоліл; та бензоксдіазоліл. Найбільш переважними тетрагідропіраніл; оксетаніл; азетидиніл та тетрагідрофураніл. Група R^{35} може бути заміщена 3 замісники R^{28} , де R^{28} має ті ж самі значення, як визначено вище, але вибраний незалежно.

Альтернативні арильні та гетероциклічні групи, які є частиною значень R^{35} включають феніл; піроліл; імідазоліл; піридил; оксазоліл; фурил та бензофураніл. Переважними єдиними або подвійними замісниками для цієї групи є $-\text{CN}$; $-\text{F}$; $-\text{Cl}$; $-\text{CONH}_2$; $-\text{CH}_3$; $-\text{CF}_3$ та $-\text{OCH}_3$.

Таким чином, групи Формули (2.2.0), які є переважними втіленнями Регіону α , описуються Формулами від (2.2.3) до (2.2.14)



[Регіон β] може розглядатися як такий, що знаходиться з лівого боку молекули згідно з даним винаходом, як це зображено, і являє собою містковий елемент між Регіоном α описаним вище, та Регіоном γ , описаним нижче.

Алкільний містковий елемент Регіон β охоплює фрагмент Формули (3.0.0):

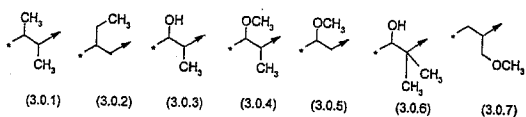


(3.0.0)

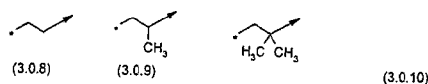
де символ "*" означає точку приєднання алкільного місткового елементу фрагменту Формули (3.0.0) до Регіону α модуляторної сполуки Формули (I); а символ "→" означає точку приєднання алкільного місткового елементу фрагменту Формули (3.0.0) до Регіону γ модуляторної сполуки Формули (I). Замісники R^{40} та R^{41} є обидва незалежно вибраними з групи, до складу якої входять водень; (C_1-C_2) алкіл, у тому числі диметил; гідрокси; та (C_1-C_3) алкокси; за умови, що лише один з R^{40} та R^{41} може бути (C_1-C_3) алкокси або гідрокси, а інший R^{40} або R^{41} є вибраним з водню та (C_1-C_2) алкілу, у тому числі диметилу.

Таким чином, R^{40} та R^{41} можуть бути воднем; метилом; етилом; диметилом, тобто, двома метильними групами, пов'язаними з одним атомом вуглецю, до якого R^{40} або R^{41} приєднані; гідрокси; метокси; етокси; або пропокси.

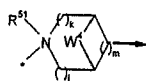
Деякі приклади втілень алкільного місткового елементу Формули (3.0.0) включають наступні фрагменти Формул від (3.0.1) до (3.0.7), включно:



В найбільш переважних втіленнях модуляторних сполук даного винаходу як R^{40} , так і R^{41} є воднем, а алкільний містковий елемент Формули (3.0.0) є незаміщеним етиленом. В переважних втіленнях може бути присутній одиничний метил, гідрокси або метокси-замісник, внаслідок чого утворюються алкільні місткові елементи, такі як представлені Формулами від (3.0.8) до (3.0.10):



(Регіон γ) містить аза-біциклічні фрагменти Формули (4.2.0):

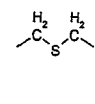
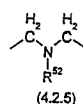
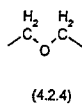


(4.2.0)

де "*" є символом, який вказує на точку приєднання фрагменту Формули (4.2.0) до Регіону β сполуки Формули (1); а символ "→" означає точку приєднання до Регіону δ . Заміщувальна група R^{51} є відсутньою або є членом, вибраним з групи, до складу якої входять: (C_1-C_4) алкіл, заміщений 0 або 1 замісником, незалежно вибраним з (C_1-C_2) алкокси та $-CO_2R^4$, де R^4 є таким, як визначено вище; та $\rightarrow O$; причому необхідно розуміти, що у випадку, коли замісник R^{51} присутній, атом азоту Формули (4.2.0) знаходиться в кватернізованій формі.

W^4 у фрагменті Формули (4.2.0) означає містковий елемент і може бути простим зв'язком або вибраним з

групи, до складу якої входять фрагменти Формул від (4.2.1) до (4.2.6);

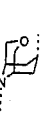
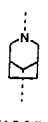
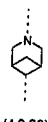
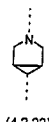
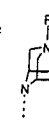
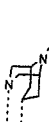
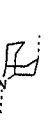
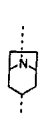


R^{52} може бути вибраний з водню, фенілу; (C₁-C₄)алкілу, заміщеного 0 або 1 замісником, незалежно вибраним з (C₁-C₂)алкокси і -CO₂R⁴, де R⁴ є таким, як визначено вище; (C₃-C₆)циклоалкілу; -CO₂R⁴; (C₁-C₂)алкоксикарбонілу; →O; -C(=O)NR⁴_aR⁴_b; -S(=O)_p(C₁-C₄)алкілу та (C₁-C₂)алкіл карбонілу.

Субіндекси "k", "l" та "m" кожний є цілим числом, незалежно вибраним з 0, 1, 2 і 3.

В переважних втіленнях Формули (4.2.0), два вуглецевих атома знаходяться між точкою приєднання до Регіону δ і атомом азоту приєднання фрагменту Формули (4.2.0) до Регіону β. Переважно таке співвідношення підтримується при будь-яких значеннях k, l і m.

Серед переважних втілень Формули (4.2.0) є Формули від (4.2.16) до (4.2.27). Пунктирні лінії вказують точки приєднання. Далі наводиться деяка кількість конформерів Формули (4.2.0):

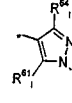
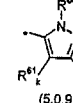
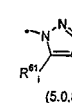
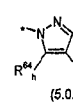
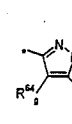
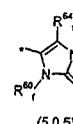
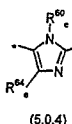
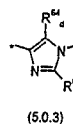
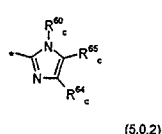
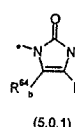
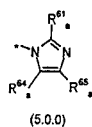


Група R^{52} вибрана з водню; фенілу; (C₁-C₄)алкілу, заміщеного 0 або 1 замісником, незалежно вибраним з (C₁-C₂)алкокси та -CO₂R⁴; (C₃-C₆)циклоалкілу; C(=O)(C₁-C₄)алкілу; S(=O)₂(C₁-C₄)алкілу; →O; -C(=O)NR⁴_aR⁴_b; -S(=O)_p(C₁-C₄)алкілу та (C₁-C₂)алкіл карбонілу; де R⁴, R⁴_a, та R⁴_b є такими як визначено вище, але вибраними на незалежній основі. Загалом більш переважним є, коли атом азоту незаміщений, тобто, коли R^{52} є воднем, але інші переважні втілення включають такі, коли R^{52} є метилом, метилкарбоксилатом, метилкарбонілом, або →O. Можуть також передбачуватися кватернізовані солі.

Заміщувальна група R^{51} переважно є відсутньою.

[Регіон δ] складає праву сторону сполук Формули (I) і приєднаний безпосередньо до Регіону γ, описаному вище. Регіон δ складається з трьох різних груп: біциклічних гетероциклів; заміщених амідів та моноциклічних гетероциклів, які всі описані детально нижче.

Перша група фрагментів (вказані для A.) складається з п'ятичленних гетероциклічних фрагментів, які містять два атоми азоту, Формул від (5.0.0) до (5.0.10):



де символ: "*" вказує на точку приєднання кожного фрагменту Формул від (5.0.0) до (5.0.10), включно, до Регіону γ.

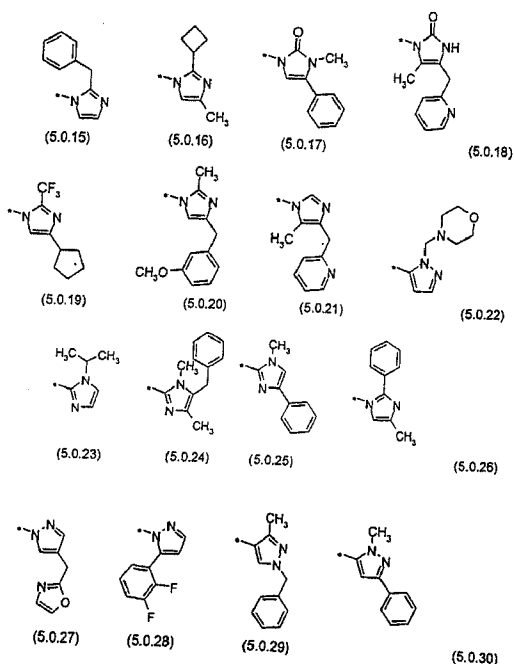
Один з двох атомів азоту в гетероциклічних фрагментах Формул від (5.0.0) до (5.0.10) заміщений замісниками R⁶⁰_b до R⁶⁰_g, R⁶⁰_k та R⁶⁰, і ці замісники вибрані з водню; -CO₂R⁴; -C(=O)NR⁴_aR⁴_b; -(S(=O)_pNR⁴_aR⁴_b); де: R⁴; R⁴_a та R⁴_b є такими, як визначено вище, але вибраними на незалежній основі; →O; (C₁-C₂)алкіл

карбонілу; $-(C_1-C_4)$ алкілу; $-(CH_2)_n-(C_3-C_7)$ циклоалкілу; $-(C_2-C_3)$ алкенілу; $-(CH_2)_n$ -фенілу та $-(CH_2)_n$ -(ГЕТ₁), де n є цілим числом, вибраним з 0, 1 та 2; де згадані $-(C_1-C_4)$ алкіл, алкеніл, циклоалкіл, феніл і ГЕТ₁ групи незалежно заміщені від 0 до 3 замісниками R^{66} .

Символ "ГЕТ₁" означає гетероциклічну групу, вибрану з групи, до складу якої входять тієніл; оксазоліл; ізоксазоліл; тіазоліл; ізотіазоліл; піразоліл; оксадіазоліл; тіадіазоліл; триазоліл; піридил; піразиніл; піридазиніл; піримідиніл; паратіазиніл та морфолініл. Гетероциклічна група ГЕТ може бути приєднана безпосередньо або через алкіленовий місток, який знаходиться в межах $-(CH_2)_n-$, де n є цілим числом, вибраним з 0, 1 та 2. Коли така гетероциклічна група або алкільна, алкенільна, циклоалкільна або фенільна група, що визначають одну з R^{60} групи, присутня, вона може бути заміщена, в свою чергу, замісником групи R^{56} . Групу R^{66} вибрано з групи, до складу якої входять $-F$; $-Cl$; $-OH$; $-CN$; $-C(=O)OR^{68}$; $-C(=O)NR^{68}R^{69}$; $-NR^{68}R^{69}$; $-NR^{68}C(=O)R^{69}$; $-NR^{68}C(=O)OR^{69}$; $-NR^{68}S(=O)_2R^{69}$; $-S(=O)_2NR^{68}R^{69}$; $-(C_1-C_4)$ алкіл, у тому числі диметил, та $-(C_1-C_4)$ алкокси, де згадані алкіл і алкокси, кожний незалежно, заміщені 3 замісниками, незалежно вибраними з F та Cl ; (C_1-C_2) алкоксикарбонілу; (C_1-C_2) алкілкарбонілу та (C_1-C_2) алкілкарбонілокси. Замісники R^{68} і R^{69} , в свою чергу, вибрані з водню та (C_1-C_2) алкілу. В найбільш переважних сполуках Формули (I), такі атоми азоту будуть заміщені або воднем або метилом.

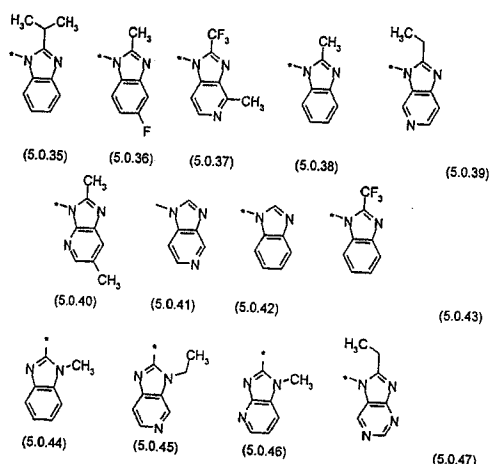
Інші замісники: R^{61}_a , R^{61}_d ; R^{61}_e ; R^{61}_h до R^{61}_i ; R^{64}_a до R^{64}_i ; R^{65}_a до R^{65}_c , та R^{65}_g до R^{65}_i кожний незалежно, вибрані з групи, до складу якої входять водень; OH ; CF_3 ; $-CN$; (C_1-C_3) алкокси; $-C(=O)OR^4$; $-C(=O)NR^4_aR^4_b$; $-NR^4_aR^4_b$; $-NR^4_aC(=O)R^4_b$; $-NR^4_aC(=O)OR^4_b$; $-NR^4_aS(=O)_pR^4_b$; та $-S(=O)_pNR^4_aR^4_b$, де R^4 ; R^4_a і R^4_b такими, як визначено раніше; $-(C_1-C_4)$ алкіл; $-(CH_2)_n-(C_3-C_7)$ циклоалкіл; $-(C_2-C_3)$ алкеніл; $-(CH_2)_n$ -феніл та $-(CH_2)_n$ -(ГЕТ₁), де n є цілим числом, вибраним з 0, 1 та 2, і ГЕТ₁, включаючи можливі замісники, які визначені вище.

Таким чином, переважні втілення моноциклічних гетероциклічних фрагментів Формул від (5.0.0) до (5.0.10), необов'язково заміщених, як описано вище, включають Формули від (5.0.15) до (5.0.30):



Переважними підкласами фрагментів, що визначаються Формулами від (5.0.0) до (5.0.10), є такі, де R^{64}_a до R^{64}_c і R^{64}_g до R^{64}_i , R^{65}_a до R^{65}_c , та R^{65}_g до R^{65}_i , взяті разом в їх визначених тими ж самими субіндексами парах з залишковими частинами фрагментів Формул від (5.0.0) до (5.0.10), утворюють конденсовану біциклічну кільцеву систему, яка охоплює бензімідазоліл; пуриніл, тобто, імідазопіримідиніл; або імідазопіридиніл. Вищезгадані конденсовані біциклічні кільцеві системи також необов'язково заміщені до 3 замісниками R^{66} , незалежно вибраними з F ; Cl ; оксо; $-OH$; $-CN$; (C_1-C_2) алкілу; $-CF_3$; $-C(=O)OR^{68}$; $-C(=O)NR^{68}R^{69}$; $-NR^{68}R^{69}$; $-NR^{68}C(=O)R^{69}$; $-NR^{68}C(=O)OR^{69}$; $-NR^{68}S(=O)_2R^{69}$ та $-S(=O)_2NR^{68}R^{69}$, де R^{68} і R^{69} кожний незалежно вибраний з водню та (C_1-C_2) алкілу.

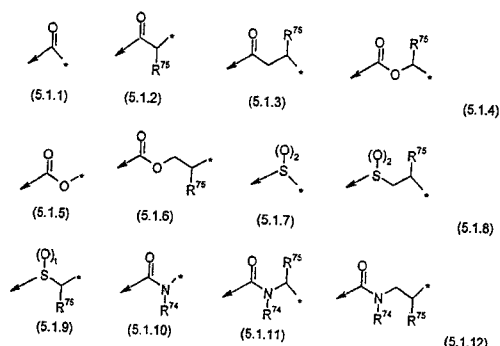
Переважні втілення цього типу фрагментів, що охоплюються Формулами від (5.0.0) до (5.0.10) ілюструються наступними Формулами (5.0.35) до (5.0.47)



Інший клас фрагментів (вказані для В.), які визначають Регіон δ сполук Формули (I) являє собою (заміщені)-аміди, карбамати або сечовини, які включають підкласи, що складаються з алкільних, циклоалкільних і алкенільних замісників; та арильних і гетероциклільних замісників. Перший підклас складають фрагменти Формули (5.1.0):



де символ "*" має ті ж самі значення, як визначено раніше; R^{73} є водень або (C_1-C_2) алкіл; а W^5 вибраний з фрагментів Формул від (5.1.1) до (5.1.12), включно:

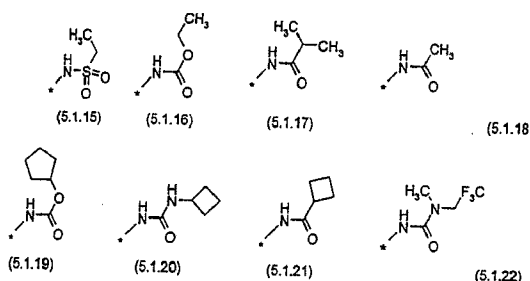


де символ " $\rightarrow$ " означає точку приєднання фрагменту W^5 , представленого Формулами (5.1.1) до (5.1.12), до атому азоту в Формулі (5.1.0), а символ: "*" вказує на точку приєднання фрагменту W^5 до R^{77} . Замісники R^{74} та R^{75} є незалежно вибраними з водню; (C_1-C_2) алкілу, заміщеного 0 або 1 замісником, незалежно вибраним з OH та (C_1-C_2) алкокси.

Група R^{77} може бути вибрана з (C_1-C_6) алкілу; (C_2-C_6) алкенілу та $-(CH_2)_n-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, де n дорівнює 0, 1 або 2; і де згадані алкільна, алкенільна, алкінільна та циклоалкільна групи заміщені від 0 до 3 замісниками R^{78} , де R^{78} вибраний з оксо; -OH; (C_1-C_2) алкілу; (C_1-C_3) алкокси; $-CF_3$; $-C(=O)OR^{79}$; $-C(=O)NR^{79}R^{80}$; $-NR^{79}R^{80}$; $-NR^{79}C(=O)R^{80}$; $-NR^{79}C(=O)OR^{80}$; $-NR^{79}S(=O)_2R^{80}$ та $-S(=O)_2NR^{79}R^{80}$, де R^{79} та R^{80} кожний є воднем або (C_1-C_4) алкілом.

Переважні групи Формули 5.1.0 включають сечовини та аміді. Карбамати є найбільш переважними.

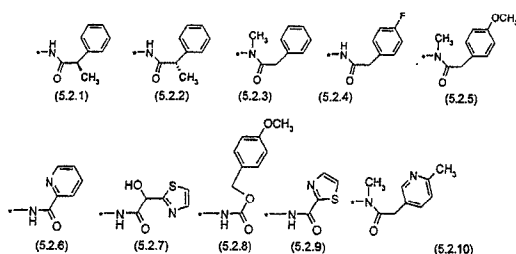
Алкільні і алкенільні групи, які містять фрагменти R^{77} переважно включають такі групи як метил; етил; ізопропіл; трет-бутил та пропеніл (аліл). Такі алкільні та алкенільні групи заміщені від 0 до 3 замісниками R^{78} , згаданими вище. Переважним є, у випадку присутності замісника, щоб він був одиничним замісником, вибраним з -OH; $-CF_3$; $-CH_3$; $-OCH_3$ та $-NH_2$. Таким чином, групи Формули (5.1.0), які є переважними втіленнями Регіону δ , включають Формули від (5.1.15) до (5.1.22):



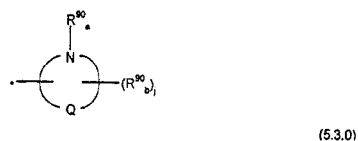
Інший підклас фрагментів (заміщеного)-аміду, карбамату або сечовини, що визначають Регіон δ , включає арильні та гетероциклічні замісники. Другий підклас складають фрагменти Формули (5.2.0):



де символ: "*" і R^{73} та W^5 приймають ті ж самі значення, що і визначені для Формули (5.1.0), вказаної вище; і для W^5 символ: "*" є таким, як визначено для Формули (5.1.0). Групу R^{82} вибрано фенілу; цінолінілу; фурилу; тієнілу; піролілу; оксазолілу; ізоксазолілу; тiazолілу; ізотіазолілу; імідазолілу; імідазолінілу; піразолілу; піразолінілу; оксадіазолілу; тіадіазолілу; триазолілу; піридилу; піразинілу; піридазинілу; піримідинілу; паратіазинілу; індолілу; ізоіндолілу; індолінілу; бензо[b]фуранілу; 2:3-дигідробензофуранілу; бензо[b]тіофенілу; 1H-індазолілу; бензімідазолілу; бензтіазолілу; хінолінілу; ізохінолінілу; фталазинілу; хіназолінілу та хіноксалінілу. Арильні або гетероциклічні групи, які містять R^{82} , можуть бути заміщені 3 замісниками R^{78} , де R^{78} має ті ж самі значення, які вказані вище. Таким чином, переважні втілення сполук даного винаходу включають Формули від (5.2.1) до (5.2.10):



Інший клас фрагментів (вказані для C), які визначають Регіон δ сполук Формули (I) має два підкласи (заміснених)-гетероциклічних фрагментів. Перший підклас (вказані для C.2.) таких гетероциклічних фрагментів вибраний з таких Формул (5.3.0);



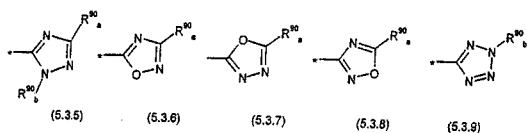
де символ: "*" вказує на точку приєднання Формули (5.3.0) до Регіону γ , Q являє собою N, O або S; а R^{90a} та R^{90b} , незалежно вибрані з групи, до складу якої входять водень, $-(C_1-C_2)$ алкілкарбоніл; $-(C_1-C_4)$ алкіл; $-(CH_2)_n-(C_3-C_7)$ циклоалкіл; $-(C_2-C_3)$ алкеніл; $-(CH_2)_n$ (феніл); та $-(CH_2)_n$ (ГЕТ₂), де n є цілим числом, вибраним з 0, 1 та 2. Крім того, j має ті ж самі значення, які вказані вище, але вибрані незалежно. Більш переважно, щоб j дорівнював 0, в цьому випадку замісник R^{90b} є відсутнім. Однак, більш переважні втілення даного винаходу також включають такі, де j дорівнює 1, а R^{90b} є метилом.

Гетероциклічна група ГЕТ₂ може бути вибрана з групи, до складу якої входять тієніл; оксазоліл; ізоксазоліл; тiazоліл; ізотіазоліл; піразоліл; оксадіазоліл; тіадіазоліл; триазоліл; піридил; піразиніл; піридазиніл; піримідиніл; паратіазиніл; морфолініл.

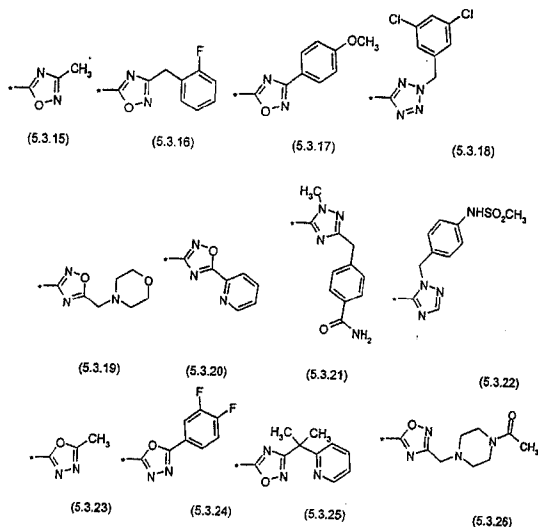
Вищезгадані алкільна, алкенільна, циклоалкільна, фенільна і гетероциклічна групи необов'язково заміщені до 3 замісниками R^{91} , незалежно вибраними з групи, до складу якої входять F; Cl; $-C(=O)OR^{93}$; $-OH$; $-CN$; $C(=O)(C_1-C_4)$ алкіл; $S(=O)_2(C_1-C_4)$ алкіл; $-CONR^{93}R^{94}$; $-NR^{93}R^{94}$; $-NR^{93}C(=O)R^{94}$; $-NR^{93}C(=O)OR^{94}$; $-NR^{93}S(=O)_2R^{94}$; $-S(=O)_2R^{93}R^{94}$; (C_1-C_4) алкіл, у тому числі диметил, та (C_1-C_4) алкокси, кожний заміщений від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з F та Cl; (C_1-C_2) алкоксикарбонілу; (C_1-C_2) алкілкарбонілу та (C_1-C_2) алкілкарбонілокси, де R^{93} та R^{94} кожний є членом, незалежно вибраним з групи, до складу якої входять водень та (C_1-C_2) алкіл.

Гетероциклічна група, яка складає частину фрагменту Формули (5.3.0), може бути 5-членною моноциклічною групою, яка містить два або більше атомів N, O або S, наприклад, оксазоліл; ізоксазоліл; тiazоліл; ізо-тіазоліл; триазиніл; триазиніл; тетразоліл; оксадіазоліл та тіадіазоліл.

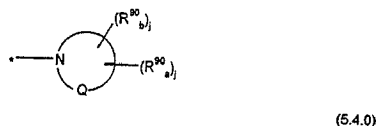
Переважні втілення включають Формули від (5.3.5) до (5.3.9);



Таким чином, наступні формули є переважними втіленнями сполук даного винаходу, які містять фрагменти, що визначають Регіон δ у відповідності з Формулою (5.3.0), що представлена Формулами від (5.3.15) до (5.3.26).

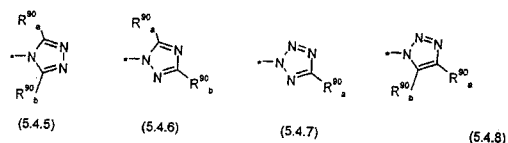


Другий підклас фрагментів (вказані для С.2.), що визначають Регіон δ , може бути вибраний з наступної Формули (5.4.0):

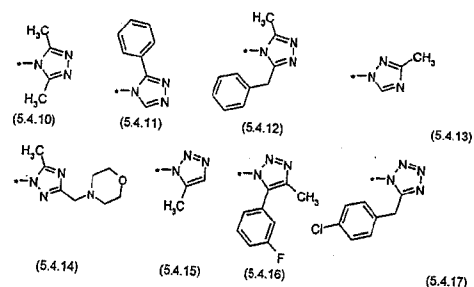


де Q, R^{90a} та R^{90b} мають ті ж самі значення, які вказані вище, але вибрані незалежно.

Гетероциклічна група може бути такою ж, як у Формулі 5.3.0, за виключенням того, що атом азоту є точкою приєднання. Таким чином, одержуються Формули від (5.4.5) до (5.4.8).



Наступні переважні втілення Регіону δ представлені Формулами від (5.4.10) до (5.4.17):



Сполуки даного винаходу можуть також застосовуватися у формі кислот, ефірів або інших хімічних похідних. Об'ємом даного винаходу також охоплюється застосування цих сполук у формі фармацевтично прийнятних солей, що утворюються з різних органічних та неорганічних кислот і основ згідно з методиками, добре відомими в даній галузі. Вираз "фармацевтично прийнятна сіль," що використовується тут, означає, що активний інгредієнт, який являє собою сполуку Формули (I), застосовується у формі її солі, особливо, коли форма згаданої солі надає згаданому активному інгредієнту покращені фармакокінетичні властивості у порівнянні з вільною формою згаданого активного інгредієнту або іншою, раніше описаною формою солі.

Форма фармацевтично прийнятної солі згаданого активного інгредієнту може також надавати бажану

фармакокінетичну властивість згаданому активному інгредієнту, котрий раніше не мав цієї властивості, і може навіть позитивно впливати на фармакодинаміку згаданого активного інгредієнту щодо його терапевтичної активності в організмі.

Фармакокінетичні властивості згаданого активного інгредієнту, на які можна сприятливо впливати, включають, наприклад, трансмембранний спосіб транспорту активного інгредієнту, що у свою чергу може безпосередньо і позитивно впливати на поглинання, розподіл, біотрансформацію або екскрецію згаданого активного інгредієнту. У той час, як шлях уведення фармацевтичної сполуки є важливим і різні анатомічні, фізіологічні і патологічні фактори, можуть критично впливати на біодоступність, розчинність згаданого активного інгредієнту зазвичай залежить від характеру конкретної форми солі, яка застосовується. Крім того, водний розчин може забезпечувати найбільш швидку абсорбцію активного інгредієнту в організмі пацієнта, якого лікують, у той час як ліпідні розчини і суспензії, також як і тверді дозовані форми, мають менш швидку абсорбцію. Оральний прийом згаданого активного інгредієнту-найбільш переважний шлях введення з точки зору безпеки, зручності і економії, але на абсорбцію такої оральної форми дозування можуть несприятливо впливати фізичні характеристики типу полярності, блювота, викликана подразненням шлунково-кишкової слизової оболонки, деструкція дигестивними ферментами і низький рівень pH, нерегулярна абсорбція або просунення у присутності їжі або на інших ліків, і метаболізм ферментами слизової оболонки, кишкової флори або проходження через печінку. Уведення в рецептуру згаданого активного інгредієнту у формі різних фармацевтично прийнятних солей може бути ефективним у подоланні або пом'якшенні дії однієї або більшої кількості вищезгаданих проблем, з якими зіштовхуються при абсорбції оральних форм дозування.

Добре відомі фармацевтично прийнятні солі включають, але не обмежуються ними: ацетат, адипат, альгінат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бесилат, бісульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, фумарат, глюкогептаноат, глюконат, гліцерофосфат, гемісукцинат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гіпурат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксиетансульфонат, ізетіонат, лактат, лактобіонат, малеат, манделат, метансульфонат, 2-нафталісульфонат, нікотинат, нітрат, оксалат, олеат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, пікрат, півалат, пропіонат, саліцилат, фосфат натрію, стеарат, сукцинат, сульфат, сульфосаліцилат, тартрат, тіоціанат, тіомалат, тосилат та ундеканоат.

Основні солі сполук даного винаходу включають, але не обмежуються ними: солі амонію; солі лужних металів, такі як солі натрію та калію; солі лужноземельних металів, такі як солі кальцію та магнію; солі з органічними основами, такими як дициклогексиламін, меглумін, N-метил-D-глюкамін, тріс-(гідроксиметил)-метиламін(трометамін), і солі з амінокислотами, такими як аргинін, лізин і т.п. Сполуки даного винаходу, які містять основні азотисті групи, можуть бути кватернізовані такими агентами, як (C₁-C₄)алкілгалогеніди, наприклад, метил, етил, ізопропіл та трет-бутил хлориди, броміди та йодіди; ди(C₁-C₄)алкілсульфат, наприклад, диметил, діетил і диамілсульфат; (C₁₀-C₁₈)алкілгалогеніди, наприклад, децил, додецил, лаурил, міристил і стеарилхлориди, броміди та йодіди, та арил-(C₁-C₄)алкілгалогеніди, наприклад, бензилхлорид і фенетилбромід. Такі солі дозволяють одержати водорозчинні та маслорозчинні сполуки даного винаходу.

Серед вище вказаних фармацевтичних солей ті, що є переважними, включають, але не обмежуються ними: ацетат, бесилат, цитрат, фумарат, глюконат, гемісукцинат, гіпурат, гідрохлорид, гідробромід, ізетіонат, манделат, меглумін, нітрат, олеат, фосфат, пивалат, фосфат натрію, стеарат, сульфат, сульфосаліцилат, тартрат, тіомалат, тосилат і трометамін.

В межах даного винаходу включені форми складних солей, де сполука даного винаходу містить більше, ніж одну групу здатну до утворення таких фармацевтично прийнятних солей. Приклади типових форм солі включають, але не обмежуються ними: бітартрат, діацетат, дифумарат, димеглумін, дифосфат, динатрій і тригідрохлорид.

Сполуки даного винаходу можуть призначатися самостійно, але взагалі призначаються в суміші з одним або більше придатних фармацевтичних експієнтів, розчинників або носіїв, вибраних в залежності від шляху введення і стандартної фармацевтичної практики.

Наприклад, сполуки формули (I) можуть призначатися орально або сублінгвально у формі таблеток, капсул, овул, еліксирів, розчинів або суспензій миттєвого або контрольованого вивільнення, що можуть містити ароматизатори або барвники.

Такі таблетки можуть містити експієнти, такі як мікрокристалічну целюлозу, лактозу, цитрат натрію, карбонат кальцію, дикальційфосфат і гліцин, дезінтегратори, такі як крохмаль (переважно кукурудзяний, картопляний або тапіоковий крохмаль), альгінова кислота і комплексні силікати і зв'язуючі гранулювання типу полівінілпіролідону, сахарози, желатину та акацієвої камеді. Додатково можуть бути включені змащувальні агенти типу стеарату магнію, лаурилсульфату натрію і тальку.

Тверді композиції подібного типу можуть також використовуватися як наповнювачі желатинових капсул. Переважні експієнти у цьому відношенні включають як лактозу або молочний цукор, так і високомолекулярні поліетиленгліколи. Для водних суспензій та/або еліксирів, сполуки Формули (I) можуть бути об'єднані з різними підсолоджувачами, ароматизаторами, барвниками або забарвлюючими агентами, з емульгаторами та/або суспендуючими агентами та розбавниками типу води, етанолу, пропіленгліколю і гліцерину та їх комбінаціями.

Сполуки Формули (I) можуть також бути введені парентерально, наприклад, внутрішньовенно, інтраперитонеально, інтратекально, інтравентрикулярно, інтрастернально, інтракраніально, внутрішньом'язово або підшкірно, або вони можуть бути введені інфузійними методами. Найкраще використовувати їх у формі стерильних водних розчинів, які можуть містити інші речовини, наприклад, достатню кількість солі або глюкози для утворення розчину, ізотонічного з кров'ю. Водні розчини повинні бути відповідно забуферовані (переважно до pH від 3 до 9), якщо необхідно. Виготовлення придатних парентеральних форм відбувається в стерильних умовах згідно зі стандартними фармацевтичними методами, відомими спеціалістам в даній галузі.

Для оральної та парентеральної призначення людям, щоденний рівень дозування для сполук Формули (I) буде зазвичай від 1мг/кг до 25мг/кг (однієї або розподіленими дозами).

Так, таблетки або капсули сполуки Формули (I) можуть містити від 0,05мг до 1.0г активної сполуки для

призначення однократно або двократно, або більше разів відповідно. Лікар у будь-якому випадку визначить фактичне дозування, що буде найбільш придатним для будь-якого індивідуального пацієнта, і яке буде залежати від віку, ваги і реакції конкретного пацієнта. Вищезгадані дозування наведені як приклади для усередненого випадку. Можуть, звичайно, бути індивідуальні випадки, коли потрібні вищі або нижчі діапазони дозування і які також входять в об'єм цього винаходу.

Сполуки Формули (I) можуть також призначатися інтраназально або інгаляційно і є зручними у формі сухого порошкового інгалятора або аерозольного спрею, представленого у вигляді контейнера під тиском або пульверизатора з використанням придатного пропелента, наприклад, дихлорфторметану, трихлорфторметану, дихлортетрафторетану, гідрофторалкану, такого як 1,1,1,2-тетрафторетан (HFA 134a), діоксиду вуглецю або іншого придатного газу. У випадку аерозольного контейнера під тиском, одиниця дозування може бути визначена шляхом застосування клапану для постачання дозованої кількості. Контейнер під тиском або пульверизатор може містити розчин або суспензію активної сполуки, наприклад, з використанням суміші етанолу і пропеленту у якості розчинника, котрий може додатково містити лубрикант, наприклад, триолеат сорбітану. Капсули і картриджі (виготовлені, наприклад з желатину) для використання в інгаляторі або інсуфляторі можуть бути виготовлені таким чином, щоб містити порошкову суміш сполуки Формули (I) і придатну порошкову основу типу лактози або крохмалю.

Форма аерозолі або сухого порошку переважно виконана так, щоб кожна доза або "затягування" містили від 20мкг до 20мг сполуки Формули (I) для постачання пацієнту. Повна щоденна доза з аерозолем буде в діапазоні від 20мкг до 20мг, котра може призначатися у вигляді однократної дози або, більш звичайно, у розподілених дозах протягом дня.

Альтернативно, сполуки Формули (I) може призначатися у формі супозиторію або песарію, або вони можуть застосовуватися місцево у формі лосьйону, розчину, крему, мазі або присипки. Сполуки Формули (I) може також бути призначеними трансдермально за допомогою пластиру. Вони також можуть застосовуватися місцево в офтальмології, особливо для лікування неврологічних розладів ока.

Для офтальмологічного використання, сполуки може бути застосовані у вигляді мікронізованих ізотонічних, рН відрегульованих, стерильних суспензій або, переважно, у вигляді ізотонічних, рН відрегульованих, стерильних розчинів, необов'язково у комбінації з консервантом типу хлориду бензалконію. Альтернативно, вони можуть бути введені в рецептуру у вигляді мазі, типу петролату.

Для місцевого застосування на шкіру, сполуки Формули (I) можуть бути введені в рецептуру у вигляді придатної мазі, що містить активну сполуку, суспендовану або розчинену в, наприклад, суміші з одним або більшою кількістю наступних речовин: мінеральне масло, рідкий петролат, білий петролат, пропіленгліколь, сполука поліоксидетилену та, проліоксипропілену, емульговані воски та вода. Альтернативно, вони можуть бути введені в рецептуру у вигляді придатного лосьйону або крему, суспендовані або розчинені в, наприклад, суміші однієї або більшої кількості наступних речовин: мінеральне масло, моностеарат сорбітану, поліетиленгліколь, рідкий парафін, полісорбат 60, воск цетилових ефірів, цетеариловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт і вода.

Сполуки Формули (I) описані тут, як такі, що мають біологічну активність, завдяки чому вони здатні модулювати активність CCR5 хемокінових рецепторів і наступний або асоційований патогенний процес, згодом опосередковуються CCR5 рецепторами та їх лігандами. Під виразом "модулятор активності CCR5 хемокінових рецепторів", який використовується тут, розуміється керування основними фізіологічними процесами та органами, до яких залучаються CCR5 хемокінові рецептори та їхні ліганди. Включеними у межі цього виразу є усі типи і субтипи CCR5 рецепторів у будь-яких тканинах конкретного пацієнта, де вони знайдені, і в або на будь-яких компонентах клітин, що включені в ті тканини, де вони можуть бути розташовані. Найбільш загально CCR5 рецептори розташовані на клітинних мембранах специфічних типів клітин, таких як моноцити. CCR5 рецептори беруть участь і визначають, поряд з різними ендегенними лігандами, з якими вони природно зв'язані, сигнальні шляхи, що керують важливими клітинними і тканинними функціями шляхом впливу, який вони виявляють на активацію агентів типу хемокінів, всередину і назовні цих клітин таї тканин.

Основне функціонування CCR5 рецепторів і їх лігандів може модулюватися безліччю шляхів, і об'єм даного винаходу не вносить ніяких обмежень стосовно будь-яких конкретно існуючих або гіпотетичних шляхів або процесів. Таким чином, під модуляцією активності CCR5 хемокінових рецепторів розуміють також використання штучно отриманих похідних модуляторів, що вводяться пацієнту, якого лікують, таких, наприклад, як сполук Формули (I), що описані тут. Ці екзогенні агенти можуть модулювати активність CCR5 рецепторів такими відомими механізмами як конкурентне зв'язування, при якому природні ліганди заміщуються і властиві їм функції порушуються. Однак, представлений винахід не обмежується будь-яким конкретним механізмом або способом дії. Так, термін "модуляція", який використовується тут, призначений, щоб охопити переважно антагонізм, але також і агонізм, частковий антагонізм та/або частковий агонізм. Відповідно, термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки, що викличе біологічну або фармакологічну відповідь тканини, організму, тварини або людини.

Термін "пацієнт" у даному описі відноситься особливо до людей. Однак, сполуки, методи і фармацевтичні композиції даного винаходу можуть використовуватися і для лікування тварин.

Далі, включеними у межі даного винаходу є-метаболіти або залишки сполук Формули (1), які мають таку біологічну активність, що вони є здатними модулювати активність CCR5 хемокінових рецепторів, і викликані або пов'язані з ними патогенні процеси, що керуються CCR5 рецепторами і їх лігандами. Після того, як модулятори активності CCR5 хемокінових рецепторів синтезовані, специфічність сполук Формули (I) відповідно до існуючого винаходу може бути визначена, використовуючи тести *in vitro* або *in vivo*, що описані докладно в подальшому.

Необхідна біологічна активність сполук Формули (I) може також бути поліпшена шляхом додавання відповідних функціональних груп, що підвищують існуючі біологічні властивості сполуки, покращують селективність сполук до існуючої біологічної активності, або додають до існуючої біологічної активності подальшу бажану біологічну активність. Такі модифікації відомі в цій галузі і включають ті, котрі збільшують

біологічне проникнення в дану біологічну систему, наприклад, кров, лімфатичну систему і центральну нервову систему; підвищують придатність для орального прийому; підвищують розчинність для ін'єкційного введення; змінюють метаболізм; і змінюють шляхи виведення сполуки Формули (I).

Дозування і норма дози сполук Формули (I), які є ефективними для лікування або профілактики захворювань і станів у пацієнтів, що опосередковані або пов'язані з модуляцією активності CCR5 хемокінових рецепторів, як описано тут, а також для сприятливого впливу на результат цього у згаданого пацієнта, відповідно до способів лікування згідно з даним винаходом, які полягають в призначенні згаданому пацієнту ефективної кількості сполук Формули (I), будуть залежати від різних факторів, таких як природа активного інгредієнту, конституція пацієнта, мета лікування, характер патології, яку лікують, специфічність використовуваної фармацевтичної композиції, супутнє лікування, спостереження і висновки лікаря.

Загалом, однак, ефективна терапевтична доза сполука Формули (I), що буде призначатися пацієнту, буде між, приблизно 10мкг (0.01мг)/кг і приблизно 60.0мг/кг ваги тіла у день, переважно, між приблизно 100мкг (0.1мг)/кг і приблизно 10мг/кг ваги тіла у день, більш переважно, між, приблизно 1.0мг/кг і приблизно 6.0мг/кг ваги тіла у день, і найбільш переважно між, приблизно 2.0мг/кг і приблизно 4.0мг/кг ваги тіла у день активного інгредієнту Формули (I).

Включеними в межі даного винаходу є такі його втілення, що полягають в співпризначенні композицій, які містять, крім сполуки даного винаходу, як активного інгредієнту, додаткові терапевтичні агенти і активні інгредієнти. Такі багаторазові медикаментозні режими, згадувані часто як комбінована терапія, можуть використовуватися в лікуванні та профілактиці кожної з хвороб або станів, опосередкованих або пов'язаних з модуляцією CCR5 хемокінових рецепторів, особливо інфекції вірусом імунодефіциту у людей, ВІЛ. Використання таких комбінацій терапевтичних агентів особливо придатне для лікування і профілактики інфекції і розмноження в організмі пацієнта, що потребує лікування, або при виникненні ризику у такого пацієнта людського вірусу імунодефіциту, ВІЛ, і пов'язаних з цим патогенних ретровірусів. Здатність такого штаму патогена розвиватись в межах відносно короткого періоду часу до резистентного до будь-якої монотерапії, що призначалася згаданому пацієнту, відома в технічній літературі.

Крім вимог терапевтичної ефективності, що потребує використання активних агентів на додаток до сполук Формули (I), що є модуляторами CCR5 хемокінових рецепторів, можуть матися додаткові обґрунтування, які змушують або настійно рекомендують використання комбінацій ліків, що включають активні інгредієнти, які представляють додаткову терапію, тобто, доповнюють функцію, виконувану сполуками даного винаходу, які є модуляторами CCR5 хемокінових рецепторів. Такі додаткові терапевтичні агенти, використовувані з метою допоміжного лікування включають ліки які, замість безпосереднього лікування або профілактики хвороби або стану, опосередкованих або пов'язаних з модуляцією CCR5 хемокінових рецепторів, лікують хвороби або стани, що безпосередньо впливають або побічно супроводжують основні хвороби або стани або ті, що зумовлені модуляцією CCR5 хемокінових рецепторів. Наприклад, у випадку, де основною хворобою або станом, модульованими CCR5 хемокіновими рецепторами є ВІЛ інфекція, може бути необхідним або, принаймні, бажаним лікування опортуністичних інфекцій, неоплазм і інших станів, що виникають як результат імуно-зкомпроментованого стану пацієнта, якого лікують. Інші активні агенти можуть використовуватися зі сполуками Формули (I), наприклад, щоб забезпечити імуностимуляцію або, щоб лікувати біль і запалення, що супроводжують початкову стадію ВІЛ інфекції.

Таким чином, способи лікування і фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом, можуть застосовувати сполуки Формули (I) у вигляді монотерапії, але згадані способи і композиції можуть також використовуватися у вигляді комбінованої терапії, у якій одна або більша кількість сполук Формули (I) співпризначаються у комбінації з одним або більшою кількістю відомих терапевтичних агентів, таких які описані детально тут далі. Даний винахід також охоплює способи лікування, в котрих згадані фармацевтичні композиції призначаються пацієнту. Такі способи стосуються лікування або профілактики хвороби або стану шляхом модуляції активності CCR5 хемокінових рецепторів, і пов'язані або виникли внаслідок патогенних процесів, опосередкованих CCR5 рецепторами і активними лігандами, з якими відбувається взаємодія, або зв'язування. CCR5 і інші хемотактичні цитокіни, тобто, хемокіни, рецептори, відіграють ключову роль у регулюванні численних процесів, які відбуваються в організмі тварин. Хемокінові рецептори, яких як відомо, існує більше, ніж сорок різновидів, розділених на чотири сімейства, являють собою білки, що мають безліч структурних особливостей, які діють через хімічну передачу сигналів. У α -сімействі хемокінів одна амінокислота (X) відокремлює перші два цистеїнові залишки, у той час як в β -хемокінах перші два цистеїнові залишки пов'язані один з іншим (C-C). Таким чином, ці два сімейства ідентифіковані як CXС і CC хемокіни, відповідно. Хемокіни зв'язуються зі специфічними рецепторами поверхні клітин, які належать до сімейства G-протеїн-зв'язаних семи-трансмембранних-деменних білків, що звуться "хемокінові рецептори", і які називаються відповідно до класу хемокінів, з якими вони зв'язуються, і супроводжуються літерою "R" і номером. Таким чином, "CCR5" являє собою C-C хемокіновий рецептор. Див. Horuk, Trends Pharm. Sci. 15, 159-165 (1994) для подальших деталей. CCR5, таким чином, належить до сімейства β -хемокінових рецепторів, яке, як відомо, містить вісім членів від CCR1 до CCR8.

CC тип хемокінових рецепторів взаємодіє з різними сигнальними протеїнами, в тому числі, і протеїнами хемоаттрактантних моноцитів, MCP-1, -2, -3, -4, і -5; еотаксином-1; протеїнами запальних макрофагів MIP-1 α і та MIP-1 β ; і протеїнами, які регулюють активацію, що секретуються і експресуються нормальними Т-клітинами. Відомо, що тип CCR5 хемокінових рецепторів, зокрема, взаємодіє з MIP1 α , MIP-1 β ; та RANTES в моноцитах, активованих Т-клітинах, дендритах клітин і природних клітинах-кілерах. Ці β -хемокіни не діють на нейтрофіли, а скоріше залучають моноцити, еозінофіли, базофіли і лімфоцити з різними ступенями селективності.

Даний винахід стосується сполук Формули (I), що є корисними в лікуванні або профілактиці ВІЛ інфекції, і способів лікування та фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки у якості активного інгредієнту. Повинно бути зрозумілим, що термін "ВІЛ", який використовується тут, стосується вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), який є етіологічним агентом СНІДу (синдрому набутого імунодефіциту), хвороби, в результаті

якої прогресивно руйнується імунна системи і відбувається дегенерація центральної і периферичної нервової системи. Деякі інгібітори реплікації ВІЛ у даний час використовуються як терапевтичні або профілактичні агенти проти СНІДу, а численні інші досліджуються.

Недавно було показано, що крім CD4 на поверхні клітини, для проникнення в клітини-мішені, вірусам імунodefіциту у людини необхідні хемокінові рецептори, серед яких CCR5 і CXCR-4, а також первинний рецептор CD4 вірусу. Основним кофактором для проникнення, опосередкованим оболонковими глікопротеїнами первинних тропічних штамів ВІЛ-1, що мають спорідненість до макрофагів, є CCR5, які, як уже згадувалось, є рецептором для β -хемокінів RANTES, MIP-1 α та MIP-1 β . Див. Deng, та ін., Nature, 381, 661-666 (1996) для подальшого опису CCR5, опосередкованого ВІЛ, проникнення.

ВІЛ приєднується до CD4 молекули на клітинах через регіон його оболонкового протеїну, gp120, і gp120 є частиною мультисубодиничного комплексу, найбільш ймовірно траймером gp160, тобто gp120+gp41. Припускається, що CD4 зв'язуючий сайт на gp120 ВІЛ взаємодіє з CD4 молекули на поверхні клітини, ініціюючи конформаційні зміни поперек траймеру, які дозволяють йому зв'язуватись з іншим рецептором поверхні клітини, таким як CCR5. Цей у свою чергу дозволяє gp41 стимулювати з'єднання з мембраною клітини і входження вірусного ядра в клітину. Крім того, було показано, що оболонкові протеїни тропічних вірусів ВІЛ та SIV, що мають спорідненість до макрофагів, індують сигнал через CCR5 на CD4+ клітини, що може збільшувати реплікацію вірусу. Див. Weissman, та ін., Nature, 389, 981-985 (1997) для опису цього феномену. Далі, було показано, що комплекс gp120 і солюбільний CD4 взаємодіє специфічно з CCR5 і інгібує зв'язування природних лігандів CCR5, як описано в Wu, та ін., Nature, 384, 179-183 (1996); та Trkola, та ін., Nature, 384, 184-187 (1996). В подальшому було показано, що β -хемокіни і зв'язані молекули, наприклад, (AOP) RANTES, запобігають з'єднанню ВІЛ з клітинною мембраною і наступному інфікуванню, як *in vitro*, як описано в Dragic, та ін., Nature, 381, 667-673 (1996), так і на моделях у тварин. Нарешті, відсутність CCR5, здається, надає захист від ВІЛ-1 інфекції, як описано в Nature, 382, 668-669 (1996). Зокрема, було показано, що успадкована змінювана мутація каркасу в CCR5 гені, Δ 32, повинна руйнувати функціональну експресію гена *in vitro*, а гомозиготні індивідууми для мутації очевидно не чутливі до ВІЛ інфекції, у той час як вони, здається, не повинні бути імунно-зкомпроментовані цим варіантом. Крім того, такі гетерозиготні індивідууми, що були інфіковані ВІЛ, прогресують більш повільно до повних клінічних проявів СНІДу. Крім обґрунтованої ролі CCR5 в інфекційному циклі ВІЛ, вищезгадані спостереження підтверджують, що CCR5 є необов'язковим у дорослому організмі.

Хоча більшість ВІЛ-1 ізолятів, досліджених на даний час, використовують CCR5 або CXCR-4, принаймні дев'ять інших хемокінових рецепторів, або структурно пов'язаних молекул також були описані, як такі, що підтримують ВІЛ-1 опосередковане оболонково мембранне зв'язування або вірусне входження *in vitro*. Вони включають CCR2b, CCR3, BOB/GPR15, Bonzo/STRL33/TYMSTR, GPR1, CCR8, US28, V28/CX3CR1, LTB-4 та APJ. Існують тверді докази того, що CCR3 може ефективно використовуватися значною фракцією ВІЛ-1 ізолятів *in vitro*, за умови, що такий протеїн надмірно експресується у трансфікованих клітинах. Однак, послідовні докази вказують на те, що анти-ВІЛ ліки, які спрямовані на хемокінові рецептори, можуть бути не ефективними внаслідок варіабельності. Дійсно, хемокіни RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , SDF-1, як було показано, придушують реплікацію ізолятів первинного ВІЛ. Похідне RANTES, (AOP) RANTES, є субнаномольним антагоністом функції CCR5 в моноцитах. Як повідомлялось, моноклональні антитіла до CCR5, блокують інфекцію клітин вірусом ВІЛ *in vitro*. Невелика молекула антагоністу CXCR4, ідентифікована як AMD3100, як доповідалось, інгібує інфекцію сприйнятливих культур за допомогою CXCR4 залежних первинних і пристосованих лабораторією ВІЛ вірусів, в той час як інша маленька молекула, що зветься TAK 779, блокує входження CCR5-тропічних штамів (Baba, та інші. PNAS, 96 (10), 5698-5703 (1999); Крім того, більшість первинних штамів з ранніх і пізніх стадій хвороби використовує CCR5 виключно або на додаток до інших хемокінових рецепторів, вказуючи на те, що від CCR5 інфекція може грати суттєву роль в ініціюванні й підтриманні продуктивної ВІЛ інфекції у хазяїна. Відповідно очікується, що агент, який блокує CCR5 у пацієнтів, у тому числі у свавців, і особливо у людей, хто має нормальні хемокінові рецептори, може запобігати інфекції у здорових індивідуумів і сповільнювати або зупиняти вірусну прогресію у інфікованих пацієнтів.

Таким чином, даний винахід спрямований на сполуки Формули (I), що інгібують входження вірусу імунodefіциту людини в клітини-мішені і тому є цінними в профілактиці та/або лікуванні інфекції викликаной ВІЛ, а також які в профілактиці та/або лікуванні синдрому набутого імунodefіциту (СНІДу). Можуть бути наведені докази того факту, що сполуки Формули (I), описані тут, інгібують проникнення вірусу шляхом селективної блокади CCR5 залежного з'єднання. Отже, даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять сполуки Формули (I) у якості активного інгредієнту, а також відповідного способу використання сполук Формули (I) як самостійних агентів, або в поєднанні з іншими агентами для профілактики і лікування ВІЛ інфекції і СНІДу.

Корисність сполук Формули (I) даного винаходу як інгібіторів ВІЛ інфекції може демонструватися будь-якою однією або більшою кількістю методик, відомих у даній галузі, такими як випробування ВІЛ мікрокультури, описані у Dimitrov та ін., J. Clin. Microbiol. 28, 734-737 (1990)), і випробування псевдотипованого ВІЛ репортеру, описане у Connor та ін., Virology 206 (2) 935-44 (1995). Зокрема показано, що конкретні сполуки Формули (I), розкриті тут, як переважні варіанти реалізації, інгібують утворення p24 після реплікації лабораторно-адаптованих і первинних штамів ВІЛ у лімфоцитах первинної крові (PBLs) і клонованих ліній клітин, відомих для підтримки реплікації як CCR5, так і CXCR-4 тропічних вірусів, наприклад, PM-1 і MOLT-4-CLONE 8. Також відзначалось, що тільки ті вірусні штами, стосовно яких відомо, що вони використовують CCR5, повинні інгібуватися, в той час як на реплікацію CXCR-4 тропічних вірусів, як було показано, вони не повинні впливати що вказує на те, що сполуки Формули (I), описані тут, здатні запобігти вірусному входженню через селективну блокаду CCR5 залежного зв'язування. Крім того, сполуки Формули (I) інгібують входження химерних ВІЛ репортерних вірусів, псевдотипованих з оболонкою від CCR5 залежного штаму (АДА). Нарешті, було показано, що сполуки Формули (I) інгібують інфекцію первинних клітин вірусом ВІЛ, виділеним з

інфікованої крові пацієнта. Подальше підтвердження цього анти-ВІЛ механізму забезпечується експериментами, в загальних рисах наведеними нижче.

Здатність сполук Формули (I) модулювати активність хемокинових рецепторів демонструється відповідно до методик, відомих в даній галузі, такими як випробування на CCR5 зв'язування згідно з методиками, описаними в Combadiere та ін., J. Leukoc. Biol, 60, 147-52 (1996); і/або випробуваннями щодо інтрацелюлярної мобілізації кальцію, описаними тими ж авторами. Лінії клітин, які експресують рецептор, що представляє інтерес, включають такі лінії, які природним чином експресують рецептор, такий як PM-1, або IL-2 стимульовані лімфоцити периферійної крові (PBL), або клітину, яка запрограмована експресувати рекомбінантний рецептор, такий як CHO, 300.19, L1.2 або HEK-293. Зокрема, показано, що сполуки Формули (I), розкриті тут, мають активність у профілактиці зв'язування всіх відомих хемокинових лігандів з CCR5 у вищезгаданих випробуваннях на зв'язування. Крім того, сполуки Формули (I), описані тут, як показують, запобігають інтрацелюлярній мобілізації кальцію у відповідь на ендogenousні агоністи, що узгоджується з їхнім функціонуванням як CCR5 антагоністів. Для лікування інфекції, викликаної ВІЛ, і профілактики і/або лікування синдрому набутого імунodefіциту (СНІД), викликаного ним, сполукам Формули (I), які, як показано, повинні бути антагоністами, віддається перевага перед сполуками Формули (I), які, як показано, є агоністами.

Даний винахід в одному з його переважних варіантів реалізації спрямований на використання сполук Формули (I), описаних тут, для профілактики або лікування інфекції, викликаної ретровірусами, зокрема, вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ), і лікування і/або уповільнення початку патологічних станів, що виникають в результаті, що включають, але не обмежуються СНІД. Вираз "лікування або профілактика СНІД", і "профілактика або лікування інфекції: викликаної ВІЛ" в контексті даного винаходу означає лікування широкого діапазону станів ВІЛ інфекції: СНІД, АРС (пов'язаний зі СНІД комплекс), як симптоматичне, так і асимптоматичне, у дійсних або потенційних носіїв ВІЛ. Цитований вираз не призначений, однак, для обмеження згаданих лікувань, а скоріше розглядається як такий, щоб охоплює усі корисні використання, що стосуються станів, які відносяться до агенту, що викликає СНІД. Наприклад, сполук Формули (I) є корисними в лікуванні інфекції, спричиненої ВІЛ, після того, як виникла підозра в інфікуванні в минулому ВІЛ, наприклад, при переливанні крові, трансплантації органу, обміні рідинами тіла, сексуальних спілкуваннях, укусах, уколах голкою або при маніпуляціях з кров'ю інфікованого пацієнта. Крім того, сполука Формули (I) може використовуватися в профілактиці інфікування вірусом ВІЛ, і профілактиці СНІДу, такий як оральна та посткоітальна профілактика або в профілактиці материнської передачі вірусу ВІЛ до зародка або дитини під час народження, протягом періоду годування, або в будь-якій іншій манері як описано вище.

У варіанті реалізації даного винаходу сполука Формули (I) може використовуватися в способі інгібування зв'язування вірусу імунodefіциту людини з хемокиновим рецептором, таким як CCR5, який полягає в контактуванні клітини-мішені з терапевтично ефективною кількістю сполуки Формули (I), що є ефективною інгібування зв'язування вірусу з хемокиновим рецептором. Суб'єктом, якого лікують цими переважними способами даного винаходу, є ссавець, переважно людина, чоловічої або жіночої статі, для яких бажана модуляція активності хемокинових рецепторів і передбачається, що вона буде ефективною. Як вказувалося раніше, під терміном "модуляція" в даному контексті розуміють переважно антагонізм, але також і агонізм, частковий антагонізм і/або частковий агонізм. Також, вираз "терапевтично ефективна кількість", який використовується тут, означає кількість сполуки Формули (I), описаної тут, яка буде викликати біологічну або медичну відповідь тканини, системи або тварини, особливо людини, якої прагнуть.

В іншому переважному втіленні даного винаходу сполука Формули (I) може використовуватися для оцінки путативного ретровірусу, особливо ВІЛ, мутантів, які, як вважається, будуть резистентними до анти-ВІЛ терапевтичних агентів, у тому числі сполук Формули (I), описаних тут. Мутантні віруси можуть бути виділені з культур *in vitro* методами, відовими в даній галузі, але можуть також бути виділені з тваринних моделей інфекції *in vivo*, що були описані в даній галузі. Більш важливо, мутантні віруси можуть бути виділені зі зразків пацієнтів, яких піддавали лікуванню, або оптимальному, або суб-оптимальному, яке полягало в призначенні сполуки Формули (I), або будь-якої її комбінації з іншими відовими або такими, які будуть виявлені, терапевтичними агентами. Такі мутантні віруси або їх компоненти, особливо їх оболонкові протеїни, можуть використовуватися для декількох переважних цілей, у тому числі, але не обмежені ними наступні: (I) оцінка і/або розвиток нових хемокинових модуляторів або інші агенти, що мають покращену активність проти таких мутантних вірусів; і (II) розвиток діагностики, здатної допомагати лікарям або інші клініцистам у виборі терапевтичного режиму і/або прогнозуванні результату для пацієнта.

В подальшому переважному втіленні даного винаходу сполуки Формули (I), описані тут, використовуються як інструменти для визначення спорідненості ко-рецептора ретровірусів, у тому числі ВІЛ і SIV, або їх компонентів, особливо їх оболонкових протеїнів. Ці дані по спорідненості можуть використовуватися для декількох переважних цілей, у тому числі, але не обмежений ним, до фенотипування даної вірусної популяції, наприклад, перед призначенням анти-ретровірусної терапії. Дані по спорідненості можуть також використовуватися для передбачення прогресії і результату інфікування вірусною популяцією.

В іншому переважному втіленні даного винаходу, сполука Формули (I) використовується в підготовці та здійсненні скринінгових випробувань для сполук, що модулюють активність хемокинових, особливо CCR5 рецепторів. Наприклад, сполук Формули (I), як розкрито тут, є корисними для виділення рецепторних мутантів, які можуть потім бути застосовані як скринінгові інструменти для відкриття навіть більш могутніх сполук згідно з методиками, відовими в даній галузі. Крім того, сполуки Формули (I) є корисними у встановленні або характеристиці зв'язування сайтів інших лігандів, у тому числі сполуки інші, ніж сполуки Формули (I), і вірусних оболонкових протеїнів з хемокиновими рецепторами, наприклад, конкурентним інгібуванням. Сполуки Формули (I) також є корисними для оцінки путативних специфічних модуляторів різних хемокинових рецепторів. Як буде оцінено спеціалістом, повна оцінка специфічних агоністів та антагоністів вище описаних хемокинових рецепторів була утруднена недостатньою ктлькістю непептидильних, тобто, метаболічно стійких сполук з високо зв'язувальною спорідненістю до цих рецепторів. Таким чином, сполуки Формули (I) є корисними як продукти, які можуть комерційно застосовуватися для цих і інших корисних цілей.

Включені в об'єм даного винаходу комбінації сполук Формули (I) з одним або більшою кількістю терапевтичних агентів, є корисними в профілактиці або лікуванні СНІДу. Наприклад, сполуки даного винаходу можуть ефективно призначатися або в періоді перед-контакту та/або після-контакту з ВІЛ, у комбінації з терапевтично ефективними кількостями відомих СНІД антивірусних засобів, імуномодуляторів, антиінфекційних засобів, або вакцин, відомих фахівцю у даній галузі. Повинно бути зрозумілим, що рамки таких комбінацій, які включають сполуки Формули (I), не обмежені вищезгаданим переліком, але включають також будь-яку комбінацію з іншим фармацевтично активним агентом, що є корисною для профілактики або лікування ВІЛ та СНІДу.

Переважаючі комбінації даного винаходу включають одночасне або послідовне лікування сполукою Формули (I) та одним або більшою кількістю інгібіторів ВІЛ протеази і/або інгібіторів ВІЛ зворотної транскриптази, переважно вибраних з класу нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ), у тому числі, але не обмежені ними: невірапін, делавірдин і ефавіренц; з числа нуклеозид/нуклеотидних інгібіторів, у тому числі, але не обмежені ними: зидовудин, диданозин, залцитабін, ставудин, ламівудин, абакавір і адефовір дипівоксил; і з числа інгібіторів протеази, у тому числі, але не обмежені ними: індінавір, ритонавір, саквінавір, нелфінавір та ампренавір. Інші агенти, корисні в вищеописаних переважних комбінаціях даного винаходу включають сучасні і ті, що знаходяться в дослідженнях, засоби з будь-якого з вище наведених класів інгібіторів, у тому числі, але не обмежені ними: FTC, PMPA, фозивудин, тидоксил, талвіралін, S-1153, MKC-442, MSC-204, MSH-372, DMP450, PNU-140690, ABT -378 і KNI-764. В межі переважних втілень даного винаходу включено також комбінації сполук Формули (I) разом з додатковим терапевтичним агентом, який використовується з метою допоміжної лікування, де згаданий додатковий терапевтичний агент включає один або більшу кількість членів, незалежно вибраних з групи, до складу якої входять інгібітори проліферації, наприклад, гідроксисечовина; імуномодулятори, наприклад, сарграмостин, і різні форми інтерферону або його похідні; інгібітори зв'язування, наприклад, AMD3100, T-20, PRO-542, AD-349, BB-10010 і інші агоністи/антагоністи хемокінових рецепторів; інгібітори інтегрази, наприклад, AR177; інгібітори РНазІІ; інгібітори вірусної транскрипції і РНК реплікації; і інші агенти, що інгібують вірусну інфекцію або покращують стан або наслідки ВІЛ-інфікування у пацієнтів через різні механізми.

Переважаючі способи лікування згідно з даним винаходом для профілактики ВІЛ Інфекції або лікування авіремічних та асимптоматичних суб'єктів, потенційно або ефективно інфікованих ВІЛ, включає, але не обмежується ним: призначення члену незалежно вибраного з групи, що складається з: (i) сполука в межах Формули (I) як розкрито тут; (II) одного ННІЗТ на додаток до сполуки (i); (iii) двох НІЗТ на додаток до сполуки (i); (iv) одного НІЗТ на додаток до комбінації (ii); і (v) сполуки, вибраної з класу інгібіторів протеази, що використовують замість НІЗТ у комбінаціях (iii) та (iv).

Переважаючі способи даного винаходу для терапії ВІЛ-інфікованих індивідуумів з віремією або аномально низькою кількістю CD4 надалі включають способи, вибрані з: (vi) лікування згідно з (i) на додаток до стандартно рекомендованого початкового режиму для терапії встановленої ВІЛ інфекції, наприклад, як описано в Bartlett, J. G., "1998 Medical management of HIV infection", Johns Hopkins University publishers, ISBN 0-9244-2809-0. Такі стандартні режими включають, але не обмежуються ними, агенти класу інгібіторів протеаз у комбінації з двома НІЗТ; і (vii) стандарти рекомендованого початкового режиму для терапії встановленої ВІЛ інфекції, наприклад як описано в Bartlett, J. G., "1998 Medical management of HIV infection ", Johns Hopkins University publishers, ISBN 0-9244-2809-0), де будь-який компонент інгібіторів протеаз, або один чи обое НІЗТ замінені сполукою в межах обсягу Формули (I), як розкрито тут.

Переважаючі способи даного винаходу для терапії ВІЛ-інфікованих індивідуумів, для яких антивірусна терапія була неефективна, включають способи, що вибираються з: (viii) лікування згідно з (i), наведеним вище, на додаток до стандарту рекомендованого режиму для терапії таких пацієнтів, наприклад, як описано в Bartlett, J. G., "1998 Medical management of HIV infection", Johns Hopkins University publishers, ISBN 0-9244-2809-0); та (ix) стандарту рекомендованого початкового режиму для терапії пацієнтів, для яких антиретровірусна терапія була неефективною, наприклад, як описано в Bartlett, J. G., "1998 Medical management of HIV infection ". Johns Hopkins University publishers, ISBN 0-9244-2809-0), в яких або компоненти одного інгібітора протеаз, або один чи обидва НІЗТ замінені сполукою в межах обсягу Формули (I), як описано тут.

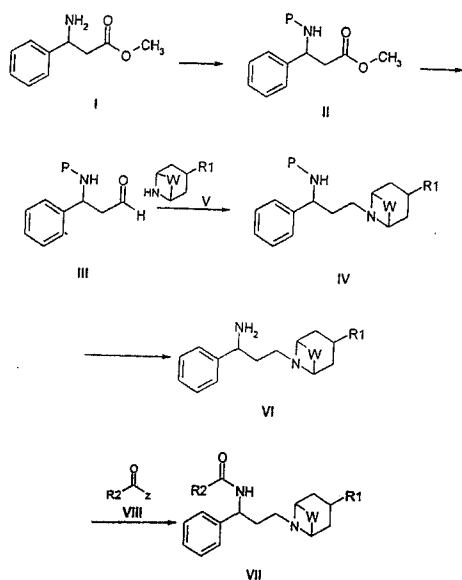
У вищеописаних переважних втіленнях комбінацій даного винаходу сполука Формули (I) і інші терапевтичні активні агенти можуть призначатися на певний термін в дозованих формах або окремо, або в поєднанні одного з іншим, і в межах часу їх призначення або послідовно, або одночасно. Таким чином, призначення одного складового агента може бути попереднім, супутнім, або наступним після призначення іншого складового агента.

Сполуки Формули (I) можуть призначатися відповідно до режиму від 1 до 4 разів у день, переважно один раз або двічі на день. Визначений рівень доз і частота дозування для будь-якого конкретного пацієнта можуть бути змінені і будуть залежати від ряду факторів, в тому числі активності використовуваної сполуки, метаболічної стабільності і тривалості дії цієї сполуки, віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі, дієти, способу і періоду призначення, швидкості екскреції, комбінації препаратів, серйозності стану, і хазяїна, якого піддають лікуванню. Зокрема однак, лікування ретровірусної інфекції, і більш конкретно ВІЛ, може керуватись генотипом і фенотипом вірусу в ході або перед призначенням терапевтичного агента. Таким чином, можливо оптимізувати режими дозування і ефективність при призначенні сполуки Формули (1) для профілактики або лікування ретровірусної інфекції, зокрема вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ).

Сполуки даного винаходу можуть використовуватися для лікування респіраторних розладів, в тому числі: респіраторного дистрес-синдрому (ARDS), бронхіту, хронічного бронхіту, хронічної обструкції дихальних шляхів, цистифіброзу, астми, емфіземи, риніту і хронічного синуситу.

Винахід в подальшому ілюструється прикладами, але ні в якому разі не обмежується ними. Застосовувалися наступні методи синтезу.

Синтез I



Одержання сполук Формули II з похідної амінокислоти I, де Р є придатною захисною групою (переважно БОК), може бути проведено, наприклад, шляхом взаємодії з ди-трет-бутилдикарбонатом в присутності основи, такої як водний гідроксид натрію, в придатному розчиннику, такому як тетрагідрофур.

Сполуки Формули III можуть бути одержані відновленням сполук Формули II, використовуючи придатний відновний агент, переважно діізобутилалюмінійгідрид в дихлорметані при -78°C .

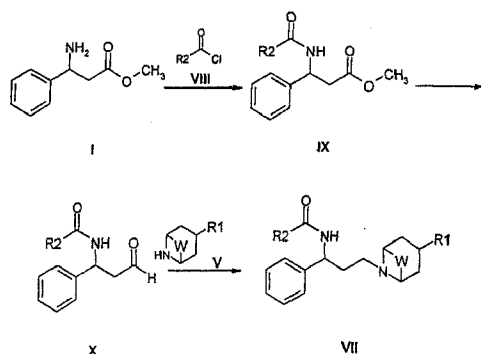
Сполуки загальної Формули IV можуть бути одержані відновним алкілуванням придатного аміну Формули V за допомогою альдегіду Формули III. Реакцію може бути проведено в присутності надлишку (наприклад, триацетоксиборогідриду натрію) в системі протонних розчинників (оцтова кислота в дихлорметані або 1,1,1-трихлоретан), при кімнатній температурі.

Наступне видалення азотзахисної групи може бути досягнуте з використанням трифтороцтової кислоти або хлороводневої кислоти в розчиннику, такому як діоксан або дихлорметан при кімнатній температурі протягом від 1 до 60 годин з одержанням сполуки Формули VI. Сполуки загальної Формули VII можуть бути одержані сполученням аміну Формули VI з кислотою ($\text{Z}=\text{OH}$) або похідним кислоти (наприклад, $\text{Z}=\text{Cl}$) Формули VIII з використанням стандартних методів утворення амідного зв'язку. Наприклад, кислоту VIII може бути активовано за допомогою карбодііміду, такого як 3-(3-диметиламіно-1-пропіл)-1-етилкарбодіімід, необов'язково в присутності 1-гідроксibenзотриазолгідрату. Ці реакції можуть бути проведені в придатному розчиннику, такому як дихлорметан, необов'язково в присутності третинного аміну, такого як триетиламін або N-етилдіізопропіламін, при температурі близько кімнатної.

Альтернативно ацилхлорид Формули VIII, може взаємодіяти з аміном Формули VI в присутності третинного аміну, такого як триетиламін або N-етилдіізопропіламін, в придатному розчиннику, такому як дихлорметан при кімнатній температурі протягом близько 3 годин.

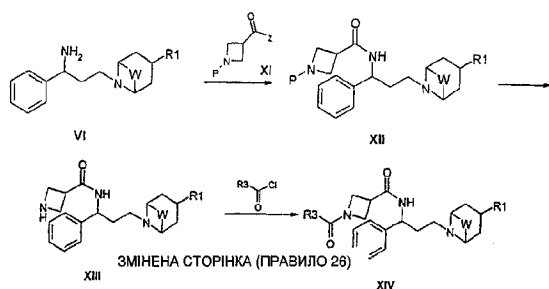
В подальших варіантах сполука Формули VII може бути утворена в "однорезервуарну стадію" депротектуванням сполуки Формули IV, та сполученням одержаного аміну Формули VI з похідним кислоти Формули VIII з використанням методів, описаних раніше.

Синтез II



Сполуки Формули IX можуть бути одержані сполученням похідного амінокислоти Формули I з хлорангідридом Формули VIII в присутності третинного аміну, такого як триетиламін, в придатному розчиннику, такому як дихлорметан, при температурі між 0°C та кімнатною температурою. Сполуки Формули X можуть бути одержані відновленням сполук Формули IX, згідно з методикою, описаною в синтезі I. Відновне алкілування аміну Формули V, альдегідом Формули X, згідно з методикою, описаною в синтезі I, може забезпечити одержання сполук Формули VII.

Синтез III

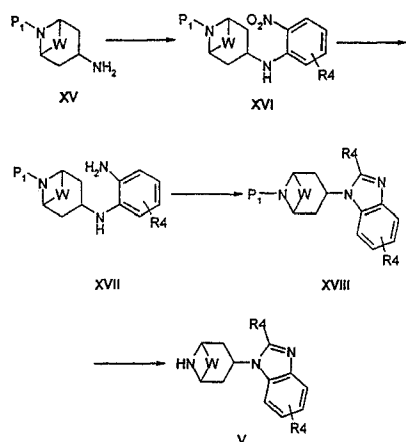


Сполуки загальної Формули XII можуть бути одержані сполученням аміну Формули VI із захисним похідним амінокислоти Формули XI (де Z=Cl або OH, а Р є переважно БОК або бензил), з використанням методик, описаних раніше в синтезі I. Видалення азотзахисної групи з використанням стандартних методик забезпечує одержання сполуки Формули XIII. Типово, видалення CBz захисної групи може бути досягнуто за умов каталітичного гідрування з використанням каталізатора, такого як каталізатор Peapiman, в присутності надлишку амонійформіату, в придатному розчиннику, такому як етанол, за умов кип'ятіння зі зворотнім холодильником.

Сполуки Формули XIV можуть бути одержані сполученням аміну Формули XIII з придатним ацилхлоридом, з використанням методик, описаних раніше в синтезі II.

Альтернативно, сполука Формули XIV може бути утворена в "однорезервуарну стадію", депротектуванням азотної групи, та сполученням одержаного похідного з ацилхлоридом, як описано вище.

Синтез IV

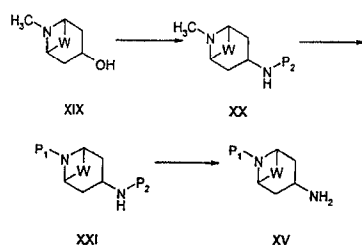


Сполуки Формули XVI можуть бути одержані алкілюванням амінів Формули XV з використанням придатного алкілювального агенту, переважно 2-фторнітробензолу, в присутності надлишку придатної основи, зазвичай карбонату калію, в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід при температурі між 100°C та 140°C протягом близько 2 до 18 годин. Сполуки Формули XVII можуть бути одержані відновленням відповідних сполук Формули XVI. Таке відновлення може бути проведено в різних умовах реакції. Наприклад, каталітичним гідруванням (10% паладій-на-вугіллі, в розчиннику, такому як етилацетат, необов'язково в присутності спирту, такого як метанол, при тиску 1атм. H₂ та кімнатній температурі) або шляхом відновлення, каталізованого переносом металу (при температурі кипіння в присутності надлишку порошку заліза в оцтовій кислоті, або порошку заліза та хлориду кальцію в водному етанолі, або надлишку дигідрата хлориду олова в етанолі протягом близько 2 годин). Фахівцю повинно бути зрозумілим, що коли Р₁ є кислотонестійким (наприклад, БОК), умови, які необхідні для відновлення, каталізованого переносом металу, можуть також приводити до одночасного депротектування азотної групи.

Сполуки Формули XVIII можуть бути одержані конденсацією аміну Формули XVII та придатного ортоестеру в умовах кип'ятіння, необов'язково в присутності кислотного каталізатора (наприклад, хлороводневої кислоти або р-толуолсульфокислоти).

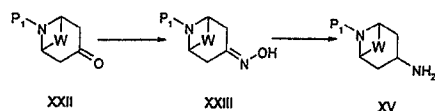
Депротектування азотзахисної групи (при необхідності) для одержання аміну амінів Формули V може бути проведено з використанням методу Genet та ін. (Tet. Lett.-36; 8; 1267,1995) або з використанням методик, які описувалися раніше.

Синтез V



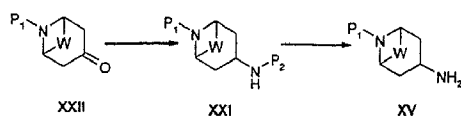
Амін Формули XX може бути одержаний із спирту Формули XIX реакцією з захищеним аміном, (P_2NH_2), наприклад, фталімідом, згідно зі способом Mitsunobu (Org. React. 1992; 42; 335). Сполука Формули XXI може бути одержана узгодженим деметилуванням та захистом аміну Формули XX. Зазвичай це досягається шляхом використання великого надлишку етилхлороформіату в придатному розчиннику, такому як толуол, при температурі близько $90^\circ C$. Депротектуванням азоту (P_2) сполуки Формули XXI з використанням, наприклад, гідразингідрату в придатному розчиннику, такому як етанол при температурі кипіння одержують амін Формули XV.

Синтез VI



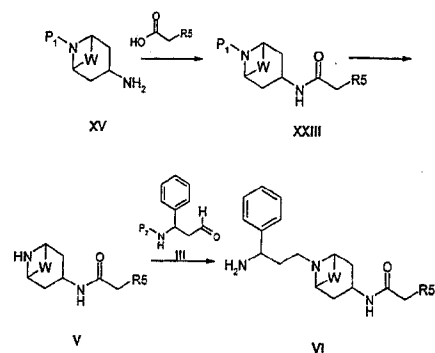
Оксими загальної Формули XXIII можуть бути одержані конденсацією сполук загальної Формули XII з гідроксиламінідгідрохлоридом, в присутності основи, такої як піридин та в придатному розчиннику, зазвичай, етанолі, при температурі кипіння протягом близько 2 годин. Відновлення сполук Формули XXIII може бути досягнуто з використанням натрію в присутності спирту, зазвичай пентанолу, для одержання аміну Формули XV.

Синтез VII



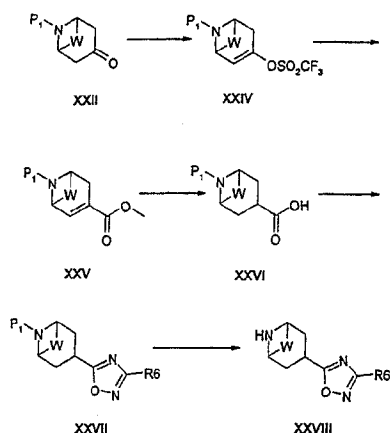
Азотзахищений діамін Формули XXI може альтернативно бути одержаний взаємодією кетону Формули XXII із захищеним аміном (переважно, бензил) з використанням методики відновного амінування, як описувалося раніше в синтезі I. Депротектування цієї бензильної групи, зазвичай в умовах каталітичного гідрювання з використанням паладію-на-вугіллі як каталізатора, в придатному розчиннику, такому як етилацетат, при тиску 1атм H_2 при температурі між приблизно кімнатною та $50^\circ C$, приводить до одержання аміну Формули XV.

Синтез VIII



Сполуки Формули XXIII, можуть бути одержані сполученням захищеного аміну Формули XV (P_1 являє собою, наприклад, БОК або бензил) з карбоною кислотою Формули (R_5CH_2COOH). Сполучення може бути досягнуто з використанням придатної методики утворення амідного зв'язку, як описано в синтезі I. Наприклад, кислота може бути активована з використанням карбодііміду, такого як 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід, в присутності 1-гідроксибензотриазолу в придатному розчиннику, такому як дихлорметан, в присутності третинного аміну, такого як діізопропіламін. Сполуки Формули V можуть бути одержані депротектуванням азоту сполук Формули XXIII, з використанням методик, описаних вище. Сполуки Формули VI можуть бути одержані відновним амінуванням амінів Формули V з придатним альдегідом Формули III. Реакцію може бути проведено в присутності придатного відновного агента (наприклад, триацетоксиборогідриду натрію) в системі протонних розчинників (наприклад, оцтова кислота, дихлорметан). Депротектуванням азоту з використанням стандартних методик, описаних раніше, одержують сполуки загальної Формули VI.

Синтез IX



Сполуки Формули XXIV можуть бути одержані з карбонільних сполук Формули XXII, обробкою спочатку придатною основою, такою як літійдіізопропіламін при -78°C , та гасінням одержаного аніону придатним електрофілічним трифлатом, таким як N-(5-хлор-2-піридил)трифлімід, в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, згідно з методом Comins (Tet. Lett. 33; 6299; 1992).

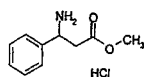
Сполуки Формули XXV можуть бути одержані зі сполук Формули XXIV, каталітичною функціоналізацією на паладії вінілтрифлатної групи. Наприклад, обробка сполуки XXIV паладієвим каталізатором (одержаним в-situ з ацетату паладію та трифенілфосфіну) в присутності придатної основи, такої як триетиламін, в суміші DMF та метанолу, у атмосфері монооксиду вуглецю приводить до утворення сполук Формули XXV.

Сполуки Формули XXVI можуть бути одержані в "однорезервуарному" двостадійному процесі зі сполук Формули XXIV. Відновлення подвійного зв'язку проводять в умовах гідрування, зазвичай з використанням каталізатора, такого як Raney® Nickel, в спирті (наприклад, метанолі), при тиску H_2 60псі та кімнатній температурі. Гідроліз проміжного алкілового естеру, згідно з багатьма нині відомими методами, приводить до утворення сполук Формули XXVI. Наприклад, обробкою гідроксидом натрію в суміші тетрагідрофурану та води при кімнатній температурі. Сполуки Формули XXVII можуть бути одержані сполученням кислоти Формули XXVI з придатним оксимом, з наступною e-situ циклоконденсацією. Наприклад, кислота може бути активована з використанням фторуючого агенту, такого як N,N,N',N'-біс(тетраметилен)фторформамідин гексафторфосфату (J.A.C.S. 1995; 117(19); 5401) в присутності основи, такої як N-етилдіізопропіламін, в придатному розчиннику, такому як дихлорметан, при кімнатній температурі. Циклоконденсація одержаної проміжної сполуки згодом може бути досягнута нагріванням в придатному розчиннику, такому як діоксан, при підвищеній температурі (наприклад, 130°C) протягом близько 3 годин.

Депротектування азотної групи (зазвичай BOC) сполук Формули XXVII з використанням стандартної методики, такої як протоноліз, із застосуванням хлороводневої кислоти згідно зі способами, описаними вище, приводить до утворення сполук Формули XXVIII.

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 1

Метил 3-аміно-3-фенілпропаноату гідрохлорид

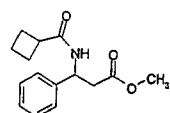


3-Феніл- β -аланін (13.0г, 78.8ммоль) розчиняли в метанольному розчині хлороводневої кислоти (200мл, 2.25 М). Реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 18 годин, потім охолоджену суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла жовтого кольору, 16.9г.

^1H -ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ [м.ч.] 3.00-3.19 (2H, м), 3.72 (3H, с), 4.74 (1H, т), 7.48 (5H, с).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 2

Метил 3-[(циклобутилкарбоніл)аміно]-3-фенілпропаноат



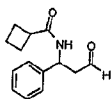
Циклобутанкарбонілхлорид (6,91мл, 86.7ммоль) додавали по краплям до розчину вказаної в заголовку сполуки препаративного прикладу 1 (16.9г, 78.8ммоль) та триетиламіну (24.2мл, 173.4ммоль) в дихлорметані (200мл) при 0°C . Реакційну суміш перемішували протягом 56 годин при кімнатній температурі: після чого суміш промивали водою, потім насиченим розчином солі, висушували (MgSO_4), фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла жовтого кольору, 20.8г.

^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 2.00-2.10 (2H, м), 2.10-2.35 (4H, м), 2.80-3.00 (2H, м), 3.03 (1H, м), 3.62 (3H, с), 5.42 (1H, м), 6.50 (1H, м), 7.25-7.35 (5H, м).

HRMS: m/z 262 (MH^+)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 3

N-(3-Оксо-1-фенілпропіл)циклобутанкарбоксамід



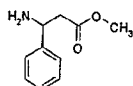
Діізобутилалюмінійгідрид (42.1мл 1.0М розчину в дихлорметані, 42.1ммоль) додавали по краплям до розчину вказаної в заголовку сполуки препаративного прикладу 2 (5.0г, 19.1ммоль) в дихлорметані (100мл) при -78°C. Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом години, потім додавали метанол (5мл), попередньо охолоджений до -78°C. Суміш нагрівали до кімнатної температури і промивали 2N розчином хлороводневої кислоти, водою, насиченим розчин солі, висушували (MgSO₄), фільтрували і розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла жовтого кольору, 3.3г.

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.81-2.35 (6H, м), 2.90-3.10 (3H, м), 5.50 (1H, м), 6.00 (1H, шд), 7.23-7.39 (5H, м), 9.75 (1H, м).

НРМС: m/z 232 (МН⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 4

Метил (3S)-3-аміно-3-фенілпропаноат



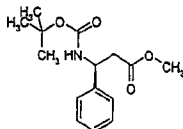
Розчин (трет-бутил (3S)-3-аміно-3-фенілпропаноат (5.04г, 22.9ммоль) в 2.25М метанольному розчині хлороводневої кислоти (100мл) нагрівали при кип'ятінні протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, доводили основність за допомогою насиченого розчину карбонату натрію до рН 8 і фази відокремлювали. Водний шар екстрагували дихлорметаном (4х), об'єднані органічні розчини промивали насиченим розчином солі, висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки, 3.97г.

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.70 (2H, с), 2.66 (2H, д), 3.68 (3H, с), 4.43 (1H, т), 7.25-7.40 (5H, м).

НРМС: m/z 180.3 (МН⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 5

Метил (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-фенілпропаноат



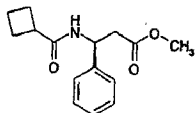
Вказану в заголовку сполуку препаративного прикладу 4 (5.38г, 30ммоль) та ди-трет-бутилдикарбонат (8.72г, 40ммоль) в тетрагідрофурани (50мл) та 2N розчин гідроксиду натрію (25мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, шари відокремлювали і водну фазу екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні розчини промивали водою, насиченим розчин солі, висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору, 8.39г.

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.41 (9H, с), 2.84 (2H, м), 3.61 (3H, с), 5.10 (1H, шс), 5.41 (1H, шс), 7.22-7.36 (5H, м).

НРМС: m/z 279.7 (МН⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 6

Метил (3S)-3-[(циклобутилкарбоніл)аміно]-3-фенілпропаноат

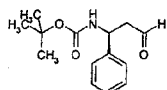


Одержували з вказаної в заголовку сполуки препаративного прикладу 4 та циклобутанкарбонілхлориду у вигляді твердої речовини коричневого кольору з виходом 82% з використанням процесу, подібного до вказаного в препаративному прикладі 2.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.81-2.06 (2H, м), 2.10-2.40 (5H, м), 2.82-3.08 (2H, м), 3.62 (3H, с), 5.42 (1H, м), 6.42 (1H, д), 7.22-7.38 (5H, м).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 7

трет-Бутил(1S)-3-оксо-1-фенілпропілкарбамат



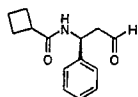
Діізобутиلالюмінійгідрид (1М в дихлорметані, 60мл, 60ммоль) охолоджували до -78°C та додавали по краплям до розчину вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 5 (8.39г, 30ммоль) в дихлорметані (150мл) при -78°C. Реакційну суміш перемішували протягом 90 хвилин, потім додавали метанол (попередньо охолоджений до -78°C) (40мл). Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і виливали в 2М хлороводневу кислоту (200мл). Шари відокремлювали і водну фазу екстрагували дихлорметаном (2х). Об'єднані органічні шари висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору, 6.72г.

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.42 (9H, с), 2.86-3.00 (2H, м), 5.06 (1H, шс), 5.20 (1H, шс), 7.22-7.38 (5H, м), 9.75 (1H, с).

НРМС: m/z 250.1 (МН⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 8

N-[(1S)-3-оксо-1-Фенілпропіл]циклобутанкарбоксамід

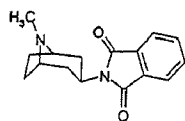


Одержували з вказаної в заголовку сполуки препаративного прикладу 6 у вигляді масла коричневого кольору з виходом 82% з використанням процесу, подібного до вказаного в препаративному прикладі 7.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.81-2.35 (6H, м), 2.90-3.10 (3H, м), 5.53 (1H, м), 5.98 (1H, шд), 7.23-7.39 (5H, м), 9.78 (1H, м).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 9

екзо 2-(8-Метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон



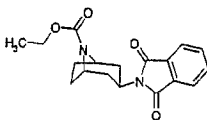
Діетилазодикарбоксилат (61.36мл, 0.39моль) додавали по краплям приблизно протягом 1 години до суміші трифенілфосфіну (102.2г, 0.39 моль), фталіміду (52.04г, 0.35моль) та тропіну (50г, 0.35моль) в тетрагідрофурани (400мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом 20 годин при кімнатній температурі, і розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в дихлорметані, розчин екстрагували хлороводневою кислотою (2х1N) і об'єднані водні екстракти робили основними за допомогою карбонату калію. Такий водний розчин потім екстрагували дихлорметаном (х3), об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Неочищений продукт розтирали з ефіром і фільтрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки (12г). Фільтрат випарювали при зниженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнтного елюювання сумішшю дихлорметан: метанол (95:5 до 90:10) для одержання додаткової кількості вказаної в заголовку сполуки (30г в цілому).

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.40 (2H, м), 1.74 (2H, м), 2.12 (2H, м), 2.54 (3H, с), 2.63 (2H, м), 3.32 (2H, м), 4.52 (1H, м), 7.68 (2H, м), 7.80 (2H, м).

НРМС: m/z 271 (МН⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 10

Етил екзот-3-(1.3-діоксо-1.3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

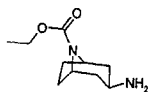


Етилхлорформіат (22мл, 0.2моль) додавали до розчину вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 9 (20г, 7.4ммоль) в толуолі (200мл). Розчин нагрівали до 90°C протягом 6 годин, потім суміш охолоджували, і розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини, 22.3г.

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.33 (3H, т), 1.62 (2H, м), 1.85 (2H, м), 2.06 (2H, м), 2.61 (2H, т), 4.21 (2H, м), 4.38 (2H, м), 4.68 (1H, м), 7.68 (2H, м), 7.80 (2H, м).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 11

Етил екзот-3-аміно-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



Гідазингідрат (3.73г, 74.6ммоль) додавали до розчину вказаної в заголовку сполуки препаративного прикладу 10 (22.4г, 68.2ммоль) в етанолі (200мл) і реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 1¼ годин.

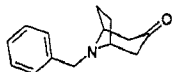
Додавали воду (500мл) до охолодженої суміші, цей розчин підкислювали, використовуючи хлороводневу кислоту (100мл), осад відфільтровували і доводили рН водного фільтрату до 8 за допомогою карбонату натрію. Цей водний розчин ом дихлорметан (х3), об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла жовтого кольору, 12.7г.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.24 (3H, т), 1.40-1.60 (2H, м), 1.64 (2H, м), 1.85 (2H, м), 1.99 (2H, м), 2.41 (2H, шс), 3.20 (1H, м), 4.12 (2H, к), 4.28 (2H, шс).

НРМС: m/z 199(MH⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 12

8-Бензил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-он



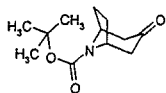
Розчин 2,5 диметокситетрагідрофурану (50г, 378ммоль) в 0.025 хлороводневої кислоти (160мл) охолоджували до 0°C протягом 16 годин. Додавали гідрохлорид бензиламіну (65г, 453ммоль), кетомалонову кислоту (55г, 377ммоль) і водний розчин ацетату натрію (300мл, 0.69M) і реакцію проводили при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш нагрівали до 50°C протягом подальших 90 хвилин і потім охолоджували в крижаній бані, одночасно доводячи основність до рН 12 за допомогою 2N розчину гідроксиду натрію. Шари відокремлювали, і водну фазу екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні розчини промивали водою, висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишкове масло коричневого кольору переганяли при зниженому тиску (126°C @ 3mm Hg) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білуватого кольору, 37.81г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.64 (2H, м), 2.06-2.14 (2H, м), 2.18 (1H, с), 2.23 (1H, с), 2.68 (1H, м), 2.72 (1H, м), 3.48 (2H, с), 3.73 (2H, с), 7.20-7.29 (1H, м), 7.32 (2H, м), 7.42 (2H, д).

НРМС: m/z 216.3(MH⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 13

трет-Бутил 3-оксо-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

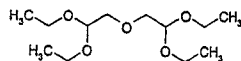


Суміш вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 12 (15.0г, 69.7ммоль) ди-трет-бутилдикарбонату (18.2г, 83.4ммоль) та 20% ваг./ваг. гідроксиду паладію-на-вугіллі (3.0г) в етилацетаті (165мл) перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі у атмосфері водню з тиском 39псі. Суміш фільтрували через Arbocel® і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнтного елюювання сумішшю гексан: етиловий ефір (100:0 до 50:50) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла, яке кристалізується при стоянні, 16.2г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.48 (9H, с), 1.60-1.68 (2H, м), 2.00-2.11 (2H, м), 2.26-2.34 (2H, м), 2.48-2.82 (2H, м), 4.35-4.58 (2H, м).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 14

2-(2,2-діетоксietокси)-1,1-діетоксietан



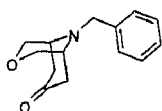
Глікольальдегід діетилацеталь (45.4г, 338ммоль) додавали по краплям при перемішуванні до розчину гідриду натрію (14.3г, 60% дисперсія в мінеральному маслі, 357ммоль) в ксилолі (100мл), і реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 1 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали бромацетальдегід діетилацеталь (100г, 507ммоль). Одержаний розчин нагрівали при кип'ятінні протягом 20 годин, потім охолоджували до кімнатної температури. Розчинник видаляли при зниженому тиску, і залишковий розчин переганяли при зниженому тиску (80°C @ 6mm Hg), з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла, 60.8г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.22 (12H, т), 3.55 (8H, м), 3.70 (4H, м), 4.60 (2H, т).

НРМС: m/z 269 (MNH₄⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 15

9-Бензил-9-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-он



Розчин вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 14 (53.6г, 214ммоль) в 0.025M розчині хлороводневої кислоти (90мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали бензиламіну гідрохлорид (30.7г, 213ммоль), кетомалонову кислоту (26г, 178ммоль) і розчин ацетату натрію (8г,

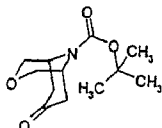
97ммоль) у воді (180мл) реакцію проводили при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 1 години, потім нагрівали до 50°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували в крижаній бані і доводили основність до pH 12, використовуючи 1N розчин гідроксиду натрію. Шари відокремлювали і водну фазу екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні розчини промивали водою, висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи етилацетат як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору, 41.5г.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ [м.ч.] 0.75 (2H, д), 1.38 (2H, м), 1.70 (2H, д), 2.19 (2H, д), 2.30 (2H, д), 2.45 (2H, с), 5.78 (1H, м), 5.83 (2H, т), 5.95 (2H, д).

НРМС: m/z 232.1 (M⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 16

Трет-Бутил 7-оксо-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат



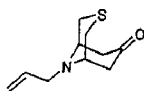
Суміш вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 15 (10г, 43.2ммоль), 20% гідроксиду паладію-на-вугіллі (2г) та ди-трет-бутилдикarbonату (11.32г, 51.8ммоль) в етилацетаті (100мл) гідрували при тиску водню 40псі протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через Arbocel® і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, з використанням градієнтного елюювання сумішшю дихлорметан: метанол (98:2 до 94:6) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору, 9.80г.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.25 (2H, м), 1.50 (9H, с), 2.50 (2H, м), 3.50 (2H, м), 3.75 (2H, м), 4.38 (1H, м), 4.45 (1H, м).

НРМС: m/z 264.0 (MNa⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 17

9-Аліл-3-тіа-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-он

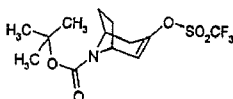


Розчин тіодиглікольальдегіду біс(діетилацеталу) (30г, 112.3ммоль) (Carbohydr. Res. 1981 90(2) 309) в 0.025M хлороводневій кислоті (90мл) перемішували при 100°C протягом 1 години. Розчин охолоджували до кімнатної температури і додавали гідрохлорид аліламіну (13.65г, 146ммоль), кетомалонову кислоту (16.4г, 112.7ммоль) і ацетат натрію (5.1г, 62ммоль) у воді (180мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім нагрівали до 50°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували в крижаній бані, доводили основність до pH 12 за допомогою 1N розчину гідроксиду натрію. Шари відокремлювали, і водну фазу екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні розчини промивали водою, висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан: метанол (99:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини рожевого кольору, 6.41г.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃Cl₃): δ [м.ч.] 2.15 (2H, д), 2.30 (2H, д), 2.55 (2H, м), 3.15 (2H, д), 3.30 (2H, д), 3.50 (2H, с), 5.20 (2H, м), 5.65 (1H, м).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 18

трет-Бутил-3-[(трифторметил)сульфонал]окси)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилат



Літій діізопропіламін (2М в гексані) (36мл, 71ммоль) додавали при перемішуванні до розчину вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 13 (13.41г, 59ммоль) в тетрагідрофурані при -78°C, і реакцію проводили при перемішуванні протягом 2 годин. Розчин N-{5-хлор-2-піридил}трифлімід (25.71г, 65.45ммоль) в тетрагідрофурані (60мл) додавали по краплям і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при -78°C, потім залишали нагріватися до кімнатної температури. Розчин розподіляли між дихлорметаном і водою, шари відокремлювали і органічну фазу промивали насиченим розчином солі, висушували (MgSO₄) і випарювали при зниженому тиску.

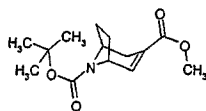
Залишок очищали колонковою хроматографією на основі активованого оксиду алюмінію з використанням градієнтного елюювання сумішшю дихлорметан: метанол (100:0 до 98:2) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла жовтого кольору. 14.1г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.50 (9H, с), 1.70 (1H, шс), 1.90-2.10 (3H, шм), 2.25 (1H, шс), 3.00 (1H, м), 4.40 (2H, м), 6.10 (1H, с).

НРМС: m/z 357 (M⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 19

8-(трет-Бутил) 3-метил 8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен-3.8-дикарбоксилат



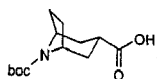
Суміш вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 18 (14.1г, 39.4ммоль), ацетату паладію (270мг), трифенілфосфіну (620мг, 2.37ммоль), триетиламіну (11мл, 78.9ммоль) та метанолу (60мл) перемішували в N,N-диметилформаміді (150мл) при кімнатній температурі в атмосфері монооксиду вуглецю протягом 12 годин. Розчин розподіляли між водою та етилацетатом, і водний шар екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні розчини промивали водою, потім насиченим розчином солі, висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Маслоподібний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, з використанням градієнтного елюювання сумішшю дихлорметан: метанол (100:0 до 95:5) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла чорного кольору, 10.4г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.45 (9H, с), 1.6 (1H, м), 1.95 (2H, м), 2.10 (1H, д), 2.15 (1H, м), 2.90 (1H, шм), 3.70 (3H, с), 4.30-4.50 (2H, шм), 7.10 (1H, с).

HRMS: m/z 535.2 (2M⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 20

8-(трет-Бутоксикарбоніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-екзо-карбонова кислота



Суміш вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 19 (10.4г, 38.9ммоль) і нікель Raney® (4г) в метанолі (70мл) перемішували під тиску водню 60 псі протягом 7 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через Celite® і розчинник видаляли при зниженому тиску. Одержану тверду речовину білого кольору перемішували з гідроксидом натрію (1.32г, 33ммоль), водою (10мл) та тетрагідрофураном (70мл) протягом 20 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розподіляли між водою і дихлорметаном, шари відокремлювали і водну фазу екстрагували дихлорметаном (2X). Об'єднані органічні розчини висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску.

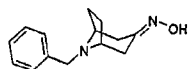
Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан: метанол (98:2) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла, 3.23г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.]: 1.45 (9H, с), 1.65 (2H, м), 1.59 (2H, м), 1.90 (2H, м), 2.00 (2H, м), 2.82 (1H, м), 4.25 (2H, шд).

HRMS: m/z 279.0 (MNa⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 21

8-Бензил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-он оксим



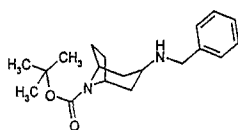
Суміш вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 12 (17.72г, 82ммоль), гідроксиламіну гідрохлориду (5.72г, 82ммоль) та піридину (7.2мл, 89ммоль), нагрівали при кип'ятінні в етанолі (500мл) протягом 20 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і розбавляли насиченим розчином карбонату натрію. Суміш фільтрували і фільтрат випарювали при зниженому тиску. Залишок розподіляли між дихлорметаном та водою, шари відокремлювали і водний шар екстрагували дихлорметаном (2х). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки як блідо-коричневу тверду речовину, 18.10г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.45-1.56 (1 N, м), 1.60-1.67 (1 N, м), 1.96-2.07 (2H, шм), 2.12 (1H, м), 2.21 (1H, м), 2.57 (1H, м), 2.97 (1H, м), 3.32 (2H, м), 3.64 (2H, с), 7.06 (1H, с), 7.21-7.28 (1H, м), 7.32 (2H, м), 7.38 (2H, д).

HRMS: m/z 231.2 (M⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 22

трет-Бутил 3-ендо-(бензиламіно)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



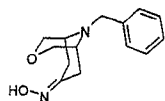
Розчин вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 13 (10.0г, 44.4ммоль), бензиламін (4.85мл, 49.7ммоль) та натрій триацетоксиборогідрид (14.11г, 66.6ммоль) перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі в суміші льодяну оцтова кислота: дихлорметан (290мл) (1:9). Розчинники випарювали при зниженому тиску і залишок розчиняли в етилацетаті, промивали насиченим розчином карбонату натрію і потім водою. Органічний розчин висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при

зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан: метанол: 0.88 аміак (98:2:0.25) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору, 7.00г.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 1.42-1.48 (11H, м), 1.52-1.61 (2H, м), 1.85-2.19 (5H, м), 2.95-3.03 (1H, м), 3.74 (2H, с), 4.03-4.23 (2H, м), 7.20-7.26 (1H, м), 7.26-7.32 (4H, м).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 23

9-Бензил-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-он оксим



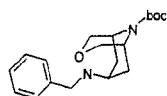
Розчин вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 15 (7г, 30ммоль), гідроксил аміну гідрохлорид (2.31г, 33ммоль) та піридину (3мл, 37ммоль) в етанолі (300мл) нагрівали при кип'ятінні протягом 2 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури та додавали насичений водний розчин карбонату натрію. Суміш фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розподіляли між водою та дихлорметаном і шари відокремлювали. Водну фазу екстрагували в подальшому дихлорметаном (2х). Об'єднані органічні розчини промивали насиченим розчином солі, висушували (MgSO_4), фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки як блідо-коричневу тверду речовину, 6.6д.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 2.25 (1 N, с), 2.32 (1 N, с), 2.40 (2N, м), 2.70 (2H, м), 2.90 (4H, шс), 3.12 (1H, с), 3.18 (1H, с), 3.70 (2H, д), 3.78 (2H, д), 7.25-7.40 (10H, м).

НРМС: m/z 247.1 (MH^+)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 24

трет-Бутил 7-ендо-(бензиламіно)-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат



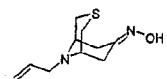
Суміш вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 16 (9.80г, 40.6ммоль), бензиламіну (5.32мл, 48.7ммоль), триацетоксиборогідриду натрію (12.9г, 60.9ммоль), та льодяну оцтової кислоти (2.5мл) в дихлорметані (120мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Доводили основність реакційної суміші до pH 8, використовуючи насичений водний розчин карбонату натрію. Шари відокремлювали і водну фазу екстрагували дихлорметаном (2х). Об'єднані органічні розчини промивали насиченим розчином солі, висушували (MgSO_4), фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла, 2.45г.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 1.45 (9H, с), 1.75 (2H, д), 2.15 (2H, м), 2.72 (1H, м), 2.80 (1H, м), 3.58-3.72 (4H, м), 3.80 (2H, м), 3.95 (1H, д), 4.10 (1H, д), 7.18 (1H, м), 7.30 (4H, м).

НРМС: m/z 333.3 (MH^+)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 25

9-Аліл-3-тіа-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-ону оксим



Вказану в заголовку сполуку з препаративного прикладу 17 (6.4г, 32.4ммоль), гідроксиламіну гідрохлорид (2.48г, 37.7ммоль) та піридин (3.2мл, 39ммоль) нагрівали при кип'ятінні в етанолі (140мл) протягом 2 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і розчинник видаляли при зниженому тиску.

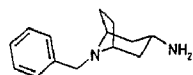
Залишок розподіляли між насиченим розчином карбонату натрію та дихлорметаном, шари відокремлювали і водну фазу екстрагували дихлорметаном (2х). Об'єднані органічні розчини промивали насиченим розчином солі, висушували (MgSO_4), фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору, 6.33г.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 2.15-2.45 (4H, м), 2.65 (1H, м), 3.1 (1H, д), 3.2-3.4 (6H, м), 5.1-5.3 (2H, м), 5.8 (1H, м), 8.0-8.6 (1H, шс).

НРМС: m/z 212.9 (MH^+)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 26

8-Бензил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-екзо-амін



Розчин вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 21 (18.10г, 79ммоль) в пентанолі (500мл) нагрівали при кип'ятінні з додавання порціями натрію (22.0г, 957ммоль) близько 2 1/2 годин. Реакційну суміш потім нагрівали при кип'ятінні протягом подальших 2 годин, потім охолоджували до 0°C в крижаній бані та

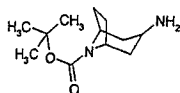
додавали воду до того моменту, поки не припинялося виділення газоподібного водню. Суміш підкислювали, використовуючи 6N хлороводневу кислоту, і фази розділяли. Органічний шар екстрагували 6N хлороводною кислотою (3х), доводили основність об'єднаних водних екстрактів до pH12 за допомогою гранул гідроксиду натрію (400г) і водний розчин екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні розчини висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки, 15.65г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.20-1.40 (2Н, шм), 1.48 (2Н, м), 1.58 (2Н, д), 1.64-1.76 (2Н, шм), 2.00 (2Н, шм), 2.95 (1Н, м), 3.19 (2Н, шс), 3.57 (2Н, с), 7.18-7.26 (1Н, м), 7.30 (2Н, м), 7.37 (2Н, д).

HRMS: m/z 217.3 (MH⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 27

трет-Бутил 3-ендо-аміно-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

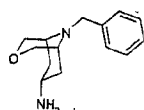


Суміш вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 22 (7.00г, 22.1ммоль), амонію форміату (7.00г, 111ммоль) та 20% ваг./ваг. гідроксиду паладію-на-вугіллі (700 мг) в етанолі (200мл) нагрівали до 50°C доти, поки не припинялося виділення газу. Охолоджену суміш фільтрували через Arbocel® і фільтрат випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнтного елюювання сумішшю дихлорметан:метанол:0.88 аміаку (98:2:0.25 до 95:5:0.5) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла, 4.70г.

HRMS: m/z 227.2 (MH⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 28

9-Бензил-3-екзо-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-7-іламін



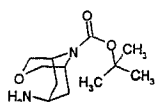
Вказану в заголовку сполуку одержували (64%) з вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 23, використовуючи методику, подібну до тієї, яка описана в препаративному прикладі 26.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.70 (4Н, м), 2.70 (2Н, с), 3.70 (3Н, м), 3.80-3.95 (6Н, м), 7.20-7.40 (5Н, м).

HRMS: m/z 233.1 (MH⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 29

трет-Бутил 7-енбо-аміно-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат



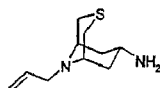
Суміш вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 24 (2.45г, 7.7ммоль) та 10% паладій-на-вугіллі (300 мг) в етилацетаті (40мл) гідрували при тиску 50 псі протягом 36 годин при 50 °C. Охолоджена реакційна суміш фільтрували через Arbocel® і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан:метанол:0.88 аміак (79:20:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла, 1.44г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.45 (9Н, с), 1.55 (2Н, м), 2.18-2.30 (2Н, м), 3.0 (1Н, м), 3.60-3.78 (4Н, м), 3.97 (1Н, м), 4.10 (1Н, м).

HRMS: m/z 242.5 (MH⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 30

9-Аліл-3-тіа-9-азабіцикло[3.3.1]нон-7-іл-екзо-амін



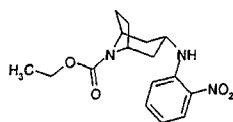
Вказану в заголовку сполуку з препаративного прикладу 25 (5.33г, 25.1ммоль) нагрівали при кип'ятінні в пентанолі (200мл) з додаванням порціями натрію (5.8г, 251.1ммоль) близько 1 години. Реакційну суміш потім нагрівали при кип'ятінні протягом подальших 2 годин, потім охолоджували до 0°C в крижаній бані і додавали воду до того моменту, поки не припинялося виділення водню. Суміш підкислювали за допомогою 6N хлороводною кислотою, шари відокремлювали і органічну фазу екстрагували 6N хлороводною кислотою (3х). Доводили основність об'єднаних водних екстрактів до pH12, використовуючи гранули гідроксиду натрію і розчин екстрагували дихлорметаном (2х). Об'єднані органічні шари висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску і висушували виморожуванням з суміші вода/ацетонітрил з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді порошку коричневого кольору, 4.73г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.30-1.70 (4Н, м), 1.90 (2Н, м), 2.10 (2Н, д), 3.06-4.42 (6Н, м), 4.62 (1Н, м), 5.0-5.23 (2Н, м), 5.80 (1Н, м).

НРМС: m/z 199.1 (MН⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 31

Етил екзо 3-(2-нітро)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



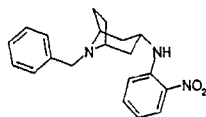
Суміш вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 11 (12.7г, 64.1ммоль), карбонату калію (9.0г, 65.1ммоль) та 1-фтор-2-нітробензолу (7.44мл, 70.5ммоль) в N,N-диметилі (30мл) нагрівали при 150°C протягом 2 7₂ годин. Охолоджену реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розподіляли між водою та етилацетатом. Фази відокремлювали, органічний шар висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнтного елюювання сумішшю дихлорметан:метанол (100:0 до 98:2) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини, 16.9г.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.32 (3H, т), 1.60-1.80 (4H, м), 2.13 (4H, м), 4.02 (1H, м), 4.19 (2H, к), 4.41 (2H, шс), 6.62 (1H, м), 6.86 (1H, д), 7.42 (1H, м), 7.90 (1H, д), 8.16 (1H, м).

НРМС: m/z 320 (MН⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 32

N-(8-Бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-екзо-N-(2-нітрофеніл)амін



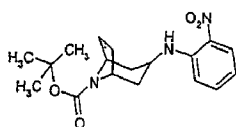
Вказану в заголовку сполуку з препаративного прикладу 26 (8.47г, 39ммоль), 1-фтор-2-нітробензол (4.55мл, 43ммоль) та карбонат калію (5.50г, 40ммоль) нагрівали до 120°C в N,N-диметилформаміді протягом 4½ годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Залишок переносили в етилацетат і промивали водою. Органічний шар висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан:метанол:0.88 аміак (98:2:0.25) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини світлого оранжево-жовтого кольору, 8.80г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.66-1.80 (4H, м), 1.92-2.02 (2H, м), 2.08-2.20 (2H, м), 3.32 (2H, с), 3.60 (2H, с), 3.85 (1H, м), 6.60 (1H, м), 6.87 (1H, д), 7.20-7.28 (1H, м), 7.32 (2H, м), 7.38 (3H, м), 7.97 (1H, шд), 8.16 (1H, д)

НРМС: m/z 338.5 (MН⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 33

трет-Бутил 3-ендо-(2-нітроаніліно)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

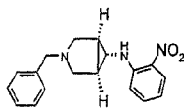


Суміш вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 27 (4.69г, 20.7ммоль), 1-фтор-2-нітробензолу (3.21г, 22.7ммоль) та карбонату калію (3.21г, 23.3ммоль) нагрівали протягом 2 годин в N,N-диметилформаміді (75мл) при 100°C. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок розподіляли між етилацетатом і водою. Шари відокремлювали і водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічні розчини висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла світло-оранжевого кольору, яке кристалізується при стоянні, 7.50г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.48 (9H, с), 1.80-1.87 (2H, м), 2.00-2.16 (4H, м), 2.16-2.41 (2H, м), 3.87-3.94 (1H, м), 4.14-4.39 (2H, м), 6.60-6.74 (1H, м), 6.69-6.74 (1H, д), 7.39-7.45 (1H, м), 8.16-8.21 (1H, д), 8.68-8.77 (1H, м).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 34

N-[(1R,5S)-3-бензил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]-N-(2-нітрофеніл)амін



Карбонат калію (4.59г, 33.2ммоль), після якого 1-фтор-2-нітробензол (1.87г, 13.3ммоль) додавали до розчину (1R,5S)-3-бензил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іліамін (WO 9318001), (2.50г, 13.3ммоль) в N,N-диметилформаміді (40мл), і реакційну суміш перемішували при 130°C протягом 18 годин. Охолоджену суміш фільтрували, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розподіляли між етилацетатом і водою, фази розділяли, і водний шар екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні розчини промивали насиченим розчином солі, висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали під зниженим тиском. Залишкове

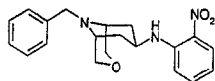
масло коричневого кольору очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнтного елюювання сумішшю пентан:етилацетат (95:5 до 90:10) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді кристалічної піни оранжевого кольору, 3.11г.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 1.64 (2H, с), 2.54 (2H, м), 2.96 (1H, с), 3.18 (2H, м), 3.62 (2H, с), 6.68 (1H, м), 7.19 (1H, м), 7.29 (5H, м), 7.43 (1H, м), 7.96 (1H, шс), 8.16 (1H, м).

НРМС: m/z 309.8 (M^+)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 35

N-(9-Бензил-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-7-іл)-N-(2-нітрофеніл)-екзо-амін



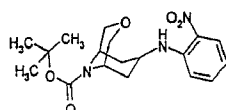
Вказану в заголовку сполуку одержували (63%) у вигляді твердої речовини світлого оранжево-жовтого кольору, зі сполуки препаративного прикладу 28, згідно з методикою, описаною для препаративного прикладу 32.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 1.90-2.10 (4H, м), 1.90 (2H, с), 3.82 (2H, д), 3.90 (2H, с), 3.97 (2H, д), 4.90 (1H, м), 6.60 (1H, м), 7.00 (1H, д), 7.30 (1H, м), 7.35 (2H, м), 7.40 (3H, м), 8.00 (1H, д), 8.18 (1H, д).

НРМС: m/z 354.1 (MH^+)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 36

трет-Бутил 7-ендо-(2-нітроаніліно)-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат



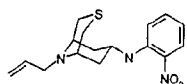
Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді масла жовто-оранжевого кольору (99%) з вказаної в заголовку сполуки препаративного прикладу 29 та 1-фтор-2-нітробензолу, згідно з методикою, описаною для препаративного прикладу 32.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 1.50 (9H, с), 1.80 (2H, м), 2.38 (2H, м), 3.75 (2H, м), 3.85 (2H, м), 3.95 (1H, м), 4.10 (1H, м), 4.18 (1H, м), 6.60 (1H, м), 6.80 (1H, д), 7.40 (1H, м), 8.18 (1H, д), 9.22 (1H, д).

НРМС: m/z 364.1 (MH^+)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 37

N-(9-Аліл-3-тіа-9-азабіцикло[3.3.1]нон-7-іл)-N-(2-нітрофеніл)-ендо-амін



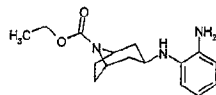
Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді масла жовто-оранжевого кольору (53%) з вказаної в заголовку сполуки препаративного прикладу 30 та 1-фтор-2-нітробензолу, згідно з методикою, описаною для препаративного прикладу 32.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 1.90 (2H, м), 2.10-2.32 (4H, м), 3.25 (2H, с), 3.40 (4H, м), 5.11-5.3 (2H, м), 5.80 (2H, м), 6.62 (1H, м), 7.0 (1H, д), 7.40 (1H, м), 7.91 (1H, д), 8.15 (1H, д).

НРМС: m/z 320.3 (MH^+)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 38

Етил 3-екзо-(2-аміноаніліно)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



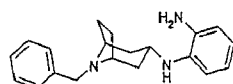
Суміш вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 31 (16.9г, 52.9ммоль), та 10% паладію-на-вугіллі (2.0 г) в метанолі (50мл) та етилацетаті (300мл) гідрували при тиску водню 1атм. та кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш фільтрували через Arbocel®, і фільтрат випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини темного кольору, 14.7г.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 1.30 (3H, т), 1.43-1.63 (2H, м), 1.79 (2H, м), 2.00-2.18 (4H, м), 3.18-3.35 (2H, шс), 3.78 (1H, м), 4.15 (2H, к), 4.39 (2H, шс), 6.65-6.80 (4H, м).

НРМС: m/z 290 (MH^+)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 39

N¹-Бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)екзо-1.2-бензолдіамін



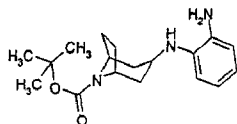
Суміш вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 32 (8.80г, 26ммоль) та 10% паладію-на-вугіллі (1.0 г) в етилацетаті (300мл) та метанолі (50мл) перемішували під 1 атмосферою водню протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через Arbocel® і фільтрат видаляли при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла темно-коричневого кольору, 7.23г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.59 (2H, м), 1.67-1.76 (2H, м), 1.92-2.02 (2H, м), 2.06-2.15 (2H, м), 3.27 (3H, м), 3.52-3.67 (3H, м), 6.60-6.72 (3H, м), 6.78 (1H, м), 7.20-7.28 (1H, м), 7.32 (2H, м), 7.38 (2H, д).

HRMS: m/z 308.6 (MH⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 40

N-ендо-(2-Амінофеніл)-N-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)амін

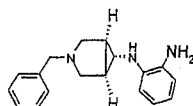


Дигідрат хлориду олова (II) (25.0г, 111ммоль) додавали рівними порціями по 5г в 5 прийомів до розчину вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 33 (7.50г, 21.6ммоль) в етанолі (200мл) протягом періоду часу близько 25 хвилин і суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 2 годин. Охолоджену суміш концентрували при зниженому тиску і залишок обробляли 6М розчином гідроксиду натрію до основної реакції. Додавали етилацетат, суміш фільтрували через Celite® і шари відокремлювали. Органічну фазу висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла, 3.10г.

HRMS: m/z 218.3 (MH⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 41

N-(2-Амінофеніл)-N-(3-бензил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)амін



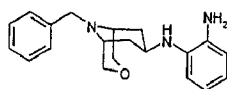
Порошок заліза (2.44г, 43.6ммоль) та хлориду кальцію (269 мг, 2.42ммоль) додавали до розчину вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 34 (1.50г, 4.85ммоль), і реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 18 годин. Охолоджену суміш фільтрували через Celite®, промиваючи етанолом, фільтрат випарювали при зниженому тиску, і азеотропували з толуолом. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан:метанол:0.88 аміак (97.5:2.5:0.25) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла темно-коричневого кольору, 751 мг.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.58 (2H, м), 2.49 (2H, м), 2.81 (1H, с), 3.14 (2H, м), 3.48 (2H, с), 3.60 (2H, с), 6.68 (2H, м), 6.82 (1H, м), 6.95 (1H, м), 7.26 (5H, м).

HRMS: m/z 280.8 (MH⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 42

N-(9-Бензил-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-7-іл)-1,2-екзо-бензолдіамін



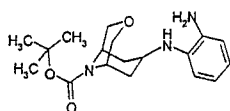
Суміш вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 35 (4г, 11ммоль) та 10% паладію-на-вугіллі (0.5 г) в етилацетаті (60мл) гідрували під тиском водню 1 атм. протягом 4 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через Arbocel® і розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору, 2.87г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.80 (2H, м), 2.08 (2H, м), 2.78 (2H, с), 3.17 (1H, с), 3.30 (2H, с), 3.80 (2H, д), 3.90 (2H, с), 3.95 (2H, д), 4.60 (1H, м), 6.65 (1H, м), 6.70 (1H, м), 6.80 (2H, м), 7.25 (1H, м), 7.30 (2H, м), 7.40 (2H, д).

HRMS: m/z 323.7 & 325.3 (MH⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 43

трет-Бутил 7-енбо-(2-аміноанілін)-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат



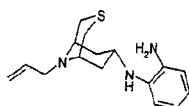
Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді темного масла (97%) з вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 36, згідно з методикою, описаною для ; препаративного прикладу 42.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.00 (2H, шс), 1.50 (9H, с), 1.60 (1H, с), 1.85 (2H, д), 2.15-2.32 (2H, м), 3.70-3.85 (5H, м), 4.00 (1H, шс), 4.10 (1H, шс), 6.62 (2H, м), 6.70 (1H, м), 6.78 (1H, м).

НРМС: m/z 334.1 (МН⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 44

N¹-Аліл-3-тіа-9-азабіцикло[3.3.1]нон-7-іл)-1.2-екзо-бензолдіамін



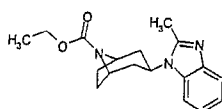
Суміш вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 37 (3.9г 12.211ммоль), порошку заліза (10 г) та льодяної оцтової кислоти (10мл) нагрівали до кипіння у суміші вода:етанол (2:1 150мл) протягом 1 години. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури, робили основною за допомогою 1М розчину гідроксиду натрію і розбавляли етилацетатом. Суміш фільтрували, шари відокремлювали і водну фазу екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні розчини промивали насиченим розчином солі, висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла коричневого кольору, 3.7г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.77 (2H, м), 2.10-2.25 (4H, м), 2.45-3.20 (3H, шс), 3.20-3.45 (6H, м), 5.10-5.30 (2H, м), 5.40 (1H, м), 5.80 (1H, м), 6.60-6.85 (4H, м).

НРМС: m/z 290.1 (МН⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 45

Етил 3-екзо-(2-метил-1Н-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



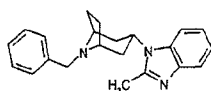
Розчин вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 38 (14.7г, 50.8ммоль) в триетилортоацетаті (200мл) нагрівали при кип'ятінні протягом 18 годин. Охолоджену реакційну суміш випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла коричневого кольору, яка кристалізувалася при стоянні, 15.9г.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.19-1.31 (2H, м), 1.40 (3H, м), 1.82 (4H, м), 2.20 (2H, м), 2.62 (3H, с), 4.31 (2H, м), 4.57 (2H, шс), 4.74 (1H, м), 7.18 (2H, м), 7.49 (1H, м), 7.64 (1H, м).

НРМС: m/z 314 (МН⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 46

1-(8-Бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-екзо-2-метил-1Н-бензімідазол



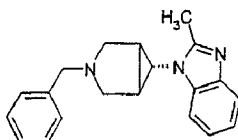
Суміш вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 39 (17.00г, 55ммоль) нагрівали при кип'ятінні в триетилортоацетаті (250мл) протягом 16 годин, потім охолоджували. Надлишок триетилортоацетату випарювали при зниженому тиску і залишок та 4-толуолсульфоїкислоту (3.00г) нагрівали при кип'ятінні в толуолі (250мл) протягом 18 годин. Охолоджену суміш випарювали при зниженому тиску, залишок суспендували в дихлорметані, і промивали насиченим розчином карбонату натрію, водою та насиченим розчином солі. Органічний розчин висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки, 18.32г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.65-1.74 (2H, м), 1.74-1.82 (2H, м), 2.14-2.28 (2H, м), 2.58-2.72 (5H, м), 3.40 (2H, шс), 3.66 (2H, с), 4.56 (1H, м), 7.16-7.32 (3H, м), 7.37 (2H, м), 7.47 (2H, д), 7.66 (2H, м).

НРМС: m/z 331.9 (МН⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 47

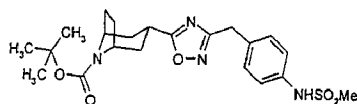
1-(3-Бензил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл)-2-метил-1Н-бензімідазол



Розчин вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 41 (751мг, 2.69ммоль) в оцтовому ангідриді (10мл) перемішували при 130°C протягом 18 годин. Доводили основність охолодженого розчину до рН 8, використовуючи насичений водний розчин бікарбонату натрію і цю суміш екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишкове масло коричневого кольору очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан : метанол : 0.88 аміак (97.5:2.5:0.25) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла коричневого кольору, 200 мг.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 2.02 (2H, с), 2.60 (5H, м), 3.34 (2H, м), 3.59 (1H, с), 3.66 (2H, с), 7.18-7.43 (8H, м), 7.64 (1H, м).

НРМС: m/z 304.0 (M⁺).
 ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 48
 трет-Бутил 3-(3-екзо-{4-[(метилсульфоніл)аміно]бензил}-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



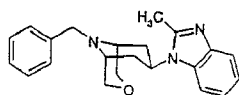
Розчин вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 20 (1.0г, 3.91ммоль) в дихлорметані (10мл) обробляли N-етилдіізопропіламіном (815мл, 4.69ммоль). Додавали біс(тетраметилен)фторформамідину гексафторфосфат (1.48г, 4.68ммоль) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали N-гідрокси-2-{4-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етанімідинову кислоту (J.Med.Chem. 1993; 36(11); 1529), (1.14г, 4.69ммоль) та N-етилдіізопропіламін (680мл, 3.91ммоль), одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин, потім нагрівали до 50°C, щоб концентрувати розчин. Додавали діоксан (20мл), розчин нагрівали до 120°C протягом 3 годин, охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом і робили основним за допомогою 10% водного розчину бікарбонату натрію. Шари відокремлювали, водну фазу екстрагували етилацетатом, і об'єднані органічні розчини висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску.

Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан: метанол (98:2) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла, 1.48г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.45 (9H, с), 1.65 (3H, м), 1.75 (3H, м). 1.95-2.10 (6H, м), 3.65 (2H, с), 4.00 (2H, с), 6.90 (1H, шс), 7.20 (2H, д), 7.30(2H, м).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 49

9-Бензил-7-(2-метил-екзо-1H-бензімідазол-1-іл)-3-окса-7-азабіцикло[3.3.1]нонан



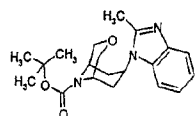
Суміш вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 42 (2.87г, 8.9ммоль) в триетилортоацетаті (20мл) нагрівали при кип'ятінні протягом 8 годин. Охолоджену реакційну суміш випарювали при зниженому тиску. Маслоподібний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент етилацетат: пентан (20: 80) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла жовтого кольору, 1.47г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.78 (2H, м), 1.90 (3H, с), 2.05 (2H, м), 2.75 (2H, с), 3.80 (2H, д), 3.90 (2H, с), 3.95 (2H, д), 4.60 (1H, м), 6.60 (2H, м), 6.80 (1H, д), 6.90 (1H, м), 7.23 (1H, м), 7.30 (2H, м), 7.38 (2H, м).

НРМС: m/z 348.1 (M⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 50

Трет-Бутил 7-(2-метил-ендо1H-бензімідазол-1-іл)-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат



Розчин вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 43 (1.88г, 5.6ммоль) в триетилортоацетаті (20мл) нагрівали при кип'ятінні протягом 7 годин. Охолоджену суміш концентрували при зниженому тиску і залишок повторно розчиняли в толуолі (250мл). Додавали 4-толуолсульфокислоту (300мг, 1.57ммоль) і реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 2 годин, потім охолоджували. Розчинник випарювали при зниженому тиску, залишок суспендували в етилацетаті і промивали 10% водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки, 1.64г.

Одержано: С, 67.00; Н, 7.67; N, 11.64%.

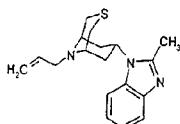
Розраховано для C₂₀H₂₇N₃O₃: С, 67.20; Н, 7.67; N 11.64%.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.30 (9H, с), 2.30 (2H, м), 2.55 (3H, с), 2.60 (2H, м), 3.62-3.80 (4H, м), 4.12 (1H, м), 4.25 (1H, д), 4.40 (1H, д), 7.20 (2H, м), 7.65 (2H, м).

НРМС: m/z 358.2 (M⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 51

9-Аліл-7-(2-метил-екзо-1H-бензімідазол-1-іл)-3-тіа-9-азабіцикло[3.3.1]нонна



Розчин вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 44 (3.68г, 12.21ммоль) нагрівали при кип'ятінні в триетилортоацетаті (20мл) протягом 16 годин. Надлишок триетилортоацетату випарювали при зниженому тиску. Одержане масло очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан: метанол (99.5:1). Продукт суспендували в толуолі (80мл), додавали паратолуолсульфокислоту (каталізатор), і суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотнім холодильником протягом 3 годин, потім охолоджували і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і промивали водним насиченим розчином бікарбонату натрію, водою та насиченим розчином солі. Органічний шар висушували (MgSO_4), фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини жовтувато-коричневого кольору, 1.25г.

Одержано: C, 67.81; H, 7.44; N, 12.86%.

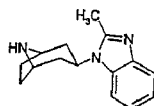
Розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{S} \cdot 0.35\text{H}_2\text{O}$: C, 67.61; H, 7.47; N, 13.14%.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 1.50 (2H, м), 2.25 (2H, д), 2.63 (3H, с), 2.80-2.90 (2H, м), 3.30-3.60 (6H, м), 5.10-5.40 (2H, м), 5.85 (1H, м), 6.75 (1H, м), 7.20 (2H, м), 7.60 (1H, м), 7.71 (1H, м).

HRMS: m/z 314 ($\text{M}+\text{H}^+$)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 52

екзо 1-(8-Азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-1Н-бензімідазол



Суміш вказаної в заголовку сполуки препаративного прикладу 45 (1.3г, 4.15ммоль) в хлороводневій кислоті (6N, 30мл) нагрівали до 120°C протягом 20 годин. Охолоджену реакційну суміш робили основною за допомогою розчину гідроксиду натрію (15%) і екстрагували розчин дихлорметаном (x4). Об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO_4), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи дихлорметан:метанол:0.88 аміак (95:5:0.5) як елюент, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини, 620 мг.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 1.64-1.98 (6H, м), 2.49 (2H, м), 2.59 (3H, с), 3.66 (2H, м), 4.50 (1H, м), 7.12 (2H, м), 7.51 (1H, м), 7.63 (1H, м).

HRMS: m/z 242 (M^+)

АЛЬТЕРНАТИВНИЙ СПОСІБ

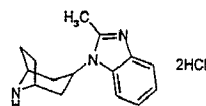
Амонійформіат (2.82г, 44.8ммоль) додавали до вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 46 (2.84г, 8.6ммоль) та гідроксид паладію (2.0 г) в етанолі (60мл). Суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 1 7/2 годин, і реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури, після чого фільтрували через Arbocel®. Розчинник випарювали під зниженим тиском, і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнтного елюювання сумішшю дихлорметан : метанол : 0.88 аміак (98:2:0.25 до 95:5:0.5) з одержанням вказаної в заголовку сполуки, 1.74г.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 1.74-1.87 (4H, м), 1.90-2.02 (2H, м), 2.53 (2H, м), 2.63 (3H, с), 3.76 (2H, шм), 4.56 (1H, м), 7.13-7.25 (2H, м), 7.52-7.57 (1H, м), 7.64-7.71 (1H, м).

HRMS: m/z 242.1 (M^+)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 53

ендо 1-(8-Азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-1Н-бензімідазолу дигідрохлорид

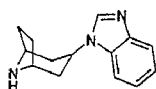


Розчин вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 40 (2.0г, 9.2ммоль) та триетилортоацетату (50мл) нагрівали при кип'ятінні при 150°C протягом 1 години. Охолоджену суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і промивали насиченим водним розчином карбонату натрію і потім водою. Органічний розчин висушували (MgSO_4), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в 50мл 2.25М метанольного розчину хлороводневої кислоти і нагрівали при кип'ятінні протягом 24 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої сполуки білуватого кольору, 1.05г.

^1H ЯМР (400МГц, D_2O): δ [м.ч.] 2.20-2.42 (6H, м), 2.71-2.84 (2H, м), 2.80 (3H, с), 4.21-4.27 (2H, м), 4.94-5.06 (1H, м), 7.50-7.55 (2H, м), 7.68-7.74 (1H, м), 7.75 (1H, м).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 54

ендо-1-(8-Азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1Н-бензімідазол



Розчин вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 40 (1.10г, 5.06ммоль) в 30мл триетилортоформату нагрівали при кип'ятінні протягом 3 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок нагрівали при кип'ятінні протягом 1 години в 30мл суміші діоксан:концентрована хлороводнева кислота (2:1). Розчинники видаляли при зниженому тиску. Залишок робили основним за допомогою

насиченого розчину карбонату натрію і екстрагували дихлорметаном (х3). Об'єднані органічні розчини висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан:метанол:0.88 аміак (98:2:0.25) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді гуми, 540 мг.

НРМС: m/z 228 (MH⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 55

1-(3-Азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)-2-метил-1Н-бензімідазол

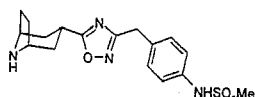
Суміш вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 47 (200мг, 0.70ммоль), форміату амонію(1.4г, 22.2ммоль) та 10% паладію-на-вугіллі (90мг) в метанолі (10мл) нагрівали при кип'ятінні протягом 2 годин. Охолоджену реакційну суміш фільтрували через Celite®, промиваючи додатково кількістю метанолу. Фільтрат випарювали при зниженому тиску з одержанням масла жовтого кольору. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент дихлорметан:метанол:0.88 аміак (95:5:1), з одержанням вказаної в заголовку сполуки, 56мг.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 2.12 (2H, м), 2.63 (4H, м), 3.02 (1H, м), 3.18 (2H, д), 3.50 (1H, с), 7.22 (2H, м), 7.42 (1H, м), 7.66 (1H, м).

НРМС: m/z 214.5 (MH⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 56

N-(4-([5-екзо-(8-Азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-метил)феніл)метансульфонамід



Розчин вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 48 (1.48г, 3.20ммоль) в 4М хлороводневій кислоті в діоксані (15мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарювали при зниженому тиску і маслоподібний залишок розподіляли між дихлорметаном та розчином карбонату натрію. Фази відокремлювали і водний шар екстрагували дихлорметаном (2х). Об'єднані органічні розчини висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску.

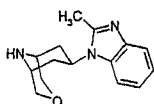
Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнтного елюювання сумішшю дихлорметан: метанол: 0.88 аміак (98:2:0 до 89:10:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору, 375 мг.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.70 (4H, м), 1.90 (6H, м), 3.00 (3H, с), 3.30 (1H, м), 3.58 (1H, шс), 3.62 (1H, м), 4.00 (2H, с), 7.15 (2H, д), 7.30 (2H, м).

НРМС: m/z 363.1 (MH⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 57

7-(екзо-2-Метил-1Н-бензімідазол-1-іл)-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан



Формат амонію (1г, 15.8ммоль) додавали до вказаної в заголовку сполуки препаративного прикладу 49 (1.12г, 3.2ммоль) та гідроксиду паладію (0.1г) в етанолі (50мл), і суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 2 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і фільтрували через Arbocel®. Розчинник випарювали при зниженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, з використанням градієнтного елюювання сумішшю дихлорметан:метанол:0.88 аміак (97:3:0 до 89:5:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки, 651 мг.

Одержано: С, 67.86; Н, 7.79; N, 15.47%.

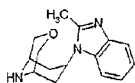
Розраховано для C₁₅N₁₉N₂O 0.5 H₂O: С, 67.64; Н, 7.57; N 15.78%.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 2.10 (2H, м), 2.65 (3H, с), 2.80 (2H, м), 3.18 (2H, с), 3.90-4.00 (4H, м), 5.07 (1H, м), 7.18 (2H, м), 7.60 (1H, д), 7.70 (1H, д).

НРМС: m/z 258.2 (MH⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 58

7-ендо-(2-Метил-1Н-бензімідазол-1-іл)-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан



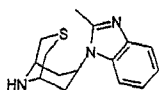
Розчин вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 50 (1.64г, 4.59ммоль) та 4М хлороводневої кислоти в діоксані (15мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 годин. Розчинник випарювали при зниженому тиску і доводили основність залишку до pH 8 за допомогою насиченого водного розчину карбонату натрію. Водний шар екстрагували дихлорметаном (2х). Об'єднані органічні розчини промивали насиченим розчином солі, висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини темного кольору, 1.08г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 2.20 (2H, м), 2.60 (2H, м), 2.65 (3H, с), 3.25 (2H, м), 3.72 (4H, м), 4.70 (1H, м), 7.20 (2H, м), 7.70 (1H, м), 7.75 (1H, м).

НРМС: m/z 258.1 (MH⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 59

7-(екзо-2-Метил-1Н-бензімідазол-1-іл)-3-тіа-9-азабіцикло[3.3.1]нонан



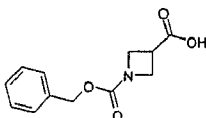
Тріс(дибензилідинацетон)дипаладій (176мг, 0.192ммоль) та 1,4-біс(дифенілфосфіно)бутан (82мг, 0.192ммоль) перемішували протягом 30 хвилин в тетрагідрофурані. Додавали розчин вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 51 (1.2г, 3.80ммоль) та 2-меркаптобензойної кислоти (0.70г, 4.6ммоль) в тетрагідрофурані (10мл) і розчин перемішували протягом 16 годин, потім випарювали при зниженому тиску. Тверду речовину червоного кольору очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент дихлорметан: метанол (97:3). Продукт розчиняли в дихлорметані і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, водою та насиченим розчином солі. Органічний шар висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини жовтувато-коричневого кольору, 0.66г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 2.05 (2H, м), 2.52 (2H, д), 2.63 (3H, с), 2.83 (2H, м), 3.30 (2H, д), 3.60 (2H, с), 6.70 (1H, м), 7.1-7.23 (2H, м), 7.60 (1H, м), 7.70 (1H, м).

HRMS: m/z 274.3 (MH⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 60

1-[(Бензилокси)карбоніл]-3-азетидинкарбонова кислота



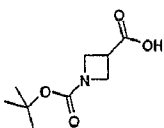
Розчин 3-азетидинкарбонової кислоти (0.50г, 4.9ммоль), триметилсилілхлориду (1.25мл, 9.8ммоль) та N-етилдіізопропіламіну (2.20мл, 12.6ммоль) нагрівали при кип'ятінні в дихлорметані (20мл) протягом 20 хвилин. Реакційну суміш охолоджували в крижаній бані і додавали бензилхлорформат (0.92мл, 6.4ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин перед гасінням насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Шари відокремлювали і водну фазу підкислювали до pH 2 за допомогою 2N хлороводневої кислоти та екстрагували етилацетатом (3x). Об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла коричневого кольору, 1.01г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 3.44 (1H, м), 4.21 (4H, д), 5.09 (2H, с), 7.28-7.41 (5H, м).

HRMS: m/z 253.1 (MNH₄⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 61

1-(трет-Бутоксикарбоніл)-3-азетидинкарбонова кислота



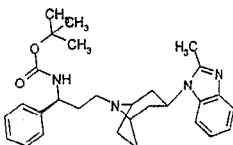
Ди-трет-бутилдикарбонат (3.02г, 13.8ммоль) додавали до суспензії 3-азетидинкарбонової кислоти (1г, 10ммоль) та карбонату калію (1.8г, 13ммоль) у воді (18мл) та діоксані (18мл) при 0°C з перемішуванням і залишали нагріватися до кімнатної температури. Суміш перемішували протягом 15 годин і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок підкислювали до pH 4 додаванням 1М розчину лимонної кислоти і екстрагували дихлорметаном (x3). Об'єднані органічні екстракти промивали водою, потім насиченим розчином солі, висушували (MgSO₄), фільтрували і розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору, 2.1г.

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.44 (9H, с), 3.38 (1 H, м), 4.14 (4H, м).

HRMS: m/z 200 (MH⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 62

трет-Бутил (1S) 3-[екзо 3-(2-метил-1Н-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропілкарбат



Триацетоксиборогідрид натрію (395мг, 1.86ммоль) та льодяну оцтову кислоту (75мг, 1.25ммоль) додавали до розчину вказаних в заголовку сполук препаративних прикладів 52 (300мг, 1.24ммоль) та 7 (341мг, 1.37ммоль) в дихлорметані (10мл), і реакцію проводили при перемішуванні при кімнатній температурі

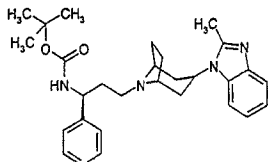
протягом 18 годин. Суміш робили основною за допомогою 10% водного розчину карбонату натрію та екстрагували дихлорметаном (2х). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої піни, 444мг.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.37 (9H, с), 1.72 (4H, м), 1.88 (1H, м), 1.98-2.15 (3H, м), 2.50 (2H, т), 2.62 (5H, м), 3.39 (1H, м), 3.45 (1H, м), 4.55 (1H, м), 4.87 (1H, с), 6.50 (1H, М), 7.20 (2H, м), 7.25 (1H, м), 7.36 (4H, м), 7.58 (1H, м), 7.66 (1H, д).

HRMS: m/z 475 (MH⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 63

трет-Бутил (1S) 3-[ендо 3-(2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропілкарбамат

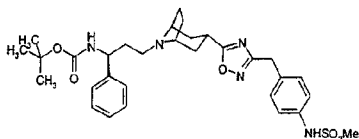


Розчин вказаних в заголовку сполук з препаративних прикладів 7 (480мг, 1.93ммоль) та 53 (600мг, 1.91ммоль) і триацетоксиборогідрид натрію (600мг, 2.83ммоль) перемішували разом в 30мл суміші льодяну оцтова кислота : дихлорметан (1:9) протягом 30 хвилин при кімнатній температурі Розчинники видаляли при зниженому тиску і залишок робили основним за допомогою 6N NaOH, потім екстрагували дихлорметаном (х3). Об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни, 900мг.

HRMS: m/z 475.1 (MH⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 64

трет-Бутил (1S)-3-[3-екзо-(3-{4-[(метилсульфоніл)аміно]бензил}-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропілкарбамат



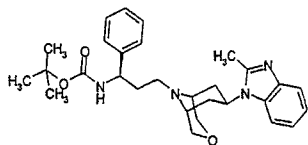
Вказану в заголовку сполуку одержували з вказаних в заголовку сполук з препаративних прикладів 7 та 56 згідно з процесом, подібним до того, який описаний в препаративному прикладі 62.

Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнтного елюювання сумішшю дихлорметан: метанол (99:1 до 98:2) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої піни, 392мг.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.38 (9H, с), 1.55 (5H, шс), 1.70-2.10 (12H, м), 2.35 (3H, м), 3.00 (3H, с), 3.19 (1H, м), 3.25 (1H, м), 3.37 (1H, м), 4.00 (2H, с), 7.10-7.30 (9H, м).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 65

трет-Бутил (1S)-3-[7-екзо-2-метил-1H-бензімідазол-1-іл]-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл]-1-фенілпропілкарбамат



Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді твердої речовини білого кольору (90%), з вказаних в заголовку сполук препаративних прикладів 7 та 57, згідно з методикою препаративного прикладу 64.

Одержано: С, 69.10; Н, 7.91; N, 10.47%.

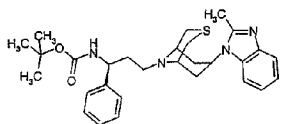
Розраховано для C₂₉H₃₈N₄O₃*0.8H₂O: С, 68.97; Н, 7.90; N 10.37%.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.40 (9H, с), 1.78 (2H, м), 1.90-2.08 (2H, м), 2.62 (3H, с), 2.65-2.95 (6H, м), 3.92 (2H, м), 4.05 (2H, м), 4.90 (1H, с), 5.65 (1H, м), 6.15 (1H, д), 7.18 (2H, м), 7.25-7.38 (5H, м), 7.42 (1H, д), 7.70 (1H, д).

HRMS: m/z491.2(MH⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 66

трет-Бутил (1S)-3-[7-екзо-2-метил-1H-бензімідазол-1-іл]-3-тіа-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл]-1-Фенілпропілкарбамат



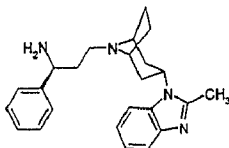
Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді твердої речовини білого кольору (77%), з вказаних в заголовку сполук препаративних прикладів 7 та 59, згідно з методикою препаративного прикладу 64.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.4 (9H, с), 1.80-2.0 (4H, м), 2.36 (2H, т), 2.64 (3H, с), 2.70-2.90 (4H, м), 3.35 (2H, с), 3.45 (2H, т), 4.90 (1H, шс), 6.0 (1H, шс), 6.75 (1H, м), 7.20 (2H, м), 7.25-7.40 (5H, м), 7.55 (1H, д), 7.70 (1H, д).

НРМС: m/z 507.1 (МН⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 67

(1S)-3-[екзо 3-(2-Метил-1Н-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіламін



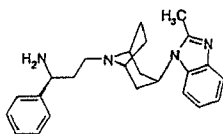
Розчин вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 62 (1.00г, 2.1ммоль) та трифтороцтову кислоту (8мл) в дихлорметані (20мл) перемішували протягом 60 годин при кімнатній температурі. Розчинник концентрували при зниженому тиску і залишок гасили водним насиченим розчином карбонату натрію. Цю водну суміш екстрагували дихлорметаном (3х) та об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки, 600мг.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.60-1.84 (6H, м), 1.92 (2H, м), 2.01-2.14 (2H, шм), 2.51 (3H, м), 2.54-2.66 (4H, м), 3.44 (2H, м), 4.17 (1H, м), 4.52 (1H, м), 7.18 (2H, м), 7.22-7.28 (1H, м), 7.31-7.41 (4H, м), 7.47-7.53 (1H, м), 7.64-7.69 (1H, м).

НРМС: m/z 375.6 (МН⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 68

(1S)-3-[ендо 3-(2-Метил-1Н-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіламін

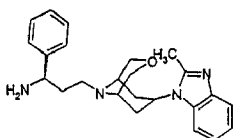


Розчин вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 63 (900мг, 1.90ммоль) перемішували протягом 1 години при 40°C в 30мл суміші дихлорметан : трифтороцтова кислота (4:1). Розчинники видаляли при зниженому тиску, залишок робили основним за допомогою насиченого розчину карбонату натрію і екстрагували дихлорметаном (х3). Об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни, 330мг.

НРМС: m/z 375.2 (МН⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 69

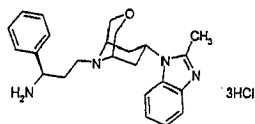
(1S)-3-[7-ендо-(2-Метил-1Н-бензімідазол-1-іл)-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл]-1-феніл-1-пропанамін



Суміш вказаних в заголовку сполук з препаративних прикладів 58 (500мг, 1.94ммоль) та 7 (533мг, 2.13ммоль), триацетоксиборогідрид натрію (618мг, 2.91ммоль) та льодяну оцтову кислоту (115мл) в дихлорметані (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином карбонату натрію, і фази розділяли. Водний шар екстрагували дихлорметаном (2х) і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Одержану піну коричневого кольору перемішували в 4М розчині хлороводневої кислоти в діоксані (20мл) протягом 1 години. Надлишок розчинника випарювали при зниженому тиску і залишок робили основним за допомогою насиченого водного розчину карбонату натрію. Водний шар екстрагували дихлорметаном (3Х). Об'єднані органічні розчини промивали насиченим розчином солі, висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору, 729мг.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.90 (2H, м), 2.30 (2H, м), 2.60 (2H, м), 2.64 (3H, с), 2.80 (2H, м), 3.00 (2H, м), 3.40 (2H, д), 3.70 (2H, м), 3.90 (2H, м), 4.07 (1H, т), 4.80 (1H, м), 7.20 (2H, м), 7.25 (1H, м), 7.35 (4H, м), 7.68 (1H, м), 7.78 (1H, м).

НРМС: m/z 391.1 (МН⁺)
 ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 70
 (1S)-3-[7-екзо-(2-Метил-1Н-бензімідазол-1-іл)-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл]-1-феніл-1-пропанаміну
 тригідрохлорид



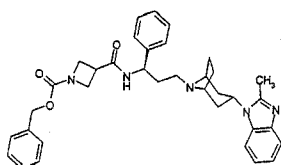
Розчин вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 65 (1.10г, 2.24ммоль) в 4М розчині хлороводневої кислоти в діоксані (10мл) перемішували протягом 1 години. Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору, 1.30г.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] 2.45-2.70 (3H, м), 2.92 (3H, с), 3.40 (4H, м), 3.72 (1H, м), 3.83 (1H, м), 3.95-4.10 (2H, м), 4.30 (1H, д), 4.45 (2H, м), 5.82 (1H, м), 7.35-7.55 (5H, м), 7.60 (2H, д), 7.80 (1H, д), 8.80 (2H, шс), 9.10 (1H, д), 12.28 (1H, шс).

НРМС: m/z 391.2 (МН⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 71

Бензил 3-[[[(1S)-3-[3-екзо-(2-метил-1Н-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл]аміно)карбоніл]-1-азетидинкарбоксилат



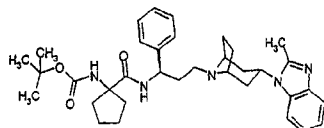
Розчин вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 67 (222мг, 0.59ммоль) в дихлорметані (5мл) додавали до вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 60 (136мг, 0.58ммоль), гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етил-карбодііміду (136мг, 0.71ммоль), N-етилдіізопропіламіну (108мкл, 0.62ммоль) та 1-гідроксибензотриазолгідрату (88мг, 0.65ммоль) в дихлорметані (5мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Розчинник випарювали при зниженому тиску і залишок переносили в етилацетат, промивали водою, насиченим розчином солі, висушували (MgSO₄) фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Твердий залишок блідо-коричневого кольору очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан:метанол:0.88 аміак (95:5:0.5) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору, 279мг.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.62-1.72 (2H, шм), 1.76 (2H, м), 1.94-2.18 (4H, м), 2.44-2.58 (3H, м), 2.58-2.68 (4H, м), 3.21-3.32 (1H, м), 3.44 (2H, м), 4.08M7 (2H, шм), 4.55 (1H, м), 5.08 (2H, с), 5.24 (1H, м), 7.08-7.24 (3H, м), 7.28-7.41 (9H, м), 7.46-7.54 (1H, м), 7.63-7.72 (1H, м).

НРМС: m/z 592.6 (МН⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 72

трет-Бутил 1-[[[(1S8)-3-екзо-[3-(2-метил-1Н-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл]аміно)карбоніл]1циклопентилкарбамат



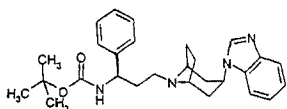
Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді твердої речовини білого кольору (85%) з вказаної в заголовку сполуки препаративного прикладу 67 та 1-{(трет-бутоксикарбоніл)аміно]циклопентанкарбонової кислоти (J. Med. Chem. 14; 1971; 904) (61мг, 0.27ммоль), згідно з методикою, описаною для препаративного прикладу 71.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.42 (9H, с), 1.54-1.86 (10H, м), 1.90-2.20 (5H, м), 2.20-2.37 (2H, шм), 2.37-2.64 (7H, м), 3.41 (2H, шс), 4.52 (1H, м), 4.77 (1H, шм), 5.16 (1H, м), 7.14-7.22 (2H, м), 7.30-7.38 (4H, м), 7.42-7.58 (2H, шм), 7.63-7.71 (1H, м).

НРМС: m/z 586.1 (МН⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 73

трет-Бутил (1S)-3-ендо-[3-(1Н-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропілкарбамат



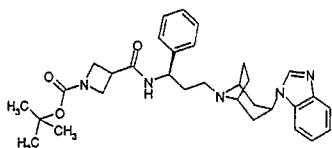
Суміш вказаних в заголовку сполук з препаративних прикладів 7 (592мг, 2.37ммоль) та 54 (540мг,

2.37ммоль) та триацетоксиборогідриду натрію (750мг, 3.54ммоль) перемішували разом в 25мл суміші льодяна оцтова кислота:дихлорметан (1:9) протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Розчинники видаляли при зниженому тиску, залишок суспендували в насиченому розчині карбонату натрію та екстрагували дихлорметаном (х3). Об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан:метанол:0.88 аміак (98:2:0.25) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни, 750мг.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.35-1.48 (9H, м), 1.60-1.71 (2H, м), 1.87-2.16 (6H, м), 2.29-2.37 (2H, м), 2.69-2.81 (2H, м), 3.32-3.39 (1H, м), 3.42-3.47 (1H, м), 3.68-3.76 (1H, м), 4.69-4.82 (1H, м), 4.82-4.95 (1H, м), 6.63-6.73 (1H, м), 7.23-7.39 (7H, м), 7.39-7.53 (1H, м), 7.77-7.82 (1H, м), 8.05(1H, с)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 74

трет-Бутил [({(1S)-3-еноо-[3-(1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)аміно)карбоніл]-1-азетидинкарбоксилат



Розчин вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 73 (750мг, 1.63ммоль) перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі в суміші дихлорметан:трифтороцтова кислота (4:1), (20мл). Розчинники видаляли при зниженому тиску, залишок робили основним, використовуючи насичений розчин гідрокарбонату натрію, та екстрагували дихлорметаном (х3). Об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан:метанол:0.88 аміак (98:2:0.25) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни, 480мг.

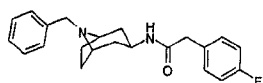
Суміш цього проміжного аміну (480мг, 1.33ммоль), вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 61 (250мг, 1.33ммоль) та гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (280мг, 1.46ммоль) перемішували разом протягом 1 години при кімнатній температурі в дихлорметані (10мл). Розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок розчиняли в етилацетаті і промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію та водою. Органічний розчин висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан:метанол:0.88 аміак (98:2:0.25) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни, 730мг.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.42 (9H, с), 1.60-1.69 (2H, м), 1.96-2.10 (6H, м), 2.29-2.35 (2H, м), 2.55-2.74 (2H, м), 3.13-3.26 (1H, м), 3.34-3.40 (2H, м), 4.02-4.18 (4H, м), 4.66-4.76 (1H, м), 5.19-5.26 (1H, м), 7.00-7.13 (1H, шс), 7.23-7.32 (5H, м), 7.32-7.45 (3H, м), 7.77-7.82 (1H, м), 8.06(1 H, с).

HRMS: m/z 544.4 (M⁺)

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 75

N-(8-Бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-екзо-(4-фторфеніл)пропанамід



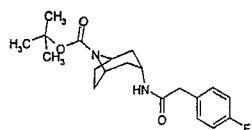
Вказану в заголовку сполуку з препаративного прикладу 26 (2.0г, 9.2ммоль) додавали до 4-фторфенілоцтової кислоти (1.42г, 9.2ммоль), N-етилдіізопропіламіну (1.6мл, 9.2ммоль), гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (1.77г, 9.2ммоль) та 1-гідроксибензотриазолгідрату (1.41г, 9.2ммоль) в дихлорметані (20мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин і потім додавали насичений водний розчин карбонату натрію (30мл). Шари відокремлювали і водну фазу екстрагували дихлорметаном (2х). Об'єднані органічні екстракти промивали водою, висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнтного елюювання сумішшю дихлорметан:метанол:0.88 аміак (98:2:0 до 95.5:4:0.5) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору, 1.04г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.40 (2H, м), 1.70 (2H, д), 1.75 (2H, м), 2.02 (2H, м), 3.18 (2H, с), 3.50 (4H, с), 4.10 (1H, м), 7.00 (2H, м), 7.15-7.32 (7H, м).

HRMS: m/z 353.1 (M⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 76

трет-Бутил 3-ендо{[2-(4-фторфеніл)ацетил]аміно}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



Вказану в заголовку сполуку одержували (86%) у вигляді твердої речовини білого кольору з вказаної в заголовку сполуки препаративного прикладу 27 та 4-фторфенілоцтової кислоти за методикою, подібною до

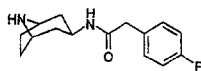
тієї, яка описана в препаративному прикладі 75.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.10-1.30 (2H, м), 1.38-1.60 (1H, м), 1.83 (2H, м), 2.0-2.30 (2H, шм), 3.56 (2H, с), 4.0-4.20 (3H, м), 5.70 (1H, м), 7.10 (1H, м), 7.20-7.30 (3H, м).

НРМС: m/z 385.3 (MNa⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 77

N-(8-Азабіцкло[3.2.1]окт-3-ил)-3-екзо-(4-фторфеніл)пропанамід



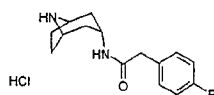
Суміш вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 75 (2.69г, 7.63ммоль) та 10% паладію-на-вугіллі (0.5 г) в етилацетаті (30мл) гідрували при тиску 5 псі при 50°C протягом 48 годин. Реакційну суміш фільтрували через Arbocel® і фільтрат видаляли при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору, 1.96г.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.30 (2H, м), 1.65-1.80 (4H, м), 1.80-2.20 (5H, м), 3.55 (2H, с), 4.15 (1H, м), 5.20 (1H, д), 7.00 (2H, м), 7.20 (2H, м).

НРМС: m/z 263.1 (MH⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 78

N-(8-Азабіцкло[3.2.1]окт-3-ил)-3-ендо-(4-фторфеніл)пропанамід гідрохлорид



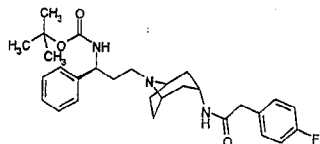
Розчин вказаної в заголовку сполуки з препаративного прикладу 76 (2.04г, 5.62ммоль) перемішували в 4М розчині хлороводневої кислоти в діоксан (20мл). Надлишок розчинника випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору, 1.55г.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] 1.85 (4H, м), 2.1 (4H, м), 3.45 (2H, с), 3.7 (1H, м), 3.85 (2H, шс), 7.1 (2H, м), 7.25 (2H, м), 8.15 (1H, д), 8.85 (1H, шс), 9.1 (1H, шс).

НРМС: m/z 262.9 (MH⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 79

трет-Бутил (1S)-3-(3-ендо-([2-(4-фторфеніл)ацетил]аміно)-8-азабіцкло[3.2.1]окт-8-ил)-1-фенілпропілкарбамат



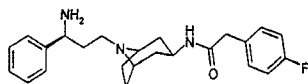
Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді твердої речовини білого кольору (68%) з вказаних в заголовку сполук препаративних прикладів 7 та 78 за методикою, подібною до тієї, яка описана в препаративному прикладі 64.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.0-2.0 (18H, м), 2.10-2.30 (4H, м), 3.02 (1H, с), 3.15 (1H, с), 3.50 (1H, с), 4.15 (1H, κ), 4.77 (1H, шс), 5.53 (1H, д), 7.04 (2H, м), 7.2-7.4 (7H, м),

НРМС: m/z 496.9 (MH⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 80

N-[8-[(1S)-3-екзо-Аміно-3-Фенілпропіл]-8-азабіцкло[3.2.1]окт-3-ил]-3-(4-фторфеніл)пропанамід гідрохлорид



Суміш вказаних в заголовку сполук з препаративних прикладів 77 (1.96г, 7.47ммоль) та 7 (2.9г, 9.58ммоль), триацетоксиборогідрид натрію (2.37г, 11.2ммоль) та льодяну оцтову кислоту (0.5мл) в дихлорметані (30мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Доводили основність реакційної суміші до pH 8, використовуючи насичений розчин бікарбонату натрію. Фази відокремлювали і водний шар екстрагували дихлорметаном (2х). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням градієнтного елюювання сумішшю дихлорметан:метанол (98:2 до 95:5) з одержанням 2.49г твердої речовини білого кольору.

Цю проміжну сполуку перемішували в 4М розчині хлороводневої кислоти в діоксані (20мл) при кімнатній температурі. Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору, 2.26г.

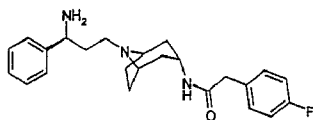
¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] 1.90 (4H, м), 1.98-2.20 (4H, м), 2.40 (2H, м), 2.78 (1H, м), 3.08 (1H, м), 3.80-4.02 (3H, м), 4.40 (1H, м), 7.10 (2H, м), 7.25 (2H, м), 7.42 (2H, м), 7.58 (2H, м), 8.25 (1H, м), 8.80 (2H, шс),

10.75 (1H, шс).

НРМС: m/z 396.1 (МН⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 81

N-(8-[(3S)-3-ендо-Аміно-3-Фенілпропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-(4-Фторфеніл)пропанаміду гідрохлорид

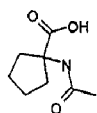


Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді твердої речовини кремового кольору (кількісно) з вказаної в заголовку сполуки препаративного прикладу 80, згідно з методикою препаративного прикладу 79.

НРМС: m/z (МН⁺) 396.1 (МН⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 82

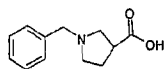
1-(Ацетиламіно)циклопентанкарбонова кислота



Вказану в заголовку сполуку одержували за способом, описаним в Bull. Soc. Chim.Fr. 1965,2942.

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 83

1-Бензил-3-піролідинкарбонова кислота



Вказану в заголовку сполуку одержували за способом, описаним в J.Org.Chem 1968; 33; 3637.

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 84

8-Бензил-N-(4-фтор-2-нітрофеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-екзо-амін

Суміш вказаної в заголовку сполуки препаративного прикладу 26 (7.0г, 32.4ммоль), 2,5-дифторнітробензолу (5.41г, 34.0ммоль) та карбонату калію (13.4г, 0.97ммоль) в диметилформаміді (100мл) нагрівали до 100°C протягом 12 годин. Охолоджену суміш концентрували при зниженому тиску, розчиняли в дихлорметані (300мл) і промивали водою, а потім насиченим розчином солі. Органічний шар висушували (MgSO₄) і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент дихлорметан:метанол (98:2:0) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини оранжевого кольору, 7.6г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.74 (4H, м); 1.95 (2H, м); 2.15 (2H, м); 3.34 (2H, с); 3.60 (2H, с); 3.8 (1H, м); 6.82 (1H, м); 7.18-7.42 (6H, м); 7.86 (2H, м).

НРМС: m/z 356.4 (МН⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 85

1-(8-Бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-4-Фтор-1.2-екзо-бензолдіамін

Вказану в заголовку сполуку препаративного прикладу 84 (7.6г, 21.41ммоль) і 5% паладій-на-вугіллі (0.8г) в етанолі (50мл) та тетрагідрофурані (150мл) перемішували під тиском водню 1атм протягом 24 годин при кімнатній температурі Реакційну суміш фільтрували через Arbocel, і розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла темно-червоного кольору, 6.0г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.38-1.76 (5H, м); 1.85 (2H, м); 2.06 (2H, м); 3.26 (2H, с); 3.36-3.70 (5H, м); 6.40 (2H, м); 6.60 (1H, м); 7.18-7.40 (5H, м).

НРМС: m/z 326.6 (МН⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 86

1-(8-Бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-екзо-5-Фтор-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку препаративного прикладу 85 (3.0г, 9.22ммоль) кип'ятили зі зворотнім холодильником в триетилортоформаті (20мл) протягом 16 годин. Надлишок триетилортоформату випарювали при зниженому тиску. Маслоподібний залишок переносили в толуол (80мл), кип'ятили з каталітичною кількістю пара-толуолсульфокислоти протягом 3 годин і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент дихлорметан:метанол (98:2) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої сполуки світло-рожевого кольору, 1.91г.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.8 (2H, к); 1.98 (2H, м); 2.20-2.36 (4H, м); 3.40 (2H, с); 3.63 (2H, с); 4.56 (1H, м); 7.03 (1H, м); 7.20-7.50 (6H, м); 8.03 (1H, с).

НРМС: m/z 336.3 (МН⁺).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 87

1-(8-Азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-екзо-5-фтор-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку препаративного прикладу 86 (1.91г, 5.71ммоль) в етанолі (80мл) обробляли амонійформіатом (2.75г, 43.6ммоль) та 20% гідроксидом паладію-на-вугіллі (500мг) і суміш нагрівали до кипіння в атмосфері азоту протягом 5 годин. Охолоджену суміш фільтрували через Arbocel і концентрували при зниженому тиску. Суміш розчиняли в дихлорметані (100мл) і промивали насиченим розчином бікарбонату

натрію, потім насиченим розчином солі, висушували (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла червоного кольору, 1.23г.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 1.77-2.30 (9H, м); 3.72 (2H, е); 4.52 (1H, м); 7.02 (1H, м); 7.34 (1H, м); 7.44 (1H, дд); 7.98 (1H, с).

HRMS: m/z 246.0 (MH^+).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 88

трет-Бутил (1S)-3-[3-екзо-(5-фтор-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропілкарбамат

Вказану в заголовку сполуку препаративного прикладу 88 (1.23г, 5.03ммоль) перемішували в дихлорметані (10мл). Додавали вказану в заголовку сполуку препаративного прикладу 7 (1.25г, 5.025ммоль), триацетоксиборогідрид натрію (1.60г, 7.55ммоль) та льодяну оцтову кислоту (0.30мл), і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш робили основною за допомогою насиченого розчину бікарбонату натрію. Водний шар екстрагували дихлорметаном (2х) і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, висушували (MgSO_4), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент дихлорметан:метанол (98:2) з одержанням 1.505 г твердої речовини світло-рожевого кольору.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 1.20-1.47 (10H, м); 1.62-1.88 (3H, м); 1.90-2.18 (5H, м); 2.20-2.46 (4H, м); 3.38 (1H, с); 3.60 (1H, с); 4.52 (1H, м); 4.90 (1H, м); 7.0 (2H, м); 7.20-7.50 (5H, м); 7.55 (1H, д); 8.0 (1H, с).

HRMS: m/z 479.0 (MH^+).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 89

трет-Бутил 3-[[[(1S)-3-[3-екзо-(5-фтор-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл]аміно]карбоніл]-1-азетидинкарбоксилат

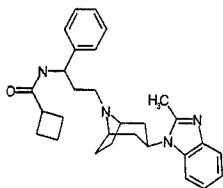
Вказану в заголовку сполуку препаративного прикладу 88 (1.505г, 3.15ммоль) та 4М хлороводневу кислоту в діоксані (10мл) перемішували протягом 1 години. Надлишок розчинника випарювали при зниженому тиску з одержанням твердої речовини кремового кольору, яку додавали до вказаної в заголовку сполуки препаративного прикладу 61 (0.695г, 3.46ммоль), діізопропілетиламіну (2.2мл, 12.6ммоль), гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0.663г, 3.46ммоль) та 1-гідроксибензотриазол-гідрату (0.467г, 3.46ммоль) в дихлорметані (20мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, концентрували і розчиняли в етилацетаті, потім промивали 10% розчином карбонату натрію. Органічний шар висушували (MgSO_4), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент дихлорметан:метанол (99:4) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді порошку білого кольору, 1.182г.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 1.4 (10H, м); 1.8 (2H, м); 1.92-2.30 (9H, м); 2.48 (1H, м); 3.42 (2H, м); 3.96-4.20 (4H, м); 4.55 (1H, м); 5.20 (1H, к); 7.02 (1H, м); 7.10-7.40 (6H, м); 7.54 (1H, м); 8.0 (1H, с).

HRMS: m/z 489.2 (MH^+).

Приклад 1

N-{3-[3-екзо-(2-Метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл}циклобутанкарбоксамід дигідрохлорид



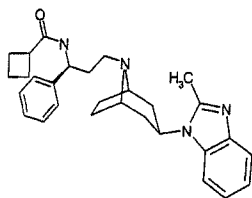
Вказані в заголовку сполуки препаративного прикладу 52 (0.20г, 0.829ммоль) та препаративного прикладу 3 (0.174г, 0.753ммоль) перемішували разом з триацетоксиборогідридом натрію (0.240г, 1.13ммоль) та оцтовою кислотою (0.05мл, 0.833ммоль) в дихлорметані (10мл) у атмосфері азоту протягом 24 годин при кімнатній температурі. Додавали 10% розчин карбонату натрію і продукт екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO_4) і розчинник випарювали при зниженому тиску. Продукт очищали хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент дихлорметан:метанол (98:2), потім розчиняли в діетиловому етері, насиченому HCl . Випарюванням до сухого залишку одержували вказану в заголовку сполуку, 127мг.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 1.66-1.80 (4H, м), 1.85-2.23 (10H, м), 2.25-2.40 (2H, м), 2.50-2.58 (2H, м), 2.65 (3H, с), 3.08 (1H, м), 3.44 (2H, м), 4.58 (1H, м), 5.20 (1H, м), 6.85 (1H, д), 7.22 (2H, м), 7.28-7.40 (5H, м), 7.52 (1H, м), 7.68 (1H, м).

HRMS: m/z 457.6 (MH^+)

ПРИКЛАД 2

N-((1S)-3-[3-екзо-(2-Метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл}циклобутанкарбоксамід



Хлорангідрид циклобутанкарбонової кислоти (224мг, 1.89ммоль) додавали до вказаної в заголовку сполуки препаративного прикладу 67 (646мг, 1.72ммоль) та триетиламіну (505мкл, 3.62ммоль) в дихлорметані (10мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, після чого додавали ще триетиламіну (500мкл, 3.62ммоль) та хлорангідриду циклобутанкарбонової кислоти (104мг, 0.876ммоль). До суміші додавали воду, продукт екстрагували дихлорметаном (2х), об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, висушували ($MgSO_4$), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт елювання сумішшю дихлорметан:метанол:0.88 аміак (98:2:0.5 до 95:4:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді порошку білого кольору, 196мг.

Одержано: С, 73.91; Н, 8.08; N, 11.82%

Розраховано для $C_{29}H_{36}N_4O \cdot 1H_2O$: С, 73.39; Н, 8.07; N, 11.80%

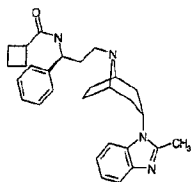
1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ [м.ч.] 1.60-1.80 (4H, м), 1.90-2.20 (9H, м), 2.25-2.40 (3H, м), 2.50-2.58 (2H, м), 2.55-2.65 (4H, м), 3.08 (1H, м), 3.40 (2H, м), 4.58 (1H, м), 5.20 (1H, м), 6.80 (1H, д), 7.18-7.40 (6H, м), 7.50 (1H, м), 7.65 (1H, м)

НРМС: m/z 457.2 (MH^+)

$[\alpha]_D -40.0^\circ$ ($D=0.10$, CH_2Cl_2)

ПРИКЛАД 3

N-((1S)-3-[3-ендо-(2-Метил-1Н-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцкло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл}циклобутанкарбоксамід



Вказану в заголовку сполуку препаративного прикладу 68 (565г, 1.51ммоль), хлорангідрид циклобутанкарбонової кислоти (207мкл, 1.81ммоль) та триетиламін (464мкл, 3.32ммоль) перемішували в дихлорметані (15мл) протягом 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном (2х). Об'єднані органічні екстракти висушували ($MgSO_4$), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан:метанол:0.88 аміак (98:1.5:0.5) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору, 260мг.

Одержано: С, 74.13; Н, 7.97; N, 11.97%

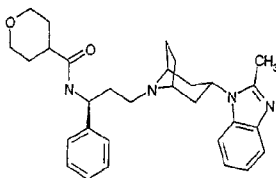
Розраховано для $C_{29}H_{36}N_4O \cdot 0.7H_2O$: С, 74.23; Н, 8.03; N 11.94%

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ [м.ч.] 1.70 (2H, м); 1.82-2.00 (3H, м); 2.10-2.20 (4H, м); 2.22-2.35 (4H, м); 2.47 (5H, м); 2.60 (3H, с); 3.00 (1H, м); 3.40 (2H, шс); 4.75 (1H, м); 5.15 (1H, м); 6.30 (1H, д); 7.18 (2H, м); 7.20-7.30 (6H, м); 7.62 (1H, м)

НРМС: m/z 457.4 (MH^+).

ПРИКЛАД 4

N-((1S)-3-[3-екзо-(2-Метил-1Н-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцкло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл}тетрагідро-2Н-піран-4-акрбоксамід



Вказану в заголовку сполуку препаративного прикладу 67 (86мг, 0.23ммоль) в дихлорметані (2.5мл) додавали до тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (30мг, 0.23ммоль), гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (53мг, 0.28ммоль), N-діізопропілетиламіну (44мкл, 0.25ммоль) та 1-гідроксибензотриазолгідрату (34мг, 0.25ммоль) в дихлорметані (2.5мл). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарювали при зниженому тиску і залишок переносили в етилацетат, промивали водою, насиченим розчином солі, висушували ($MgSO_4$) фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишкову тверду речовину блідо-коричневого кольору очищали колонковою хроматографією на силікагелі, з використанням градієнтного елювання сумішшю дихлорметан:метанол:0.88 аміак (98:2:0.25 до 95:5:0.5) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді

твердої речовини білого кольору, 48мг.

Одержано: С, 70.59; Н, 7.83; N, 10.94%

Розраховано для $C_{30}H_{38}N_4O_2 \cdot 1.3H_2O$: С, 70.64; Н, 8.02; N, 10.98%

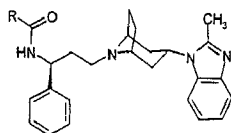
1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ [м.ч.] 1.65 (2H, шм), 1.71-1.92 (6H, м), 1.96-2.22 (4H, м), 2.37 (1H, м), 2.46-2.68 (7H, м), 3.39-3.50 (4H, м), 3.98 (2H, м), 4.54 (1H, м), 5.20 (1H, м), 6.79 (1H, м), 7.13-7.21 (2H, м), 7.23-7.30 (1H, м), 7.30-7.40 (4H, м), 7.42-7.54 (1H, м), 7.62-7.72 (1H, м).

НРМС: m/z 487.3 (MH^+)

Точка плавлення [°C]: 95-96

ПРИКЛАДИ 5-16

Сполуки наступних прикладів, зведених в таблицю, які мають загальну структуру:



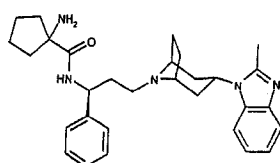
одержували, використовуючи спосіб, подібний до способу Приклада 4, з вказаної в заголовку сполуки препаративного прикладу 67 та відповідних кислот.

Номер прикладу	R	Вихід (%)	Характеристичні дані
5 1-Ацетил-N-((1S)-3-[3-ексо-(2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)-3-ацетидинкарбоксамід		41	Одержано С, 68.66; Н, 7.40; N, 13.00% $C_{30}H_{38}N_4O_2 \cdot 1.5H_2O$ розраховано для С, 68.42; Н, 7.66; N, 13.30% 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ [м.ч.] 1.61-1.84 (4H, м), 1.84 (3H, с), 1.93-2.20 (4H, шм), 2.44-2.71 (7H, м), 3.24 (1H, м), 3.42 (2H, шс), 4.04-4.15 (3H, м), 4.42 (1H, к), 4.56 (1H, м), 5.24 (1H, шм), 7.11-7.21 (6H, м), 7.44-7.56 (1H, м), 7.63-7.73 (1H, м) НРМС: m/z 500.7 (MH^+)
6 1-Гідрокси-N-((1S)-3-[3-ексо-(2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)-циклопентанкарбокс-амід		29	Одержано С, 71.31; Н, 7.58; N, 10.87% $C_{30}H_{38}N_4O_2 \cdot 0.7H_2O \cdot 0.1CH_2Cl_2$ розраховано для С, 71.20; Н, 7.86; N, 11.03% 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ [м.ч.] 1.47-1.92 (10H, м), 1.96-2.14 (5H, м), 2.14-2.28 (2H, м), 2.50 (2H, м), 2.53-2.67 (5H, м), 3.41 (2H, шс), 4.52 (1H, м), 5.20 (1H, м), 7.12-7.23 (2H, м), 7.23-7.30 (1H, м), 7.30-7.41 (4H, м), 7.51-7.60 (1H, м), 7.62-7.70 (1H, м), 7.82 (1H, д) НРМС: m/z 487.2 (MH^+) Точка плавлення [°C]: 90-91
7 2-Метил-N-((1S)-3-[3-ексо-(2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)-циклопропанкарбоксамід		84	Одержано С, 74.17; Н, 8.04; N, 11.83% $C_{29}H_{38}N_4O_2 \cdot 0.75H_2O$ розраховано для С, 74.09; Н, 8.04; N, 11.92% 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ [м.ч.] 0.98-1.26 (6H, м), 1.32-1.41 (1H, м), 1.62-1.80 (4H, м), 1.93-2.18 (4H, м), 2.43-2.72 (7H, м), 3.38-3.52 (2H, м), 4.54 (1H, м), 5.20 (1H, к), 7.05 (1H, шд), 7.11-7.22 (2H, м), 7.24-7.30 (1H, м), 7.32-7.40 (4H, м), 7.47-7.54 (1H, м), 8.62-7.71 (1H, м) НРМС: m/z 457.6 (MH^+) Точка плавлення [°C]: 105-106

8	2-Циклопропіл-N-((1S)-3-[3-ексо-(2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)-ацетамід		83	Одержано С, 73.28; Н, 7.99; N, 11.77% C ₂₈ H ₃₅ N ₅ O ₂ ·1H ₂ O розраховано для С, 73.39; Н, 8.07; N, 11.88% ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ [м.ч.] 0.21 (2H, м), 0.61 (2H, м), 0.97-1.08 (1H, м), 1.61-1.80 (4H, м), 1.96-2.14 (4H, шм), 2.21 (2H, м), 2.44-2.68 (7H, м), 3.42 (2H, шс), 4.54 (1H, м), 5.24 (1H, м), 6.88 (1H, д), 7.16-7.22 (2H, м), 7.24-7.30 (1H, м), 7.32-7.41 (4H, м), 7.47-7.56 (1H, м), 7.62-7.70 (1H, м) НРМС: m/z 456.9 (MH ⁺) Точка плавлення [°C]: 85-86
9	N-((1S)-3-[3-ексо-(2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)-тетрагідро-3-фуранкарбоксамід		56	Одержано С, 70.92; Н, 7.73; N, 11.41% C ₂₈ H ₃₅ N ₅ O ₃ ·1H ₂ O розраховано для С, 70.99; Н, 7.81; N, 11.42% ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ [м.ч.] 1.68 (2H, шм), 1.73 (2H, д), 1.94-2.26 (6H, м), 2.48-2.56 (3H, м), 2.56-2.68 (4H, м), 2.92 (1H, шм), 3.43 (2H, шс), 3.76-3.84 (1H, м), 3.86-4.01 (3H, м), 4.56 (1H, м), 5.21 (1H, м), 7.03-7.12 (1H, шм), 7.13-7.23 (2H, м), 7.23-7.40 (5H, м), 7.45-7.54 (1H, м), 7.64-7.72 (1H, м) НРМС: m/z 473.6 (MH ⁺) Точка плавлення [°C]: 93-94
10	3,3,3-Трифтор-N-((1S)-3-[3-ексо-(2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл) пропанамід		72	Одержано С, 66.18; Н, 6.51; N, 11.33% C ₂₇ H ₃₁ F ₃ N ₅ O ₂ ·0.3H ₂ O розраховано для С, 66.19; Н, 6.50; N, 11.43% ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ [м.ч.] 1.67 (2H, д), 1.76 (2H, д), 2.01 (1H, м), 2.06-2.18 (3H, м), 2.47-2.68 (7H, м), 3.10 (2H, к), 3.44 (2H, шм), 4.54 (1H, м), 5.22-5.31 (1H, м), 7.14-7.22 (2H, м), 7.22-7.34 (3H, м), 7.34-7.40 (2H, м), 7.43-7.54 (2H, м), 7.64-7.72 (1H, м) НРМС: m/z 485.3 (MH ⁺)
11	N-((1S)-3-[3-ексо-(2-Метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл) тетрагідро-2-фуранкарбоксамід		93	Одержано С, 71.06; Н, 7.66; N, 11.08% C ₂₈ H ₃₅ N ₅ O ₃ ·1H ₂ O розраховано для С, 70.99; Н, 7.81; N, 11.42% ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ [м.ч.] 1.58-1.76 (4H, шм), 1.79-1.94 (2H, м), 1.98-2.16 (5H, шм), 2.20-2.35 (1H, м), 2.40-2.67 (7H, шм), 3.32-3.47 (2H, шм), 3.81-4.00 (2H, м), 4.26-4.44 (1H, м), 4.52 (1H, м), 5.13-5.33 (1H, м), 7.12-7.23 (2H, м), 7.26-7.42 (5H, м), 7.47-7.58 (1H, м), 7.57-7.71 (1H, м) НРМС: m/z 473.0 (MH ⁺)
12	1-(Ацетиламіно)-N-((1S)-3-[3-ексо-(2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл) циклопентан-карбоксамід		40	Одержано С, 66.86; Н, 7.34; N, 12.21% C ₃₂ H ₄₁ N ₅ O ₃ ·0.7CH ₂ Cl ₂ розраховано для С, 66.89; Н, 7.28; N, 11.93% ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ [м.ч.] 1.46-1.82 (5H, шм), 1.88-2.19 (11H, м), 2.19-2.42 (3H, шм), 2.42-2.76 (8H, шм), 3.44 (2H, шс), 4.52 (1H, м), 5.09 (1H, м), 5.72 (1H, шс), 7.16-7.23 (2H, м), 7.28-7.40 (4H, м), 7.59 (1H, шс), 7.63-7.70 (1H, м), 7.92 (1H, шд) НРМС: m/z 528.6 (MH ⁺)
13	N-((1S)-3-[3-ексо-(2-Метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)ацетамід (продукт Прикладу 5)	CH ₃ →		Одержано С, 74.09; Н, 7.84; N, 13.10% C ₂₈ H ₃₅ N ₅ O ₂ ·0.3H ₂ O розраховано для С, 74.01; Н, 7.79; N, 13.28% ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ [м.ч.] 1.64-1.80 (4H, м), 1.92-2.18 (7H, м), 2.43-2.57 (3H, м), 2.60-2.68 (4H, м), 3.37-3.52 (3H, м), 4.54 (1H, м), 5.23 (1H, м), 7.12-7.21 (3H, м), 7.30-7.42 (4H, м), 7.50 (1H, м), 7.68 (1H, м) НРМС: m/z 417.5 (MH ⁺)
14	1-Метокси-N-((1S)-3-[3-ексо-(2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-феніл пропіл) циклопентан карбоксамід		66	Одержано С, 71.95; Н, 8.11; N, 10.77% C ₃₁ H ₄₀ N ₅ O ₃ ·0.9H ₂ O розраховано для С, 72.03; Н, 8.15; N, 10.84% ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ [м.ч.] 1.61-1.80 (8H, м), 1.81-1.94 (2H, м), 1.94-2.20 (7H, м), 2.43-2.67 (7H, м), 3.23 (3H, с), 3.43 (2H, шс), 4.54 та 4.85 (1H, 2 х м), 5.19 (1H, м), 7.13-7.22 (2H, м), 7.26-7.28 (1H, м), 7.29-7.40 (4H, м), 7.56-7.64 (1H, м), 7.68 (1H, м) НРМС: m/z 501.9 (MH ⁺)
15	1-Метил-N-((1S)-3-[3-ексо-(2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)-2-оксо-4-пірролідінкарбоксамід		35	Одержано С, 67.53; Н, 7.66; N, 12.99% C ₃₀ H ₃₇ N ₅ O ₃ ·2H ₂ O розраховано для С, 67.27; Н, 7.71; N, 13.07% ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ [м.ч.] 1.64-1.72 (2H, м), 1.78 (2H, д), 1.95-2.18 (4H, м), 2.45-2.78 (9H, м), 2.83 (3H, с), 3.07 (1H, м), 3.40-3.54 (3H, м), 3.62-3.76 (1H, м), 4.56 (1H, м), 5.22 (1H, к), 7.12-7.24 (3H, м), 7.31 (3H, м), 7.34-7.41 (2H, м), 7.48 (1H, м), 7.68 (1H, м) НРМС: m/z 500.5 (MH ⁺)

ПРИКЛАД 16

1-Аміно-N-((1S)-3-ексо-[3-(2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)циклопентанкарбоксамід



Вказану в заголовку сполуку препаративного прикладу 72 (135мг, 0.23ммоль) і трифтороцтову кислоту (2мл) в дихлорметані (5мл) перемішували протягом 16 годин. Розчинник випарювали при зниженому тиску і залишок гасили насиченим водним розчином карбонату натрію. Цей водний розчин екстрагували дихлорметаном (3х) і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок у вигляді твердої речовини блідо-коричневого кольору очищали колонковою хроматографією на силікагелі, з використанням градієнтного елюювання сумішшю дихлорметан:метанол:0.88 аміак (98:2:0.25 до 95:5:0.5) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору, 96мг.

Одержано: С, 71.87; Н, 8.26; N, 14.03%

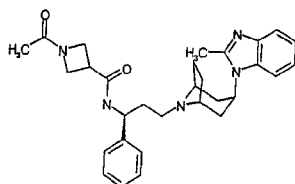
Розраховано для C₃₀H₃₉N₅O*0.9H₂O: С, 71.80; Н, 8.19; N, 13.95%

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.27-1.89 (11H, м), 1.89-2.18 (5H, м), 2.18-2.35 (2H, м), 2.41-2.53 (2H, м), 2.55-2.66 (5H, м), 3.40 (2H, шс), 4.52 і 4.77 (1H, 2хм), 5.06-5.18 (1H, м), 7.12-7.22 (2H, м), 7.22-7.33 (1H, м), 7.33-7.39 (4H, м), 7.52-7.59 (1H, м), 7.63-7.71 (1H, м), 8.24 та 8.43(1H, 2хм)

НРМС: m/z 486.9 (MH⁺).

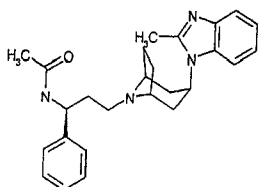
ПРИКЛАДИ 17 та 18

1-Ацетил-N-((1S)-3-[3-ендо-(2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)-3-азетидинкарбоксамід



та

N-((1S)-3-[3-ендоо-(2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)ацетамід



1-(3-Диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлорид (100мг, 0.52ммоль) додавали до розчину вказаної в заголовку сполуки препаративного прикладу 68 (150мг, 0.40ммоль) та 1-ацетил-3-азетидинкарбонової кислоти (69мг, 0.48ммоль) в дихлорметані (10мл). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин, після чого розчин випарювали до сухого залишку, повторно розчиняли в етилацетаті, промивали насиченим водним розчином карбонату натрію і потім водою. Органічний шар висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент дихлорметан:метанол:0.88 аміак (95:5:0.5) з одержанням вказаної в заголовку сполуки прикладу 17 у вигляді білої піни (75мг),

Одержано: С, 67.96; Н, 7.44; N, 13.09%.

Розраховано для C₃₀H₃₇N₅O₂*1.6H₂O: С, 68.18; Н, 7.67; N, 13.25%.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.68-1.80 (2H, м), 1.87 (3H, с), 1.92-2.31 (8H, м), 2.40-2.48 (2H, м), 2.63 (3H, с), 3.10 (1H, м), 3.36-3.47 (2H, м), 4.00-4.22 (3H, м), 4.37-4.46 (1H, м), 4.68-4.80 (1H, м), 5.20 (1H, м), 6.13 (1H, шд), 7.15-7.41 (8H, м), 7.67 (1H, м)

НРМС: m/z 500.4 (MH⁺)

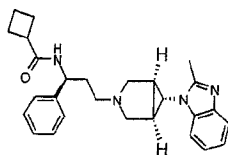
і вказану в заголовку сполуку прикладу 18, 20мг.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.71-1.84 (2H, м), 1.96-2.03 (7H, м), 2.05-2.33 (4H, м), 2.40-2.58 (2H, м), 2.63 (3H, м), 3.38-3.42 (2H, м), 4.72 (1H, м), 5.1.9 (1H, м), 6.34 (1H, д), 7.14-7.40 (8H, м), 7.64 (1H, м)

НРМС: m/z 417.2 (MH⁺).

ПРИКЛАД 19

N-((1S)-3-[6-(2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил]-1-фенілпропіл}циклобутанкарбоксамід



Вказані в заголовку сполуки препаративних прикладів 55 (0.056г, 0.262ммоль) та препаративного прикладу 8 (0.091г, 0.394ммоль) перемішували разом з триацетоксиборогідридом натрію (0.083г, 0.394ммоль) та

оцтовою кислотою (0.015мл, 0.262ммоль) в дихлорметані (10мл) у атмосфері азоту протягом 4 годин при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію і продукт екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим розчином солі, висушували (MgSO_4) і розчинник випарювали при зниженому тиску. Продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент етилацетат:метанол:0.88 аміак (97.5:2.5:0.25), потім розчиняли в суміші ацетонітрил/вода і висушували шляхом заморожування з одержанням вказаної в заголовку сполуки, 50мг.

Одержано: С, 73.35; Н, 7.65; N, 12.51%

Розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: С, 73.36; Н, 7.64; N, 12.67%

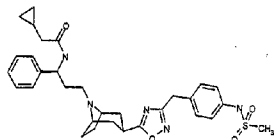
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 1.80-2.20 (8H, м), 2.20-2.36 (2H, м), 2.40-2.56 (4H, м), 2.63 (3H, с), 2.88-3.00 (1H, м), 3.37-3.42 (3H, м), 5.06 (1H, м), 6.20 (1H, м), 7.18-7.38 (7H, м), 7.40 (1H, м), 7.64 (1H, м).

НРМС: m/z 429.4 (MH^+)

$[\alpha]_D^{25} -39.4^\circ$ ($c=0.10$, CH_3OH)

ПРИКЛАД 20

2-циклопропіл-N-((1S)-3-[3-екзо-(3-{4-[(метилсульфоніл)аміно]бензил}-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-іл]-1-фенілпропіл)ацетамідутрифторацетат



Вказану в заголовку сполуку препаративного прикладу 64 (392мг, 6.58ммоль) та 4М хлороводневу кислоту в діоксані (10мл) перемішували протягом 1 години і реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розподіляли між дихлорметаном і водним розчином карбонату натрію і водний шар екстрагували дихлорметаном (2X). Об'єднані органічні розчини промивали насиченим розчином солі, висушували (MgSO_4), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Одержане безбарвне масло (150мг, 0.302ммоль), циклопропанову кислоту (36мг, 0.363ммоль) та гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (70мг, 0.363ммоль) в дихлорметані (5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш робили основною за допомогою 10% водного розчину карбонату натрію та екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою, висушували (MgSO_4), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, з використанням градієнтного елюювання сумішшю дихлорметан:метанол (98:2 до 96:4), потім очищенням препаративною високоефективною рідинною хроматографією із зворотною фазною з використанням градієнтного елюювання сумішшю 0.1% трифтороцтової кислоти у воді: ацетонітрил (90:10 до 10:90) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору, 44мг.

Одержано: С, 55.09; Н, 5.77; N, 9.43%

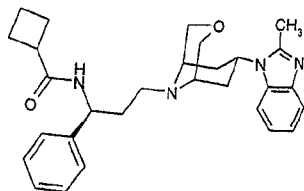
Розраховано для $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_4\text{S} \cdot 1.5 \text{N}_2\text{O} \cdot 1\text{CF}_3\text{CO}_2\text{N}$: С, 55.14; Н, 6.03; N 9.74%

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 0.18 (2H, м); 0.55 (2H, м); 1.05 (1H, м); 1.62 (2H, м); 1.70-2.10 (11H, шм); 2.18 (2H, д); 2.40 (2H, м); 3.00 (2H, с); 3.23 (2H, м); 3.40 (1H, шс); 4.00 (1H, с); 5.20 (1H, м); 7.10-7.30 (9H, м); 8.40 (1H, шс)

НРМС: m/z 578.3 (MH^+)

ПРИКЛАД 21

N-((1S)-3-[7-екзо-(2-Метил-1Н-бензімідазол-1-іл)-3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]нон-9-іл]-1-фенілпропіл]циклобутанкарбоксамід



Вказану в заголовку сполуку препаративного прикладу 70 (200мг, 0.4ммоль) в дихлорметані (2.5мл) додавали до хлорангідриду циклобутанкарбонової кислота (57мг, 0.48ммоль) та N-діізопропілетиламіну (313мкл, 1.8ммоль) в дихлорметані (2.5мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім промивали водою і насиченим розчином солі. Органічний шар висушували (MgSO_4), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан:метанол (98:2) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді порошку білого кольору, 43.2мг.

Одержано: С, 71.32; Н, 7.74; N, 11.31%

Розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$: С, 70.99; Н, 7.81; N 11.42%

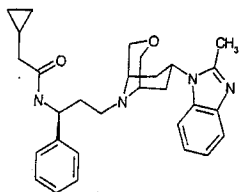
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 1.75 (2H, м); 1.90 (1H, м); 1.95-2.10 (3H, м); 2.15 (2H, м); 2.30 (2H, м); 2.62 (3H, с); 2.65-2.78 (2H, м); 2.82 (2H, м); 2.92 (2H, д); 3.02 (1H, м); 3.95 (3H, м); 4.02 (1H, т); 5.28 (1H, м); 5.62 (1H, м); 6.50 (1H, д); 7.18 (2H, м); 7.30-7.40 (6H, м); 7.70 (1H, д)

НРМС: m/z 473.2 (MH^+)

$[\alpha]_D^{25} -31.5^\circ$ ($c=0.54$, MeOH)

ПРИКЛАД 22

2-циклопропіл-N-((1S)-3-[7-екзо-(2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл]-1-Фенілпропіл)ацетамід



Вказану в заголовку сполуку препаративного прикладу 70 (200мг, 0.4ммоль) в дихлорметані (2.5мл) додавали до циклопропанової кислоти (48мг, 0.48ммоль), N-діізопропілетиламіну (312мкл, 1.8ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмід гідрохлориду (77мг, 0.40ммоль) та 1-гідроксибензотриазолгідрату (61мг, 0.40ммоль) в дихлорметані (2.5мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім промивали 10% водним розчином карбонату натрію. Органічний шар висушували (MgSO_4), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, з використанням градієнтного елюювання сумішшю дихлорметан:метанол (98:2 до 97:3) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді порошку білого кольору, 109мг.

Одержано: C, 71.52; H, 7.81; N, 11.41%

Розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$: C, 71.52; H, 7.78; N 11.50%

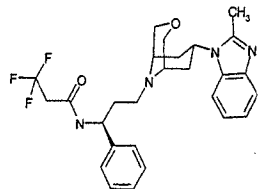
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 0.20 (2H, м); 0.6 (2H, м); 1.00 (1H, м); 1.75 (2H, дд); 1.95-2.10 (2H, м); 2.18 (2H, д); 2.62 (3H, с); 2.65-2.90 (5H, м); 2.95 (1H, с); 3.92 (2H, м); 3.95 (1H, с); 4.00 (1H, т); 5.30 (1H, м); 5.62 (1H, м); 6.62 (1H, д); 7.15 (2H, м); 7.30-7.40 (6H, м); 7.65 (1H, д)

HRMS: m/z 473.3 (MH^+)

$[\alpha]_D^{25}$ -29 ($c=1$, MeOH)

ПРИКЛАД 23

3.3.3-Трифтор-N-((1S)-3-[7-екзо-(2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл]-1-Фенілпропіл)пропанамід



Вказану в заголовку сполуку препаративного прикладу 70 (200мг, 0.4ммоль) в дихлорметані (2.5мл) додавали до 3,3,3-трифторпропіонової кислоти (62мг, 0.48ммоль), N-діізопропілетиламіну (312мкл, 1.8ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмід гідрохлориду (77мг, 0.40ммоль) та 1-гідроксибензотриазолгідрату (61мг, 0.40ммоль) в дихлорметані (2.5мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, потім промивали 10% водним розчином карбонату натрію. Органічний шар висушували (MgSO_4), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, з використанням градієнтного елюювання сумішшю дихлорметан:метанол (98:2 до 97:3) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді порошку білого кольору, 146мг.

Одержано: C, 63.14; H, 6.33; N, 10.89%

Розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{F}_3\text{O}_2 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$: C, 63.19; H, 6.36; N 10.92%.

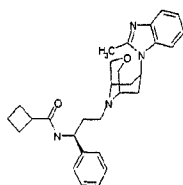
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 1.75 (2H, м); 2.08 (2H, м); 2.62 (3H, с); 2.64-2.80 (2H, м); 2.82 (2H, м); 2.92 (2H, с); 3.10 (2H, м); 3.95 (3H, м); 4.05 (1H, м); 5.35 (1H, м); 5.62 (1H, м); 7.10-7.20 (3H, м); 7.30 (3H, м); 7.35 (3H, м); 7.70 (1H, д)

HRMS: m/z 501.1 (MH^+)

$[\alpha]_D^{25}$ -30 ($c=1$, MeOH)

ПРИКЛАД 24

N-((1S)-3-[7-ендо-(2-Метил-1H-бензімідазол-1-іл)-3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]нон-9-іл]-1-фенілпропіл)циклобутанкарбоксамід



Вказану в заголовку сполуку препаративного прикладу 69 (200мг, 0.51ммоль) в дихлорметані (2.5мл) додавали до хлорангідриду циклобутанкарбонової кислота (57мкл, 0.61ммоль), N-діізопропілетиламіну (133мкл, 0.76ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмід гідрохлориду (99мг, 0.51ммоль) та 1-гідроксибензотриазолгідрату (79мг, 0.51ммоль) в дихлорметані (2.5мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім робили основною за допомогою 10% водного розчину

карбонату натрію і фази розділяли. Водний шар екстрагували дихлорметаном (2х). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, висушували (MgSO_4), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, з використанням градієнтного елюювання сумішшю дихлорметан:метанол (98:2 до 96:4) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору, 133мг.

Одержано: С, 71.67; Н, 7.79; N, 11.46%

Розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$: С, 71.78; Н, 7.77; N 11.55%

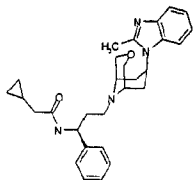
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 1.85 (1H, м); 1.95 (3H, м); 2.10 (2H, м); 2.28 (4H, м); 2.58 (2H, т); 2.64 (3H, с); 2.75 (2H, м); 3.00 (3H, м); 3.45 (2H, д); 3.90 (2H, т); 4.85 (1H, м); 5.20 (1H, д); 5.82 (1H, д); 7.20 (2H, м); 7.30 (3H, м); 7.38 (2H, м); 7.70 (1H, м); 7.79 (1H, м)

НРМС: m/z 473.7 (MH^+)

$[\alpha]_D^{25}$ -44 (с=2, MeOH)

ПРИКЛАД 25

2-циклопропіл-N-((1S)-3-[7-ендо-(2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл]-1-Фенілпропіл)ацетамід



Вказану в заголовку сполуку препаративного прикладу 69 (200мг, 0.51ммоль) в дихлорметані (2.5мл) додавали до циклопропанової кислоти (58мкл, 0.61ммоль), N-діізопропілетиламіну (133мкл, 0.76ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлориду (99мг, 0.51ммоль) та 1-гідроксибензотриазолгідрату (79мг, 0.51ммоль) в дихлорметані (2.5мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім робили основною за допомогою насиченого водного розчину карбонату натрію. Фази відокремлювали і водний шар екстрагували дихлорметаном (2х). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, висушували (MgSO_4), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, з використанням градієнтного елюювання сумішшю дихлорметан:метанол (98.2 до 96:4), з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору, 209мг.

Одержано: С, 71.67; Н, 7.79; N, 11.46 %

Розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$: С, 70.99; Н, 7.81; N 11.42%

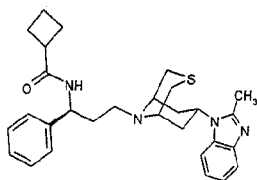
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 0.2 (2H, м); 0.6 (2H, м); 0.95 (1H, м); 2.02 (2H, м); 2.19 (2H, м); 2.32 (2H, м); 2.58 (2H, м); 2.65 (3H, с); 2.78 (2H, м); 2.95 (1H, д); 3.05 (1H, д); 3.42 (2H, д); 3.90 (2H, т); 4.90 (1H, м); 5.27 (1H, м); 6.22 (1H, д); 7.20 (2H, м); 7.30 (3H, м); 7.38 (2H, м); 7.68 (1H, м); 7.78 (1H, м).

НРМС: m/z 474.4 (MH^+).

$[\alpha]_D^{25}$ -40 (с=2, MeOH)

ПРИКЛАД 26

N-((1S)-3-[7-екзо-(2-Метил-1H-бензімідазол-1-іл)-3-тіа-9-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл]-1-фенілпропіл)циклобутанкарбоксамід



Вказану в заголовку сполуку препаративного прикладу 66 (0.936г, 1.85ммоль) та 4М хлороводневу кислоту в діоксані (10мл) перемішували протягом 1 годин. Надлишок розчинника випарювали при зниженому тиску з одержанням твердої речовини кремового кольору, яку додавали до циклобутанкарбонової кислоти (0.2мл, 2.03ммоль), N-діізопропілетиламіну (1.6мл, 9.2ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлориду (390мг, 2.03ммоль) та 1-гідроксибензотриазолгідрату (275мг, 2.03ммоль) в дихлорметані (5мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, концентрували при зниженому тиску і розчиняли в етилацетаті, потім промивали 10% водним розчином карбонату натрію. Органічний шар висушували (MgSO_4), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан:метанол (99:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді порошку білого кольору, 656мг.

Одержано: С, 69.84; Н, 7.45; N, 11.17%

Розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{OS} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$: С, 69.77; Н, 7.51; N 11.22%.

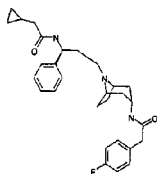
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 1.80-2.50 (12H, м); 2.63 (3H, с); 2.70-2.95 (4H, м); 3.05 (1H, м); 3.20-3.50 (4H, м); 5.25 (1H, д); 6.35 (1H, д); 6.70 (1H, м); 7.0-7.4 (7H, м); 7.45 (1H, м); 7.70 (1H, м).

НРМС: m/z 489.2 (MH^+).

$[\alpha]_D^{25}$ -31.5 (с=1, MeOH)

ПРИКЛАД 27

2-циклопропіл-N-[(1S)-3-(3-ендо-[2-(4-Фторфеніл)ацетил]аміно)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіліацетамід



Вказану в заголовку сполуку препаративного прикладу 81 (0.2г, 0.42ммоль) додавали до циклопропанової кислоти (51мг, 0.52ммоль), N-діізопропілетиламіну (0.26мл, 1.47ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмід гідрохлориду (82мг, 0.42ммоль) та 1-гідроксибензотриазолгідрату (66мг, 0.42ммоль) в дихлорметані (10мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім промивали в насиченому водному розчині карбонату натрію. Органічний шар висушували (MgSO_4), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, з використанням градієнтного елюювання сумішшю дихлорметан:метанол (98:2 до 97:3) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді порошку білого кольору, 40мг.

Одержано: С, 70.73; Н, 7.54; N, 8.47%

Розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_2 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$: С, 70.79; Н, 7.54; N, 8.54%.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 0.18 (2H, м); 0.55 (2H, м); 1.0 (1H, м); 1.20 (2H, м); 1.5 (2H, м); 1.6-2.0 (4H, м); 2.0-2.2 (4H, м); 2.2-2.4 (2H, м); 3.1 (1H, с); 3.25 (1H, с); 3.55 (2H, с); 4.1 (1 N, м); 5.1 (1 N, м); 5.7 (1 N, д); 7.0-7.1 (2H, м); 7.2-7.4 (7H, м); 7.8 (1H, д).

HRMS: m/z 478.4 (MH^+)

$[\alpha]_D^{25}$ -36.0($c=1.0$, MeOH)

ПРИКЛАД 28

N-[(1S)-3-(3-[[3-ендо-(4-Фторфеніл)пропаноїл]аміно]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-фенілпропіл]циклобутанкарбоксамід

Вказану в заголовку сполуку препаративного прикладу 81 (0.3г, 0.640ммоль) додавали до хлорангідриду циклобутанкарбонової кислоти (0.084мл, 0.735ммоль) та N-діізопропілетиламіну (0.38мл, 2.18ммоль) в дихлорметані (10мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і робили основною за допомогою насиченого водного розчину карбонату натрію. Фази відокремлювали і водний шар екстрагували дихлорметаном (2х). Об'єднані органічні розчини промивали насиченим розчином солі, висушували (MgSO_4), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, з використанням градієнтного елюювання сумішшю дихлорметан:метанол:0.88 аміак (98:2:0 до 95.5:4:0.5) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді порошку білого кольору, 80мг.

Одержано: С, 70.40; Н, 7.61; N, 8.12 %

Розраховано для: $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_2 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ С, 70.28; Н, 7.73; N, 8.48%

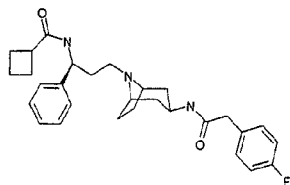
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 1.20 (2H, м); 1.55 (2H, м); 1.75-2.40 (14H, м); 3.0 (1H, к); 3.15 (1H, с); 3.25 (1H, с); 3.65 (2H, с); 4.10 (1H, м); 5.10 (1H, м); 5.7 (1 H, м); 7.10 (2H, м); 7.15-7.3 (7H, м); 8.9(1H, с).

HRMS: m/z 478.0 (MH^+)

$[\alpha]_D^{25}$ -46.4($c=1.0$, MeOH)

ПРИКЛАД 29

N-[(1S)-3-(3-[[3-екзо-(4-Фторфеніл)пропаноїл]аміно]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-фенілпропіл]циклобутанкарбоксамід



Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді порошку білого кольору (30%) із сполуки препаративного прикладу 80 (0.2г, 0.42ммоль) та циклобутанкарбонової кислоти, згідно з методикою, описаною в прикладі 28.

Одержано: С, 71.36; Н, 7.64; N, 8.54%

Розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$: С, 71.31; Н, 7.68; N, 8.60%

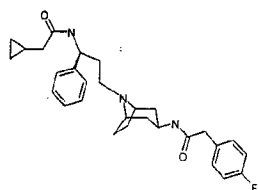
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 1.22-1.40 (2H, м); 1.65 (2H, м); 1.75-2.35 (14H, м); 2.90 (1H, м); 3.20 (1H, с); 3.25 (1H, с); 3.50 (2H, с); 4.10 (1H, м); 5.10 (2H, м); 7.05 (2H, м); 7.18-7.30 (7H, м); 7.50 (1H, д).

HRMS: m/z 478.5 (MH^+)

$[\alpha]_D^{25}$ -20($c=0.4$, MeOH)

ПРИКЛАД 30

2-циклопропіл-N-[(1S)-3-(3-екзо-[2-(4-фторфеніл)ацетил]аміно)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-фенілпропіл]ацетамід



Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді порошку білого кольору (20%) із сполуки препаративного прикладу 80 (0.2г, 0.42ммоль) та циклопропаноцтової кислоти (51мг, 0.52ммоль згідно з методикою прикладу 27.

Одержано: С, 71.06; Н, 7.67; N, 8.48%

Розраховано для $C_{29}H_{36}FN_3O_2 \cdot 0.7H_2O$: С, 71.05; N, 7.69; N 8.57%

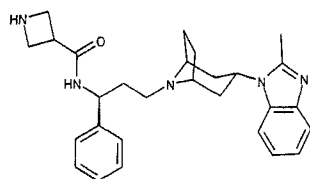
1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ [м.ч.] 0.15 (2H, м); 0.58 (2H, м); 0.95 (1H, м); 1.25-1.40 (2H, м); 1.70 (2H, м); 1.75-1.98 (7H, м); 2.10 (2H, м); 2.30 (2H, м); 3.20 (2H, д); 3.45 (2H, с); 4.10 (1H, м); 5.10 (2H, м); 7.00 (2H, м); 7.15-7.35 (7H, м).

HRMS: m/z 477.9 (MH⁺)

$[\alpha]_D^{25}$ -30 (с=0.4, MeOH)

ПРИКЛАД 31

N-((1S)-3-[3-екзо-(2-Метил-1Н-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл]-3-азетидинкарбоксамід



Вказану в заголовку сполуку одержували з вказаної в заголовку сполуки препаративного прикладу 71 у вигляді прозорого скла з 64% виходом, використовуючи методику, подібну до тієї, яка описана в препаративному прикладі 52 (альтернативний метод).

Одержано: С, 68.29; Н, 7.64; N, 14.01%

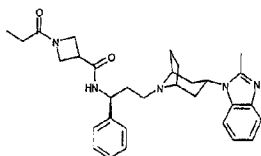
Розраховано для $C_{28}H_{35}N_5O_2 \cdot 2H_2O$: С, 68.13; Н, 7.96; N, 14.19%

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ [м.ч.] 1.56-1.91 (5H, м), 1.97-2.20 (4H, м), 2.44-2.71 (7H, м), 3.31-3.54 (3H, м), 3.68-3.80 (2H, м), 3.84-3.96 (2H, м), 4.44-4.61 (1H, м), 5.15-5.28 (1H, м), 7.12-7.41 (7H, м), 7.44-7.57 (1H, м), 7.61-7.74 (1H, м).

HRMS: m/z 458.7 (MH⁺)

ПРИКЛАД 32

N-((1S)-3-[3-екзо-(2-Метил-1Н-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл]-1-пропіоніл-3-азетидинкарбоксамід



Пропіонілхлорид (14мкл, 0.16ммоль) додавали до розчину вказаної в заголовку сполуки прикладу 31 (70мг, 0.15ммоль) та триетиламіну (24мкл, 0.17ммоль) в дихлорметані (6мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник випарювали при зниженому тиску і залишок переносили в етилацетат, промивали насиченим розчином солі, висушували ($MgSO_4$), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, з використанням градієнтного елювання сумішшю дихлорметан:метанол:0.88 аміак (98:2:0.25 до 90:5:0.5) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору, 29мг.

Одержано: С, 67.72; Н, 7.85; N, 12.48%

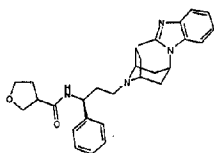
Розраховано для $C_{31}H_{39}N_5O_2 \cdot 2H_2O$: С, 67.73; Н, 7.88; N, 17.74%

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ [м.ч.] 1.08 (3H, т), 1.76 (2H, д), 1.94-2.18 (7H, шм), 2.44-2.67 (8H, шм), 3.26 (1H, м), 3.44 (2H, шс), 4.05-4.24 (3H, м), 4.41 (1H, м), 4.56 (1H, м), 5.24 (1H, м), 7.15-7.23 (2H, м), 7.28-7.43 (6H, м), 7.48 (1H, м), 7.63-7.71 (1H, д).

HRMS: m/z 514.6 (MH⁺).

ПРИКЛАД 33

N-((1S)-3-[3-енд -(2-Метил-1Н-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл]тетрагідро-3-фуранкарбоксамід



Вказану в заголовку сполуку препаративного прикладу 68 (110мг, 0.29ммоль), тетрагідро-3-фуранову кислоту (36мг, 0.31ммоль) та 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмідну гідрохлорид (62мг, 0.32ммоль) перемішували разом протягом 30 хвилин при кімнатній температурі в 5мл дихлорметану. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті і промивали насиченим водним розчином карбонату натрію, а потім водою. Органічну фазу висушували (MgSO_4), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали, використовуючи колонкову хроматографію на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан:метанол:0.88 аміак (98:2:0.25) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої піни, 69мг.

Одержано: С, 71.40; Н, 7.82; N, 11.62%

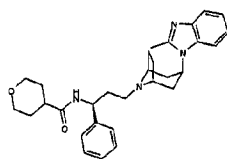
Розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.9 \text{H}_2\text{O}$: С, 71.25; Н, 7.79; N, 11.46%

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 1.68-1.81 (2H, м), 1.92-2.06 (4H, м), 2.06-2.32 (7H, м), 2.39-2.53 (2H, м), 2.58-2.65 (3H, м), 2.85-2.97 (1H, м), 3.35-3.45 (2H, м), 3.77-3.85 (1H, м), 3.85-3.98 (3H, м), 4.69-4.80 (1H, м), 5.13-5.23 (1H, м), 6.29-6.40 (1H, м), 7.15-7.23 (2H, м), 7.23-7.42 (5H, м), 7.65-7.73 (1H, м)

HRMS: m/z 473.0 (MH^+)

ПРИКЛАД 34

N-((1S)-3-[3-ендо-(2-Метил-1Н-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)тетрагідро-2Н-піран-4-карбоксамід



Вказану в заголовку сполуку одержували з вказаної в заголовку сполуки препаративного прикладу 68 та тетрагідро-2Н-піран-4-карбонової кислоти з 41% виходом, використовуючи методику, подібну до тієї, яка описана в прикладі 33.

Одержано: С, 71.93; Н, 7.96; N, 11.29%

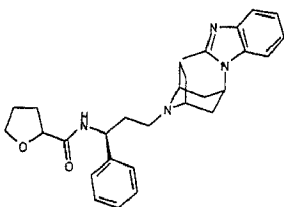
Розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$: С, 71.91; Н, 7.97; N, 11.18%

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 1.68-1.90 (6H, м), 1.94-2.03 (4H, м), 2.06-2.19 (2H, м), 2.19-2.52 (5H, м), 2.63 (3H, с), 3.32-3.45 (4H, м), 3.98-4.05 (2H, м), 4.68-4.81 (1H, м), 5.13-5.23 (1H, м), 5.92-5.97 (1H, д), 7.13-7.23 (2H, м), 7.26-7.40 (6H, м), 7.65-7.68 (1H, м).

HRMS: m/z 487.0 (MH^+)

ПРИКЛАД 35

N-((1S)-3-[3-ендо-(2-Метил-1Н-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)тетрагідро-2-фуранкарбоксамід



Вказану в заголовку сполуку одержували з 67% виходом з вказаної в заголовку сполуки препаративного прикладу 68 та тетрагідро-2-фуранової кислоти, використовуючи методику, подібну до тієї, яка описана в прикладі 33.

Одержано: С, 71.78; Н, 7.73; N, 11.63%

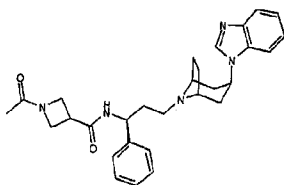
Розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$: С, 71.78; Н, 7.77; N, 11.55%

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 1.68-2.35 (12H, м), 2.39-2.55 (2H, м), 2.58-2.65 (3H, м), 3.32-3.45 (2H, м), 3.84-4.00 (4H, м), 4.32-4.39 та 4.39-4.45 (1H, м), 4.74-4.87 (1H, м), 5.13-5.23 (1H, м), 7.13-7.23 (2H, м), 7.23-7.32 (2H, м), 7.32-7.39 (5H, м), 7.65-7.71 (1H, м)

HRMS: m/z 473.0 (MH^+)

ПРИКЛАД 36

1-Ацетил-N-((1S)-3-[3-ендо-(1Н-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)-3-азетидинкарбоксамід



Вказану в заголовку сполуку препаративного прикладу 73 (730мг, 1.34ммоль) перемішували протягом 8 годин при кімнатній температурі в 10мл суміші дихлорметан:трифтороцтова кислота (4:1). Розчинники видаляли при зниженому тиску. Залишок робили основним за допомогою насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію та екстрагували дихлорметаном (x4). Об'єднані органічні шари висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням піни, 500мг.

Цей проміжний азетидин (100мг, 0.23ммоль) та триетиламін (34мкл, 0.25ммоль) розчиняли в дихлорметані (6мл) при 0°C та додавали ацетилхлорид (17мкл, 0.24ммоль). Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок робили основним за допомогою насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію та екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан:метанол:0.88 аміак (95:5:0.5), з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни, 62мг.

Одержано: C, 68.31; H, 7.46; N, 13.75%

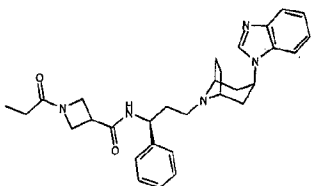
Розраховано для C₂₉H₃₅N₅O₂* 1H₂O*0.1 CH₂Cl₂: C 68.25; N, 7.32; N, 13.67%

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.60-1.68 (2Н, м), 1.84 (3Н, с), 1.94-2.10 (6Н, м), 2.27-2.39 (2Н, м), 2.55-2.74 (2Н, м), 3.16-3.29 (1Н, м), 3.32-3.42 (2Н, м), 4.03-4.24 (3Н, м), 4.35-4.45 (1Н, м), 4.65-4.76 (1Н, м), 5.16-5.27 (1Н, м), 6.87-6.94 та 7.00-7.13 (1Н, м), 7.23-7.32 (5Н, м), 7.32-7.44 (3Н, м), 7.76-7.82 (1Н, м), 8.03-8.06 (1Н, м)

HRMS: m/z 486.0 (MH⁺)

ПРИКЛАД 37

N-((1S)-3-[3-ендо-(1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)-1-пропіоніл-3-азетидинкарбоксамід



Вказану в заголовку сполуку одержували з вказаної в заголовку сполуки препаративного прикладу 73 та пропіонілхлориду, використовуючи методику, подібну до тієї, яка описана в прикладі 36, з 55% виходом.

Одержано: C, 70.19; H, 7.62; N, 13.60%

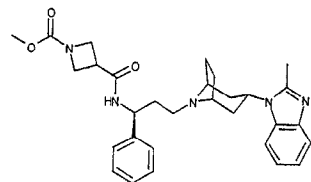
Розраховано для C₃₀H₃₇N₅O₂* 0.8H₂O: C, 70.09; H, 7.57; N, 13.62

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.06-1.13 (3Н, т), 1.60-1.68 (2Н, м), 1.92-2.13 (8Н, м), 2.29-2.39 (2Н, м), 2.53-2.74 (2Н, м), 3.18-3.32 (1Н, м), 3.32-3.42 (2Н, м), 4.05-4.23 (3Н, м), 4.35-4.45 (1Н, м), 4.66-4.76 (1Н, м), 5.16-5.27 (1Н, м), 6.84-6.94 та 7.06-7.13 (1Н, м), 7.23-7.32 (5Н, м), 7.32-7.44 (3Н, м), 7.76-7.82 (1Н, м), 8.03-8.06 (1Н, м)

HRMS: m/z 500.0 (MH⁺)

ПРИКЛАД 38

Метил 3-((((1S)-3-[3-екзо-(2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)аміно)карбоніл)-1-азетидинкарбоксилат



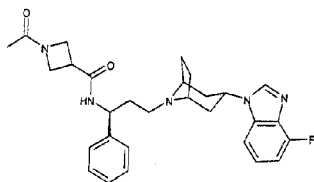
Метилхлорформіат (11мкл, 0.14ммоль) додавали до розчину вказаної в заголовку сполуки прикладу 31 (64мг, 0.14ммоль) та триетиламіну (21мкл, 0.15ммоль) в дихлорметані (5мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник випарювали при зниженому тиску і залишок переносили в етилацетат, промивали насиченим розчином солі, висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, з використанням градієнтного елюювання сумішшю дихлорметан:метанол:0.88 аміак (98:2:0.25 до 90:5:0.5) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору, 20мг.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ [м.ч.] 1.69 (2Н, шм), 1.78 (2Н, шд), 1.95-2.18 (4Н, м), 2.46-2.70 (8Н, м), 3.16 (1Н, м), 3.44 (2Н, шс), 3.64 (3Н, с), 4.06-4.14 (2Н, м), 4.14-4.24 (2Н, м), 4.57 (1Н, м), 5.13 (1Н, м), 7.12-7.23 (3Н, м), 7.28-7.32 (3Н, м), 7.33-7.42 (1Н, м), 7.53 (1Н, м), 7.68 (1Н, м)

HRMS: m/z 516.3 (MH⁺)

ПРИКЛАД 39

1-Ацетил-N-((1S)-3-[3-екзо-(4-Фтор-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)-3-азетидинкарбоксамід



Вказану в заголовку сполуку препаративного прикладу 89 (0.591г, 1.052.ммоль) та 4М хлороводневу кислоту в діоксані (10мл) перемішували протягом 1 години. Надлишок розчинника випарювали при зниженому тиску з одержанням твердої речовини кремового кольору, яку додавали до льодяної оцтової кислоти (0.072мл, 1.263ммоль), діізопропілетиламіну (0.75мл, 4.21ммоль), гідрохлориду 1-(3-диметилатіпропіл)-3-етилкарбодііміду (0.242г, 1.263ммоль) та 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.171г, 1.263ммоль) в дихлорметані (8мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, концентрували і розчиняли в етилацетаті, після чого промивали 10% розчином карбонату натрію. Органічний шар висушували (MgSO_4), фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан:метанол (99:4) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді порошку білого кольору, 0.160г.

Одержано: C, 65.28; H, 6.87; N, 13.410%

Розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_2 \cdot 1.7\text{H}_2\text{O}$: C, 65.20; H, 7.06; N, 13.11

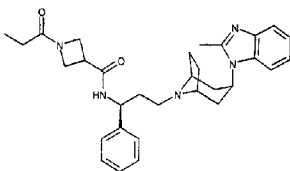
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ [м.ч.] 1.75-2.70 (16H, м), 3.24 (1H, м), 3.56 (2H, м), 4.02-4.22 (3H, м), 4.40 (1H, м), 4.58 (1H, м), 5.12 (1H, к), 7.02 (1H, м), 7.10-7.42 (7H, м), 8.0(1H, с)

НРМС: m/z 505 (MH^+)

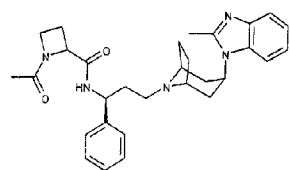
$[\alpha]_D^{25} -59.0^\circ$ (c=1.0, MeOH)

Наступні сполуки були одержані, використовуючи методи, подібні до тих, які описані вище:

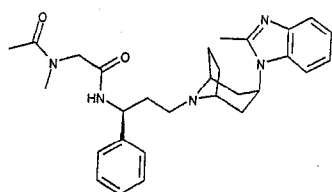
N-((1S)-3-[3-ендо-(2-Метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)-1-пропіоніл-3-азетидинкарбоксамід



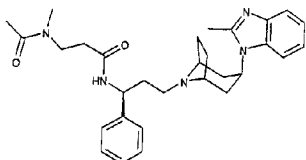
1-Ацетил-N-((1S)-3-[3-ендо-(2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)-2-азетидинкарбоксамід



2-[Ацетил(метил)аміно]-N-((1S)-3-[3-ендо-(2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)ацетамід

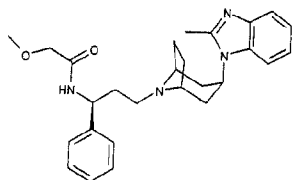


3-[Ацетил(метил)аміно]-N-((1S)-3-[3-ендо-(2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)пропан амід

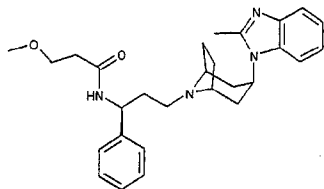


2-Метокси-N-((1S)-3-[3-ендо-(2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-

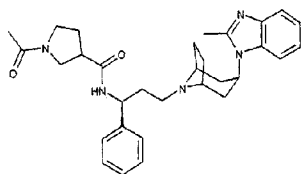
Фенілпропіліацетамід



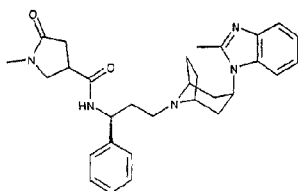
3-Метокси-N-((1S)-3-[3-ендо-(2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)пропан амід



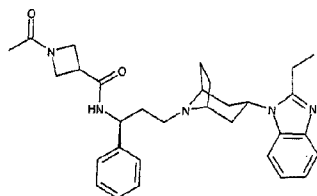
1-Ацетил-N-((1S)-3-[3-ендо-(2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)-3-піролідинкарбоксамід



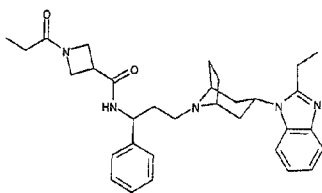
1-Метил-((1S)-3-[3-ендо-(2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)-2-оксо-4-піролідинкарбоксамід



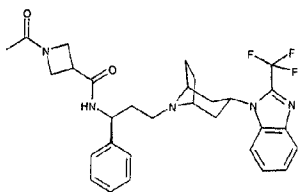
1-Ацетил-N-((1S)-3-[3-екзо-(2-етил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)-3-азетидинкарбоксамід



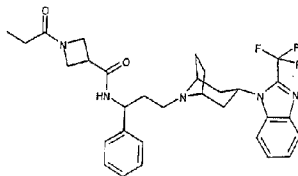
N-((1S)-3-[3-екзо-(2-Етил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1—Фенілпропіл)-1--пропіоніл-3-азетидинкарбоксамід



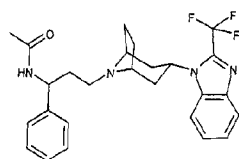
1-Ацетил-N-((1S)-1-феніл-3-[3-екзо-[2-(трифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]пропіл)-3-азетидинкарбоксамід



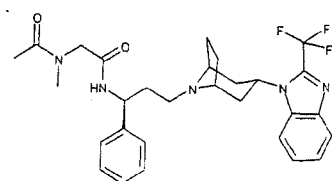
N-((1S)-1-Феніл-3-{3-екзо-[2-(трифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил}пропіл)-3-азетидинкарбоксамід



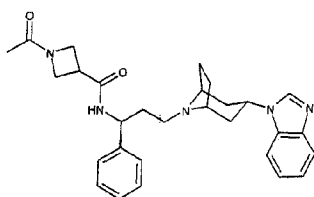
N-((1S)-1-феніл-3-{3-екзо-[2-(трифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил}пропіл)ацетамід



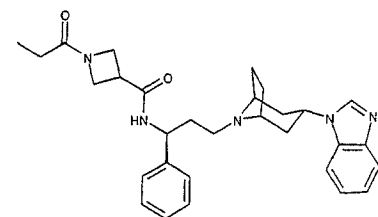
2-[Ацетил(метил)аміно]-N-((1S)-1-Феніл-3-{3-екзо-[2-(трифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил}пропіл)ацетамід



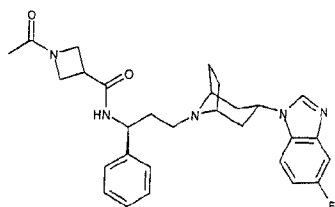
1-Ацетил-N-((1S)-3-{3-екзо-(1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил}-1-Фенілпропіл)-3-азетидинкарбоксамід



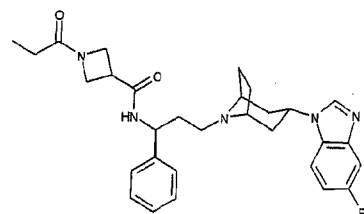
N-((1S)-3-{3-екзо-(1H-Бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил}-1-Фенілпропіл)-1-пропіоніл-3-азетидинкарбоксамід



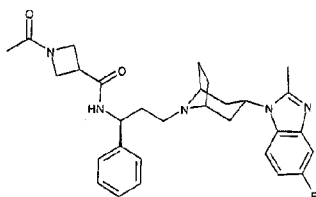
1-Ацетил-N-((1S)-3-{3-екзо-(5-фтор-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил}-1-фенілпропіл)-3-азетидинкарбоксамід



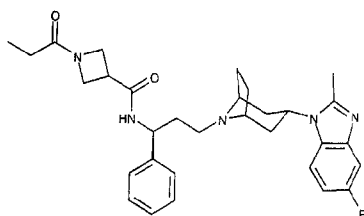
N-((1S)-3-[3-экзо-(5-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)-1-пропіоніл-3-азетидинкарбоксамід



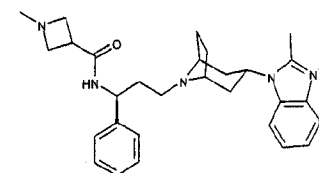
1-Ацетил-N-((1S)-3-[3-экзо-(5-Фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)-3-азетидинкарбоксамід



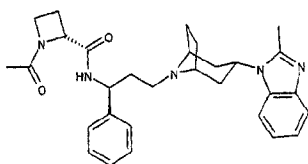
N-((1S)-3-[3-экзо-(5-Фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)-1-пропіоніл-3-азетидинкарбоксамід



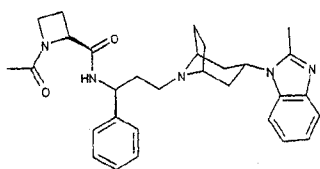
1-Метил-((1S)-3-[3-экзо-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)-3-азетидинкарбоксамід



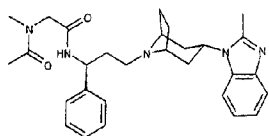
(2S)-1-Ацетил-N-((1S)-3-[3-экзо-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)-2-азетидинкарбоксамід



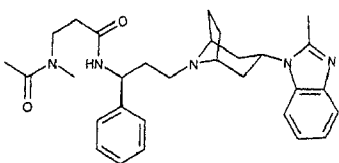
(2R)-1-Ацетил-N-((1S)-3-[3-экзо-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)-2-азетидинкарбоксамід



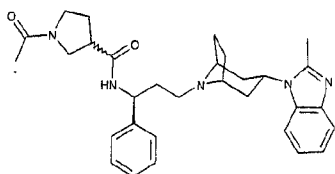
[Ацетил(метил)аміно-1-N-((1S)-3-[3-экзо-(2-метил-1H-бензимидазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)ацетамід



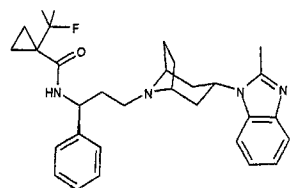
[Ацетил(метил)аміно]-N-((1S)-3-[3-экзо-(2-метил-1H-бензимидазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)пропан амід



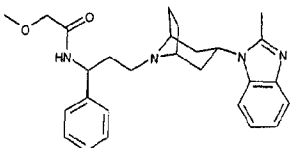
1-Ацетил-N-((1S)-3-[3-экзо-(2-метил-1H-бензимидазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)-3-піролідінкарбоксамід



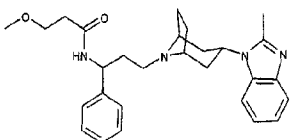
((1S)-3-[3-экзо-(2-метил-1H-бензимидазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)-1-(трифторметил)ииклопропанкарбоксамід



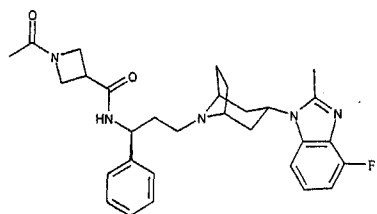
2-Метокси-N-((1S)-3-[3-экзо-(2-метил-1H-бензимидазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)ацетамід



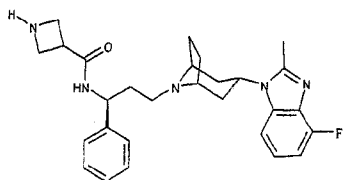
3-Метокси-N-((1S)-3-[3-экзо-(2-метил-1H-бензимидазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)пропан амід



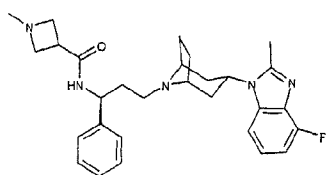
1-Ацетил-N-((1S)-3-[3-экзо-(4-Фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)-3-азетидинкарбоксамід



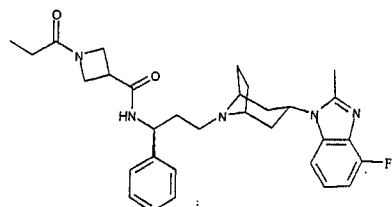
N-((1S)-3-[3-экзо-(4-Фтор-2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)-3-азетидинкарбоксамід



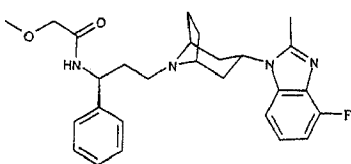
1-Метил-N-((1S)-3-[3-экзо-(4-фтор-2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)-3-азетидинкарбоксамід



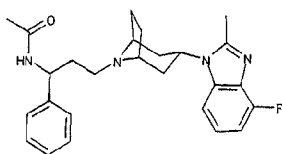
N-((1S)-3-[3-экзо-(4-Фтор-2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)-1-пропіоніл-3-азетидинкарбоксамід



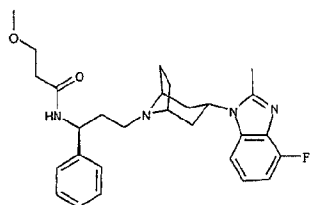
2-Метокси-N-((1S)-3-[3-экзо-(4-фтор-2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)ацетамід



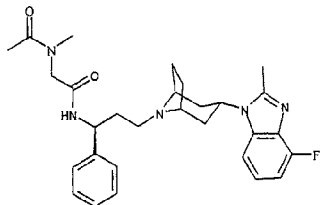
N-((1S)-3-[3-экзо-(4-Фтор-2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)ацетамід



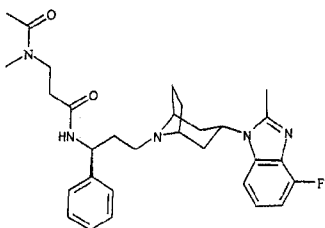
3-Метокси-N-((1S)-3-[3-экзо-(4-Фтор-2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)пропан амід



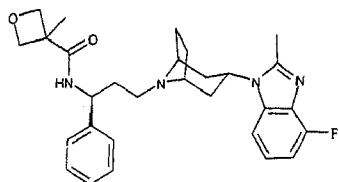
2-[Ацетил(метил)аміно]-N-((1S)-3-[3-екзо-(4-Фтор-2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл}ацетамід



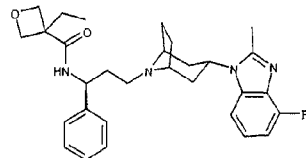
3-[Ацетил(метил)аміно]-N-((1S)-3-[3-екзо-(4-Фтор-2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-феніл}пропілпропанамід



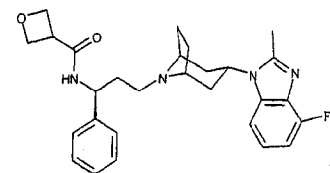
N-((1S)-3-[3-екзо-(4-Фтор-2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)-3-метил-3-оксетанкарбоксамід



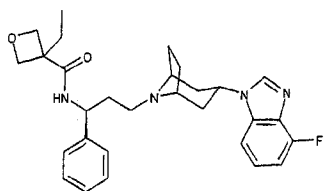
3-етил-N-((1S)-3-[3-екзо-(4-Фтор-2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)-3-оксетанкарбоксамід



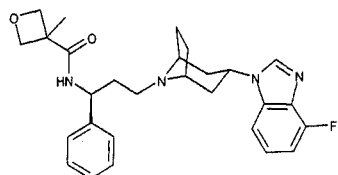
N-((1S)-3-[3-екзо-(4-Фтор-2-метил-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)-3-оксетанкарбоксамід



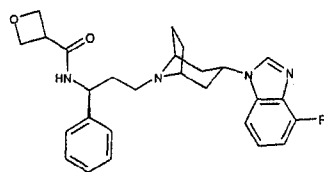
3-Етил-N-((1S)-3-[3-екзо-(4-Фтор-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)-3-оксетанкарбоксамід



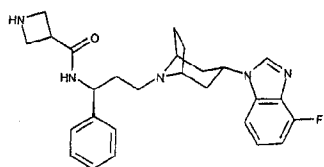
N-((1S)-3-[3-экзо-(4-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)-3-метил-3-оксетанкарбоксамід



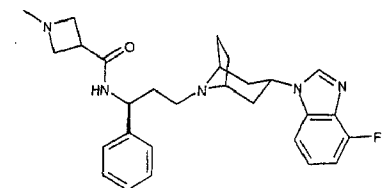
N-((1S)-3-[3-экзо-(4-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)-3-оксетанкарбоксамід



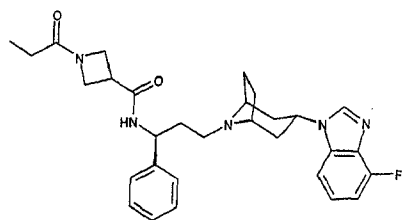
N-((1S)-3-[3-экзо-(4-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)-3-азетидинкарбоксамід



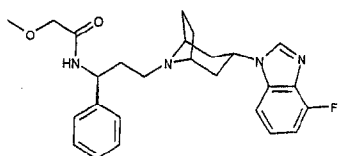
N-((1S)-3-[3-экзо-(4-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)-1-метил-3-азетидинкарбоксамід



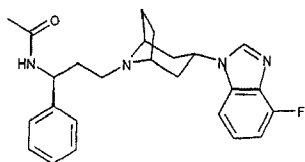
N-((1S)-3-[3-экзо-(4-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)-1-пропіоніл-3-азетидинкарбоксамід



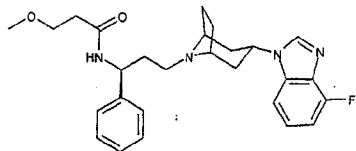
N-((1S)-3-[3-экзо-(4-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)-2-метоксиацетамід



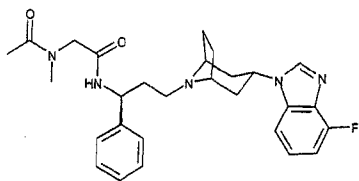
N-((1S)-3-[3-екзо-(4-Фтор-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)ацетамід



N-((1S)-3-[3-екзо-(4-Фтор-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)-3-метоксипропанамід



2-[Ацетил(метил)аміно]-N-((1S)-3-[3-екзо-(4-фтор-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-Фенілпропіл)ацетамід



3-[Ацетил(метил)аміно]-N-((1S)-3-[3-екзо-(4-фтор-1H-бензімідазол-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)пропан амід

