



MD/EP 3397631 T2 2021.07.31

## REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3397631 (13) T2

(51) Int. Cl: C07D 401/14 (2006.01.01)  
C07D 403/04 (2006.01.01)  
C07D 403/14 (2006.01.01)  
A61K 31/506 (2006.01.01)  
A61P 3/06 (2006.01.01)  
A61P 3/10 (2006.01.01)  
A61P 25/02 (2006.01.01)  
A61P 35/00 (2006.01.01)  
A61P 25/30 (2006.01.01)  
A61P 9/00 (2006.01.01)  
A61P 37/00 (2006.01.01)  
A61P 7/02 (2006.01.01)

## (12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

<p>(21) Numărul de depozit: e 2018 1083</p> <p>(22) Data de depozit: 2016.12.16</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16823054.8, 2016.12.16</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3397631, 2018.11.07</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 201562272598 P; 201662423549 P</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.12.29; 2016.11.17</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: US; US</p>	<p>(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 07/2021, 2021.07.31</p> <p>(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 14/2021, 2021.04.07</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 12/2018, 2018.12.31</p>
<p>(71) Solicitant: PFIZER INC., US</p> <p>(72) Inventatori: DOWLING Matthew, US; FERNANDO Dilinie, US; FUTATSUGI Kentaro, US; HUARD Kim, US; MAGEE Thomas Victor, US; RAYMER Brian, US; SHAVNYA Andre, US; SMITH Aaron, US; THUMA Benjamin, US; TSAI Andy, US; TU Meihua, US</p> <p>(73) Titular: PFIZER INC., US</p> <p>(74) Mandatar autorizat: LAZICOV Tatiana</p>	

(54) 3-Azabicyclo[3.1.0] hexani substituiți drept inhibitori de cetoheksokinază

(57) Rezumat:

1

Aici sunt furnizați 3-azabicyclo [3.1.0] hexani substituiți ca inhibitori ai cetoheksokinazei, procedee pentru obținerea

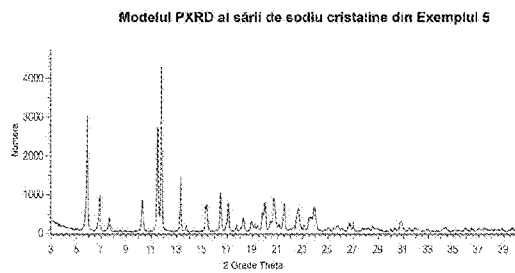
2

compușilor menționați și metode care cuprind administrarea compușilor menționați la un mamifer care are nevoie de aceștia.

MD/EP 3397631 T2 2021.07.31

Revendicări: 26

Figuri: 3



**(54) Substituted 3-azabicyclo[3.1.0]hexanes as ketoheokinase inhibitors**

**(57) Abstract:**

1

Provided herein are substituted 3-azabicyclo[3.1.0]hexanes as ketoheokinase inhibitors, processes to make said compounds, and methods comprising administering said compounds to a mammal in need thereof.

2

Claims: 26

Fig.: 3

**Descriere:****(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIUL INVENȚIEI**

Aici sunt furnizați 3-azabicyclo[3.1.0]hexani substituiți drept inhibitori de cetoheksokinază, procedee pentru fabricarea compușilor menționați și metode cuprinzând administrarea compușilor menționați la un mamifer care are nevoie de aceasta.

**GENERALITĂȚI PRIVIND INVENȚIA**

Diabetul constituie o preocupare de sănătate majoră din cauza creșterii prevalenței sale și a riscurilor asociate sănătății. Boala este caracterizată prin niveluri mari de glucoză în sânge care rezultă dintr-o lipsă a producerii de insulină, din acțiunea insulinei sau din ambele cauze. Sunt recunoscute două forme importante de diabet, diabet Tip 1 și diabet Tip 2. Diabetul Tip1 (T1D) este dezvoltat atunci când sistemul imun al organismului distruge celulele beta pancreatice, singurele celule din corp care produc hormonul insulină, care reglează glucoza în sânge. Pentru a supraviețui oamenilor cu diabet Tip 1 trebuie să li se administreze insulină prin injecție sau prin intermediul unei pompe. Diabetul zaharat Tip 2 (la care se face referire în general ca T2D) debutează, în mod obișnuit, fie cu rezistență la insulină, fie când există insuficientă producție de insulină pentru a menține un nivel acceptabil al glucozei în sânge.

Cu toate că T2D este cel mai frecvent asociat cu hiperglicemia și rezistența la insulină, alte boli asociate cu T2D includ rezistența hepatică la insulină, toleranța diminuată la glucoză, neuropatia diabetică, nefropatia diabetică, retinopatia diabetică, obezitatea, dislipidemia, hipertensiunea, hiperinsulinemia și boala ficatului gras non-alcoolic (NAFLD).

NAFLD este manifestarea hepatică a sindromului metabolic și este un spectru de afecțiuni hepatice cuprinzând steatoza, steatohepatita non-alcoolică (NASH), fibroza, ciroza și în cele din urmă carcinomul hepatocelular. NAFLD și NASH sunt considerate principalele boli ale ficatului gras, deoarece ele sunt responsabile pentru cel mai mare procent al indivizilor cu lipide hepatice mari. Gravitatea NAFLD/NASH este bazată pe prezența lipidului, infiltratului celular inflamator, dilatării hepatocitului și pe dimensiunea fibrozei. Cu toate că nu toți indivizii cu steatoză progresează către NASH, un procent substanțial fac acest lucru.

Datele recente pe oameni sugerează că consumul de fructoză poate să contribuie la dezvoltarea de NAFLD/NASH (Vos, M. B. și Lavine, J. E. (2013, *Hepatology* 57, 2525-2531). Comparativ cu glucoza, fructoza crește în mod semnificativ sinteza de lipid *de novo* (Stanhope, K. L., Schwarz și colab., (2009), *J Clin Invest* 119, 1322-1334), a distinct characteristic of patients with NAFLD (Lambert, J. E. și colab., (2014), *Gastroenterology* 146, 726-735). Studiile pe oameni au demonstrat că alimentația pe termen scurt cu fructoză cauzează creșterea trigliceridelor hepatice și că îndepărtarea consumului de fructoză poate să inverseze acumularea de trigliceride hepatice (Schwarz, J. M., Noworolski și colab., (2015), *J Clin Endocrinol Metab* 100, 2434-2442). Mai mult, la adolescenții cu NAFLD, reducerea cu 50% a ingestiei de zahăr timp de 10 zile a redus trigliceridele hepatice cu 20% (Schwarz, J. M., Noworolski și colab., (2015) PP07-3: Isocaloric Fructose Restriction for 10 Days Reduces Hepatic De Novo Lipogenesis and Liver Fat in Obese Latino and African American Children. <http://press.endocrine.org.proxy1.athensams.net/doi/abs/10.1210/endo-meetings.2015.OABA.6.PP07-3>).

Răspândirea pe scară largă a T2D, a obezității și NAFLD/NASH și a comorbidităților asociate, cum ar fi bolile cardiovasculare și accidentul vascular cerebral, au condus la dorința crescută atât pentru îngrijirea profilactică, cât și pentru intervenții terapeutice. Farmacoterapiile curente pentru T2D constau în strategia de a include agenți care cresc secreția insulinei, consolidează acțiunea insulinei (tiazolidinedione (TZD), biguanide), modifică metabolismul lipidului (TZD-uri, fibrate), afectează comportamentul de alimentare la nivel central, promovează excreția urinară a glucozei (inhibitori SGLT2) și reduce absorbția nutrienților (inhibitori de lipază). Inhibarea metabolismului KHK al fructozei oferă o nouă alternativă la strategiile de tratament curente.

Cetoheksokinaza (KHK) este principala enzimă în metabolismul fructozei și catalizează conversia fructozei la fructoză-1-fosfat (F1P). KHK este exprimată ca două variante alternative de splice ARNm, denumite KHKa și KHKc, care rezultă din splicing alternativă a celui de la treilea exon. Afinitatea și capacitatea KHKc pentru fosforilarea fructozei este mult mai mare decât a KHKa, așa cum este evidențiat printr-un Km mult mai mic (Ishimoto, Lanaspă și colab., *PNAS* 109, 4320-4325, 2012). În timp ce KHKa este exprimat pretutindeni, expresia KHKc este mai mare în ficat, rinichi și intestine, siturile primare ale metabolismului fructozei în corp (Diggle CP și colab. (2009) *J Histochem Cytochem* 57:763-774; Ishimoto, Lanaspă și colab., *PNAS* 109, 4320-4325, 2012). Adicional, pierderea funcției mutațiilor a fost raportată la oameni care nu au efecte adverse, cu excepția apariției fructozei în urină după ingestia de zahăr.

O afecțiune mult mai gravă implicată în metabolismul fructozei este Intoleranța Ereditară la Fructoză (HFI, OMIM #229600) care este cauzată de lipsa aldoozei B (GENE: ALDOB) care este enzima responsabilă de distrugerea F1P și se află imediat în avalul etapei în traiectoria KHK (Bouteldja N și

colab., J. Inherit. Metab. Dis. 2010 Apr;33(2):105- 12; Tolan, DR, Hum Mutat. 1995;6(3):210-8; <http://www.omim.org/entry/229600>). Este o tulburare rară care se estimează că afectează 1 la 20.000 de oameni și mutațiile conduc la acumulări de F1P, depleție de ATP și creșterea acidului uric, combinație care cauzează hipoglicemia, hiperuricemia și acidoza lactică, printre alte deranjamente metabolice. HFI scade capacitatea corpului de a metaboliza fructoza dietetică având ca rezultat simptome acute precum vomă, hipoglicemie severă, diaree și distres abdominal, care conduc la defecte de creștere pe termen lung, deteriorări ale ficatului și rinichilor și potențial deces (Ali M și colab., J. Med. Genet. 1998 May;35(5):353-65). Pacienții suferă în general de-a lungul primilor ani ai vieții înainte de a fi diagnosticați și singura direcție a tratamentului este evitarea fructozei în dietă. Aceasta este o provocare datorită prezenței acestor macronutrienți într-o majoritate de produse alimentare. În plus față de simptomele fizice, mulți pacienți experimentează izolare emoțională și socială ca o consecință a dietei lor neobișnuite și depun eforturi în mod constant de a adera la limitările stricte ale dietei (HFI- INFO Discussion Board, <http://hfinfo.proboards.com>. Accessed 14 December 2015). Chiar atunci când apar ca fiind nesimptomatici, unii pacienți dezvoltă NAFLD și boli de rinichi, care subliniază inadecvarea restricției dietetice auto-impuse ca singură opțiune de tratament și nevoia medicală ridicată neimplinită pentru această afecțiune.

În stările hiperglicemice, producerea endogenă de fructoză apare prin traiectoria polioliului, o cale prin care glucoza este convertită la fructoză cu sorbitol ca un intermediar. Activitatea acestei traiectorii crește cu hiperglicemia. În aceste studii, autorii au demonstrat că KHK la șoareci nuli au fost protejați de creșterea în greutate indusă de glucoză, rezistența la insulină și steatoza hepatică, sugerând faptul că, în stări hiperglicemice, fructoza produsă endogen poate contribui la rezistența la insulină și la steatoză hepatică (Lanaspa, M.A. și colab., Nature Comm. 4, 2434, 2013). Ca urmare, inhibarea KHK este anticipată a fi benefică multor boli unde sunt implicate fie modificările fructozei endogene, fie fructoza ingerată.

Rămâne o nevoie pentru un tratament administrat ușor pentru bolile cardiometabolice și cele asociate incluzând diabet (T1D și/sau T2D), T1D idiopatic (Tip 1b), diabet autoimun latent la adulți (LADA), T2D cu debut timpuriu (EOD), diabet atipic cu debut în tinerețe (YOAD), diabet cu debut la maturitatea tânărului (MODY), diabet legat de malnutriție, diabet gestațional, hiperglicemie, rezistența la insulină, rezistența hepatică la insulină, toleranță diminuată la glucoză, neuropatie diabetică, nefropatie diabetică, insuficiență renală (de ex., tulburare renală acută, disfuncție tubulară, schimbări proinflamatorii la tubulii proximali), retinopatie diabetică, disfuncție adipocitară, depunere adiposă viscerală, obezitate, tulburări de alimentație, poftă excesivă de zahăr, dislipidemie (incluzând hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, colesterol total crescut, colesterol LDL ridicat și colesterol HDL scăzut), hiperinsulinemia, NAFLD (incluzând bolile asociate cu ar fi steatoză, NASH, fibroză, ciroză, carcinom hepatocelular) HFI, maladia arterei coronare, maladia vasculară periferică, hipertensiune, disfuncție endotelială, flexibilitate vasculară diminuată, insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic (și anme necroză și apoptoză), accident vascular cerebral, accident hemoragic, accident ischemic, hipertensiune pulmonară, restenoză după angioplastie, claudicație intermitentă, lipemie post-prandială, acidoză metabolică, cetoză, artrită, osteoporoză, hipertrofie ventriculară stângă, boală arterială periferică, degenerare maculară, cataractă, glomeruloscleroză, insuficiență renală cronică, sindrom metabolic, sindrom X, sindrom premenstrual, angina pectoris, tromboză, ateroscleroză, atacuri ischemice tranzitorii, restenoză vasculară, metabolism diminuat al glucozei, afecțiuni de insuficiență de glucoză plasmatică în repaus alimentar, hiperuricemie, gută, disfuncție erectilă, tulburări ale pielii și ale țesutului conjunctiv, ulcerații ale picioarelor, colită ulcerativă, hiper apo B lipoproteinemia, Boala Alzheimer, schizofrenie, cogniție diminuată, boală inflamatoare a colonului, colită ulcerativă, boala Crohn și sindromul colonului iritabil.

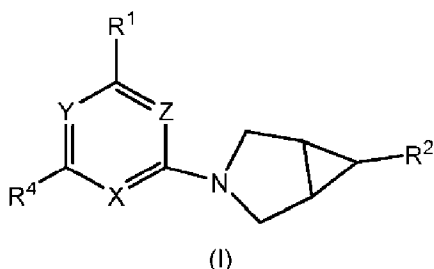
#### DESENE

Figura 1 furnizează modelul PXRD al acidului liber cristalin din Exemplul 4. Figura 2 furnizează modelul PXRD al sării de sodiu cristaline din Exemplul 5. Figura 3 furnizează structurile din Exemplele din Tabelul 4.

#### DESCRIERE DETALIATĂ A INVENȚIEI

Prezenta invenție se referă la compuși cu Formula I

5



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care Y este N sau C-CN;

Z este N sau CH;

X este N sau CR<sup>3</sup>;

cu condiția ca cel puțin unul dintre Y, Z sau X este N;

R<sup>1</sup> este C<sub>3-7</sub> cicloalchil sau un radical heterociclic cu 4- la 7- membri, în care radicalul heterociclic conține 1 la 2 atomi selectați în mod independent dintre azot, oxigen și sulf și în care radicalul cicloalchil sau heterociclic are 0 la 3 substituenți selectați în mod independent dintre alchilC<sub>1-3</sub> și -OH, în care alchilC<sub>1-3</sub> este substituit cu 0 la 3 atomi de halogen și cu condiția să nu existe mai mult de un substituent -OH; sau

N(alchilC<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, NH(alchilC<sub>1-3</sub>) sau NH(C<sub>3-4</sub>cicloalchil), în care fiecare alchilC<sub>1-3</sub> este substituit cu 0 la 1 OH;

R<sup>2</sup> este -(L)<sub>m</sub>-CON(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>, -(L)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>S</sup>, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>S</sup>, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> C(O)R<sup>C</sup>,

-L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHSO<sub>2</sub>R<sup>S</sup>, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>S</sup>,

-L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NHCONH<sub>2</sub>

sau

-L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>tetrazol-5-il;

m este 0 sau 1;

n este 0 sau 1;

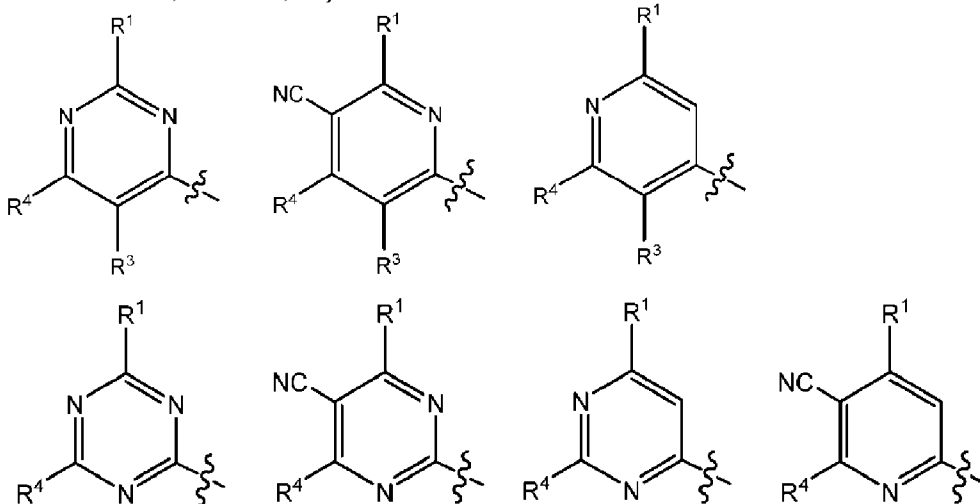
R<sup>N</sup> este H sau - alchilC<sub>1-3</sub>; R<sup>S</sup> este H sau - alchilC<sub>1-3</sub>; L este CH<sub>2</sub>, CHF sau CF<sub>2</sub>;

R<sup>C</sup> este -C<sub>1-4</sub> alchiloxi, -C<sub>1-4</sub>alchiloxycarboniloxi-C<sub>1-4</sub>alchiloxi sau -C<sub>1-4</sub>alchilcarboniloxi-C<sub>1-4</sub>alchiloxi;

R<sup>3</sup> este H, halogen, -CN, - alchilC<sub>1-3</sub>, -Oalchil C<sub>1-3</sub>, -alchil-C<sub>1-3</sub> substituit cu 1 la 3 atomi de halogen sau -C<sub>3-4</sub>cicloalchil; și

R<sup>4</sup> este ciclopropil, ciclobutil sau - alchilC<sub>1-3</sub> substituit cu 1 la 5 atomi de halogen, după cum permite valența.

O altă variantă de realizare se referă la compuși cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care X, Y și Z furnizează una dintre următoarele:



Altă variantă de realizare se referă la compuși cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care

Y este N sau C-CN;

Z este N sau CH;

X este CR<sup>3</sup>;

cu condiția ca cel puțin unul dintre Y sau Z este N;

R<sup>1</sup> este C<sub>3-7</sub>cicloalchil sau un radical heterociclic cu 4- la 7- membri, în care radicalul heterociclic conține 1 la 2 atomi selectați în mod independent dintre azot, oxigen și sulf și în care radicalul cicloalchil sau heterociclic are 0 la 3 substituenți selectați în mod independent dintre alchilC<sub>1-3</sub> și -OH, în care - alchil C<sub>1-3</sub> este substituit cu 0 la 3 atomi F (în care halogen este F) și cu condiția să nu existe mai mult de un

substituent -OH; sau N(alchil<sub>C1-3</sub>)<sub>2</sub>, NH(alchil<sub>C1-3</sub>) sau NH(C<sub>3-4</sub>cicloalchil), in care fiecare alchil<sub>C1-3</sub> este substituit cu 0 la 1 OH;

R<sup>2</sup> este -(L)<sub>m</sub>-CON(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>, -(L)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>S</sup>, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>S</sup>, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)R<sup>C</sup>,  
-L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHSO<sub>2</sub>R<sup>S</sup>, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>S</sup>, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NHCONH<sub>2</sub>

sau

-L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>tetrazol-5-il;

m este 0 sau 1;

n este 0 sau 1;

R<sup>N</sup> este H sau -alchil<sub>C1-3</sub>; R<sup>S</sup> este H sau -alchil<sub>C1-3</sub>; L este CH<sub>2</sub>, CHF sau CF<sub>2</sub>;

R<sup>C</sup> este -C<sub>1-4</sub>alchiloxi, -C<sub>1-4</sub>alchiloxicarboniloxi-C<sub>1-4</sub>alchiloxi sau -C<sub>1-4</sub>alchilcarboniloxi-C<sub>1-4</sub>alchiloxi;

R<sup>3</sup> este H, halogen, -CN, -alchil<sub>C1-3</sub>, -Oalchil<sub>C1-3</sub>, -alchil<sub>C1-3</sub> substituit cu 1 la 3 atomi de halogen sau -C<sub>3-4</sub>cicloalchil; și

R<sup>4</sup> este - alchil<sub>C1-3</sub> substituit cu 1 la 5 atomi de halogen, după cum permite valența.

Altă variantă de realizare se referă la compuși cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, in care

Y este C-CN;

Z este N;

X este CR<sup>3</sup>;

R<sup>1</sup> este C<sub>3-7</sub> cicloalchil sau un radical heterociclic cu 4- la 7- membri, in care radicalul heterociclic conține 1 la 2 atomi selectați în mod independent dintre azot, oxigen și sulf și in care radicalul cicloalchil sau heterociclic are 0 la 3 substituenți selectați in mod independent dintre alchil<sub>C1-3</sub> și -OH, cu condiția să nu existe mai mult de un substituent - OH;

R<sup>2</sup> este -(L)<sub>m</sub>-CON(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>, -(L)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>S</sup>, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>S</sup>, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)R<sup>C</sup>,  
-L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHSO<sub>2</sub>R<sup>S</sup>, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>S</sup> sau -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>tetrazol-5-il;

m este 0 sau 1;

n este 0 sau 1;

R<sup>N</sup> este H sau - alchil<sub>C1-3</sub>; R<sup>S</sup> este H sau -alchil<sub>C1-3</sub>; L este CH<sub>2</sub>, CHF sau CF<sub>2</sub>;

R<sup>C</sup> este -C<sub>1-4</sub> alchiloxi, -C<sub>1-4</sub>alchiloxicarboniloxi-C<sub>1-4</sub>alchiloxi sau -C<sub>1-4</sub>alchilcarboniloxi-C<sub>1-4</sub>alchiloxi;

R<sup>3</sup> este H, halogen, -CN, - alchil<sub>C1-3</sub>, -Oalchil<sub>C1-3</sub>, alchil-C<sub>1-3</sub> substituit cu 1 la 3 atomi de halogen sau -C<sub>3-4</sub> cicloalchil; și

R<sup>4</sup> este - alchil<sub>C1-3</sub> substituit cu 1 la 5 atomi de halogen, după cum permite valența.

Altă variantă de realizare se referă la compuși cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, in care

Y este N;

Z este N;

X este CR<sup>3</sup>;

R<sup>1</sup> este C<sub>3-7</sub> cicloalchil sau un radical heterociclic cu 4- la 7- membri, in care radicalul heterociclic conține 1 la 2 atomi selectați în mod independent dintre azot, oxigen și sulf și in care radicalul cicloalchil sau heterociclic are 0 la 3 substituenți selectați in mod independent dintre - alchil<sub>C1-3</sub> și -OH, cu condiția să nu existe mai mult de un substituent - OH;

R<sup>2</sup> este -(L)<sub>m</sub>-CON(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>, -(L)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>S</sup>, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>S</sup>, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)R<sup>C</sup>,  
-L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHSO<sub>2</sub>R<sup>S</sup>, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>S</sup> sau -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>tetrazol-5-il;

m este 0 sau 1;

n este 0 sau 1;

R<sup>N</sup> este H sau -alchil<sub>C1-3</sub>; R<sup>S</sup> este H sau -alchil<sub>C1-3</sub>; L este CH<sub>2</sub>, CHF sau CF<sub>2</sub>;

R<sup>C</sup> este -C<sub>1-4</sub>alchiloxi, -C<sub>1-4</sub>alchiloxicarboniloxi-C<sub>1-4</sub>alchiloxi sau -C<sub>1-4</sub>alchilcarboniloxi-C<sub>1-4</sub>alchiloxi;

R<sup>3</sup> este H, halogen, -CN, -alchil<sub>C1-3</sub>, -Oalchil<sub>C1-3</sub>, -alchil<sub>C1-3</sub> substituit cu 1 la 3 atomi de halogen sau -C<sub>3-4</sub>cicloalchil; și

R<sup>4</sup> este -alchil<sub>C1-3</sub> substituit cu 1 la 5 atomi de halogen, după cum permite valența.

Altă variantă de realizare se referă la compuși cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, in care

Y este N sau C-CN;

Z este N sau CH;

X este CR<sup>3</sup>;

cu condiția ca unul dintre Y sau Z este N;

R<sup>1</sup> este C<sub>3-7</sub>cicloalchil sau un radical heterociclic cu 4- la 7- membri, in care radicalul heterociclic conține 1 la 2 atomi selectați in mod independent dintre azot, oxigen și sulf și in care radicalul cicloalchil sau heterociclic are 0 la 3 substituenți selectați in mod independent dintre - alchil<sub>C1-3</sub> și -OH, cu condiția să nu existe mai mult de un substituent - OH;

R<sup>2</sup> este -(L)<sub>m</sub>-CON(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>, -(L)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>S</sup>, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>S</sup>, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)R<sup>C</sup>,

$-\text{L}-(\text{CH}_2)_n\text{CONHSO}_2\text{R}^{\text{S}}$ ,  $-\text{L}-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NHCOR}^{\text{S}}$  sau  $-\text{L}-(\text{CH}_2)_n\text{tetrazol-5-il}$ ;

m este 0 sau 1;

n este 0 sau 1;

$\text{R}^{\text{N}}$  este H sau  $-\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^{\text{S}}$  este H sau  $-\text{CH}_3$ ;

L este  $\text{CH}_2$ , CHF sau  $\text{CF}_2$ ;

$\text{R}^{\text{C}}$  este  $-\text{C}_{1-4}$  alchiloxi,  $-\text{C}_{1-4}$ alchiloxicarboniloxi- $-\text{C}_{1-4}$ alchiloxi sau  $-\text{C}_{1-4}$ alchilcarboniloxi- $-\text{C}_{1-4}$ alchiloxi;

$\text{R}^3$  este H,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_3$ , ciclopropil sau CN; și  $\text{R}^4$  este  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$  sau  $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ .

Altă variantă de realizare se referă la oricare altă variantă de realizare discutată aici privitoare la compușii cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care  $\text{R}^{\text{N}}$  este H sau  $-\text{CH}_3$ .

Altă variantă de realizare se referă la oricare altă variantă de realizare discutată aici privitoare la compușii cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care  $\text{R}^{\text{S}}$  este H sau  $-\text{CH}_3$ .

Altă variantă de realizare se referă la oricare altă variantă de realizare discutată aici privitoare la compușii cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care  $\text{R}^2$  este  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$  (n este 0 și L este  $\text{CH}_2$ ). Altă variantă de realizare se referă la oricare altă variantă de realizare discutată aici privitoare la compușii cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care  $\text{R}^2$  este  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$  sau

$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (n este 0,  $\text{R}^{\text{C}}$  este  $\text{OCH}_3$  sau  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , cand este prezent, și L este  $\text{CH}_2$ ). Altă variantă de realizare se referă la oricare altă variantă de realizare discutată aici privitoare la compușii cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care  $\text{R}^2$  este  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$  sau  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (n este 1,  $\text{R}^{\text{C}}$  este

$\text{OCH}_3$  sau  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , cand este prezent, și L este  $\text{CH}_2$ ).

Altă variantă de realizare se referă la oricare altă variantă de realizare discutată aici privitoare la compușii cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care  $\text{R}^2$  este  $-(\text{L})_m-\text{CON}(\text{R}^{\text{N}})_2$ ,  $-(\text{L})_m-\text{SO}_2\text{R}^{\text{S}}$ ,  $-\text{L}-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^{\text{S}}$ ,  $-\text{L}-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{L}-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{C}}$ ,  $-\text{L}-(\text{CH}_2)_n\text{CONHSO}_2\text{R}^{\text{S}}$ ,  $-\text{L}-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NHCOR}^{\text{S}}$  sau  $-\text{L}-(\text{CH}_2)_n\text{tetrazol-5-il}$ .

Altă variantă de realizare se referă la oricare altă variantă de realizare discutată aici privitoare la compușii cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care  $\text{R}^3$  este H,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_3$ , ciclopropil sau CN.

Altă variantă de realizare se referă la oricare altă variantă de realizare discutată aici privitoare la compușii cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care  $\text{R}^4$  este  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$  sau  $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ .

Altă variantă de realizare se referă la oricare altă variantă de realizare discutată aici privitoare la compușii cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care  $\text{R}^1$  este ciclobutil ( $\text{C}_4$ cicloalchil) având 0 la 3 substituenți selectați în mod independent dintre  $-\text{CH}_3$  și  $-\text{OH}$ , cu condiția să nu existe mai mult de un substituent  $-\text{OH}$ .

Altă variantă de realizare se referă la oricare altă variantă de realizare discutată aici privitoare la compușii cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care  $\text{R}^1$  este un radical heterociclic cu 4- la 7- membri selectat dintre azetidin-1-il, pirolidin-1-il, și piperidin-1-il ( $\text{R}^1$  fiind un radical heterociclic cu 4- la 7- membri) având 0 la 3 substituenți selectați în mod independent dintre  $-\text{CH}_3$  și  $-\text{OH}$ , cu condiția să nu existe mai mult de un substituent  $-\text{OH}$ .

O variantă de realizare preferată se referă la compuși cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care X,  $\text{R}^2$ , m, n,  $\text{R}^{\text{N}}$ ,  $\text{R}^{\text{S}}$ , L,  $\text{R}^{\text{C}}$ ,  $\text{R}^3$  și  $\text{R}^4$  au oricare

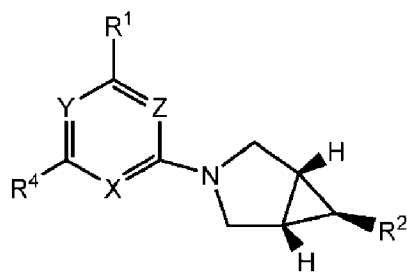
semnificația descrisă aici, în care  $\text{R}^1$  este azetidin-1-il, pirolidin-1-il și piperidin-1-il având 0 la 2 substituenți  $-\text{CH}_3$  și având 0 la 1 substituent  $-\text{OH}$  și în care Y este C-CN și Z este N sau Y și Z sunt fiecare N.

Altă variantă de realizare preferată se referă la compuși cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care X,  $\text{R}^2$ , m, n,  $\text{R}^{\text{N}}$ ,  $\text{R}^{\text{S}}$ , L,  $\text{R}^{\text{C}}$ ,  $\text{R}^3$  și  $\text{R}^4$  au oricare semnificația descrisă aici, în care  $\text{R}^1$  este azetidin-1-il, având 1 la 2 substituenți  $-\text{CH}_3$  și având 0 la 1 substituent  $-\text{OH}$  și în care Y este C-CN și Z este N sau Y și Z sunt fiecare N.

Altă variantă de realizare se referă la compuși cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care Y este C-CN și Z este N sau Y și Z sunt fiecare N.

Altă variantă de realizare a invenției se referă la compuși cu Formula I(a)

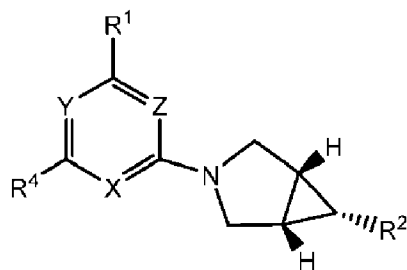
8



(Ia)

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, in care substituentul  $R^2$  pe azabicyclo[3.1.0]hex-6-il și atomii de H la puntea de atomi de carbon sunt în același plan și in care X, Y, Z,  $R^2$ , m, n,  $R^N$ ,  $R^S$ , L,  $R^C$ ,  $R^3$  și  $R^4$  au oricare semnificație descrisă aici.

Altă variantă de realizare a invenției se referă la compușii cu Formula I(b)



(Ib)

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, in care substituentul  $R^2$  pe azabicyclo[3.1.0]hex-6-il și atomii de H la puntea de atomi de carbon sunt în același plan și in care X, Y, Z,  $R^2$ , m, n,  $R^N$ ,  $R^S$ , L,  $R^C$ ,  $R^3$  și  $R^4$  au oricare semnificațiile descrise aici.

Termenul "alchil", așa cum s-a utilizat aici, semnifică o grupare de hidrocarbură monovalentă cu catenă liniară sau ramificată cu formula  $-C_nH_{(2n+1)}$ . Exemple nelimitative includ metil, etil, propil, butil, 2-metil-propil, 1,1-dimetilet, pentil și hexil.

Termenul "cicloalchil", așa cum s-a utilizat aici, semnifică o grupare de hidrocarbură monovalentă ciclică, cu formula  $-C_nH_{(2n-1)}$  conținând cel puțin trei atomi de carbon. Exemple nelimitative includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil și ciclohexil.

Termenul "alchiloxi", așa cum s-a utilizat aici, semnifică un substituent alchil atașat printr-un atom de oxigen. Exemple nelimitative includ metoxi, etoxi, propoxi și butoxi.

Termenul "alchiloxycarboniloxi", așa cum s-a utilizat aici, semnifică o grupare alcoxi atașată printr-o grupare carbonil ( $-CO-$ ). Exemple nelimitative includ metoxycarbonil, etoxycarbonil și propoxycarbonil.

Termenul "alchilcarboniloxi", așa cum s-a utilizat aici, semnifică o grupare alchil atașată printr-o grupare carboniloxi ( $-C(=O)-O-$ ). Exemple reprezentative includ metilcarboniloxi, etilcarboniloxi și tert-butilcarboniloxi.

Termenul "alchiloxycarboniloxi-alchiloxi", așa cum s-a utilizat aici, semnifică o grupare alchil oxycarboniloxi atașată printr-o grupare alchiloxi.

Termenul "halogen", așa cum s-a utilizat aici, se referă la F, Cl, Br, I.

Termenul "radical heterociclic", așa cum s-a utilizat aici, se referă la o grupare cicloalchil având 4 la 7 atomi de carbon în care una sau mai multe dintre grupările metilen din ciclu ( $-CH_2-$ ) a(au) fost înlocuită(e) cu o grupare selectată dintre  $-O-$ ,  $-S-$  sau  $-N-$ , unde sunt satisfăcute cerințele de valență pentru  $-N-$  cu H sau unde este un punct de atașare.

Prescurtările obișnuite utilizate aici:

ADP este adenzin difosfat; ATP este adenzin trifosfat;  $CDCl_3$  este deuterocloroform;  $CO_2Et$  este carboxilat de etil; DCM este diclorometan;

DIPEA este N,N-diizopropiletilamină; DMF este dimetilformamidă;

DMSO este dimetilsulfoxid; EtOAc este acetat de etil;

H sau h sau hr este pentru oră(ore);

HEPES este acid 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazin etansulfonic; KCl este clorură de potasiu;

Min este pentru minut(e);

$MgCl_2$  este clorură de magneziu;  $NaHCO_3$  este bicarbonat de sodiu;  $Na_2SO_4$  este sulfat de sodiu

NADH este nicotinamidă adenin dinucleotidă (forma redusă) NAD<sup>+</sup> este nicotinamidă adenin dinucleotidă (forma oxidată) PEP este fosfoenolpiruvat;

RT sau rt este temperatura camerei; TCEP este tris(2-carboxietil)fosfină; TFA este acid trifluoroacetic;

THF este tetrahidrofuran.

O altă variantă de realizare se referă la compușii cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care fiecare compus este selectat în mod independent de la oricare unul sau mai multe Exemple furnizate aici.

O cale de realizare a invenției este de a administra un compus cu Formula (I) sub forma unui promedicament. Astfel, anumiți derivați ai unui compus cu Formula (I), care pot avea o activitate farmacologică mică sau deloc ei însuși, pot, când sunt administrați în sau pe corp, vor putea fi convertiți într-un compus cu Formula (I) având activitatea dorită, de exemplu, prin scindare hidrolitică, în particular, prin scindare hidrolitică promovată de enzima esterază sau peptidază. Astfel de derivați sunt denumiți 'promedicamente'. Informații suplimentare asupra utilizării promedicamentelor pot fi găsite în 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems', Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi și W. Stella) și în 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association). Pot fi făcute referințe de asemenea la Nature Reviews/Drug Discovery, 2008, 7, 355 and Current Opinion in Drug Discovery and Development, 2007, 10, 550.

Promedicamentele care sunt dezvăluite aici, pot fi produse, de exemplu, prin înlocuirea funcționalităților potrivite prezente în compușii cu Formula (I) cu anumite resturi cunoscute specialiștilor în domeniu ca 'pro-resturi', așa cum este descris, de exemplu, în Design of Prodrugs' by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Astfel, un promedicament este (a) un derivat esteric sau amidic al unui acid carboxilic într-un compus cu Formula (I); (b) un derivat esteric, carbonat, carbamat, fosfat sau eteric al unei grupări hidroxil într-un compus cu Formula (I); (c) un derivat amidic, iminic, carbamat sau aminic al unei grupări aminice într-o formă a unui compus cu Formula (I); (d) un derivat tioesteric, tiocarbonat, tiocarbamat sau sulfură al unei grupări tiolice într-un compus cu Formula (I); sau (e) un derivat oximic sau iminic al unei grupări carbonilice într-un compus cu Formula (I).

Câteva exemple specifice de promedicamente descrise aici includ unde  $R^2$  este  $-L-(CH_2)_nC(O)R^C$ . Următoarele furnizează mai multe date generale de ghidare privind promedicamentele din această invenție:

(i) unde compusul cu Formula (1) conține o funcționalitate de acid carboxilic (-COOH), un ester al acestuia, cum ar fi un compus în care hidrogenul funcționalității de acid carboxilic a compusului cu Formula (I) este înlocuit prin alchil $C_{1-8}$  (de ex. etil) sau (alchil $C_{1-8}$ )C(=O)OCH $_2$ - (de ex. tBuC(=O)OCH $_2$ -);

(ii) unde compusul cu Formula (1) conține o funcționalitate alcool (-OH), un ester al acestuia, cum ar fi un compus în care hidrogenul din funcționalitatea alcoolică a compusului cu Formula (I) este înlocuit prin -CO(alchil $C_{1-8}$ ) (de ex. metilcarbonil) sau alcoolul este esterificat cu un aminoacid;

(iii) unde compusul cu Formula (1) conține o funcționalitate alcoolică (-OH), un eter al acestuia, cum ar fi un compus în care hidrogenul din funcționalitatea alcoolică a compusului cu Formula (I) este înlocuit prin (alchil $C_{1-8}$ )C(=O)OCH $_2$ - sau -CH $_2$ OP(=O)(OH) $_2$ ;

(iv) unde compusul cu Formula (1) conține o funcționalitate alcoolică (-OH), un fosfat al acestuia, cum ar fi un compus în care hidrogenul din funcționalitatea alcoolică a compusului cu Formula (I) este înlocuit prin -P(=O)(OH) $_2$  sau -P(=O)(ONa) $_2$  sau -P(=O)(O-) $_2$ Ca $^{2+}$ ;

(v) unde compusul cu Formula (1) conține o funcționalitate amino primară sau secundară (-NH $_2$  sau -NHR unde  $R \neq H$ ), o amidă a acestuia, de exemplu, un compus în care, după caz, unul sau ambii hidrogeni ai funcționalității aminice a compusului cu Formula (I) este/sunt înlocuit(ți) prin (C $_{1-10}$ )alcanoil, -COCH $_2$ NH $_2$  sau gruparea aminică este derivatizată cu un aminoacid;

(vi) unde compusul cu Formula (1) conține o funcționalitate amino primară sau secundară (-NH $_2$  sau -NHR unde  $R \neq H$ ), o amină a acestuia, de exemplu, un compus în care, după caz, unul sau ambii hidrogeni ai funcționalității aminice a compusului cu Formula (I) este/sunt înlocuit(ți) prin -CH $_2$ OP(=O)(OH) $_2$ .

Anumiți compuși cu Formula (I) pot să acționeze ei înșiși ca promedicamente ale altor compuși cu Formula (I). Este de asemenea posibil ca doi compuși cu Formula (I) să fie uniți împreună sub forma unui promedicament. În anumite circumstanțe, un promedicament al unui compus cu Formula (I) poate fi creat prin legarea internă a două grupări funcționale într-un compus cu Formula (I), de exemplu pentru formarea unei lactone.

Așa cum s-a descris aici, termenul "Formula I" se poate referi la un "compus(și) al(ai) invenției," "compus(și) al(ai) prezentei invenții," "invenția" și "compus cu Formula I." Astfel de termeni sunt folosiți interschimbabil. Mai mult, se intenționează ca variantele de realizare discutate aici cu referire la Formula I să se refere de asemenea la compușii cu Formula I(a) sau Formula I(b). Astfel de termeni sunt de asemenea definiți pentru a include toate formele compusului cu Formula I, incluzând hidrați, solvați, clatrați,

stereoizomeri, izomeri geometrici, forme cristaline (incluzând co-cristale) și forme non-cristaline, izomorfe, polimorfe și tautomerii acestora. De exemplu, compușii invenției, sau sărurile acceptabile

farmaceutic ale acestora, pot să existe în forme nesolvate sau solvate. Când solventul sau apa este legat(ă) strâns, complexul va fi unul stoichiometric bine definit independent de umiditate. Când, dimpotrivă, solventul sau apa este slab legat(ă), precum în solvații de canal și compușii higroscopici, conținutul de solvent/apă va fi dependent de umiditate și de condițiile de uscare. În astfel de cazuri regula va fi non- stoichiometria.

Un sistem de clasificare acceptat recent pentru hidrații organici este unul care definește hidrații izolați la situs, hidrați de canal sau hidrați coordonați metal-ion - vezi *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Hidrații izolați la situs sunt unii în care moleculele de apă sunt izolate de contactul direct unele cu altele prin intervenția moleculelor organice. În hidrații de canal, moleculele de apă se află în canalele rețelei, unde ele sunt alături de alte molecule de apă. În hidrații coordonați metal-ion, moleculele de apă sunt legate la un ion metalic.

Când solventul sau apa este legat(ă) strâns, complexul va fi unul stoichiometric bine definit independent de umiditate. Când, dimpotrivă, solventul sau apa este slab legat(ă), precum în solvații de canal și compușii higroscopici, conținutul de solvent/apă va fi dependent de umiditate și de condițiile de uscare. În aceste cazuri regula va fi non- stoichiometria.

De asemenea, în cadrul invenției sunt incluși complecșii multi-componente (alții decât sărurile și solvații) în care, medicamentul și cel puțin un alt component sunt prezenți în cantități stoichiometrice sau nestoichiometrice. Complecșii de acest tip includ clatrații (complecși de incluziune medicament-gazdă) și co-cristalele. Ultimile sunt în mod caracteristic definite drept complecși cristalini de constituenți moleculari neutri care sunt legați împreună prin interacțiuni necovalente, dar ar putea să fie de asemenea un complex dintr-o moleculă neutră și o sare. Co-cristalele pot fi preparate prin cristalizare în topitură, prin recristalizare din solvenți sau prin măcinarea fizică a componentelor împreună –vezi *Chem Commun*, 17, 1889-1896, de O. Almarsson și M. J. Zawortko (2004). Pentru trecere în revistă generală a complecșilor multi-componente, de văzut *J Pharm Sci*, 64 (8), 1269-1288, de Haleblian (August 1975).

Compușii invenției pot să conțină centri asimetrici sau chirali și de aceea, ei există sub diferite forme stereozomere. În lipsa altor precizări, se intenționează ca toate formele stereozomere ale compușilor invenției, precum și amestecurile acestora, incluzând amestecurile recemice, constituie parte a prezentei invenții. În plus, invenția cuprinde toți izomerii geometrici. De exemplu, dacă un compus al invenției încorporează o legătură dublă sau un nucleu condensat, atât formele cis- cât și trans-, precum și amestecurile, sunt cuprinse în sfera de protecție a invenției.

Amestecurile diastereoizomere pot fi separate în diastereoizomerii lor individuali pe baza diferențelor lor fizico-chimice prin metode bine cunoscute specialiștilor în domeniu, precum cromatografie și/sau cristalizare funcțională. Enantiomerii pot fi separați prin convertirea amestecului enantiomeric într-un amestec diastereomeric prin reacția cu un compus optic activ potrivit (de ex. auxiliar chiral cum ar fi un alcool chiral sau clorură acidă Mosher), separarea diastereoizomerilor și convertirea (de ex. hidrolizare) diastereo- izomerilor individuali la enantiomerii puri corespunzători. Enantiomerii pot să fie, de asemenea, separați prin utilizarea unei coloane HPLC chirale. În mod alternativ, stereozomerii specifici pot fi sintetizați utilizând o materie primă optic activă, prin sinteză asimetrică utilizând reactivi optic activi, substraturi, catalizatori sau solvenți sau prin convertirea unui stereozomer în altul prin transformare asimetrică.

Unde compușii invenției posedă unul sau mai mulți centri stereogenici și când nu este dată stereochimia ca denumire sau structură, se subînțelege că denumirea sau structura se intenționează să cuprindă toate formele compusului, incluzând forma racemică. Unde compușii invenției posedă doi sau mai mulți centri stereogenici și stereochimia absolută sau relativă este dată în denumire, desemnarea R și S se referă respectiv la fiecare centru stereogenic în ordinea numerică crescătoare (1, 2, 3, etc.) conform schemelor numerelor convenționale IUPAC pentru fiecare moleculă. Centrii stereogenici ai moleculelor pot fi reprezentați prin combinații alternante multiple de pene solide și pene discontinue. Multe Exemple furnizate aici pot să includă un sistem de înel 3.1.0 cu mezo stereochimie, așa cum s-a definit în regulile pentru denumiri IUPAC sau prin convențiile Cahn-Ingold-Prelog, care au fost utilizate la denumirile din Exemple și intermediari și utilizând ChemBioDraw Ultra 14.0.0.117 și/sau ACD/Name Software v12.0. Este de notat că legăturile pot să fie sub formă de pene sau de linii discontinue în timp ce reprezintă aceeași stereochimie, de ex., se compară, Exemplele 1 și 54, datorită rotației la legătură dintre azotul din restul 3.1.0 și miezul restului și care poate de asemenea să apară între legătura dintre restul miezului și R<sup>1</sup>, unde restul miezului este piridinil, pirimidinil sau triazinil, depinzând de definițiile lui X, Y și Z.

Intr-o altă variantă de realizare, invenția furnizează o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, așa cum s-a definit în oricare dintre realizările descrise aici, în amestec cu cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic.

Prezenta invenție furnizează oricare sau combinații de :

o metodă de tratare a unei boli pentru care este indicat un inhibitor de KHK, la un subiect care necesită un astfel de tratament, cuprinzând administrarea la subiect a unei cantități eficiente terapeutice dintr-un compus cu Formula I, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia;

utilizarea unui compus cu Formula I, sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, pentru fabricarea unui medicament pentru tratare unei boli pentru care este indicat un inhibitor de KHK;

un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare ca medicament;

un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul unei boli pentru care este indicat un inhibitor de KHK;

o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și un excipient acceptabil farmaceutic;

o compoziție farmaceutică pentru tratamentul unei boli pentru care este indicat un inhibitor de KHK, cuprinzând un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

După cum s-a utilizat aici, tratamentul unei boli pentru care este indicat un inhibitor de KHK semnifică faptul că cel puțin un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este administrat(ă) unui pacient care necesită un astfel de tratament sau este utilizat pentru preparare unui medicament pentru a trata un pacient care necesită acesta, prin inhibarea KHK și metabolismul ulterior al fructozei, pentru a trata o boală, tulburare, afecțiune sau comorbiditățile asociate (la care se face referire aici în general ca boală) selectate dintre oricare sau mai multe din următoarele : T1D, T2D, T1D idiopatic, LADA, EOD, YOAD, MODY, diabet legat de malnutriție, diabet gestațional, hiperglicemie, rezistență la insulină, rezistență hepatică la insulină, toleranță diminuată la glucoză, neuropatie diabetică, nefropatie diabetică, insuficiență renală, tulburare renală acută, disfuncție tubulară, schimbări proinflamatorii la tubulii proximali, retinopatie diabetică, disfuncție adipocitară, depunere de adipoză viscerală, obezitate, tulburări de alimentație, poftă excesivă de zahăr, dislipidemie, hiperlipidemie, hipertrigliceridemie, colesterol total crescut, colesterol LDL ridicat, colesterol HDL scăzut, hiperinsulinemia, NAFLD, steatoză, NASH, fibroză, ciroză, carcinom hepatocelular, HFI, maladia arterei coronare, maladia vasculară periferică, hipertensiune, disfuncție endotelială, flexibilitate vasculară diminuată, insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic, accident vascular cerebral, accident hemoragic, accident ischemic, hipertensiune pulmonară, restenoză după angioplastie, claudicație intermitentă, lipemie post-prandială, acidoză metabolică, cetoză, artrită, osteoporoză, hipertrofie ventriculară stângă, boală arterială periferică, degenerare maculară, cataractă, glomeruloscleroză, insuficiență renală cronică, sindrom metabolic, sindrom X, sindrom premenstrual, angina pectoris, tromboză, ateroscleroză, atacuri ischemice tranzitorii, restenoză vasculară, metabolism diminuat al glucozei, afecțiuni de insuficiență de glucoză plasmatică în repaus alimentar, hiperuricemie, gută, disfuncție erectilă, tulburări ale pielii și ale țesutului conjunctiv, ulceratii ale picioarelor, colită ulcerativă, hiper apo B lipoproteinemie, Boala Alzheimer, schizofrenie, cogniție diminuată, boala inflamatoare a colonului, colită ulcerativă, boala Crohn și sindromul colonului iritabil.

Intr-o altă variantă de realizare, invenția furnizează o metodă de tratare a unei boli selectate dintre oricare sau mai multe din următoarele: T1D, T2D, rezistență la insulină, boală de rinichi, tulburare acută a rinichiului, disfuncție tubulară, schimbări proinflamatorii la tubulii proximali, disfuncție adipocitară, depunere de adipoză viscerală, obezitate, tulburări de alimentație, poftă excesivă de zahăr, dislipidemie, hiperlipidemie, hipertrigliceridemie, colesterol total crescut, colesterol LDL ridicat, colesterol HDL scăzut, NAFLD, steatoză, NASH, fibroză, ciroză, carcinom hepatocelular, HFI, hipertensiune, disfuncție endotelială, sindrom metabolic, hiperuricemia și gută.

Invenția se referă de asemenea la o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, așa cum s-a definit în oricare dintre variantele de realizare descrise aici, pentru utilizare în tratamentul oricărei sau mai multor boli discutate aici.

Intr-o altă variantă de realizare, invenția furnizează o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, așa cum s-a definit în oricare dintre realizările descrise aici, în amestec cu un excipient acceptabil farmaceutic.

Intr-o altă variantă de realizare, invenția furnizează o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, așa cum s-a definit în oricare dintre realizările descrise aici, în amestec cu cel puțin un alt agent terapeutic descris aici.

Fraza "cantitate eficientă terapeutic" se referă la o cantitate dintr-un compus al invenției care (i) tratează sau previne respectiva boală, (ii) atenuază, ameliorează sau elimină unul sau mai multe simptome ale respectivei boli sau (iii) previne sau întârzie apariția unuia sau mai multor simptome ale respectivei boli descrise aici.

Termenul "mamifer" se referă la animale cu sânge cald, incluzând oamenii (bărbați sau femei) și animale de companie (de ex. câini, pisici, cai, etc.) și alte animale incluzând cobai, șoareci, șobolani, gerbile, bovine, capre, oi, maimuțe și cimpanzei.

Termenul "pacient" este o referință alternativă pentru mamifer.

Fraza "acceptabil farmaceutic" indică faptul că substanța sau compoziția trebuie să fie compatibilă chimic și/sau toxicologic cu alte ingrediente din formulare și/sau cu mamiferul tratat cu aceasta.

Termenii "tratare", "trata" sau "tratament" cuprind atât tratamente preventive, cum și anume profilactic, cât și cel paliativ, și anume ușurare, atenuare sau încetinire a evoluției bolii pacientului sau a oricărei deteriorări a țesutului asociată cu boala.

Prezenta invenție include toți compușii marcați izotopic acceptabili farmaceutic cu Formula I în care unul sau mai mulți atomi sunt înlocuiți cu atomi având același număr atomic dar o masă atomică sau un număr de masă diferit de masa atomică sau denumărul de masă găsit în mod uzual în natură.

Exemple de izotopi adecvați pentru includere în compușii invenției includ izotopii de hidrogen, cum ar fi  $^2\text{H}$  și  $^3\text{H}$ , carbon, cum ar fi  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  și  $^{14}\text{C}$ , clor, cum ar fi  $^{36}\text{Cl}$ , fluor, cum ar fi  $^{18}\text{F}$ , iod, cum ar fi  $^{123}\text{I}$  și  $^{125}\text{I}$ , azot, cum ar fi  $^{13}\text{N}$  și  $^{15}\text{N}$ , oxigen, cum ar fi  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  și  $^{18}\text{O}$ .

Anumiți compuși marcați izotopic cu Formula I, de exemplu, aceia care încorporează un izotop radioactiv, sunt utili în studiile de distribuție a medicamentului/substratului de țesut. Izotopii radioactivi de tritiu, adică  $^3\text{H}$  și atomul de carbon-14, adică  $^{14}\text{C}$ , sunt deosebit de utili în acest scop din perspectiva ușurinței lor de incorporare și a mijloacelor de detectare la îndemână.

Substituția cu izotopi mai grei, cum ar fi deuteriu, adică  $^2\text{H}$ , poate oferi anumite avantaje terapeutice care rezultă din stabilitatea metabolică mai mare, de exemplu, creșterea timpului de înjumătățire *in vivo* sau cerințele de dozare reduse și, prin urmare, poate fi preferat în anumite circumstanțe.

Substituția cu izotopi care emit pozitroni, cum ar fi  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  și  $^{13}\text{N}$  poate fi utilă în studiile prin Tomografie cu Emisie de Pozitroni (PET) pentru examinarea ocupării receptorului în substrat.

Compușii marcați izotopic cu Formula (I) pot fi preparați, în general, prin tehnici convenționale cunoscute specialiștilor în domeniu sau prin procedee analoge celor descrise în Exemplele și Preparările însoțitoare utilizând un reactiv marcat izotopic corespunzător în locul reactivilor nemarcați utilizați anterior.

#### **AGENȚII DE COMBINAȚIE**

Compușii prezentei invenții pot fi utilizați singuri sau în combinație cu alți agenți terapeutici, în tratamentul diferitelor afecțiuni sau boli. Compusul(șii) prezentei invenții și alt(ți) agent(ți) terapeutic(i) pot fi administrați simultan (fie în aceeași formă de dozaj, fie în forme de dozaj separate) sau secvențial.

Administrarea a doi sau mai mulți compuși "în combinație" semnifică faptul că doi compuși sunt administrați destul de aproape în timp astfel încât prezența unuia să modifice efectele celuilalt. Cei doi sau mai mulți compuși pot fi administrați simultan, concurrent sau succesiv. Adicional, administrarea simultană poate fi realizată prin amestecarea compușilor înainte de administrare sau prin administrarea compușilor în același moment dar ca forme de dozaj separate, în același loc sau în diferite locuri pentru administrare.

În altă variantă de realizare, compușii acestei invenții sunt co-administrați cu unul sau mai mulți agent(ți) terapeutic(i), așa cum s-a descris aici. Agenții din combinație sunt administrați unui mamifer, într-o cantitate eficientă terapeutic pentru a trata bolile descrise aici.

Fraza "administrare concurrentă," "co-administrare," "administrare simultană" și "administrat în mod simultan" semnifică faptul că compușii sunt administrați în combinație.

Intr-o altă variantă de realizare a prezentei invenții, un compus cu Formula I poate fico-administrat cu un agent antiobezitate unde agentul antiobezitate este selectat din grupul constând din inhibitori MPT selectivi pentru intestin (de ex., dirloapid, mitratapid și implitapid, R56918 (CAS Nr. 403987 și CAS Nr. 913541-47-6)), antagoniști de colecistokinină-A (CCK-A) (de ex., N-benzil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-izopropil-acetamidă descrisă în Publicația PCT Nr. WO 2005/116034 sau Publicația US Nr. 2005-0267100 A1), agoniști 5HT<sub>2c</sub> (de ex., lorcaserin), agonist MCR<sub>4</sub> (de ex., compușii descriși în US 6.818.658), inhibitor de lipază (de ex., Cetilistat), PYY<sub>3-36</sub> (așa cum s-a utilizat aici "PYY<sub>3-36</sub>" include analogi, cum ar fi PYY<sub>3-36</sub> pegilat de ex., cei descriși în Publicația US 2006/0178501), antagoniști opioizi (de ex., naltrexonă), combinații de naltrexonă cu bupropion, oleoil-estronă (CAS Nr. 180003-17-2), obinepitidă (TM30338), pramlintidă (Symlin®), tesofensină (NS2330), leptin, liraglutidă, bromocriptină, inhibitori de lipază (cum ar fi tetrahidrolipstatină, adică orlistat), exenatidă (Byetta®), AOD-9604 (CAS Nr. 221231-10-3) și sibutramină.

Alți agenți antiobezitate includ inhibitori de 11β-hidroxi steroid dehidrogenază-1 (11β-HSD tip 1), inhibitor de stearyl-CoA desaturază-1 (SCD-1), inhibitori de recaptare de monoamină (cum ar fi sibutramină), agenți simpatomimetici, agoniști β<sub>3</sub> adrenergic, agoniști dopaminici (cum ar fi bromocriptină), analogi de hormon de stimulare de melanocit, antagoniști de hormon de concentrare de melanină, leptină (proteină OB), analogi de leptină, agoniști de leptină, antagoniști de galanină, agenți anorectici (cum ar fi un agonist bombesină), antagoniști de neuropeptide-Y (de ex., antagoniști NPY Y5), agenți tiromimetici, dehidroepiandrosteronă sau un analog al acesteia, agoniști sau antagoniști de glucocorticoid, antagoniști de orexină, agoniști de peptidă-1 asemănători glucagonului, factori ciliari neurotrofici (cum ar fi Axokine™ disponibil de la Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY and Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), inhibitori de proteină înrudită cu agouti umană (AGRP), antagoniști de ghrelină, antagoniști sau agoniști inverși de histamină 3, agoniști de neuromedin U, inhibitori de MTP/ApoB (de ex., inhibitori MTP selectivi pentru intestin), antagonist de orexină, combinații de naltrexonă cu bupropion și alte asemenea.

Intr-o altă variantă de realizare a prezentei invenții, un compus cu Formula I poate fico-administrat cu un agent antidiabetic, unde agentul antidiabetic este selectat din grupul constând dintr-un inhibitor

de acetyl-CoA carboxilază- (ACC) (de ex., cei descriși în WO2009144554, WO2003072197, WO2009144555 și WO2008065508), un inhibitor de diacilglicerol O-aciltransferază 1 (DGAT-1) (de ex., cei descriși în WO09016462 sau WO2010086820, AZD7687 sau LCQ908), inhibitori de monoacilglicerol O-aciltransferază, un inhibitor de fosfodiesterază (PDE)-10, un activator AMPK, o sulfoniluree (de ex., acetohexamidă, cloropropamidă, diabineză, glibenclamidă, glipizidă, gliburidă, glimepiridă, gliclazidă, glipentidă, gliquidonă, glisolamidă, tolazamidă și tolbutamidă), un inhibitor de meglitinidă, un inhibitor de  $\alpha$ -amilază (de ex., tendamistat, trestatin și AL-3688), un inhibitor de  $\alpha$ -glucozid hidrolază (de ex., acarboză), un inhibitor de  $\alpha$ -glucozidază (de ex., adipozină, camigliboză, emiglitat, miglitol, vogliboză, pradimicin-Q și salbostatină), un agonist PPAR $\gamma$  (de ex., balaglitazonă, ciglitazonă, darglitazonă, englitazonă, isaglitazonă, pioglitazonă și rosiglitazonă), un agonist PPAR  $\alpha/\gamma$  (de ex., CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767, SB-219994 și saroglitazar), o biguanidă (de ex., metformin), un antagonist de receptor de glucagon, un modulator de peptidă 1 asemănător glucagonului (GLP-1) cum ar fi un agonist (de ex., exendin-3, exendin-4, ZYOG-1 și TTP273), liraglutidă (Victoza®), albiglutidă, exenatidă (Byetta®, Bydureon®), albiglutidă, lixisenatidă, dulaglutidă, semaglutidă (NN-9924), TTP-054, un inhibitor de protein tirozin fosfatază-1B (PTP-1B) (de ex., trodusquemina, extract de hirtiosal și compuși descriși de Zhang, S. și colab., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381 (2007)), activator SIRT-1 (de ex., resveratrol, GSK2245840 sau GSK184072), un inhibitor de dipeptidil peptidază IV (DPP-IV) (de ex., cei din WO2005116014, sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, dutogliptin, linagliptin și saxagliptin), un secretagog de insulină, un inhibitor de oxidare de acizi grași, un antagonist A2, un inhibitor de c-jun amino-terminal kinază (JNK), activatori de glucokinază (GK $\alpha$ ) (de ex. cei din WO2010103437, WO2010103438, WO2010013161, WO2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 sau GKM-001), insulină și analogi de insulină ai acesteia, un mimetic de insulină, un inhibitor de glicogen fosforilază (de ex. GSK1362885), un agonist de receptor VPAC2, inhibitori de SGLT2 (de ex., aceia descriși în E.C. Chao și colab., Nature Reviews Drug Discovery 9, 551-559 (Iulie 2010) incluzând dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, tofogliflozin (CSG452), ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 și LX4211 în aceeași măsură aceia din WO2010023594), un modulator de receptor de glucagon, ca aceia descriși în Demong, D.E. și colab., Annual Reports in Medicinal Chemistry 2008, 43, 119-137; modulatori de GPR119 (de ex., agoniști particulari, cum ar fi aceia descriși în WO2010140092, WO2010128425, WO2010128414, WO2010106457, Jones, R.M. și colab., in Medicinal Chemistry 2009, 44, 149-170 (de ex. MBX-2982, GSK1292263, APD597 și PSN821)), derivați sau analogi de FGF21 (de ex., aceia descriși în Kharitononkov, A. și colab., Current Opinion in Investigational Drugs 2009, 10(4)359-364), modulatori de receptor TGR5 (de asemenea denumit GPBAR1) (de ex. și INT777 și agoniști, cum ar fi aceia descriși de Zhong, M., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10(4), 386-396), agoniști GPR40 (de ex., aceia descriși de Medina, J.C., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2008, 43, 75-85, incluzând, dar nefiind limitați la TAK-875, modulatori GPR120, agoniști particulari, activatori ai receptorului de acid nicotic de înaltă afinitate (HM74A) și inhibitori de SGLT1, cum ar fi GSK1614235 (de ex. lista de agenți antidiabetici (de ex., WO2011005611, în particular, cei găsiți la pagina 28, rândul 35 până la pagina 30, rând 19), inhibitori sau modulatori de enzime carnitin palmitoil transferază, inhibitori de fructoză 1,6-difosfatază, inhibitori de aldooz reductază, inhibitori de receptor mineralocorticoid, inhibitori de TORC2, inhibitori de CCR2 și/sau CCR5, inhibitori de izoforme PKC (de ex. PKC $\alpha$ , PKC $\beta$ , PKC $\gamma$ ), inhibitori de acid gras sintetază, inhibitori de serin palmitoil transferază, modulatori de GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteina 4 de legare la retinol, receptor glucocorticoid, receptori somatostatina (de ex. SSTR1, SSTR2, SSTR3 și SSTR5), inhibitori sau modulatori de PDHK2 sau PDHK4, inhibitori de MAP4K4, modulatori ai familiei IL1 incluzând IL1beta, modulatori de RXRalpha, agenți antidiabetici adecvați incluzând mecanisme listate de Carpino, P.A., Goodwin, B. Expert Opin. Ther. Pat, 2010, 20(12), 1627-51.

Intr-o altă variantă de realizare a prezentei invenții, un compus cu Formula I poate fico-administrat cu un agent utilizat în mod tipic de către cei având diabet, de ex., un hormon tiroidian (ca Synthroid), orice agent pentru neuropatie diabetică (de ex., gabapentin, amitriptilină) sau un agent sau agenți pentru a trata orice tip de depresie, (de ex., fluoxetină, sertralină, paroxetină, escitalopram, citalopram, duloxetină, levomilnacipran, venlafaxină, desvenlafaxină. Bupropion, antidepresive triciclice, incluzând imipramină, nortriptilină, protriptilină, amitriptilină, doxepin, trimipramină și desipramină).

Intr-o altă variantă de realizare a prezentei invenții, un compus cu Formula I poate fico-administrat cu un agent de modulare colesterol/lipid, unde agentul de modulare colesterol/lipid este selectat din grupul conținând din inhibitori de HMG-CoA reductază (de ex., pravastatin, lovastatin, atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, NK-104 (a.k.a. itavastatin sau nisvastatin sau nisbastatin) și ZD-4522 (a.k.a. rosuvastatin sau atavastatin sau visastatin)); inhibitor de expresie al genei HMG-CoA reductază; inhibitori de scualen sintetază; inhibitor de scualen epoxidază; inhibitor de scualen ciclază; un inhibitor combinat scualen epoxidază/scualen ciclază sau un inhibitor de CETP; fibrate; niacin, o rășină schimbătoare de ion, un antioxidant; secheștranti de acid biliar (cum ar fi questran); inhibitori de ACAT; inhibitori ai secreției de MTP/APO  $\beta$ ; inhibitori de lipooxygenază; inhibitori de absorbție de colesterol;

inhibitori de proteină de transfer colesterol ester; un agent cum ar fi mipomersen și sau agenți aterosclerotici incluzand modulatori de PCSK9.

Intr-o altă variantă de realizare, un compus cu Formula I poate fi co-administrat cu un agent pentru tratamentul NASH și/sau NAFLD, cum ar fi Acid Obeticolic (OCA, Intercept), GFT505 (elafibanor), inhibitori de caspază (de ex. emricasan), inductor de glutation transferază (de ex. oltipraz), inhibitori de adenosilmetionin decarboxilază (de ex. SAME), conjugate acid gras/acid biliar (FABAC), cum ar fi aramchol, analogi FGF21 incluzand FGF-21 pegilat cu acțiune de lungă durată (BMS-986036), antagonist al receptorului dual CCR2/CCR5 (de ex. cenicriviroc sau TAK652), inhibitor de Galectin-3 (de ex. GR-MD-02), inhibitor de kinază-1 stimuloare de apopstoză (de ex. GS-4997), inhibitor de 5-lipoxigenază (de ex. tiplukast), siRNA împotriva HSP 47 (de ex. ND-L02- s0201), Orlistat, TZD-uri și alți agenți de sensibilizare a insulinei, Metformin, etil esterii de acid Omega-3 (de ex. Lovaza), Fibrate, Inhibitori de HMG CoA-reductază, Ezetimib, Probuco, acid Ursodeoxicolic, agoniști TGR5, agoniști FXR, Vitamina E, Betaină, Pentoxifilină, antagoniști CB1, Carnitină, N-acetilcisteină, glutationă Redusă, Iorcaserin, combinații de naltrexonă cu bupropion, Inhibitori de SGLT2, Phentermine, Topiramate, analogi de Incretin (GLP și GIP) și blocanți ai receptorului de Angiotensină.

Agenți terapeutici adiționali includ agenți anticoagulanți sau inhibitori de coagulare, agenți inhibitori antitrombocitari sau agenți inhibitori de trombocite, inhibitori de trombină, agenți trombolitici sau fibrinolitici, agenți antiaritmici, agenți antihipertensivi, blocanți ai canalului de calciu (tip L și tip T), glicozide cardiace, diuretice, antagoniști ai receptorului mineralocorticoid, agenți donatori de NO, cum ar fi organonitriți, agenți promotori de NO, cum ar fi inhibitori de fosfodiesterază, agenți care reduc colesterol/lipid și terapii cu profil de lipid, agenți antiinflamatori (steroidici și nesteroidici), agenți anti-osteoporoză, terapii de înlocuire de hormoni, contraceptive orale, agenți anti-anxietate, agenți anti-proliferativi, agenți antitumorali, agenți împotriva ulcerului și agenți împotriva bolii de reflux gastroesofagian, hormon de creștere și secretați de hormon de creștere, mimetice tiroidiene (incluzand antagonist de receptor al hormonului tiroidian), agenți antiinfecțioși, agenți antivirali, agenți antibacterieni și agenți antifungici.

Sunt incluși agenții utilizați la setarea ICU, de exemplu, dobutamină, dopamină, epinefrină, nitroglicerină, nitroprussidă, etc.

Sunt incluși agenți de combinație folositori pentru tratarea vasculitei, de exemplu, azatioprină, ciclofosamidă, micofenolat, mofetil, rituximab etc.

Intr-o altă variantă de realizare, prezenta invenție furnizează o combinație în care al doilea agent este cel puțin un agent selectat dintre un inhibitor de factor Xa, un agent anti-coagulant, un agent antitrombotic, un agent de inhibare a trombinei, un agent trombolitic și un agent fibrinolic. Exemple de inhibitori de factor Xa includ apixaban și rivaroxaban. Exemple de anticoagulanți adecvați pentru utilizare în combinație cu compușii invenției includ warfarin, pentazaharide sintetice și heparine (de ex., heparine nefracționate și heparine cu greutate moleculară mică, cum ar fi enoxaparin și dalteparin).

Termenul agenți antitrombocitari (sau agenți inhibitori de trombocite), așa cum s-a utilizat aici, înseamnă că inhibă funcția trombocitului, de exemplu prin inhibarea agregării, adeziunii sau secreției granulare de trombocite. Agenții includ, dar nu sunt limitați la, diferite medicamente antiinflamatoare nesteroidiene cunoscute (NSAIDs), cum ar fi aspirină, ibuprofen, naproxen, sulindac, indometacin, mefenamat, droxicam, diclofenac, sulfînparazonă, piroxicam și săruri sau promedicamente acceptabile farmaceutic ale acestora. Dintre NSAIDs, sunt preferate aspirina (acid acetic salicilic sau ASA) și inhibitori de COX-2, cum ar fi CELEBREX sau piroxicam. Alți agenți adecvați inhibitori de trombocit includ antagoniști IIb/IIIa (de ex., tirofiban, eptifibatid și abciximab), antagoniști de receptor de tromboxan-A2 (de ex., ifetroban), inhibitori de tromboxan-A2-sintetază, inhibitori de PDE-III (de ex., cilostazol, dipiridamol) și săruri sau promedicamente acceptabile farmaceutic ale acestora.

Termenul agenți antitrombocitari (sau agenți inhibitori de trombocite), așa cum s-a utilizat aici, se intenționează să includă antagoniști ai receptorului de ADP, preferabil antagoniști ai receptorilor purinergici P<sub>2</sub>Y<sub>1</sub> și P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>, cu P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> care este chiar mai preferat. Antagoniști ai receptorilor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> preferați includ ticagrelor, prasugrel, ticlopidină și clopidogrel, incluzand săruri acceptabile farmaceutic sau promedicamente acceptabile farmaceutic. Clopidogrel este agentul chiar mai preferat. Ticlopidină și clopidogrel sunt de asemenea compuși preferați deoarece sunt recunoscuți a fi blanzi pentru tractul gastrointestinal în timpul utilizării.

Termenul inhibitori de trombină (sau agenți antitrombină), așa cum s-a utilizat aici, reprezintă inhibitori de serin protează trombină. Prin inhibarea trombinei sunt perturbate diferite procese mediate de trombină, cum ar fi activarea trombocitară mediată de trombină, (și anume, de exemplu, agregarea trombocitelor și/sau secreția granulară de inhibitor-1 al activatorului de plasminogen și/sau serotonină) și/sau formarea fibrinei. Sunt cunoscuți un număr de inhibitori de trombină de către specialiștii în domeniu și acești inhibitori sunt luați în considerare pentru a fi utilizați în combinație cu compușii prezenți. Asemenea inhibitori includ, dar nu sunt limitați la, argatroban, derivați de boroarginină, boro-peptide, dabigatran, heparine (nefracționate și separate cele cu greutate moleculară mică), hirudin, argatroban și melagatran, incluzand săruri acceptabile farmaceutic și promedicamente acceptabile farmaceutic. Derivații de boroarginină și boro-peptidele includ derivați N-acetil și de peptide ai acidului boronic, cum

ar fi derivați de acid aminoboronic alpha-C-terminal de lizină, ornitină, arginină, homoarginină și analogii corespunzători de izotiuroniu ai acestora. Termenul hirudină, așa cum s-a utilizat aici, include derivați sau analogi adecvați de hirudină, la care aici se face referire ca hirulogi, cum ar fi disulfatohirudină. Termenul agenți trombolitici sau fibrinolitici (sau trombolitice sau fibrinolitice), așa cum s-a utilizat aici, reprezintă agenți care realizează liza cheagurilor de sânge (trombi). Astfel de agenți includ activatorul plasminogenului din țesut (natural sau recombinant) și formele modificate ale acestuia, anistreplase, urokinaze, streptokinaze, tenecteplaze (TNK), lanoteplaze (nPA), inhibitori de factor VIIa, inhibitori de PAI-1 (adică, inactivatori ai inhibitorilor activatorului de plasminogen din țesut), inhibitori de alfa 2-antiplasmină și complex activator de plasminogen streptokinază anisoilat, incluzând săruri acceptabile farmaceutic sau promedicamente acceptabile farmaceutic. Termenul anistreplază, așa cum s-a utilizat aici, se referă la un complex activator de plasminogen streptokinază anisoilat, așa cum s-a descris, de exemplu, în EP 028,489, a cărei dezvăluire este încorporată aici printre referințe. Termenul urokinază, așa cum s-a utilizat aici, este intenționat să indice atât urokinaze cu catenă dublă, cât și cu catenă singulară, ultima fiind denumită aici ca prourokinază.

Exemple nelimitative de agenți antiaritmici includ: agenți Clasa I (cum ar fi propafenonă); agenți Clasa II (cum ar fi metoprolol, atenolol, carvadiol și propranolol); agenți Clasa III (cum ar fi sotalol, dofetilidă, amiodaronă, azimilidă și ibutilidă); agenți Clasa IV (cum ar fi diltiazem și verapamil); deschizători de canal K<sup>+</sup>, cum ar fi inhibitori de IACh și inhibitori de IKur (de ex. compuși cum ar fi cei descriși în WO01/40231).

Compușii invenției pot fi utilizați în combinație cu agenți antihipertensivi și astfel de activitate antihipertensivă este ușor determinată de specialistul în domeniu în concordanță cu testele standard (de ex., măsurătorile tensiunii arteriale). Exemple de asemenea agenți antihipertensivi includ: blocați alfa adrenergici; blocați beta adrenergici; blocați ai canalului de calciu (de ex., diltiazem, verapamil, nifedipină și amlodipină); vasodilatori (de ex. hidralazină), diuretice (de ex., clorotiazidă, hidroclorotiazidă, flumetiazidă, hidroflumetiazidă, bendroflumetiazidă, metilclorotiazidă, triclorometiazidă, politiazidă, benziazidă, acid etacrinic tricinafen, clortalidon, torsemidă furosemid, musolimină, bumetanidă, triamtrenenă, amiloridă, spironolactonă); inhibitori de renină; inhibitori de ACE (de ex., captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril); antagoniști ai receptorului de AT-1 (de ex., losartan, irbesartan, valsartan); antagoniști ai receptorului de ET (de ex., sitaxsentan, atrasentan și compuși descriși în Brevete US Nr. 5.612.359 și 6.043.265); antagonist dual ET/AII (de ex. compuși descriși în WO 00/01389); inhibitori de endopeptidază neutră (NEP); inhibitori de vasopectidază (inhibitori duali NEP-ACE) (de ex., gemopatrilat și nitrați). Un exemplu de agent antianginal este ivabradină.

Exemplele de blocați ai canalului de calciu (Tip L sau Tip T) includ diltiazem, verapamil, nifedipină și amlodipină și mibefradil.

Exemple de glicozide cardiace adecvate includ digitalis și ouabain.

Intr-o altă variantă de realizare, un compus cu Formula I poate fi co-administrat cu unul sau mai multe diuretice. Exemple de diuretice adecvate includ (a) diuretice de ansă cum ar fi furosemid (cum ar fi LASIX™), torsemid (cum ar fi DEMADEX™), bemetanid (cum ar fi BUMEX™) și acid etacrinic (cum ar fi EDECIN™); (b) diuretice de tip tiazidic, cum ar fi clorotiazidă (cum ar fi DIURIL™, ESIDRIX™ sau HYDRODIURIL™), hidroclorotiazidă (cum ar fi MICROZIDE™ sau ORETIC™), benziazidă, hidroflumetiazidă (cum ar fi SALURON™), bendroflumetiazidă, metilclortiazidă, poltiazidă, triclorometiazidă și indapamid (cum ar fi LOZOL™); (c) diuretice de tip ftalimidinic, cum ar fi clorotalidonă (cum ar fi HYGROTON™) și metolazon (cum ar fi ZAROXOLYN™); (d) diuretice de tip chinazolinic, cum ar fi quinetazonă; și (e) diuretice care reduc potasiu, cum ar fi triamteren (cum ar fi DYRENIUM™) și amilorid (cum ar fi MIDAMOR™ sau MODURETIC™).

Intr-o altă variantă de realizare, un compus cu Formula I poate fi co-administrat cu un diuretic de ansă. Încă în altă variantă de realizare, diureticul de ansă este selectat dintre furosemid și torsemid. Încă în altă variantă de realizare, unul sau mai mulți compuși cu Formula I pot fi co-administrați cu furosemid. Încă în altă variantă de realizare, unul sau mai mulți compuși cu Formula I pot fi co-administrați cu torsemid, care poate să fie în mod opțional sub formă de torsemid cu eliberare controlată sau modificată.

Intr-o altă variantă de realizare, un compus cu Formula I poate fi co-administrat cu un diuretic de tip tiazidic. Încă în altă variantă de realizare, diureticul de tip tiazidic este selectat din grupul constând din clorotiazidă și hidroclorotiazidă. Încă în altă variantă de realizare, unul sau mai mulți compuși cu Formula I pot fi co-administrați cu clorotiazidă. Încă în altă variantă de realizare, unul sau mai mulți compuși cu Formula I pot fi co-administrați cu hidroclorotiazidă.

Intr-o altă variantă de realizare, unul sau mai mulți compuși cu Formula I poate fi co-administrat cu un diuretic de tip ftalimidinic. Încă în altă variantă de realizare, diureticul de tip ftalimidinic este clortalidonă.

Exemple de antagoniști adecvați ai receptorului de mineralocorticoid includ sprinolactonă și eplerenonă.

Exemplele de inhibitori de fosfodiesterază adecvați includ: inhibitori de PDE III (cum ar fi cilostazol) și inhibitori de PDE V (cum ar fi sildenafil).

Specialiștii în domeniu vor recunoaște faptul că compușii acestei invenții pot fi de asemenea utilizați împreună cu tratamente cardiovasculare sau cerebrovasculare incluzând PCI, introducerea de stent-uri, stent-uri pentru eluarea medicamentului, terapia cu celule stem și dispozitive medicale, cum ar fi stimulator cardiac implantat, difibrilatoare sau terapie de resincronizare cardiacă.

Intr-o altă variantă de realizare, invenția furnizează terapii de combinare în care compușii acestei invenții pot fi de asemenea utilizați împreună cu alți agenți farmaceutici pentru tratamentul bolilor, afecțiunilor și/sau tulburărilor descrise aici. Prin urmare, sunt de asemenea prevăzute metode de tratament care includ administrarea compușilor invenției în combinație cu alți agenți farmaceutici.

### **Administrare și Dozare**

În mod caracteristic, un compus al invenției este administrat într-o cantitate eficientă pentru a trata o boală, așa cum s-a descris aici. Compușii invenției sunt administrați prin

orice cale adecvată sub forma unei compoziții farmaceutice adaptate la o astfel de cale și într-o doză eficientă pentru tratamentul intenționat. Doza eficientă terapeutică a compușilor necesari pentru a trata progresul bolii este constatată de un specialist în domeniu utilizând abordări preclinice și clinice familiare domeniului medical.

Compușii invenției pot să fie administrați oral. Administrarea orală poate implica înghițirea, astfel încât compusul intră în tractul gastrointestinal sau poate fi folosită administrarea bucală sau sublinguală prin care compusul intră din gură direct în fluxul sanguin.

Compușii invenției pot fi de asemenea administrați în mod direct în fluxul sanguin, în mușchi sau într-un organ intern. Mijloace adecvate pentru administrare parenterală includ administrarea intravenoasă, intraarterială, intraperitoneală, intratecală, intraventriculară, intrauretrală, intrasternală, intracraniană, intramusculară și subcutanată. Dispozitive adecvate pentru administrare parenterală includ injectori cu ace (incluzând microace) injectori fără ace și tehnici de infuzie.

Intr-o altă variantă de realizare a invenției, compușii invenției pot fi de asemenea administrați topic pe piele sau mucoasă, adică dermic sau transdermic. Într-o altă variantă de realizare a invenției, compușii invenției pot fi de asemenea administrați intranasal sau prin inhalare. Într-o altă variantă de realizare a invenției, compușii invenției pot fi de asemenea administrați rectal sau vaginal. Într-o altă variantă de realizare a invenției, compușii invenției pot fi de asemenea administrați direct în ochi sau în ureche.

Regimul de dozaj pentru compușii și/sau compozițiile conținând compușii este bazat pe o varietate de factori, incluzând tipul, vârsta, greutatea, sexul și afecțiunea medicală a pacientului; gravitatea afecțiunii; calea de administrare și activitatea compușilor particulari folosiți. Regimul de dozaj poate varia foarte mult. Nivelurile de dozaj de ordinul de la aprox. 0,01 mg la aprox. 100 mg per kilogram greutate corporală pe zi sunt folosite în tratamentul afecțiunilor indicate mai sus. Într-o variantă de realizare, doza zilnică totală a unui compus al invenției (administrat într-o singură doză sau în doze divizate) este în mod caracteristic de la aprox. 0,01 la aprox. 100 mg/kg. Într-o altă variantă de realizare, doza zilnică totală a compusului invenției este de la aprox. 0,1 la aprox. 50 mg/kg și, într-o altă variantă de realizare, de la aprox. 0,5 la aprox. 30 mg/kg (adică, mg de compus al invenției per kg greutate corporală). Într-o variantă de realizare, dozajul este de la 0,01 la 10 mg/kg/zi. Într-o altă variantă de realizare, dozarea este de la 0,1 la 1,0 mg/kg/zi. Unitatea de dozaj a compozițiilor poate conține astfel de cantități sau submultipli ai acestora pentru a prepara doza zilnică. În multe cazuri, administrarea compusului va fi repetată de o multitudine de ori într-o zi (în mod tipic nu mai mult de 4 ori). Dacă se dorește, pentru a crește doza zilnică totală pot fi utilizate în mod tipic mai multe doze pe zi.

Pentru administrare orală, compozițiile pot fi furnizate sub formă de tablete care conțin 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 și 500 miligrame de ingredient activ pentru corectarea simptomatică a dozajului la pacient. Un medicament conține în mod tipic de la aprox. 0,01 mg la aprox. 500 mg ingredient activ sau într-o altă variantă de realizare, de la aprox. 1 mg la aprox. 100 mg de ingredient activ. Intravenos, dozele pot varia de la aprox. 0,01 la aprox. 10 mg/kg/minut în timpul unei rate constante de infuzie.

Subiecți adecvați conform prezentei invenții includ ca subiecți mamifere. Mamiferele conform invenției includ canine, feline, bovine, caprine, ecvine, ovine, porcine, rozătoare, lagomorfe, primate și alte asemenea și cuprind mamifere în uter. Într-o variantă de realizare, oamenii sunt subiecți adecvați. Subiecții umani pot fi de orice gen și în orice stare de dezvoltare.

### **Compoziții farmaceutice**

Pentru tratamentul bolilor la care se face referire aici, compușii invenției pot fi administrați drept compus *per se*. În mod alternativ, sărurile acceptabile farmaceutic sunt potrivite pentru aplicații medicale deoarece ele pot avea solubilitate apoasă mai mare comparativ cu compusul de origine.

Intr-o altă variantă de realizare, prezenta invenție cuprinde compoziții farmaceutice. Astfel de compoziții farmaceutice cuprind un compus al invenției prezentat cu un purtător acceptabil farmaceutic. Purtătorul poate fi un solid, un lichid sau ambele și poate fi formulat cu compusul ca o compoziție - unitate de doză, de exemplu, o tabletă, care poate conține de la 0,05% la 95% în greutate compus activ.

Un compus al invenției poate fi cuplat cu polimeri potrivivi drept purtători care ținesc medicamentul. Alte substanțe active farmacologice pot fi de asemenea prezente.

Compușii invenției pot fi administrați prin orice cale adecvată, preferabil sub formă de compoziție farmaceutică adaptată la astfel de cale și într-o doză eficientă pentru tratamentul indicat. Compușii și compozițiile activi(ve), de exemplu, pot fi administrați oral, rectal, parenteral sau topic.

Administrarea orală a formei de doză solidă poate fi, de exemplu, prezentată în unități distincte, precum capsule tari sau moi, pilule, cașete, comprimate sau tablete, fiecare conținând o cantitate predeterminată de cel puțin un compus al prezentei invenții. Într-o altă variantă de realizare, administrarea orală poate fi sub formă de pulbere sau granule. Într-o altă variantă de realizare, forma dozei orale este sublinguală, cum ar fi, de exemplu, un comprimat. În astfel de forme de dozaj solide, compușii cu Formula I sunt în mod obișnuit combinați cu unul sau mai mulți adjuvanți. Asemenea capsule sau tablete pot conține o formulare cu eliberare controlată. În cazul capsulelor, tabletelor și pilulelor, formele de dozaj pot cuprinde de asemenea agenți de tamponare sau pot fi preparați cu acoperiri enterice.

Într-o altă variantă de realizare, administrarea orală poate fi sub formă de doză lichidă. Formele de dozaj lichide pentru administrare orală includ, de exemplu, emulsii, soluții, suspensii, siropuri și elixiri, acceptabile farmaceutic, conținând diluanți inerti obișnuiți utilizați în domeniu (și anume apă). Asemenea compoziții pot să cuprindă adjuvanți, cum ar fi agenți de umectare, emulsionare, suspendare, aromatizare (de ex. îndulcitori) și/sau de parfumare.

Într-o altă variantă de realizare, prezenta invenție cuprinde o formă de doză parenterală. "Administrarea parenterală" include, de exemplu, injecții subcutanate, injecții intravenoase, intraperitoneale, injecții intramusculare, injecții intrasternale și infuzie. Preparatele injectabile (adică, suspensii injectabile sterile apoase sau oleaginoase) pot fi formulate conform celor cunoscute în domeniu utilizând agenți de dispersie, de umectare adecvați și/sau agenți de suspendare.

Într-o altă variantă de realizare, prezenta invenție cuprinde o formă de doză topică. "Administrarea topică" include, de exemplu, administrare transdermică, cum ar fi prin intermediul plastrilor transdermici sau dispozitivelor de iontoforeză, administrare intraoculară sau intranasală sau administrare prin inhalare. Compozițiile pentru administrare topică, includ de asemenea, de exemplu, geluri topice, pulverizatoare, unguente și creme. O formulare topică poate să includă un compus care amplifică absorbția sau penetrarea ingredientului activ prin piele sau prin alte suprafețe afectate. Când compușii prezentei invenții sunt administrați printr-un dispozitiv transdermic, administrarea va fi realizată utilizând un plastru, fie un rezervor și un tip de membrană poroasă sau dintr-o varietate de matrici solide. Formulările tipice pentru aceste scopuri includ geluri, hidrogeluri, loțiuni, soluții, creme, unguente, pulberi prăfuite, pansamente, spume, pelicule, plasturi pentru piele, cașete, implanturi, bureți, fibre, bandaje și microemulsii. Pot fi de asemenea utilizați lipozomii. Purtătorii caracteristici includ alcool, apă, ulei mineral, vaselină lichidă, vaselină albă, glicerină, polietilenglicol și propilenglicol. Pot fi încorporați amelioratori de penetrație – vezi, de exemplu, B. C. Finnin și T. M. Morgan, *J Pharm Sci*, vol. 88, pp. 955-958, 1999.

Formulările adecvate pentru administrare topică în ochi, includ, de exemplu, picături pentru ochi în care compusul acestei invenții este dizolvat sau suspendat într-un purtător adecvat. O formulare tipică pentru administrare oculară sau auriculară poate să fie sub formă de picături dintr-o suspensie sau soluție micronizată în soluție salină izotonică, sterilă cu pH corectat. Alte formulări adecvate pentru administrare oculară și auriculară includ unguente, implanturi biodegradabile (de ex. gel absorbabil, bureți, collagen) și nebiodegradabile (*de ex.* siliciu), implanturi, cașete, lentile și sisteme particulare sau veziculare precum niozomi sau lipozomi. Un polimer precum acid poliacrilic reticulat, polivinilalcool, acid hialuronic, un polimer celulozic, de exemplu, hidroxipropilmetilceluloză, hidroxietilceluloză sau metilceluloză sau un polimer heteropolizaharid, de exemplu, gumă gelan, poate fi încorporat împreună cu un conservant precum clorură de benzalaconi. Asemenea formulări pot fi de asemenea eliberate prin iontoforeză.

Pentru administrare intranasală sau administrare prin inhalare, compușii activi ai invenției sunt în mod convenabil eliberați sub forma unei soluții sau suspensii dintr-un container pulverizator cu pompă care este comprimat sau pompat de către pacient sau sub formă de prezentare de pulverizator cu aerosol de la un container presurizat sau de la un nebulizator cu utilizarea unui propulsor adecvat. Formulările adecvate pentru administrare intranasală sunt în mod tipic sub formă de pulbere anhidră (fie singură, fie ca amestec, de exemplu, într-un amestec anhidru cu lactoză sau ca o particulă de componente amestecate, de exemplu, amestecate cu fosfolipide, precum fosfatidilcolină) dintr-un inhalator cu pulbere anhidră sau sub forma unui pulverizator de aerosol dintr-un container sub presiune, pompă, pulverizator, atomizor (preferabil un atomizor care utilizează electrohidrodinamice pentru a produce o ceață fină) sau nebulizator, cu sau fără utilizare de agent de propulsare cum ar fi 1,1,1,2-tetrafluoroetan sau 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan. Pentru utilizare intranasală pulberea poate cuprinde un agent bioadeziv, de exemplu, citosan sau ciclodextrină.

Intr-o altă variantă de realizare, prezenta invenție cuprinde o formă de doză rectală. Astfel de doză rectală, pot fi de exemplu, sub formă de supozitor. Untul de cacao este baza tradițională pentru supozitor, dar pot fi utilizate și variante alternative după cum este adecvat.

Pot fi utilizate alte materiale și alte moduri de administrare cunoscute în domeniul farmaceutic. Compozițiile farmaceutice ale invenției pot fi preparate prin oricare dintre tehnicile bine cunoscute în domeniul farmaceutic, cum ar fi formulare eficientă și procedură de administrare. Considerațiile de mai sus cu privire la formulările eficiente și la procedurile de administrare sunt bine cunoscute în domeniu și sunt descrise în manuale

standard. Formularea medicamentelor este discutată, de exemplu, de Hoover, John E., în Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman și colab., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; și Kibbe și colab., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (Ed. a-3-a), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

### PREPARARE

La prepararea compușilor cu Formula I este de precizat că unele metode de preparare descrise aici necesită protecția funcționalităților distanțate (de ex., amină primară, amină secundară, carboxil în precursorii cu Formula I). Cerința pentru asemenea protecție va varia depinzând de natura funcționalității distanțate și de condițiile metodelor de preparare. Necesitatea unei astfel de protecții este ușor determinată de un specialist în domeniu. Utilizarea unor astfel de metode de protejare/deprotejare este de asemenea prezentă în domeniu. Pentru o descriere generală a grupărilor de protejare și a utilizării lor, de văzut T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

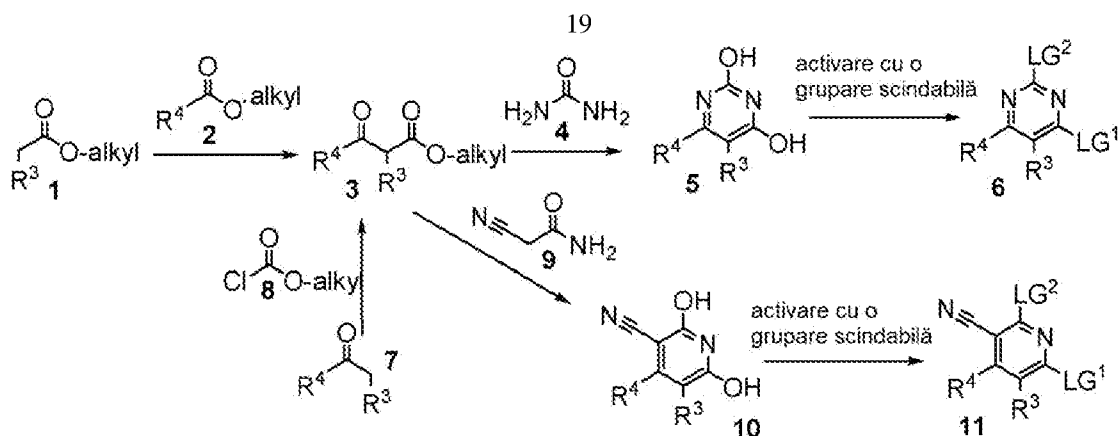
De exemplu, anumiți compuși conțin funcționalități de amine primare și de acizi carboxilici care pot interfera cu reacțiile la alte situri ale moleculei dacă rămân deprotejate. În consecință, asemenea funcționalități pot fi protejate printr-o grupare de protecție care poate fi îndepărtată în etapa următoare. Grupări de protecție adecvate pentru protecția grupărilor amină și acid carboxilic includ acele grupări de protecție utilizate în mod obișnuit în sinteza peptidelor (cum ar fi N-t-butoxicarbonil (Boc), benziloxicarbonil (Cbz) și 9-fluorenilmetilenoxicarbonil (Fmoc) pentru amine esteri alchil sau benzil inferiori pentru acizii carboxilici), care în general nu sunt reactive chimic în condițiile de reacție descrise aici și pot fi îndepărtate în mod tipic fără modificarea chimică a altor funcționalități din compușii cu Formula I.

Schemele de reacție descrise mai jos intenționează să furnizeze o descriere generală a metodologiei folosite la prepararea compușilor prezentei invenții. Unii dintre compușii prezentei invenții conțin un singur centru chiral cu desemnare stereochemică (R). Va fi evident pentru un specialist în domeniu că toate transformările sintetice pot fi conduse în mod similar dacă materialele sunt îmbogățite enantiomeric sau racemic. Mai mult, rezoluția materialului optic activ dorit poate avea loc în orice moment dorit al procesului utilizând metode bine cunoscute, cum ar fi cele descrise aici și în literatura din domeniul chimiei.

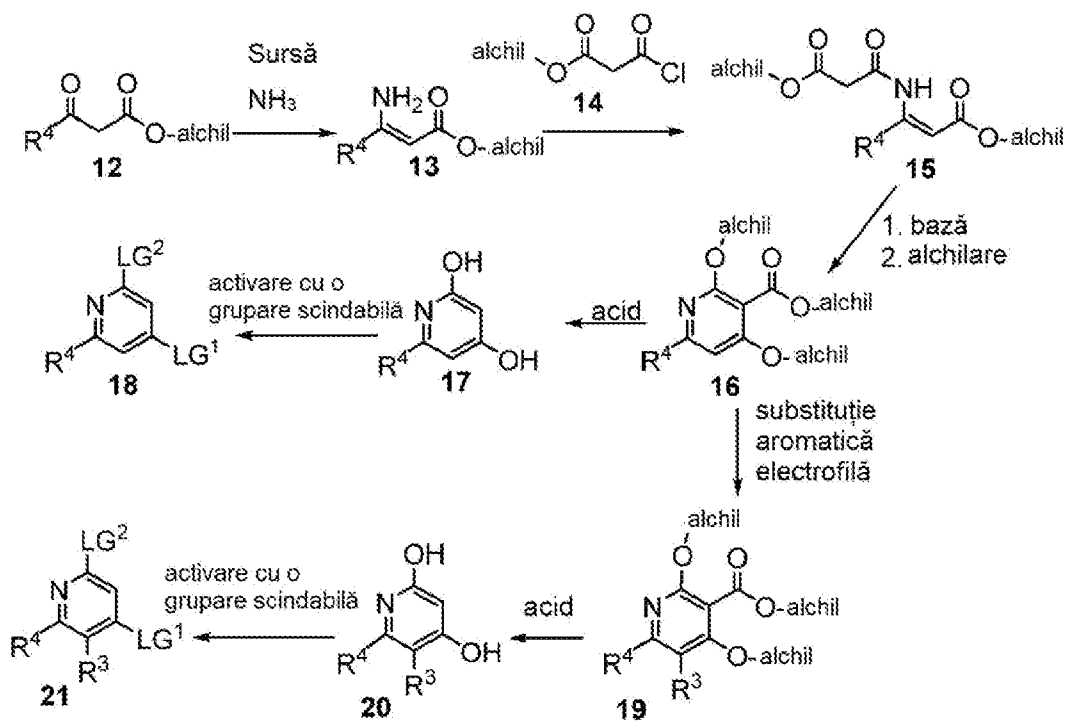
În Schemele de Reacție care urmează, variabilele X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>C</sup>, R<sup>N</sup>, R<sup>S</sup>, L, m și n sunt, așa cum s-au descris aici, pentru compușii cu Formula (I) dacă nu există o altă specificație. Pentru Schemele furnizate mai jos, câteva grupări scindabile sunt identificate ca LG<sup>1</sup> sau LG<sup>2</sup>, din care fiecare poate să fie în mod independent halogen, SO<sub>2</sub>-alchil, SO<sub>2</sub>-aril, S-alchil, S-aril, S(O)-alchil, S(O)-aril sau un oxigen legat la un rest conținând fosfor. Fiecare LG<sup>3</sup> poate să fie în mod independent o grupare scindabilă cum ar fi orice alchil sau aril sulfonat (de ex., mesilat, tosilat sau triflat) sau un halogen sau orice altă grupare care poate să fie dislocuită printr-o amină. Fiecare "alchil" este independent de altul și în general conține 1 la 6 atomi de carbon. Aril este în general fenil. Când este prezentă gruparea protectoare este identificată ca PG<sup>1</sup>, ea poate fi o grupare de protecție alchil amină precum benzil, benzhidril sau altele asemenea; o grupare de protecție carbat precum Boc, Cbz sau altele asemenea sau o grupare de protecție amidică precum trifluoroacetamidă.

Inelele pirimidinil și cianopiridinil pot fi preparate după cum s-a discutat în Schema 1. Intermediarii cu formula 6 pot fi achiziționați sau pot fi sintetizați în general prin reacții de condensare, așa cum s-a arătat în Schema 1. Esterii 1 (unde R<sup>3</sup> poate fi F, Cl, Br, alchil și altele asemenea) pot fi deprotonați prin acțiunea unei baze t-butoxid de potasiu, diizopropilamidă de litiu, hidruură de sodiu și altele asemenea și reacționați cu esterii 2 pentru a furniza beta-ceto esterii 3. În mod alternativ, cetonele cu formula generală 7 pot fi tratate cu bazele similare și reacționate cu cloroformiații 8 pentru a furniza beta-ceto esterii similari 3.

Esterii 3 pot să fie apoi condensați cu reactivi precum uree pentru a forma pirimidine 5 cu sau fără încălzire sau în mod alternativ, cu catalizatori acizi sau baze. Activarea hidroxilului la o grupare scindabilă poate fi efectuată cu reactivi precum oxihalogenură de fosfor, pentahalogenură de fosfor, alchil sau aril-tioli și sărurile acestora (urmată de oxidare sau nu), BOP, PyBOP sau alți reactivi de activare similari pentru a furniza compușii cu formula generală 6.



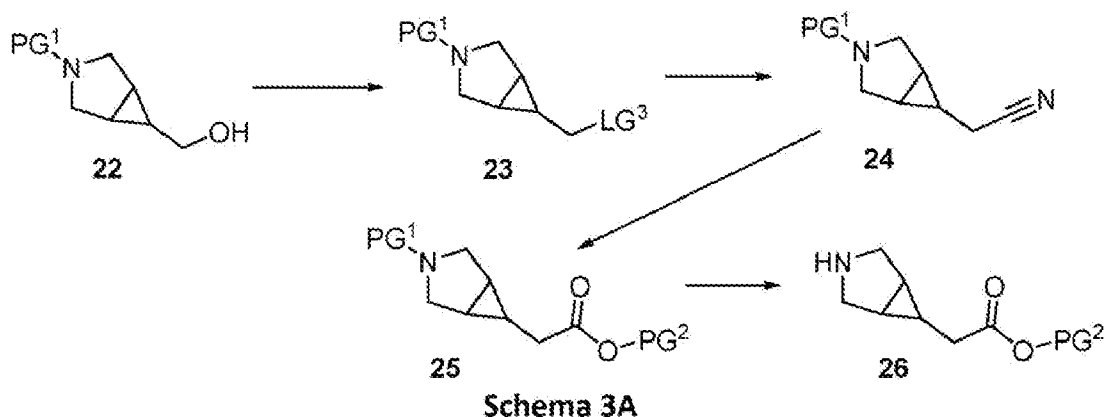
Compușii cu formula generală 11 pot fi achiziționați sau sintetizați pornind de la beta-ceto esterii 3 care pot fi reacționați cu cianoacetamida 9 pentru a da compușii cu formula generală 10. Aceștia pot fi convertiți la compușii cu formula generală 11 într-un mod analog transformării lui 5 la 6.



Intermediarii 18 pot fi sintetizați așa cum s-a arătat în Schema 2. Pornind de la beta ceto esterii 12, tratament cu o sursă de amoniac, cum ar fi acetat de amoniu, clorură de amoniu, hidroxid de amoniu, amoniac, într-o soluție de solvent și alte asemenea sub o varietate de condiții incluzând cu sau fără încălzire sau în mod alternativ, cu catalizatori,

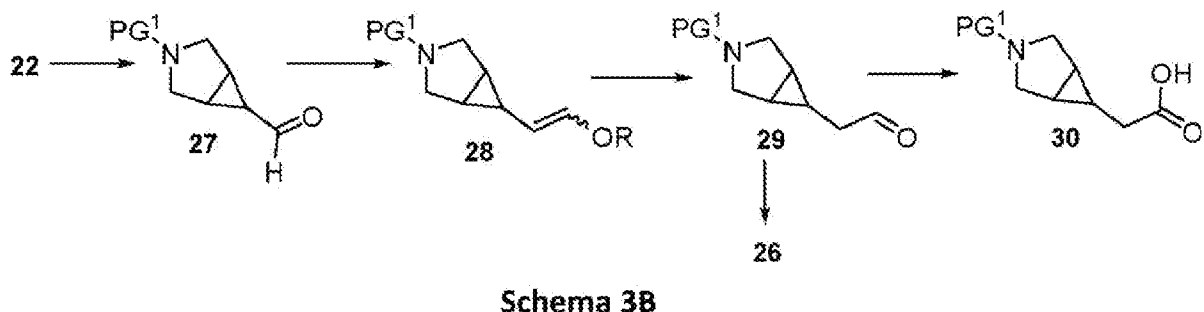
acid sau bază, pentru a furniza compușii cu formula generală 13. Tratamentul cu cloruri de acid 14 poate apoi să conducă la compușii cu formula generală 15. Tratamentul cu bază poate cicliza la piridină și alchilarea grupării hidroxilice rezultate poate conduce la piridinele 16. Tratamentul cu acid precum acid fluorhidric, acid clorhidric, acid bromhidric, acid iodhidric sau o varietate de Acizi Lewis, cu sau fără încălzire, poate să conducă la compușii cu formula generală 17. Activarea grupării funcționale hidroxilice pentru grupările scindabile pentru a forma intermediarii cu formula generală 18 poate să aibă loc într-un mod analog condițiilor descrise pentru transformarea lui 5 la 6 în Schema 1. În mod alternativ, piridina pot fi preparată cu substituție (unde R<sup>3</sup> este F, Cl, Br și alchilii care pot fi introduși prin substituție aromatică electrofilă prin intermediul metodelor de alchilare Friedel-Crafts) prin reacția compușilor cu formula 16 cu una dintr-o varietate de condiții alereacției de substituție aromatic electrofilă cum ar fi clor gazos, brom, selectFluor™, N- fluorobenzenulfonimidă, N-halosuccinimidă sau oricare alte surse cunoscute de halogenuri electrofile sau halogenuri de alchil în prezența catalizatorilor de aluminiu,

pentru a furniza compușii cu formula generală **19**. Acesta poate să fie convertit la intermediarii cu formula generală **21** prin metode analoge celor descrise pentru conversialui **16** la **18**.

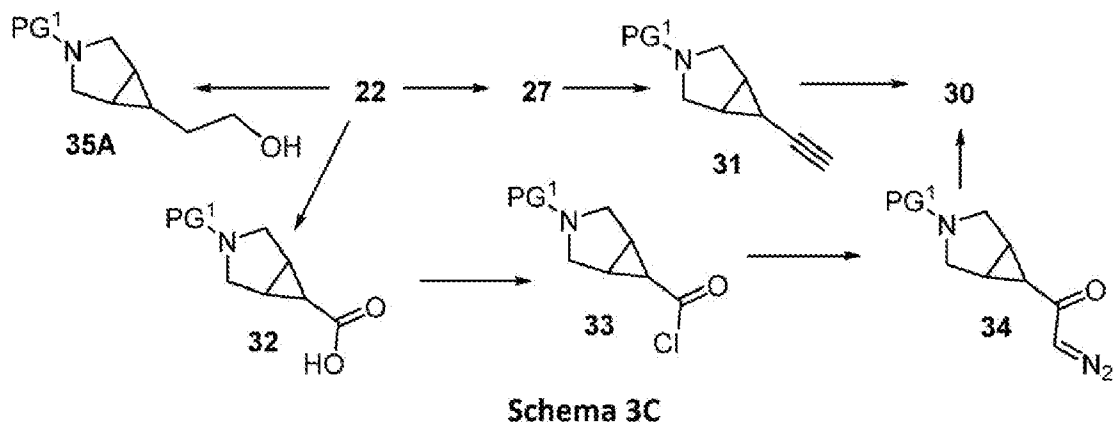


Aminele cu formula generală **26** pot fi achiziționate sau în general sintetizate, așa cum s-a arătat în Schemele 3A la 3D. Pornind de la [3.1.0]azabicyclohexani **22** protejați (achiziționați sau sintetizați în mod similar cu Berliner, M. A. și colab. *Org. Process Res. Dev.* 2011, 15, 1052-1062), restul hidroxicilic poate fi convertit la LG<sup>3</sup> utilizând procedurile standard și dislocuit cu reactivi omologi cunoscuți conținând carbon precum cianuri de sodiu sau potasiu pentru a furniza nitrili **24**. Restul nitril ar putea fi apoi hidrolizat la esterii **25** (sau la un acid carboxilic) sub diferite condiții standard pentru cataliza acidă sau

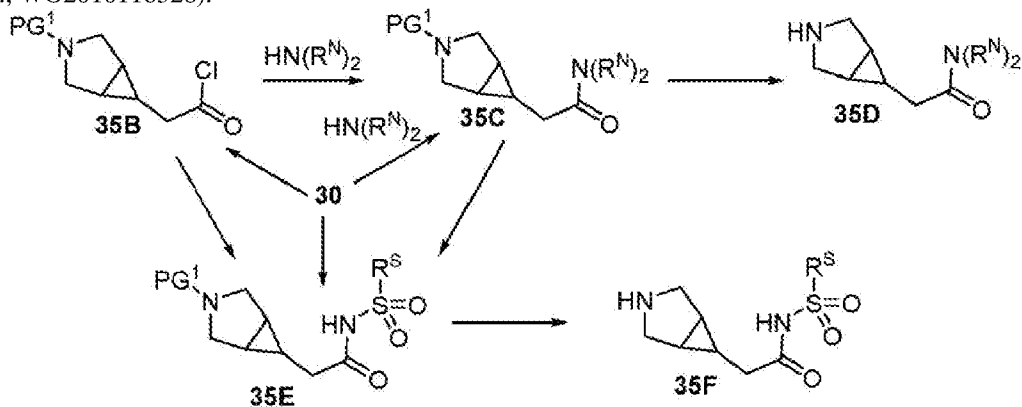
bazică, unde PG<sup>2</sup> este alchil (de ex., alchil C<sub>1-6</sub>) sau benzil. Îndepărtarea PG<sup>1</sup> ar putea fi efectuată în multe moduri descrise în literatură pentru a furniza amino esterii **26**.



În mod alternativ, ca în Schema 3B, restul hidroxicilic din **22** ar putea fi oxidat la aldehida **27** și omologat utilizând o reacție Wittig și hidroliză pentru a furniza aldehydele omologate **29**. Oxidarea continuată utilizând o varietate de oxidanți precum clorid de sodiu, clorură de var, permanganat de potasiu sau alții ar putea apoi să furnizeze acizii carboxilici **30** sau esterii **26**.

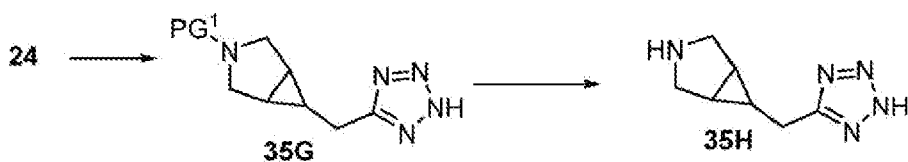


În mod alternativ, la fel ca în Schema 3C, aldehidele **27** ar putea fi convertite la alchinele **31** utilizând o varietate de condiții cum ar fi reactivi Gilbert-Seyferth, Ohira-Bestman,  $\text{CBr}_4$  cu  $\text{PPh}_3$  sau alții. Alchinele ar putea fi convertite la acizii carboxilici **30** utilizând acizi Bronsted sau Lewis sau cu cataliză cu metal, cum ar fi cataliză cu aur. În mod alternativ, gruparea hidroxică ar putea fi oxidată la acizii **32** și tratată în condiții de omologare Arndt-Eistert (**32** la **33** la **34** la **30**) pentru a furniza acizii omologați **30**. În mod alternativ compușii cu formula generală pentru intermediarul **35A** pot fi sintetizați prin funcționalizarea alcoolilor **22** sub o varietate de condiții descrise în literatură (vezi, de ex., WO2010116328).



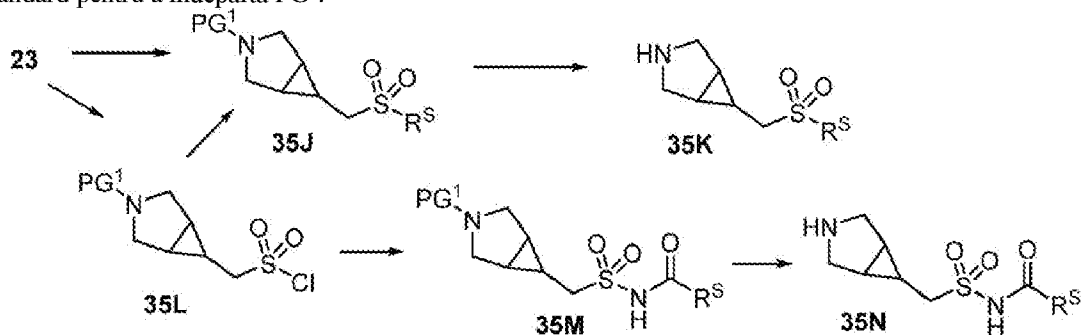
Schema 3D

Aminele cu formula **35D**, **35F**, **35H**, **35K**, **35N** pot fi sintetizate, așa cum s-a descris în literatură sau sintetizate, așa cum s-a descris în Schemele **3D** la **3F**. Pornind de la **30**, tratamentul cu un reactiv care dislocuiește hidroxilul cu clorură (cum ar fi oxiclurură de fosfor, clorură de oxalil, pentaclorură de fosfor, clorură de tionil, clorură de sulfură și altele, în prezență sau în absență, de DMF) poate să conducă la clorurile de acid **35B**. Tratamentul ulterior cu o amină,  $\text{HN}(\text{R}^{\text{N}})_2$ , în prezența oricărei baze, cum ar fi DIPEA, TEA, DBU,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$  sau oricare alta, poate să conducă la amida **35C**. În mod alternativ, **30** poate fi cuplat direct cu o amină utilizând orice reactiv de cuplare de amidă pentru a activa acidul carboxilic (cum ar fi EDC, HATU, T3P, COMU, DCC și mulți alții descriși în literatură) pentru a furniza **35C**. Clorura acidă **35B** poate fi tratată cu o sulfonamidă,  $\text{H}_2\text{NS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{S}}$  pentru a furniza acil sulfonamidele **35E**. În mod alternativ, **30** poate fi convertit la **35E** utilizând o sulfonamidă,  $\text{H}_2\text{NS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{S}}$  și condiții analoge celor descrise pentru conversia lui **30** la **35C**.



Schema 3E

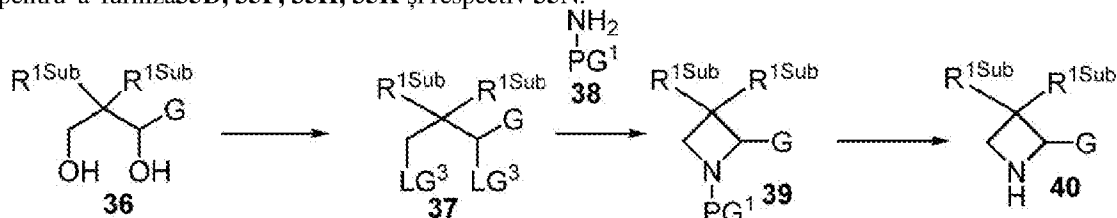
Intermediarul **24** poate fi convertit la tetrazolul **35G** cu adăugarea unei azide, cum ar fi azida de sodiu, azida de potasiu, trimetilsililazida, azida de tributilstaniu sau altele, în prezența căldurii sau cu adăugarea unui catalizator pentru accelerarea reacției. Tetrazolul **35H** este obținut apoi utilizând procedurile standard pentru a îndepărta  $\text{PG}^1$ .



Schema 3F

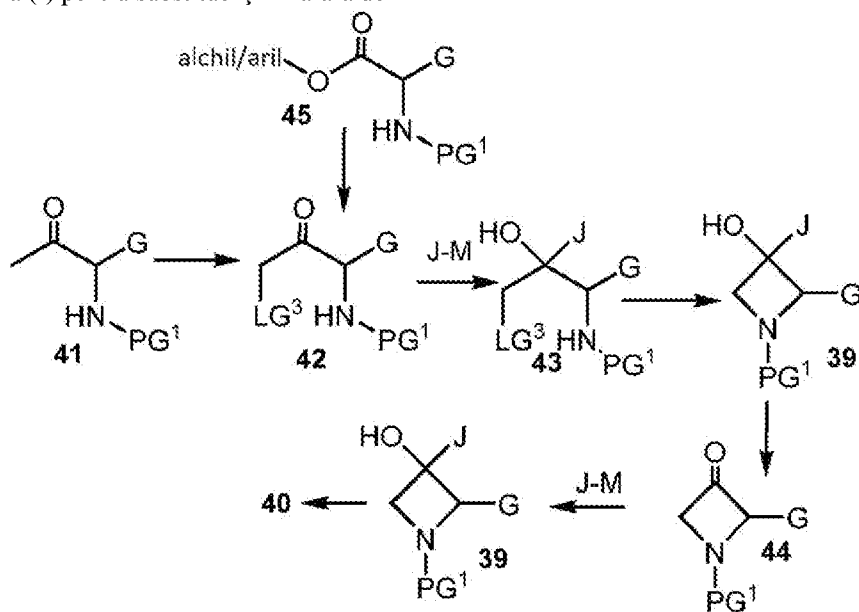
Intermediarul **23** poate să fie convertit la sulfona **35J** printr-o varietate de metode, cum ar fi dislocuirea grupării scindabile cu acid sulfonic sau cu o sare de sodiu, potasiu sau cu o altă sare de acid sulfonic,  $\text{HOS}(\text{O})\text{R}^{\text{S}}$  sub condiții neutre sau bazice. În mod alternativ, Intermediarul **23** poate să fie convertit la **35J** într-un procedeu constând din dislocuirea unei grupări scindabile pe Intermediarul **23** cu un tiol sau cu o sare de sodiu, potasiu sau altă sare de tiol pentru a furniza un tioeter, care poate să fie apoi

oxidat la o sulfonă utilizând un oxidant, cum ar fi acid meta-cloroperbenzoic, peroxid de hidrogen, permanganat de potasiu sau mulți alți oxidanți. În mod alternativ, Intermediarul **23** poate să fie convertit la clorură de sulfonil **35L** prin tratament cu tiouree urmată de clorură devar; sau cu schimb de metal-halogen cu un reactiv cum ar fi magneziu sau butilitiu, urmat de tratament cu dioxid de sulf sau cu o sursă de dioxid de sulf, precum DABCO-SO<sub>2</sub> și clorurare ulterioară utilizând NCS, clorură de tionil, oxiclurură de fosfor sau alți agenți de clorinare; sau cu alte metode cunoscute în literatură. Intermediarul **35L** poate să fie convertit la **35J** prin tratament cu un reactiv de alchilare cum ar fi alchillitiu, clorură de alchilmagneziu, trialchilaluminiiu sau oricare altă sursă nucleofilă a grupărilor alchil. Intermediarul **35L** poate să fie convertit la acil sulfonamida **35M** prin tratament cu o amidă, H<sub>2</sub>NC(O)R<sup>S</sup> în prezența bazei, cum ar fi hidrură de sodiu, litiuizopropilamidă, carbonat de potasiu, DBU sau alte baze. Îndepărtarea grupărilor de protecție din **35C**, **35E**, **35G**, **35J** și **35M** poate fi efectuată cu condiții acide, bazice, hidrogenoliză sau alte condiții cunoscute în literatură, pentru a îndepărta o grupare de protecție dată pentru a furniza **35D**, **35F**, **35H**, **35K** și respectiv **35N**.



**Schema 4A**

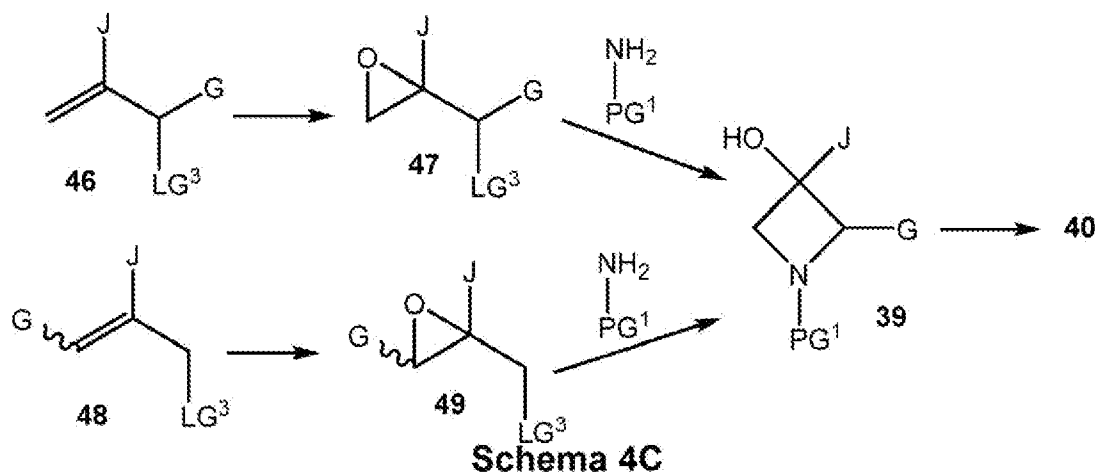
Azetidinele **40** (unde G poate fi H sau oricare alchil<sub>1-3</sub>) pot fi achiziționate, sintetizate așa cum s-a descris în literatură (cum ar fi în J. Med. Chem. 1994, 37, 4195) sau sintetizate așa cum s-a descris în Schemele 4A la 4C. Intermediarii dioli **36** pot să fie convertiți la intermediarii **37** prin activarea cu clorură de mesil sau anhidridă, anhidridă triflică și alți reactivi formatori de sulfonat sau convertiți la o grupare scindabilă halogenură cu clorură de tionil, tetrabromură de carbon cu trifenilfosfină, iod cu trifenilfosfină sau imidazol sau cu o varietate de alți reactivi. Tratamentul lui **37** cu amina **38** poate să conducă la azetidinele **39**. Metodele de deprotejare standard dau intermediarii cu formula generală **40**, care în final devin R<sup>1</sup> din compușii cu Formula (I), astfel R<sup>1Sub</sup> este H când R<sup>1</sup> nu este substituit sau R<sup>1Sub</sup> este -alchil<sub>1-3</sub> și -OH astfel cum este definit în oricare dintre variantele de realizare ale compușilor cu Formula (I) pentru substituenții în afară de R<sup>1</sup>.



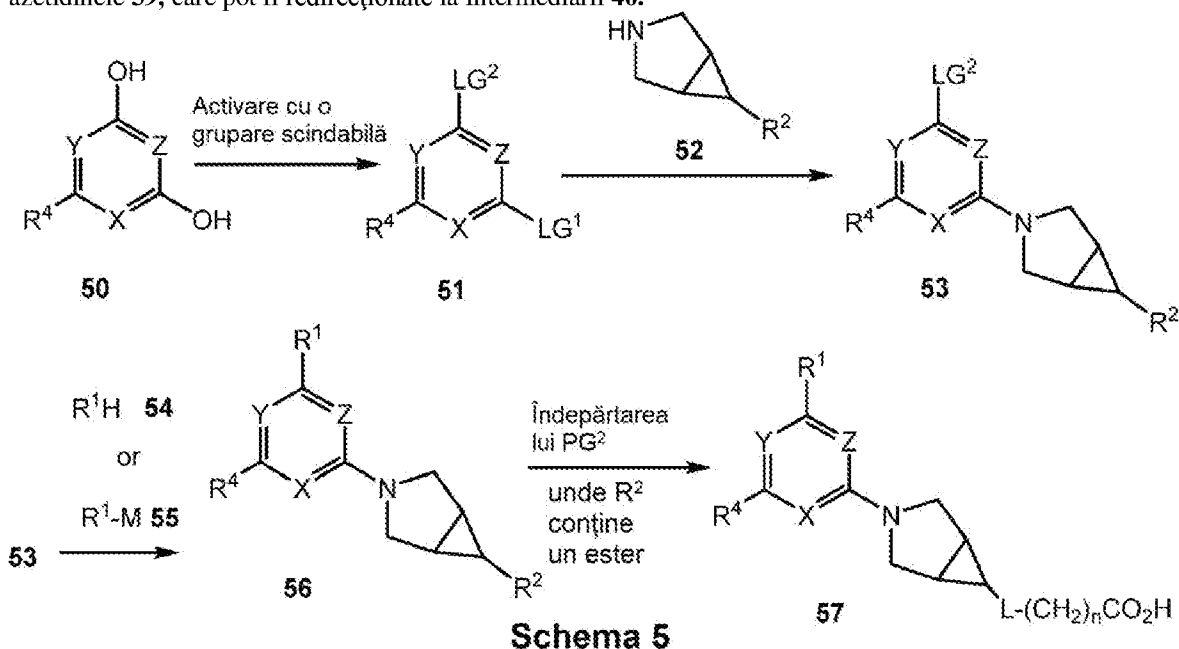
**Schema 4B**

În mod alternativ, ca în Schema 4B, când J este hidrogen, oxidarea poate să aibă loc pentru a furniza cetonele **44** (unde G poate fi H sau oricare alchil<sub>1-3</sub>). Tratamentul cu orice hidrură de metal cunoscută (J-M, unde J este hidrogen și M este o sursă de contraion de metal precum litiu, magneziu, zinc, aluminiu, bor, sau alții) poate să conducă la Intermediarii azetidini **40** pentru R<sup>1</sup>, influențând rezultatul stereochemic prin selecția reactivului. În mod alternativ, cetonele **44** pot fi tratate cu agenți de alchilare metalici (J-M, unde J este orice alchil<sub>1-3</sub> și M este un contraion de metal cum ar fi litiu, magneziu, zinc, aluminiu, bor sau alții) cum ar fi halogenuri de alchilmagneziu, alchillitiu sau multe alte surse de grupări de alchil nucleofile pentru a furniza compușii cu formula generală **39** unde J este alchil. Aceștia pot fi redirecționați la azetidinele **40** așa cum s-a descris anterior. În mod alternativ, cetonele **41** pot fi activate cu o grupare scindabilă (LG<sup>3</sup>) prin tratamentul cu bază și o sursă de halogen

electrofil pentru a furniza cetonele **42**. Derivizarea poate fi realizată apoi într-un mod analog celui de la transformarea lui **44** la **39** pentru a furniza compuși **43**. Acestea pot fi în condiții bazice pentru a forma azetidinele **39** unde J este alchil sau hidrogen, care pot fi redirecționați la Intermediarii **40** după cum s-a descris anterior. În mod alternativ, esterii **45** pot să fie convertiți la cetonele **42** printr-o reacție de omologare cu incorporarea unei grupări de scindare cu reactivi cum ar fi acid cloroacetic sau dihalometan ambii în prezență de baze tari sau cu ilide de sulfoni și mulți alți reactivi așa cum s-a descris în literatură. Intermediarul **42** poate fi apoi redirecționat la **40** după cum s-a descris anterior.

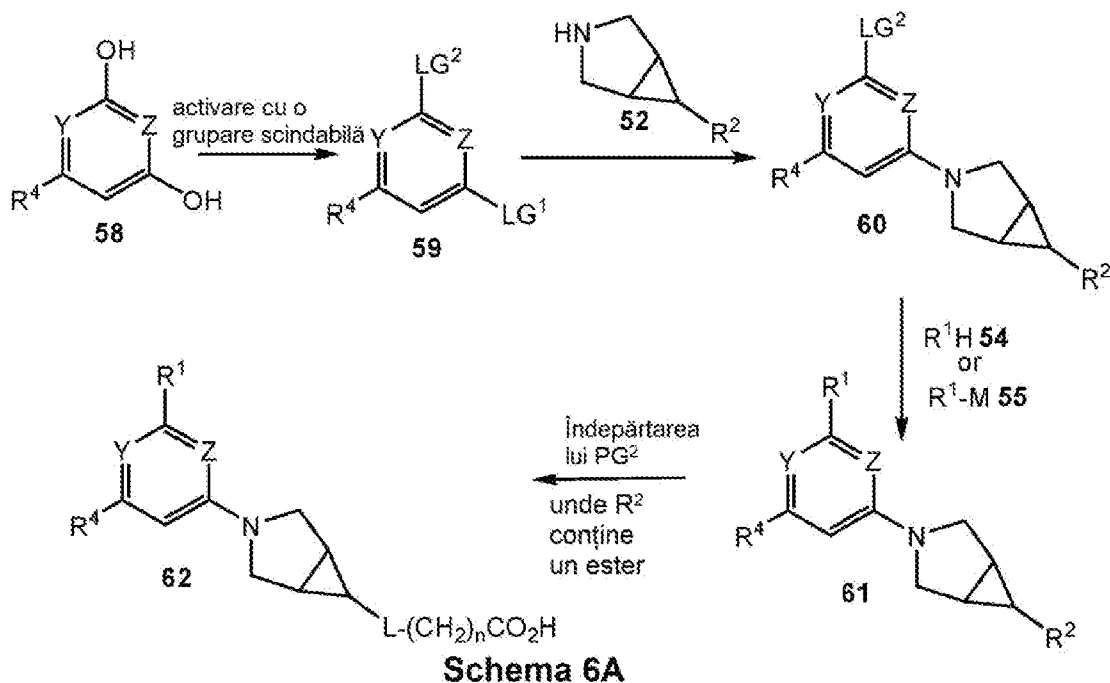


În mod alternativ, alchenele **46** sau **48** (unde J pot fi orice alchil sau hidrogen; G poate fi H sau orice alchil<sub>C1-3</sub>); pot fi tratate cu o varietate de oxidanți cum ar fi m-CPBA (acid meta-cloroperbenzoic), peroxid de hidrogen, t-butil hidropoxid, condiții de deepoxidare Sharpless, condiții de epoxidare Shi sau multe alte condiții cunoscute în literatură pentru a furniza epoxizii **47** sau respectiv **49**. Epoxizii **47** sau **49** pot fi tratați cu o amină într-un mod analog cu transformarea lui **37** la **39** pentru a furniza azetidinele **39**, care pot fi redirecționate la Intermediarii **40**.

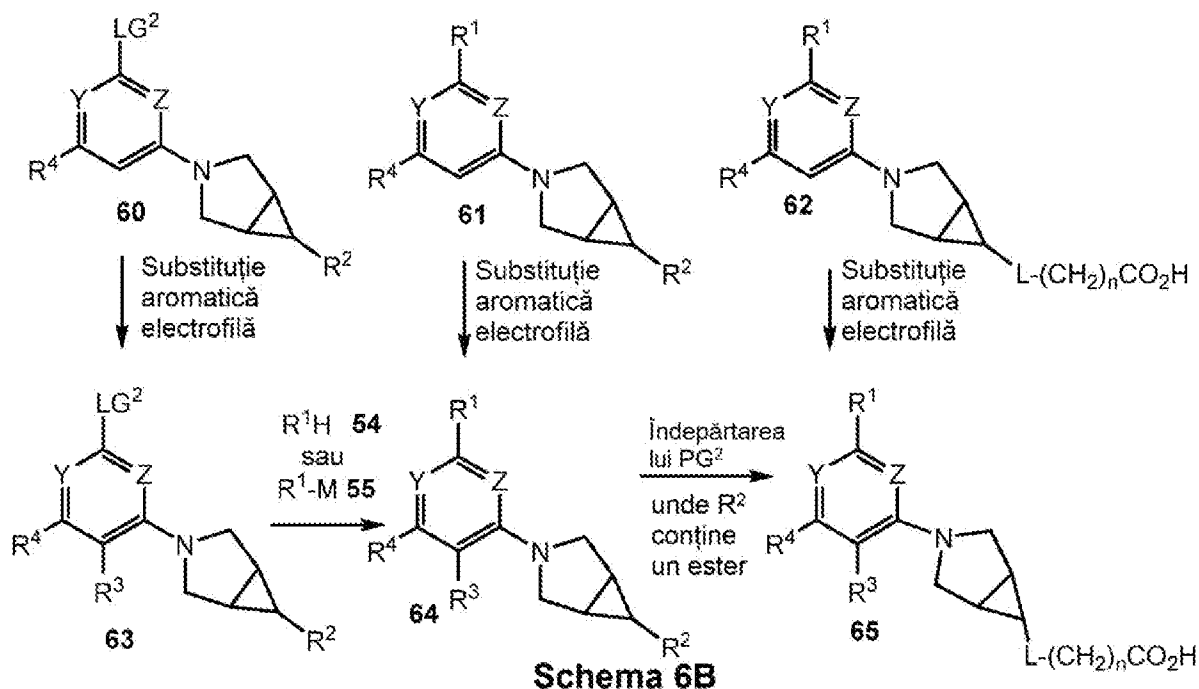


Intermediarii cu Formula **56** și **57** pot să fie sintetizați în general, așa cum s-a arătat în Schema 5. Pornind de la bis-hidroxiheterocicli cu formula generală **50** (achiziționați, cunoscuți în literatură sau descriși în schemele anterioare), conversia la intermediarii cu formula generală **51** poate să apară într-un mod analog procesului descris pentru transformarea intermediarului **5** la **6** în Schema 1. Aminele cu formula generală **52** (achiziționate, cunoscute în literatură sau descrise în schemele anterioare, cum ar fi **30** sau **25**, care trebuie, în primul rând, să fie deprotejate în condiții acide, bazice, hidrogenoliză sau alte condiții precum cele descrise în literatură pentru o grupare de protecție dată) pot fi cuplate cu **51** sub condiții bazice sau acide prin intermediul unei reacții  $S_NAr$  în prezență de baze, cum ar fi carbonat, bicarbonat, hidroxid de sodiu, potasiu, cesiu sau o bază aminică organică cum ar fi trietilamină, diisopropiletilamină, DBU și alte asemenea sau sub catalizator de paladiu cu o varietate de surse de

paladiu, liganzi și baze pentru a furniza intermediarii **53**. Acestea pot să fie ulterior cuplate cu amine cu formula generală **54** (achiziționate, cunoscute în literatură sau descrise în schemele anterioare cum ar fi **40**) în mod analog cu etapa anterioară, dar adesea cu temperaturi mai mari pentru a produce Intermediarii **56**. În mod alternativ, tratamentul compușilor **53** cu complecși alchil-metal sau cu complecși metaloizi **55** cum ar fi alchil zinc, acid alchil boronic, -boronat, -săruri trifluorborat și alte asemenea, sub catalizator de paladiu poate să furnizeze Intermediarii **56**. Când este prezent  $R^2$  conține un ester (vezi Schema 3A), un acid carboxilic poate fi dezvoltat utilizând o varietate de condiții, așa cum sunt cunoscute în literatură pentru a furniza Intermediarii **57**.

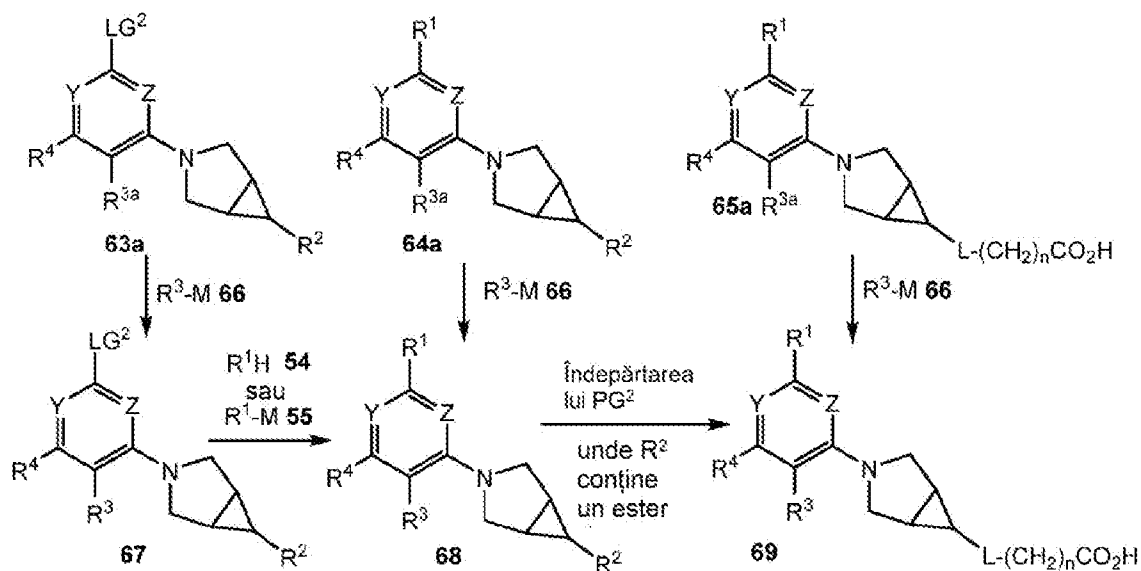


În mod alternativ, Intermediarii **60**, **61** și **62** (Schema 6A) pot fi sintetizați într-un mod analog metodelor descrise pentru Intermediarii **53**, **56** și respectiv **57**, după cum s-a arătat în Schema 5.



Intermediarii **60**, **61** și **62** pot fi supuși la reacții de substituție aromatică electrofilă într-un mod analog metodelor descrise pentru transformarea Intermediarului **16** la **19** în Schema 2 pentru a produce Intermediarii **63**, **64** și respectiv **65**, unde  $R^3 = F, Cl, Br, I$  sau alchili care pot fi introduși prin intermediul

substituției aromatice electrofile prin intermediul metodelor, cum ar fi alchilări Friedel-Crafts. Intermediarii **63** și **64** pot fi apoi redirecționați la compuși cu formula **65** prin metode analoge celor deja descrise.

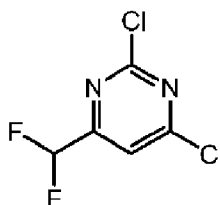


**Schema 6C**

În mod alternativ, după cum s-a arătat în **Schema 6C**, compușii **63a**, **64a** și **65a** (unde  $R^{3a}$  = halogen) pot să fie convertiți la compușii cu formula generală **67**, **68** și respectiv **69**, (unde  $R^3$  = Me, Et, iPr, cPr și OMe) prin tratamentul cu  $R^3M$  (reactiv **66** unde M pot fi un metal sau metaloid cum ar fi sodiu, potasiu, zinc, staniu, bor, aluminiu, magneziu sau alții) și catalizatori de paladiu sau cupru într-un mod analog cu cuplarea lui **53** cu **55** descrisă pentru a forma compușii **56** (**Schema 5**).

#### Intermediari Exemplificați

##### **2,4-dicloro-6-(difluorometil)pirimidină**



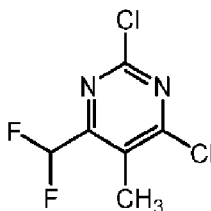
O soluție de difluoroacetat de etil (250 g, 2,01 mol) și EtOAc (1070 g, 12,10 mol) a fost încălzită la 70°C și tratată cu o soluție de etoxid de sodiu (151 g, 2,22 mol) în etanol anhidru (2500 mL) pe parcursul a 2 h. Amestecul galben rezultat a fost agitat la 70°C timp de 14 h. Amestecul de reacție răcit a fost acidulat la pH = 2-3 cu o soluție de 4M HCl în EtOAc, rezultând precipitarea de solide. Amestecul a fost filtrat printr-un strat de Celite® și turta filtrată a fost spălată cu EtOAc (4 x 30 mL). Filtratul a fost concentrat pentru a da 4,4-difluoro-3-oxobutanoat de etil brut (200 g, 59,8%) ca un ulei galben, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

La o soluție de 4,4-difluoro-3-oxobutanoat de etil (100 g, 602 mmol) în toluen anhidru (1000 mL) au fost adăugate prin picurare uree (43,4 g, 722 mmol) și 2M etoxid de sodiu în etanol (81,7 g, 1,20 mol). Soluția galbenă rezultată a fost agitată la rt timp de 30 min și apoi agitată la 120°C timp de 16 h. Suspensia galbenă a fost apoi agitată la 130°C pentru 16 h adiționale. Suspensia galbenă a fost răcită la rt și concentrată pentru a da 6-(difluorometil)pirimidin-2,4-diol ca un solid galben (100 g cant.) care a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară.

În două șarje separate, o suspensie maro de 6-(difluorometil)pirimidin-2,4-diol (97,6 g, 602 mmol) și N,N-dimetilamină (67,8 g, 560 mmol) în acetonitril (1000 mL) a fost răcită la 0°C și a fost adăugată oxiclurură de fosfor (231 mL, 2,48 mol) în picături. După ce adăugarea a fost completă, amestecul rezultat a fost tratat la 95°C timp de 16 h. Reacția a fost apoi răcită la 25°C, stinsă cu apă cu gheață (1000 mL) și extrasă cu metil terț-butiler (8 x 500 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (200 mL), uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, filtrate și concentrate pentru a da un ulei maro (100 g). Cele două șarje au fost combinate și purificate utilizând cromatografia pe coloană (100:0 la 98:2 eter de petrol/EtOAc) pentru a da 2,4-dicloro-6-(difluorometil)pirimidină (92,0 g) ca un ulei galben deschis.

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,87 (s, 1H), 6,72 (t, 1H).

#### 2,4-dicloro-6-(difluorometil)-5-metilpirimidină



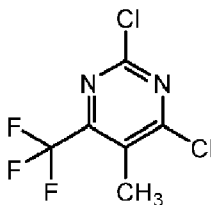
O soluție de propionat de etil (200 g, 1,96 mol) în THF (1250 mL) a fost tratată cu hidruă de sodiu (60% în ulei mineral, 78,3 g, 1,96 mol) în porții. Dispersia rezultată a fost apoi tratată prin picurare cu difluoroacetat de etil (486 g, 3,92 mol) pe parcursul a 2 h. Dispersia a fost încălzită la 50°C timp de 19 h. Amestecul de reacție răcit a fost apoi tratat cu 10% acid sulfuric (600 mL) și extras cu EtOAc (4 x 500 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (1000 mL), uscate pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrate și evaporate. Produsul brut a fost purificat utilizând cromatografia pe coloană eluând cu eter de petrol/EtOAc (100:0 la 5:1) pentru a da 4,4-difluoro-2-metil-3-oxobutanoat de etil (260 g, 74%) ca un ulei roșu, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

În două șarje separate, la o soluție de 4,4-difluoro-2-metil-3-oxobutanoat (130 g, 722 mmol) în toluen anhidru (1,44 L) a fost adăugată prin picurare uree (52,0 g, 866 mmol) și etoxid de sodiu 2M în etanol (98,2 g, 1,44 mol). Soluția galbenă rezultată a fost agitată la rt timp de 30 min și apoi agitată la 130°C timp de 16 h. Amestecurile de reacție răcite au fost combinate și concentrate pentru a da 6-(difluorometil)-5-metilpirimidin-2,4-diol (254 g) ca un solid galben deschis care a fost utilizat direct în etapa următoare.

Un amestec de 6-(difluorometil)-5-metilpirimidin-2,4-diol (84,7 g, 481 mmol) și pentaclorură de fosfor (401 g, 1,92 mol) a fost agitat la 140°C timp de 16 h. Amestecul de reacție răcit a fost turnat în apă cu gheață (5000 mL) și extras cu metil terț-butil eter (8 x 1000 mL). Faza organică a fost spălată cu saramură (3000 mL) uscată pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrată și concentrată pentru a da un ulei maro închis (300 g, brut). Produsul brut a fost împărțit în trei șarje și purificat utilizând cromatografia pe coloană eluând cu eter de petrol/EtOAc (100:0 la 98:2) pentru a da 2,4-dicloro-6-(difluorometil)-5-metilpirimidină ca un ulei roșu (92 g, 30%).

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,83 (t, 1H), 2,49 (s, 3H).

#### 2,4-dicloro-5-metil-6-(trifluorometil)pirimidină



La o soluție de propionat de etil (35,0 g, 340 mmol) în THF (350 mL) la 25°C a fost adăugată hidruă de sodiu (60% în ulei mineral, 13,7 g, 343 mmol). Dispersia gri a fost încălzită la 50°C și a fost adăugat prin picurare trifluoroacetat de etil (97,4 g, 685 mmol) la amestec pe parcursul a 15 min. Reacția a fost agitată la 50°C timp de 16 h. Amestecul de reacție răcit a fost adăugat lent la acid sulfuric 10% la 0°C. Amestecul galben rezultat a fost extras cu EtOAc (3 x 500 mL) și straturile organice combinate au fost uscate pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrate și concentrate pentru a da 4,4,4-trifluoro-2-metil-3-oxobutanoat de etil (60 g) care a fost utilizat direct în etapa următoare.

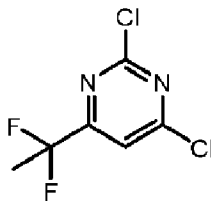
La o soluție de 4,4,4-trifluoro-2-metil-3-oxobutanoat de etil (60,0 g, 303 mmol) în toluen anhidru (500 mL) a fost adăugată uree (21,8 g, 363 mmol) și etoxid de sodiu 2M proaspăt preparat în etanol (41,2 g, 606 mmol) în porții. Soluția galbenă rezultată a fost agitată la rt timp de 15 min și apoi încălzită la 130°C timp de 48 h. Amestecul de reacție a fost concentrat și solventul a fost îndepărtat pentru a furniza 5-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diol (60 g) brut ca o gumă, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

5-Metil-6-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diol (120 g, 480 mmol) a fost adăugat la oxiclaură de fosfor (371,0 g, 2,420 mmol) la 0°C și tratat cu N,N-dimetilanilină (54,6 g, 451 mmol) prin picurare. Amestecul rezultat a fost tratat la 100°C timp de 16 h. Amestecul de reacție închis a fost răcit la rt și turnat în apă cu gheață. Stratul apos a fost extras cu metil terț-butil eter (3 x 1000 mL) și straturile organice combinate au fost uscate pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  și concentrate pentru a da un ulei galben închis (80 g). Produsul brut a fost dizolvat în n-hexan și niște material insolubil format care a fost îndepărtat prin

filtrare. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza 2,4-dicloro-5-metil-6-(trifluorometil)pirimidină (40 g, 36%) ca un ulei galben cu n-hexan rezidual prezent.

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2,53 (s, 3H).

### 2,4-dicloro-6-(1,1-difluoroetil)pirimidină



#### Etapa 1: 6-(1,1-difluoroetil)pirimidin-2,4-diol

O soluție de hexametildisilazidă de litiu (217 ml, 1M soluție în THF, 217 mmol) în THF desicat (400 mL) a fost răcită sub atmosferă de argon la  $-78^\circ\text{C}$  și tratată cu EtOAc (19,1 g, 217 mmol) prin picurare. Amestecul de reacție a fost agitat la  $-78^\circ\text{C}$  timp de 1h, apoi tratat cu 2,2-difluoropropionat de etil (15,0 g, 110 mmol) prin picurare. Agitarea a fost continuată timp de 4 h la  $-78^\circ\text{C}$ . O soluție saturată de clorură de amoniu (150 ml) a fost adăugată prin picurare. Amestecul a fost încălzit la rt, acidulat cu HCl 1M (150 ml) și lăsat în repaus timp de 2 h. Fazele au fost separate, faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc și fazele organice combinate au fost spălate cu HCl 1M, saramură, uscate pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  și concentrate. Produsul brut a fost purificat utilizând cromatografia pe coloană eluând cu eter de petrol/EtOAc (100:0 la 7:3) pentru a da 4,4-difluoro-3-oxopentanoat de etil (27g) ca un ulei galben care a fost utilizat direct în etapa următoare.

La o soluție de 4,4-difluoro-3-oxopentanoat de etil (20,0 g, 111 mmol) și uree (8,00 mg, 133 mmol) în toluen anhidru (400 mL) și etanol (30 mL) a fost adăugat etoxid de sodiu solid (30200 mg, 222 mmol) la rt. Apoi amestecul a fost încălzit la  $125^\circ\text{C}$  sub un condensator de reflux adaptat cu un colector separator Dean-Stark. Amestecul de reacție a fost răcit la rt și solventul a fost îndepărtat la presiune redusă. Reziduuul a fost acidulat la  $\text{pH} = 4$  cu HCl 4N în EtOAc și extras cu EtOAc (3 x 100 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrate și filtratul a fost concentrat pentru a da produsul brut (20,0 g) ca un ulei galben. Produsul brut a fost purificat utilizând EtOH:eter de petrol (1:1) pentru a permite colectarea compusului din titlu (11,6 g, 59%) ca un solid.

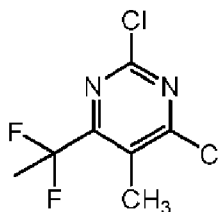
$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,71 (s, 1H), 1,93 (t, 3H).

#### Etapa 2

La o soluție de 6-(1,1-difluoroetil)pirimidin-2,4-diol (9,60 g, 54,5 mmol) în acetonitril (120 mL) a fost adăugată oxiclurură de fosfor (41,8 g, 273 mmol) urmată de N,N-diizopropilamină (704 mg, 5,45 mmol). Amestecul a fost agitat la  $80^\circ\text{C}$  timp de 16h. Amestecul de reacție a fost răcit la rt și turnat în apă cu gheață (60 mL). Amestecul a fost alcalinizat la  $\text{pH} = 7$  la 8 cu carbonat de sodiu apos saturat și extras cu EtOAc (3 x 30 mL). Faza organică a fost uscată pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrată și concentrată pentru a da un ulei maro. Produsul brut a fost purificat utilizând cromatografia pe coloană eluând cu DCM/eter de petrol pentru a furniza 2,4-dicloro-6-(1,1-difluoroetil)pirimidină (6,5 g, 56%) ca un ulei limpede.

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,85 (s, 1H), 1,97 (t, 3H).

### 2,4-dicloro-6-(1,1-difluoroetil)-5-metilpirimidină



#### Etapa 1: 4,4-difluoro-2-metil-3-oxopentanoat de etil

La o soluție de propionat de etil (15,0 g, 147 mmol) în THF (70 mL) a fost adăugată hidruură de sodiu (60% în ulei mineral, 5,87 g, 147 mmol) în porții. Dispersia gri rezultantă a fost apoi tratată cu 2,2-difluoropropionat de etil (24,3 g, 176 mmol) prin picurare timp de 15 min. Dispersia a fost tratată la  $50^\circ\text{C}$  timp de 4 h, apoi agitată la  $16^\circ\text{C}$  timp de 60 h. Amestecul a fost turnat lent în acid sulfuric 10% (60 mL) și extras cu EtOAc (2 x 50 mL). Faza organică a fost uscată pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrată și concentrată. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană eluând cu EtOAc: eter de petrol (1:10) pentru a da compusul din titlu (18 g) ca un ulei maro.

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3,76 (q, 2H), 3,52 (q, 1H), 1,32 (t, 3H), 0,98 (d, 3H), 0,83 (t, 3H).

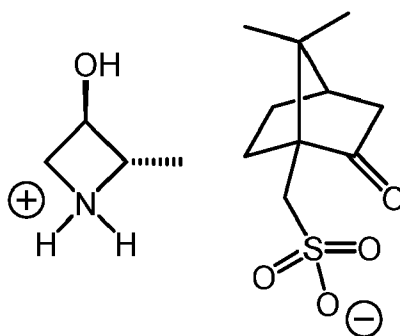
#### Etapa 2

La o soluție de 4,4-difluoro-2-metil-3-oxopentanoat de etil (18 g, 93 mmol) și uree (6,68 g, 111 mmol) în toluen (270 mL) a fost adăugată o soluție de etoxid de sodiu (12,6 g, 185 mmol) în etanol (90 mL). Soluția a fost agitată la 130°C timp de 16 h. Amestecul de reacție răcit a fost concentrat pentru a da 6-(1,1-difluoroetil)-5-metilpirimidin-2,4-diol (19 g) ca un solid gri care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Un amestec de 6-(1,1-difluoroetil)-5-metilpirimidin-2,4-diol (7,5 g, 39 mmol) în oxiclură de fosfor (50 mL) și DMF (8 mL) a fost agitat la 100°C timp de 5 h. Amestecul de reacție răcit a fost turnat cu atenție în apă cu gheață (150 mL) și extras cu EtOAc (3 x 80 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (2 x 100 mL), uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate și concentrate. Produsul brut a fost purificat utilizând cromatografia pe coloană pentru a da 2,4-dicloro-6-(1,1-difluoroetil)-5-metilpirimidină ca un ulei galben (6,0 g, 67%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,59 (s, 3H), 2,01 (t, 3H).

**[(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metansulfonat de(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidiniu**



#### **Etapa 1: (2R)-2-[(1R)-1-bromoetil]oxiran**

În trei vase de reacție separate, o soluție de (2E)-but-2-en-1-ol (967 g, 13,4 mol) în cloroform (10 L) a fost tratată cu brom (2,15 kg, 13,4 mol) pe parcursul a 2 h la 0°C. Amestecul a fost agitat la 15°C timp de 30 min. Amestecurile au fost stinse cu soluție saturată de tiosulfat de sodiu (500 mL) la 15°C. Cele trei amestecuri de reacție au fost combinate și extrase cu DCM (3 x 5 L). Organicele combinate au fost concentrate *invacuo* pentru a da *trans*-2,3-dibromobutan-1-ol (10,5 kg, cantit.) ca ulei galben, care a fost preluat în etapa următoare fără purificare suplimentară. În trei vase de reacție separate a fost adăugată o soluție de KOH (711 g, 12,7 mol) în apă (6 L) la o soluție de *trans*-2,3-dibromobutan-1-ol (3,33 kg, 12,7 mol) în THF (9 L) prin picurare la 15°C. Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 2 h. Cele trei amestecuri de reacție au fost combinate și stratul organic a fost separat. Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (3 x 5 L). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (5 L x 3), uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate și concentrate *in vacuo* pentru a da compusul din titlu (6,5 kg, cantit.) ca un ulei galben, care a fost preluat în etapa următoare fără purificare suplimentară

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 3,86 (quin., 1H), 3,19-3,22 (m, 1H), 2,94 (t, 1H), 2,76-2,78 (m, 1H), 1,73 (d, 3H).

#### **Etapa 2: (2S,3R)-1-(difenilmetil)-2-metilazetidiniu-3-ol**

În două vase de reacție separate o soluție de (2R)-2-[(1R)-1-bromoetil]oxiran (3,28 kg, 16,2 mol) și benzhidrilamină (2,97 kg, 16,2 mol) în etanol anhidru (5,41 L) a fost tratată cu NaHCO<sub>3</sub> (2,07 kg, 24,34 mol) și amestecul a fost agitat la rt timp de 80 h. Apoi, amestecul a fost agitat la 65°C pentru un timp adițional de 24 h. Cele două amestecuri de reacție au fost răcite la rt, combinate și filtrate. Filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost dizolvat în DCM (10 L), spălat cu soluție saturată apoasă de clorură de amoniu (2 x 5 L), uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrat și concentrat. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel eluând cu eter de petrol/EtOAc (50:1 la 1:1) pentru a da compusul din titlu (3,18 kg, -80% puritate, 36,5% randament) ca ulei galben.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,16-7,46 (m, 10H), 4,34 (s, 1H), 3,93 (q, 1H), 3,66 (t, 1H), 3,03 (q, 1H), 2,58 (t, 1H), 0,76 (d, 3H).

#### **Etapa 3: [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metansulfonat de (2S,3R)-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-2-metilazetidiniu**

La o soluție de acid [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metansulfonic (2,7 kg, 12 mol) în etanol (8 L) a fost adăugată o soluție de (2S,3R)-1-(difenilmetil)-2-metilazetidiniu-3-ol (3,18 kg, 11,7 mol) în etanol (2 L). Soluția rezultată a fost evaporată pentru a îndepărta EtOH. Reziduul a fost tratat cu metil terț-butil eter (5 L) și evaporat până la □1 L de solvent rămas. Reziduul a fost tratat cu metil terț-butil eter adițional (5 L) și filtrat. Turta filtrată a fost uscată *in vacuo* pentru a da un solid alb (3,5 kg) care a fost dizolvat în DCM (7,6 L) și a fost adăugat EtOAc (10,9 L). Amestecul a fost agitat la rt timp de

30 min, rezultand precipitarea unor solide albe care au fost colectate prin filtrare. Turta filtrată a fost suspendată în DCM (10,6 L), agitată la rt timp de 10 min și apoi la soluție a fost adăugat EtOAc (10,6 L). Amestecul a fost agitat la rt timp de 30 min și precipitatele albe rezultate au fost colectate prin filtrare. Turta filtrată a fost dizolvată în DCM (10,6L), agitată la rt timp de 10 min, apoi a fost adăugat EtOAc (10,6 L). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 30 min și solidele precipitate au fost colectate prin filtrare pentru a da un solid alb (1,3 kg, ee = 95,2% prin SFC chirală). Acest material a fost dizolvat în DCM (7 L) și încălzit pentru a refluxa timp de 40 min. A fost adăugat EtOAc (3,5 L) și amestecul a fost agitat la 40°C pentru un timp adițional de 20 min și au precipitat solide albe. Solidele au fost colectate prin filtrare. Turta filtrată a fost uscată *in vacuo* pentru a da compusul din titlu (1,1 kg, 98,2% ee prin SFC chirală, 62,9% randament rezoluție chirală) ca un solid alb.

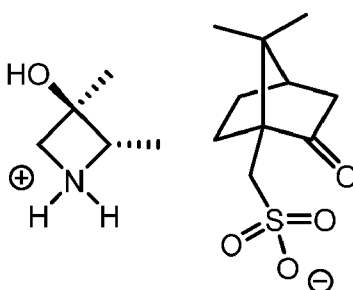
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,44-7,59 (m, 10H), 5,66 (s, 1H), 4,35-4,41 (m, 1H), 4,25-4,30 (m, 2H), 3,73-3,78 (m, 1H), 3,37 (d, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,68-2,74 (m, 1H), 2,36 (dt, 1H), 2,02-2,09 (m, 2H), 1,91 (d, 1H), 1,60-1,66 (m, 1H), 1,40-1,45 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,09 (d, 3H), 0,88 (s, 3H).

#### Etapa 4

O soluție parțială de [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metansulfonat de (2S,3R)-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-2-metilazetidiniu (18,96 g, 39,04 mmol) în metanol (60 mL) a fost tratată cu hidroxid de paladiu 10% pe carbon (1,11 g) într-un vas de reacție de oțel inoxidabil. Vasul de reacție a fost purjat cu azot gaz, apoi a fost încărcat cu hidrogen gaz (60 psi). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 17 h, apoi represurizat cu hidrogen gaz (55 psi). După încă 24 h, amestecul de reacție a fost purjat cu azot gaz și filtrat printr-un strat de Celite®, eluand cu metanol (4 x 80 mL). Filtratele combinate au fost evaporate pentru a da un ulei alb semi-solid. Acest material a fost suspendat în heptan (100 mL), pereții laterali ai balonului au fost scrijeliți cu o spatulă și heptanii au fost decantați. Acest procedeu a fost repetat de două ori și solidele au fost suspendate în heptani (200 mL) și agitate la rt timp de 2,5 h. Solidele au fost colectate prin filtrare, suspendate în heptani (100 mL) și agitate la rt timp de 1 h. Solidele au fost colectate prin filtrare, suspendate în heptani (120 mL) și agitate viguros timp de 24 h. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metansulfonat de (2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidiniu (11,8 g, 95%) ca un solid alb.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 4,27-4,34 (m, 2H), 4,04-4,09 (m, 1H), 3,76-3,80 (m, 1H), 3,31 (d, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,62-2,69 (m, 1H), 2,34-2,39 (m, 1H), 2,04-2,09 (m, 2H), 1,92 (d, 1H), 1,63-1,68 (m, 1H), 1,54 (d, 3H), 1,41-1,47 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

**[(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metansulfonat de (2S,3R)-3-hidroxi-2,3-dimetilazetidiniu**



#### Etapa 1: [(2S)-4-cloro-3-oxobutan-2-il]carbamat de terț-butil

Spanuri de magneziu (120 g, 4,90 mol) și iod (50 mg) au fost combinate într-un balon cu trei gaturi cu fund rotund, de 250 ml, echipat cu un condensator de reflux. A fost adăugată o soluție de clorură de terț-butil (22,5 g, 245 mmol) în THF (80 mL) urmată de bromură de etil (5 mL). Reacția a fost încălzită la 60°C și s-a observat barbotare viguroasă. A fost adăugată prin picurare clorură de terț-butil (428 g, 4,65 mol) în THF (1,52 L) prin intermediul unei pâlnii de adăuție la un astfel de debit încât să se mențină un reflux bland. După ce adăugarea a fost completă, soluția de culoare închisă cu șpan de Mg a fost încălzită la 60°C timp de 30 min apoi răcită la 0°C. La soluția Grignard răcită a fost adăugată trietilamină (120 g, 1,19 mol) și acid cloroacetic sodiu solid (139 g, 1,19 mol). O soluție de Boc-L-alanină metil ester (157 g, 0,77 mol) în toluen (900 mL) a fost apoi adăugată prin picurare. Reacția a fost încălzită la rt și agitată timp de 16 h. Reacția a fost apoi răcită la 0°C, și a fost adăugat prin picurare acid acetic (320 g, 5,50 mol) în apă (640 mL). A fost adăugat HCl 2M apos (70 mL) pentru a ajusta stratul apos la pH = ~4 la 5. Reacția a fost agitată la rt timp de 45 min până când evoluția de gaz a încetat. Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu EtOAc (500 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu NaHCO<sub>3</sub> saturat apos (60 mL) și saramură (30 mL). Straturile organice au fost uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru și concentrate pentru a da un ulei galben. La ulei a fost adăugat heptan (300 mL) și agitat la rt timp de 30 min. Solidul rezultat este filtrat și spălat cu heptan pentru a da compusul din titlu (105 g, 61%) ca un solid alb.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,08 (br. s, 1H), 4,50-4,57 (m, 1H), 4,23-4,32 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,36 (d, 3H).

### Etapa 2: [(2S,3S)-4-cloro-3-hidroxi-3-metilbutan-2-il]carbamat de terț-butil

La o soluție de [(2S)-4-cloro-3-oxobutan-2-il]carbamat de terț-butil (90 g, 0,40 mol) în DCM (2,0 L) răcită la  $-70^\circ\text{C}$  a fost adăugată prin picurare bromură de metil magneziu (460 mL, 1,38 mol, 3 M în dietil eter). Amestecul a fost agitat la  $-70^\circ\text{C}$  timp de 1 h și apoi încălzit la  $\sim -5^\circ\text{C}$  și agitat timp de 5 h. Amestecul de reacție a fost stins cu clorură de amoniu saturată apoasă (500 mL) prin picurare la o astfel de rată încât temperatura internă să nu se ridice peste  $10^\circ\text{C}$ . Suspensia gri devine albă lăptoasă și apoi pH-ul a fost corectat la  $\sim 2$  cu HCl 2N apos. Stratul organic a fost separat și stratul apos a fost extras cu DCM (3 x 800 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidru și concentrate *in vacuo*. Produsul brut a fost dizolvat în hexan/EtOAc (10/1, 200 mL). Amestecul galben a fost încălzit la  $50^\circ\text{C}$ , agitat timp de 10 min și apoi răcit lent la  $0^\circ\text{C}$ . S-a format un solid care a fost filtrat pentru a da compusul din titlu (45 g, 47%) ca un solid alb.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,72 (br. s, 1H), 3,77-3,87 (m, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,52 (d, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,30 (s, 3H), 1,21 (d, 3H).

### Etapa 3

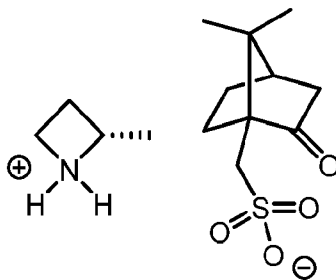
La o soluție de [(2S,3S)-4-cloro-3-hidroxi-3-metilbutan-2-il]carbamat de terț-butil (55 g, 0,23 mmol) în DCM (20 mL) și metanol (100 mL) a fost adăugat HCl 4N în dioxan (150 mL) la  $0^\circ\text{C}$ . Amestecul maro a fost încălzit la  $20^\circ\text{C}$  și agitat timp de 2,5 h. Amestecul maro a fost concentrat pentru a da un ulei maro (40 g, 100%) care a fost dizolvat în  $\text{CH}_3\text{CN}$  (300 mL) și tratat cu  $\text{NaHCO}_3$  solid (146 g, 1,74 mol). Suspensia albă a fost agitată la  $70^\circ\text{C}$  timp de 4 ore, apoi răcită la rt, filtrată prin Celite® și spălată cu acetonitril. Filtratul galben a fost concentrat *in vacuo* pentru a da (2S,3R)-2,3-dimetilazetidină-3-ol (22 g, 75%) ca un ulei maro. Compusul a fost utilizat în etapa ulterioară fără purificare suplimentară.

O soluție galbenă de (2S,3R)-2,3-dimetilazetidină-3-ol (23,4 g, 0,23 mol) în acetonitril (130 mL) a fost adăugată la acid [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metan-sulfonic (48 g, 0,21 mol) și agitată la  $15^\circ\text{C}$  timp de 4 h. Precipitatul format a fost colectat prin filtrare pentru a da [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metansulfonat de (2S,3R)-3-hidroxi-2,3-dimetilazetidiniu (50 g, 65%) ca un solid alb.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 4,36 (q, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,32 (d, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,63-2,72 (m, 1H), 2,36 (dt, 1H), 2,02-2,10 (m, 2H), 1,93 (d, 1H), 1,60-1,68 (m, 1H), 1,42-1,48 (m, 7H), 1,16 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

### [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metansulfonat de (2S)-2-metilazetidiniu

**Etapa 1:** [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metansulfonat de (2S)-1-(difenilmetil)-2-metilazetidiniu



O soluție de *R*-(-)-1,3-butandiol (20,0 g, 222 mmol) și DIPEA (101,5 mL, 585,0 mmol) în acetonitril (444 mL) a fost răcită la  $-30^\circ\text{C}$  și tratată cu anhidridă trifluoro- metansulfonică (81,2 mL, 480 mmol) prin picurare printr-o pâlnie de adiție în 90 min, menținând temperatura internă a reacției între  $-30$  și  $-35^\circ\text{C}$ . După ce adăugarea a fost completă, amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 min la  $-30^\circ\text{C}$  și apoi tratat prin picurare cu anhidridă trifluorometansulfonică adițională (1,5 mL) și agitat la  $-30^\circ\text{C}$  timp de încă 15 min. Amestecul de reacție a fost apoi tratat cu DIPEA adițională (101,5 mL, 585,0 mmol) în decurs de 15 min în timp ce se menține temperatura internă la  $-30^\circ\text{C}$ . După încă 10 min la  $-30^\circ\text{C}$  amestecul de reacție a fost tratat prin picurare cu o soluție de benzhidrilamină (38 mL) în acetonitril (40 mL) timp de 30 min printr-o pâlnie de adiție, menținând temperatura internă a reacției sub  $-30^\circ\text{C}$ . Amestecul de reacție a fost agitat la  $-30^\circ\text{C}$  timp de 20 min, apoi introdus într-o baie de apă cu gheață timp de 30 min. Reacția a fost apoi agitată la rt timp de 30 min, urmată de încălzire la  $45^\circ\text{C}$  timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost răcit la rt, turnat în apă deionizată (900 mL) și extras cu toluen (1 L). Faza apoasă a fost extrasă din nou cu toluen (300 mL) și straturile organice combinate au fost spălate cu apă (2 x 250 mL), uscate pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrate și evaporate. Produsul brut a fost dizolvat în DCM (300 mL) și încărcat pe un strat de silicagel (300 mL  $\text{SiO}_2$ , prespălat cu 1:1 heptan/EtOAc). Stratul a fost spălat cu 1:1 heptan/EtOAc (1,2 L) și filtratul a fost evaporat pentru a da un ulei roșu (50,2 g). Produsul brut a fost dizolvat în metanol (200 mL), introdus pe baie de apă la  $10^\circ\text{C}$  și tratat cu acid [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-

oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metansulfonic (49 g) în șarje pe parcursul a 5 minute. Soluția a fost agitată la rt timp de 2h, solventul a fost evaporat și solidele au fost uscate sub vid ridicat timp de 15 h pentru a da un solid (99.2 g). Solidul a fost dizolvat în DCM (100 mL) și agitat la rt timp de 10 min pentru a da o soluție închisă. A fost adăugat EtOAc (850 mL) lent cu agitare și solidele au precipitat din soluție după ~5 min. Suspensia a fost agitată la rt timp de 2 h și solidele au fost colectate prin filtrare și spălate cu EtOAc (50 mL). Solidele au fost dizolvate în DCM (100 mL) și a fost adăugat EtOAc (700 mL). Amestecul a fost agitat la rt și solidele au precipitat imediat din soluție. Suspensia a fost agitată la rt timp de 15 h, apoi solidele au fost colectate prin filtrare, spălate cu EtOAc (50 mL) și uscate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (66,7 g, 65% randament) ca un solid alb.

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,54-7,59 (m, 4H), 7,43-7,53 (m, 6H), 5,67 (s, 1H), 4,69-4,76 (m, 1H), 3,97-4,02 (m, 2H), 3,36 (d, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,70-2,75 (m, 1H), 2,58-2,64 (m, 1H), 2,31-2,39 (m, 2H), 2,03-2,09 (m, 2H), 1,91 (d, 1H), 1,62-1,66 (m, 1H), 1,41-1,47 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,11 (d, 3H), 0,88 (s, 3H); Analiză Elementară: Calculat pentru  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{S}$ : C = 69,05%, H = 7,51%, N = 2,98%; Găsit: C = 68,90%, H = 7,59%, N = 2,91%.

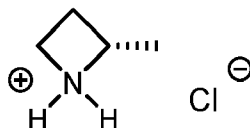
### Etapa 2

Un reactor din oțel inoxidabil de 300 mL a fost încărcat cu [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metansulfonat de (2S)-1-(difenilmetil)-2-metilazetidiniu (29,4 g, 62,6 mmol) în metanol (125 mL) și 20%  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (1,78 g). Reactorul a fost purjat cu azot de trei ori și apoi de trei ori cu hidrogen și apoi presurizat la 60 psi hidrogen și agitat la rt timp de 16 h. Hidrogenul a fost eliberat și reactorul a fost purjat cu azot. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un strat de Celite®, eluând cu metanol (100 mL) și filtratul a fost concentrat *in vacuo* pentru a da un solid alb. Solidul alb a fost suspendat într-un amestec de EtOAc/metil terț-butil eter (1:1, 200 mL) și agitat timp de 1h la 60°C. După răcire la rt, dispersia a fost agitată pentru încă o oră și solidele au fost colectate prin filtrare. Solidele rezultate au fost suspendate în metil terț-butil eter (100 mL) și agitate la rt timp de 16 ore. Solidele au fost colectate prin filtrare, spălate cu metil terț-butil eter (25 mL) și uscate sub presiune redusă pentru a da [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metan- sulfonat de (2S)-2-metilazetidiniu (18,1 g, 95%) ca un solid alb.

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 4,59-4,66 (m, 1H), 4,05 (q, 1H), 3,92 (td, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,59-2,70 (m, 2H), 2,36 (dt, 1H), 2,25-2,32 (m, 1H), 2,03-2,10 (m, 2H), 1,92 (d, 1H), 1,62 – 1,68 (m, 1H), 1,57 (d, 3H), 1,41-1,47 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 0,89 (s, 3H);

Analiză Elementară: Calculat pentru  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$ : C = 55,42%, H = 8,31%, N = 4,62%; Găsit: C = 55,59%, H = 8,41%, N = 4,49%.

### Clorhidrat de (2S)-2-metilazetidină



### Etapa 1: (2R)-4-[(metilsulfonil)oxi]butan-2-il metansulfonat

O soluție de (3R)-butan-1,3-diol (3 g, 30 mmol) și trietilamină (10,1 g, 99,9 mmol) în DCM (60 mL) a fost răcită la 0°C și tratată cu clorură de metansulfonil (11,4 g, 99,9 mmol) prin picurare la 0°C. După 15 min baia de apă cu gheață a fost îndepărtată și amestecul a fost agitat la rt timp de 2 h. Amestecul a fost diluat cu clorură de amoniu saturată apoasă (80 mL) și extras cu DCM (3 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  și concentrate pentru a da un reziduu. Reziduu a fost purificat utilizând cromatografia pe coloană eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:4 la 3:2) pentru a da compusul din titlu (7,3 g, 89%) ca un ulei incolor.

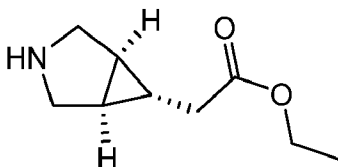
$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,00 (s, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,05-2,12 (m, 2H), 1,50 (d, 3H).

### Etapa 2

(2R)-4-[(metilsulfonil)oxi]butan-2-il metansulfonat (7,20 g, 29,2 mmol) a fost dizolvat în benzilamină (19,2 mL, 175 mmol) și agitat la 45°C timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost răcit la rt și a fost adăugat amestecul de ciclohexan/metil terț-butil eter (1:1), rezultând precipitarea unor solide albe. Precipitatele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost evaporat sub presiune redusă și purificat utilizând cromatografia pe coloană eluând cu DCM și 1% hidroxid de amoniu/metanol, 100:0 la 99.5:0.5) pentru a da un ulei galben deschis (2,5 g, 53%). Acest ulei galben deschis (2,28 g, 14,1 mmol) a fost dizolvat în metanol (50 mL) și tratat cu hidroxid de paladiu 10% pe carbon (500 mg). Suspensia rezultantă a fost tratată la 50°C sub o atmosferă de hidrogen gaz (30 PSI) timp de 20 h, apoi încălzită la 60°C și agitată sub hidrogen (30 PSI) pentru încă 40 h. Amestecul de reacție răcit a fost filtrat și filtratul tratat cu HCl 4N în EtOAc (15 mL) și agitat la rt timp de 30 min. Amestecul a fost concentrat pentru a da clorhidrat de (2S)-2-metilazetidină (1,47g, 96,6%) ca o gumă albă.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,50-4,60 (m, 1H), 3,97-4,04 (m, 1H), 3,75-3,90 (m, 1H), 2,58-2,65 (m, 1H), 2,26-2,35 (m, 1H), 1,54 (d, 3H).

**(1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ilacetat de etil**



**Etapa 1: [(1R,5S,6r)-3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil metansulfonat**

Prepararea de [(1R,5S,6r)-3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metanol este descrisă în Berliner, M. A. și colab., Org. Process Res. Dev. 2011, 15, 1052-1062.

La o soluție de [(1R,5S,6r)-3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metanol (95,0 g, 396 mmol) în THF desicată (1230 mL) și DMF (95 mL) a fost adăugată trietilamină (241 g, 2,38 mol) la 0°C. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 5 min și tratat prin picurare cu clorură de metansulfonil (82,22 g, 717,8 mmol) timp de 5 min. Amestecul a fost agitat la 10°C timp de 16 h. Reacția a fost stinsă cu adăugare de  $\text{NaHCO}_3$  saturat (1000 mL) și apoi amestecul a fost extras cu metil terț-butil eter (5 x 500 mL). Faza organică a fost concentrată *in vacuo* pentru a da compusul din titlu (99 g, 89%) ca un ulei maro. MS(ES+): 281,9 (M+H).

**Etapa 2: [(1R,5S,6s)-3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetonitril**

La o soluție de [(1R,5S,6r)-3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil metansulfonat (99 g, 352 mmol) în DMF (700 mL) a fost adăugată cianură de sodiu (18,49 g, 377,3 mmol) la 20°C. Amestecul a fost agitat la 20°C timp de 16 h. La reacție a fost adăugat  $\text{NaHCO}_3$  saturat (200 mL) și amestecul a fost extras cu metil terț-butil eter (2 x 150 mL). Organicele au fost uscate pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrate și concentrate pentru a da un ulei maro (50 g). Uleiul maro a fost purificat prin cromatografia pe coloană pe silicagel eluand cu eter de petrol/EtOAc (10:1 la 5:1) pentru a da compusul din titlu (37 g, 50%) ca un ulei galben.

MS(APCI): 213,1 (M+H).

**Etapa 3: [(1R,5S,6s)-3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de etil**

La etanol (215 mL) a fost adăugat acid sulfuric concentrat (108 mL) la 0°C. Amestecul a fost agitat la 10°C timp de 5 min, apoi re-răcit la 0°C. O soluție de [(1R,5S,6s)-3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetonitril (37 g, 170 mmol) în EtOH (95 mL) a fost adăugată la amestecul de EtOH și acid sulfuric la 0°C. Amestecul a fost agitat la 80°C timp de 16 h. Amestecul a fost ajustat la pH = 9 cu 5M NaOH la 0°C și produsul a fost extras cu EtOAc (5 x 500 mL), uscat pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrat și concentrat pentru a da un ulei galben (45 g). Uleiul galben a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silicagel eluand cu eter de petrol/EtOAc (10:1 la 5:1) pentru a da compusul din titlu (37 g, 82%) ca ulei galben.

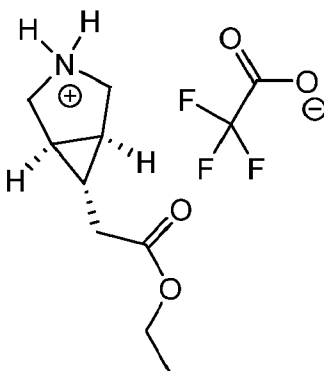
MS(APCI): 260,1 (M+H).

**Etapa 4: (1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ilacetat de etil**

La o soluție de [(1R,5S,6s)-3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de etil (37 g, 140 mmol) în EtOH (1500 mL) a fost adăugat hidroxid de paladiu 10% pe carbon (5 g, 4 mmol). Amestecul a fost degazat și umplut de trei ori cu azot gaz. Amestecul a fost agitat sub atmosferă de hidrogen (50 PSI) la 50°C timp de 16 h. Amestecul de reacție răcit a fost purjată cu azot, filtrat și turta filtrată a fost spălată cu MeOH (500 mL). Filtratul a fost concentrat *in vacuo* pentru a da (1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ilacetat de etil (22 g, 91%) ca ulei galben.

MS(ES+): 170,1 (M+H).

**Sare de (1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ilacetat de etil a acidului trifluoroacetic**



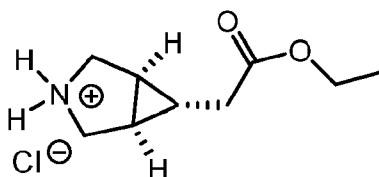
**Etapa 1: (1R,5S,6s)-6-(2-ethoxy-2-oxoetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilat de terț-butil**

La o soluție de acid [(1R,5S,6s)-3-(tert-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6- il]acetic (400 mg, 1,66 mmol, MFCD12198681) în DCM (12 mL) a fost adăugat etanol (0,4 mL), 4-dimetilaminopiridină (203 mg, 1,66 mmol) și N,N'-diclohexilcarbodiimidă (342 mg, 1,66 mmol) la rt. Suspensia incoloră care rezultă a fost agitată la rt timp de 16 h. Amestecul a fost diluat cu apă (15 mL) și clorură de amoniu apoasă (10 mL). Produsul a fost extras cu DCM (3 x 25 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> și concentrate pentru a da un reziduu (650 mg) ca solid alb, care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană, eluând cu EtOAc/eter de petrol (1% la 11% EtOAc) pentru a da compusul din titlu (350 mg, 78%) ca un ulei incolor. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,15 (q, 2H), 3,53-3,64 (m, 2H), 3,29-3,37 (m, 2H), 2,17-2,32 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,35-1,38 (m, 2H), 1,27 (t, 3H), 0,88-0,92 (m, 1H).

#### Etapa 2

La o soluție de (1R,5S,6s)-6-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3- carboxilat de terț-butil (340 mg, 1,26 mmol) în DCM (6 mL) a fost adăugat TFA (5 mL). Amestecul a fost agitat la rt timp de 1 h. Amestecul a fost concentrat la sec pentru a da sare de (1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ilacetat de etil a acidului trifluoroacetic 400 mg, 99%) ca un lichid maro <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,13 (q, 2H), 3,37-3,45 (m, 4H), 2,35 (d, 2H), 1,72-1,77 (m, 2H), 1,25 (t, 3H), 1,06-1,12 (m, 1H).

#### Clorhidrat de (1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ilacetat de etil



#### Etapa 1: (1R,5S,6r)-6-(bromometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilat de terț-butil

La o soluție de (1R,5S,6r)-6-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilat de terț-butil (5,1 g, 23,91 mmol, MFCD14525755) în DCM (180 mL) a fost adăugată tetrabromură de carbon (11,9 g, 35,9 mmol) și trifenilfosfină (9,41 g, 35,9 mmol) la 5°C. Amestecul de reacție a fost încălzit la rt și agitat timp de 12 h. Amestecul de reacție a fost evaporat la sec și purificat utilizând cromatografia pe coloană eluând cu eter de petrol/ EtOAc (100:1 la 10:1) pentru a da compusul din titlu (5,6 g, 85%) ca un ulei galben. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,54 (d, 2H), 3,32-3,43 (m, 4H), 1,61-1,64 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,03-1,05 (m, 1H).

#### Etapa 2: (1R,5S,6s)-6-(cianometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilat de terț-butil

La o soluție de (1R,5S,6r)-6-(bromometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilat de terț-butil (6000 mg, 21,73 mmol) în DMF (150 mL) a fost adăugată cianură de sodiu (1600 mg, 32,6 mmol) la rt și amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 h la rt. Amestecul galben a fost diluat cu EtOAc (100 mL), spălat cu saramură (100 mL). Stratul organic a fost uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrat și evaporat pentru a da un ulei galben, care a fost purificat utilizând cromatografia pe coloană eluand cu eter de petrol/EtOAc (100:1 la 5:1) pentru a da compusul din titlu (4,0 g, 83%) ca un ulei galben.

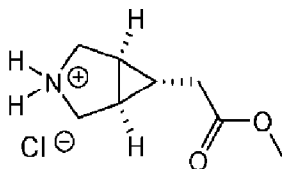
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,58 (dd, 2H), 3,30-3,35 (m, 2H), 2,45-2,51 (m, 1H), 2,31-2,36 (m, 1H), 1,49-1,52 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,88-0,91 (m, 1H).

#### Etapa 3

Clorură de acetyl (300 mg, 3,82 mmol) a fost adăugată la etanol desicată (2,5 mL) la 0°C și agitată la rt timp de 1h într-un balon închis etanș. La soluție a fost adăugat (1R,5S,6s)-6-(cianometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilat de terț-butil (85 mg, 0,38 mmol) și amestecul a fost agitat la 70°C timp de 68 h. Soluția a fost răcită la rt și concentrată pentru a da clorhidrat de (1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ilacetat de etil(80 mg, >99%) ca un solid alb.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,15-4,18 (m, 2H), 3,44-3,47 (m, 4H), 2,36-2,38 (m, 2H), 1,74-1,78 (m, 2H), 1,25-1,30 (m, 3H), 1,14-1,17 (m, 1H).

#### Clorhidrat de (1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ilacetat de metil



#### Etapa 1: (1R,5S,6r)-3-benzil-6-(clorometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan

Prepararea de [(1R,5S,6r)-3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metanol este descrisă în Berliner, M. A. și colab., Org. Process Res. Dev. 2011, 15, 1052-1062.

La o soluție agitată de [(1R,5S,6r)-3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metanol (620 g, 3,05 mol) în metanol (600 mL) a fost adăugat HCl 4M în metanol (6,2 L) la 10°C pe o perioadă de 45 min și amestecul a fost agitat timp de 15 min. Amestecul de reacție a fost încălzit lent la 25-30°C timp de 2 h. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost triturat cu eter (1,5 L) pentru a da clorhidrat de [(1R,5S,6r)-3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metanol (703 g, 96% randament) ca un solid maro pal care a fost utilizat direct în etapa următoare.

La o soluție agitată de clorhidrat de [(1R,5S,6r)-3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metanol (699 g, 2,91 mol) în toluen (1,4 L) a fost adăugată clorură de tionil (693 g, 5,83 moli) la 5 la 10°C pe o perioadă de 30 min și agitată timp de 15 min. Temperatura amestecului de reacție a fost ridicată lent la 45°C și agitată timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost răcit la rt și concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost dizolvat în EtOAc (5 L) și în soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub> (3 L, pH = ~8) și agitat timp de 1 h, apoi straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras suplimentar cu EtOAc (2 x 2 L). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de saramură 2.0 L), uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru și evaporate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (611 g, 95%) ca un lichid colorat în maro.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,30 (t, 2H), 7,20-7,25 (m, 3H), 3,51-3,56 (m, 4H), 2,87 (d, 2H), 2,29 (d, 2H), 1,54-1,57 (m, 1H), 1,43 (s, 2H).

#### Etapa 2: [(1R,5S,6s)-3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetanitril

La o soluție agitată de (1R,5S,6r)-3-benzil-6-(clorometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (664 g, 2,99 mol) în DMF (2,9 L) a fost adăugată cianură de sodiu (191 g, 3,89 mol) la rt și amestecul a fost încălzit lent la 50°C timp de 48 h. Amestecul de reacție a fost răcit la rt, stins cu apă (10 L) și extras cu EtOAc (3 x 4 L). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (5 L), saramură (3 L), uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru și evaporate sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat utilizând cromatografia pe coloană eluand cu 20% EtOAc în eter de petrol pentru a da compusul din titlu (593 g, 93,2%) ca un lichid colorat în maro.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,27-7,32 (m, 2H), 7,19-7,26 (m, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,87 (d, 2H), 2,45 (d, 2H), 2,28 (d, 2H), 1,33-1,41 (m, 3H).

#### Etapa 3: [(1R,5S,6s)-3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de metil

Clorură de acetil (2,21 kg, 28,3 mol) a fost adăugată la metanol (3,77 L) la 0°C pe o perioadă de 1 h. Temperatura de reacție a fost încălzită lent la 45°C timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost din nou răcit la 0°C și a fost adăugată o soluție de [(1R,5S,6s)-3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetanitril (400 g, 1,88 mol) în metanol (700 mL) pe o perioadă de 2h la 0°C. Soluția rezultată a fost încălzită lent la 65°C timp de 4 h. Amestecul de reacție a fost răcit la rt și concentrat sub presiune redusă. Brutul a fost dizolvat în EtOAc (6 L) și soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub> (4 L, pH ~8) și agitat timp de 1 h. Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras suplimentar cu EtOAc (2 x 1 L). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de saramură (2,0 L), uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru și evaporate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (377 g, 82%) ca un lichid colorat în maro.

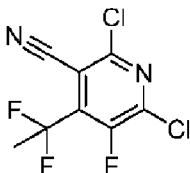
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19-7,31 (m, 5H), 3,67 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 2,99 (d, 2H), 2,34 (d, 2H), 2,18 (d, 2H), 1,50-1,54 (m, 1H), 1,23 (s, 2H).

#### Etapa 4

La o soluție de [(1R,5S,6s)-3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de metil (542 g, 2,21 mol) în metanol (550 mL) a fost adăugat HCl 4M în metanol (5,4 L) la 10°C pe o perioadă de 30 min. Amestecul de reacție a fost încălzit la rt și agitat timp de 2 h. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Produsul brut a fost triturat cu eter (1,5 L) pentru a da un solid albicios (545 g, 87,7% randament) care a fost utilizat direct în etapa următoare. Produsul brut (420 g, 149 moli) a fost dizolvat în metanol (4 L) într-o autoclavă și tratat cu 10% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (41,4 g, 50% umed) sub azot, autoclava a fost evacuată de două ori cu azot și introdusă sub o atmosferă de hidrogen gaz (100 psi) și încălzită la 70°C timp de 8 h. Amestecul de reacție a fost răcit la rt și agitat timp de 4 h. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un strat de Celite®, spălând cu metanol (2 x 1 L). Filtratul a fost evaporat sub presiune redusă. Produsul brut a fost triturat cu eter (1 L) și solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da clorhidrat de (1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ilacetat de metil (345 g, 99% randament) ca un solid albicios.

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,25-9,80 (br. s, 2H), 4,05-4,44 (br. s, 1H), 3,2-3,4 (br. s, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,15 (s, 2H), 2,30 (d, 2H), 1,60 (s, 2H), 1,20-1,27 (m, 1H).

#### 2,6-dicloro-4-(1,1-difluoroetil)-5-fluoropiridin-3-carbonitril



**Etapa 1: 4-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-2,6-dihidroxipiridine-3-carbonitril**

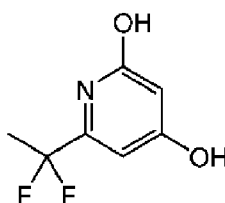
La o soluție de 2,2-difluoropropanoat de etil (10,0 g, 72,4 mmol) în THF (10,0 mL) a fost adăugată hidrură de sodiu (60% în ulei mineral, 3,19 g, 79,6 mmol) și amestecul a fost tratat la 50°C. A fost adăugat fluoroacetat de etil (15,4 g, 145 mmol) prin picurare timp de 1 min și reacția a fost agitată la 50°C timp de 2 h. Soluția a fost turnată în clorură de amoniu (100 mL) la 0°C. Amestecul a fost extras cu EtOAc (3 x 150 mL), spălat cu saramură (100 mL), uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrat și concentrat pentru a da un ulei galben (13g). Produsul brut a fost dizolvat în etanol (200 mL) și tratat cu 2-cianoacetamidă (5,52 g, 65,6 mmol) și piperidină (5,59 g, 65,6 mmol). Soluția incoloră rezultată a fost agitată la 50°C timp de 16 h. Produsul a precipitat din soluție și a fost colectat prin filtrare pentru a da compusul din titlu (10 g, 70%) ca un solid alb.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,20 (br. s, 2H), 1,89 (t, 3H).

**Etapa 2**

Un amestec de 4-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-2,6-dihidroxipiridin-3-carbonitril (10,0 g, 45,8 mmol) și pentaclorură de fosfor (95,5 g, 458 mmol) a fost agitat la 130°C timp de 32 h. Amestecul de reacție a fost răcit la rt și turnat în NaHCO<sub>3</sub> apos (750 mL) la 0°C. Produsul a fost extras cu EtOAc (3 x 150 mL), spălat cu saramură (150 mL), uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrat și concentrat pentru a da un ulei galben. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană (EtOAc/eter de petrol din 0:100 la 3:97) pentru a da 2,6-dicloro-4-(1,1-difluoroetil)-5-fluoropiridin-3-carbonitril (6,0 g, 51%) ca un ulei galben.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,10 (t, 3H).

**2,4-dicloro-6-(1,1-difluoroetil)piridină****Etapa 1: 6-(1,1-difluoroetil)piridin-2,4-diol**

O suspensie de 6-(1,1-difluoroetil)-2,4-dihidroxipiridin-3-carboxilat de etil (10,5 g, 42,5 mmol) în HCl 6N (100 mL) a fost agitată la 100°C timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost răcit la rt și evaporat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (8,0 g, 90%) ca un solid alb.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7,9-8,6 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 1,95 (t, 3H).

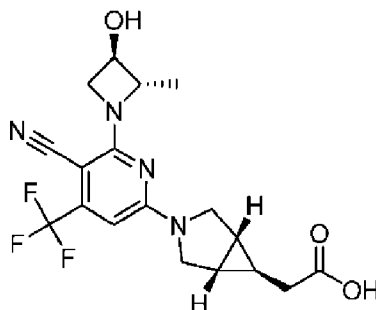
**Etapa 2: 2,4-dicloro-6-(1,1-difluoroetil)piridină**

Un amestec de 6-(1,1-difluoroetil)piridin-2,4-diol (7,0 g, 33 mmol) și pentaclorură de fosfor (34,4 g, 165 mmol) a fost agitat la 125°C timp de 20 h. Amestecul a fost stins cu apă cu gheață (200 mL) și extras cu EtOAc (2 x 100 mL). Faza organică a fost uscată pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrată și concentrată. Produsul brut a fost purificat utilizând cromatografia pe coloană eluând cu eter de petrol pentru a da 2,4-dicloro-6-(1,1-difluoroetil)piridină (2,5 g, 36% randament) ca un ulei galben deschis.

MS(ES<sup>+</sup>): 211,6 (M+H).

**Exemple**

**Exemplul 1:** acid [(1R,5S,6R)-3-{5-ciano-6-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-il]-4-(trifluorometil)piridin-2-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic



**Etapa 1: [(1R,5S,6s)-3-[6-cloro-5-ciano-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-azabicyclo [3.1.0]hex-6-il]acetat de etil**

O suspensie de 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitril (2,4 g, 9,8 mmol), [(1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de etil (1,7 g, 9,8 mmol) și NaHCO<sub>3</sub> (2,6 g, 31 mmol), în etanol (25 mL) a

fost agitată la rt peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat, diluat cu soluție saturată apoasă de NaHCO<sub>3</sub> și extras cu EtOAc (3 x 25 mL). Organicele combinate au fost spălate cu apă, uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate și concentrate. Brutul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel(10-35% EtOAc in n-heptan) pentru a da compusul din titlu ca un solid albicios (2,2 g, 57%).

MS (ES+): 374,2 (M+H), <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6,90 (s, 1H), 4,07 (q, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,67-3,53 (m, 2H), 2,43-2,21 (m, 2H), 1,75-1,57 (m, 2H), 1,19 (t, 3H), 0,81 (dt, 1H).

**Etapa 2:** [(1R,5S,6R)-3-{5-ciano-6-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-il]-4-(trifluorometil)piridin-2-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de etil {(1R,5S,6S)-3-[6-cloro-5-ciano-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}acetat de etil (2,1 g, 5,7 mmol), [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metansulfonat de (2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-iu (2,0 g, 6,2 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (1,7 g, 20 mmol) au fost suspendate în etanol și agitate la 80°C timp de 18 h. Reacția a fost diluată cu NaHCO<sub>3</sub> saturată (200 mL) și extrasă cu EtOAc (3 x 100 mL). Organicele combinate au fost uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate și concentrate. Solidul alb rezultat a fost trimis la etapa următoare fără purificare.

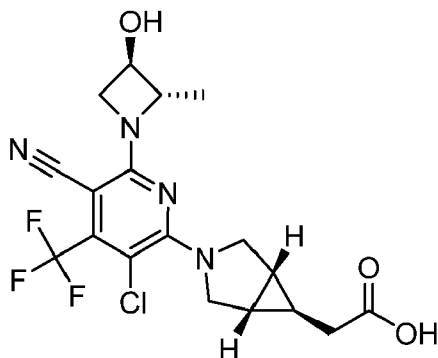
MS (ES+): 447,0 (M+Na).

### Etapa 3

Hidroxid de sodiu (40 mL, 1M apos) a fost adăugat la o suspensie de [(1R,5S,6R)-3-{5-ciano-6-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-il]-4-(trifluorometil)piridin-2-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de etil (2,5 g, 5,9 mmol) în etanol (80 mL) și reacția a fost agitată la rt timp de 1 h. Reacția a fost concentrată, diluată cu apă (25 mL), acidulată cu HCl 1N la pH=2 și extrasă cu EtOAc (3 x 25 mL). Organicele combinate au fost uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate și concentrate pentru a da un solid alb. Solidul alb a fost combinat cu produse de la alte preparări utilizând aceleași condiții pentru a furniza 1,1 g pentru purificare. Solidul alb a fost dispersat la reflux timp de 3 h în MTBE/n-Hep și apoi la rt timp de 5 zile. Dispersia a fost apoi filtrată și turta de pe filtru spălată cu n-heptan pentru a da Exemplul 1 ca un solid alb (2,4 g, 73%). (MP = 193,2-195,8°C). Solidul a fost apoi dizolvat în EtOAc care refluxează și filtrat fierbinte. Filtratul a fost concentrat și recristalizat din acetat de etil/n-heptan. Solidul a fost colectat prin filtrare în vid și uscat în etuvă de vid la 50°C timp de 2 h pentru a da Exemplul 1 ca un solid alb (1,4 g, 44%).

MP = 189,9-196,8°C. MS (ES+): 397,1 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,10 (br. s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,63 (br. s, 1H), 4,54 (t, 1H), 4,20 (quin 1H), 4,06 (br. s, 1H), 3,94-3,60 (m, 3H), 3,51 (br. s, 2H), 2,24 (d, 2H), 1,60 (br. d, 2H), 1,40 (d, 3H), 0,74 (br. s, 1H).

**Exemplul 2:** acid [(1R,5S,6R)-3-{3-cloro-5-ciano-6-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-il]-4-(trifluorometil)piridin-2-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic



### Etapa 1

**[(1R,5S,6R)-3-{3-cloro-5-ciano-6-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-il]-4-(trifluorometil)piridin-2-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de etil**

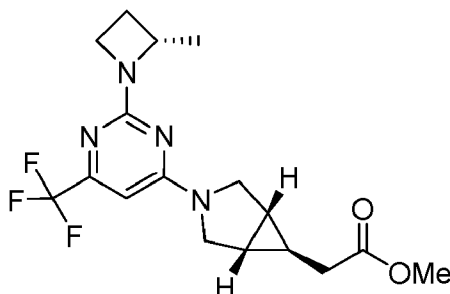
[(1R,5S,6R)-3-{5-ciano-6-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-il]-4-(trifluorometil)piridin-2-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de etil (60 mg, 0,14 mmol) în DMF (2,5 mL) a fost tratat cu N-clorosuccinimidă (28,3 mg, 0,212 mmol) la rt și amestecul a fost agitat timp de 16 h la 25°C. Amestecul a fost diluat cu apă (15 mL) și clorură de amoniu saturată apoasă (5 mL), apoi extras cu EtOAc (15 mL x 3). Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> și concentrat *in vacuo* pentru a furniza compusul din titlu (80 mg, cantit.) ca un solid gălbui, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

### Etapa 2

Exemplul 2 a fost preparat în mod analog cu Exemplul 1, etapa 3 utilizând [(1R,5S,6R)-3-{3-cloro-5-ciano-6-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-il]-4-(trifluorometil)piridin-2-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de etil și purificat prin HPLC preparativă cufază inversă pentru a da Exemplul 2 (30 mg, 49%) ca un solid alb.

MS (ES+): 431,1 (M+H).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,70 (dd, 1H), 4,39-4,25 (m, 2H), 4,24-4,08 (m, 2H), 3,86-3,67 (m, 3H), 2,30 (d, 2H), 1,59 (br. s, 2H), 1,48 (d, 3H), 0,90-0,74 (m, 1H).

**Exemplul 3:** [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-metilazetidină-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de metil



#### Etapa 1:

**[(1R,5S,6s)-3-[2-cloro-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de metil**

La o soluție de clorhidrat de (1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ilacetat de metil (120,2 g, 627,2 mmol) în DCM (1250 mL) 2,4-dicloro-6-(trifluorometil)pirimidină (145,7 g, 671,5 mmol) în DCM (50 ml) a fost adăugată în picături la  $-72^\circ\text{C}$ ; pâlnia de adiție a fost spălată cu DCM (50 ml) și apa de spălare a fost adăugată în balonul de reacție. A fost adăugată DIPEA (273 mL, 1570 mmol) pe parcursul a 10 min cu temperatura de reacție menținută între  $-70^\circ\text{C}$  până la  $-60^\circ\text{C}$ . Amestecul a fost agitat la  $-65^\circ\text{C}$  până la  $-63^\circ\text{C}$  timp de 1 h și apoi încălzit la  $25^\circ\text{C}$  timp de 3h. Soluția limpede care rezultă a fost concentrată la  $-1/5$  din volumul inițial. Pentru a obține dispersie consistentă, au fost adăugate MTBE (700 mL) și heptan (700 mL) și dispersia rezultată a fost agitată la  $25^\circ\text{C}$  timp de 10 min, apoi solidele au fost filtrate și spălate cu MTBE-heptan (4:1). Soluția mamă combinată a fost concentrată *in vacuo* la un ulei care a fost combinat cu heptan (1200 mL). Amestecul eterogen obținut a fost agitat la  $25^\circ\text{C}$  timp de 2,5 zile. S-a format un solid alb. Lichidul a fost decantat și solidul a fost spălat cu heptan (200 mL) și uscat în flux de azot. Produsul din titlu obținut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

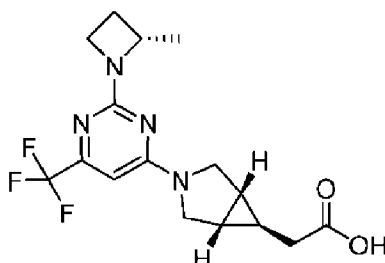
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,47 (s, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,53-3,68 (m, 3H), 2,36-2,49 (m, 1H), 2,21-2,34 (m, 1H), 1,60-1,73 (m, 2H), 0,88-0,97 (m, 1H).

#### Etapa 2

{(1R,5S,6s)-3-[2-cloro-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il} acetat de metil din Etapa 1 a fost dizolvat în acetonitril (1500 mL) și a fost adăugat [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metansulfonat de (2S)-2-metilazetidiniu (223,0 g, 735 mmol). Amestecul a fost agitat la  $60^\circ\text{C}$  și DIPEA (77,0 mL, 442 mmol) a fost adăugată timp de 3 h. Amestecul a fost agitat timp de 3 h și apoi DIPEA a fost adăugată timp de 3 h (180 mL, 1,03 mol) și amestecul a fost agitat la  $60^\circ\text{C}$  timp de 18 h. Adițional a fost adăugat [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metansulfonat de (2S)-2-metilazetidiniu (18,0 g, 59 mmol) și amestecul a fost agitat la  $60^\circ\text{C}$  timp de alte 18 h. Amestecul a fost concentrat la  $-1/4$  din volumul inițial, uleiul galben rezultat a fost repartizat între 500 mL de apă, 400 mL de heptan și 400 mL de MTBE. Faza apoasă a fost separată și extrasă din nou cu amestec MTBE-heptan (1:1) (2 x 150 mL). Extractul organic combinat a fost spălat cu 120 mL de  $\text{NaHCO}_3$  saturat (120 mL) și apoi agitat cu  $\text{SiO}_2$  (70g) și  $\text{MgSO}_4$  anhidru (70 g). Solidele au fost filtrate și soluția limpede a fost concentrată pentru a obține 216,6g Exemplul 3 ca un ulei incolor.

MS(ES+): 371,1 (M+H).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,91 (s, 1H), 4,37-4,48 (m, 1H), 3,87-4,05 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,50-3,64 (m, 1H), 3,41-3,50 (m, 2H), 2,33-2,42 (m, 1H), 2,31 (d, 2H), 1,88-1,99 (m, 1H), 1,52-1,59 (m, 2H), 1,49 (d, 3H), 0,88-0,96 (m, 1H).

**Exemplul 4:** acid [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-metilazetidină-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic



La o soluție agitată de [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-metilazetidină-1-il]-6-(trifluorometil) pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de metil nepurificat, în metanol (650 mL) a fost adăugată o soluție de hidroxid de sodiu (35,1 g, 877 mmol) în apă (70 mL) în porții mici sub agitare la 5°C până la 15°C. Amestecul devine limpede în 30 min. Soluția limpedea fost agitată la RT timp de 3 h, apoi concentrată la -1/3 din volumul inițial, reziduu a fost diluat cu apă (750 mL) și saramură (250 mL), apoi spălat cu un amestec de MTBE (260 mL) și heptan (130 mL). A fost descărcat organicul de la spălare. Faza apoasă a fost spălată cu amestec de MTBE-heptan (2:1) (2 x 300 mL) și stratul organic a fost descărcat. Stratul apos a fost apoi combinat cu MTBE (250 mL) și heptan (250 mL) și răcit la 0°C. A fost adăugat lent sub agitare la 0°C până la 4°C, HCl 6 M apos (130 mL), urmat de KHSO<sub>4</sub> 1 M apos (150 mL) și amestecul obținut a fost agitat timp de 15 min. Faza organică a fost separată și faza apoasă a fost extrasă adițional cu un amestec de MTBE (170 mL) și heptan (170 mL). Extractul organic combinat a fost spălat cu amestec apă - saramură (1:1) (150 mL), uscat pe MgSO<sub>4</sub> anhidru (60 g) și SiO<sub>2</sub> (60 g), filtrat și concentrat pentru a da un ulei incolor. A fost combinat (ca o soluție concentrată în MTBE) cu altă șarjă, care a fost preparată utilizând condiții identice la aceeași scară. Soluția în MTBE combinată a fost concentrată *in vacuo*, apoi a fost adăugat heptan (2000 mL) și suspensia a fost concentrată din nou, cu creșterea gradată a vidului pentru a obține produsul dorit (406,0 g). O porție din acest material (196 g) a fost dizolvată în MTBE (220 mL) la 60°C până la 63°C, agitând lent și a fost adăugat heptan (1500 mL) la 55°C până la 60°C. Amestecul a fost înșământat cu compusul cristalin din titlu (50 mg). Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 30 min, apoi a fost adăugat heptan adițional (1700 mL) timp de 20 min. Amestecul eterogen a fost agitat la 60°C timp de 2 h și apoi răcit lent la 25°C și agitat timp de 20 h. O mică cantitate din solid a fost blocată pe pereții balonului și ușor mișcată în faza lichidă cu o spatulă și amestecul a fost agitat suplimentar la 25°C timp de 24 h. Solidele au fost filtrate, spălate cu 5% MTBE în heptan și uscate *in vacuo* la 50°C timp de 48 h pentru a obține Exemplul 4 ca un solid cristalin alb (178,2 g, 73% pe parcursul a 3 Etape). Solidul cristalin din Exemplul 4 a putut fi de asemenea obținut utilizând condiții de purificare similare fără înșământare.

MP: 122-123°C,  $[\alpha]_D^{+25} +86,3^\circ$  (CDCl<sub>3</sub>, c = 1,37). MS(ES<sup>+</sup>): 357,3 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 10,84 (br. s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,38-4,51 (m, 1H), 3,89-4,10 (m, 3H), 3,53-3,66 (m, 1H), 3,41-3,53 (m, 2H), 2,30-2,46 (m, 3H), 1,94 (ddt, 1H), 1,55-1,63 (m, 2H), 1,50 (d, 3H), 0,94 (m, 1H).

Analiza difracției razelor X în pulbere a fost condusă utilizând un difractometru Bruker AXS D4 Endeavor echipat cu o sursă de radiație de Cu. Fanta de divergență a fost setată la 0,6 mm, în timp de opticele secundare au utilizat fante variabile. Radiația difractată a fost detectată cu un detector PSD-Lynx Eye. Voltajul și amperajul tubului cu raze X au fost stabilite la 40 kV și respectiv, 40 mA. Au fost colectate datele într-un goniometru Theta-2Theta la lungimea de undă a Cu de  $K\alpha_1 = 1,54056 \text{ \AA}$  de la 3,0 la 40,0 grade 2-Theta utilizând o mărime a etapei de 0,020 grade și un timp al etapei de 0,3 secunde. Probele au fost preparate prin introducerea lor într-un suport pentru probe din siliciu cu fundal redus și rotite în timpul colectării. Au fost colectate datele utilizând Bruker DIFFRAC Plus software și a fost efectuată analiza cu EVA diffract plus software.

Fișierele cu datele PXRD nu au fost procesate înainte de cercetarea varfurilor. Utilizând algoritmul de cercetare al varfului în EVA software, au fost selectate varfurile cu o valoare a pragului de 1 și o valoare a lățimii de 0,3 pentru a face preliminar atribuire ale varfului. Rezultatul atribuirilor automate a fost verificat vizual pentru a asigura validitatea și ajustările făcute manual, dacă este necesar. În general au fost alese varfurile cu intensitate relativă de  $\geq 3\%$ . Vârurile care nu au fost rezolvate sau care au constat în zgomot au fost de asemenea descărcate. O eroare tipică asociată cu poziția vârfului din PXRD a fost stabilită de USP și JP că este până la +/- 0,2°.

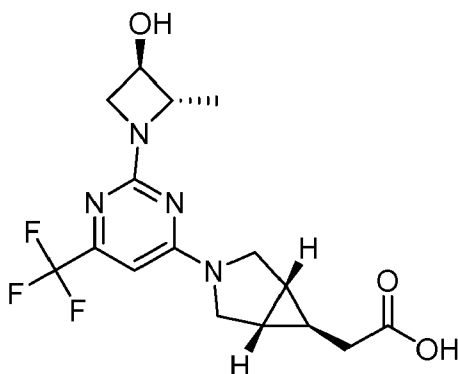
Varfurile caracteristice pentru acidul liber cristalin din Exemplul 4 includ valorile Unghiului 2~ (°) de aprox. 9,0, 10,4, 15,0 și 21,4 +/- 0,2°. Încă o altă variantă de realizare a acidului liber cristalin din Exemplul 4 este aceea unde varfurile caracteristice includ valorile Unghiului 2~ (°) de aprox. 9,0, 15,0, 19,6, 21,4 și 26,5, +/- 0,2°. Încă o altă variantă de realizare a acidului liber cristalin din Exemplul 4 este aceea unde varfurile caracteristice includ valorile Unghiului 2~ (°) de aprox. 9,0, 10,4, 11,5, 15,0, 16,5, 19,6, 21,4 și 26,5 +/- 0,2°. Încă o altă variantă de realizare a acidului liber cristalin din Exemplul 4 este aceea unde varfurile caracteristice includ valorile Unghiului 2~ (°) de aprox. 10,4, 11,5, 15,0, 19,6 și 26,5 +/- 0,2°. Tabelul 1 furnizează lista vârurilor PXRD pentru acidul liber cristalin din Exemplul 4, +/- 0,2° este aplicat la varfurile menționate. **Figura 1** furnizează modelul PXRD a acidului liber cristalin din Exemplul 4.

**Tabel 1:** Lista Varfurilor PXRD pentru acidul liber cristalin din Exemplul 4

Unghi 2 $\theta$ (°)*	Intensitate(%)	Unghi 2 $\theta$ (°)*	Intensitate(%)	Unghi 2 $\theta$ (°)*	Intensitate(%)
9,0	37	18,3	85	25,9	20
10,4	17	18,8	17	26,5	30

11,5	16	18,9	7	27,1	9
13,5	10	19,6	100	27,6	5
13,9	5	21,4	36	28,1	9
15,0	45	22,8	22	29,1	6
16,5	23	22,9	15	30,1	10
17,3	4	23,3	55	30,5	6
17,7	14	23,7	6	31,6	4
18,1	40	25,7	7		

**Exemplul 5:** acid [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidină-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic



**Etapa 1:** [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidină-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de metil

O soluție de [(1R,5S,6S)-3-[2-cloro-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-azabicyclo [3.1.0] hex-6-il]acetat de metil (1,55 g, 4,60 mmol), [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metansulfonat de (2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidină-1-ii (1,62 g, 5,10 mmol), trietilamină (1,6 mL, 12,0 mmol) și acetonitril (15,4 mL) a fost încălzită la 60°C timp de 16 h. Reacția a fost răcită la rt și concentrată. A fost adăugată apă (15 mL) și reacția a fost extrasă cu EtOAc (10 mL x 3). Straturile organice combinate au fost concentrate și purificate prin cromatografie rapidă (EtOAc/heptan, 0% la 100%) pe o coloană de silicagel pentru a da compusul din titlu (1,3 g, 73%) ca un solid alb.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,98 (s, 1H), 4,31 (ddd, 1H), 4,23 (t, 1H), 4,21-4,11 (m, 1H), 4,09-3,89 (m, 1H), 3,76 (dd, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,67-3,54 (m, 1H), 3,53-3,41 (m, 2H), 2,34 (d, 2H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,54 (d, 3H), 0,98-0,88 (m, 1H).

#### Etapa 2

La o soluție de [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidină-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de metil (1,30g,3,36 mmol) în metanol (5 mL) a fost adăugat NaOH 2M apos (4,2 mL, 8,4 mmol). După 3h la rt, reacția este stinsă cu sulfat acid de potasiu 1M apos (10 mL), extrasă cu t-butil metil eter (10 mL x 3) și concentrată pentru a da Exemplul 5 (1,2 g, 96%). A fost realizată forma de sare de sodiu cristalină prin amestecarea Exemplului 5 (500 mg, 1,34 mmol) cu NaOH 1M (1,34 mL, 1,34 mmol). Soluția a fost agitată la rt timp de 5 minute, apoi uscată sub presiune redusă pentru a da un solid alb. Au fost adăugate EtOAc (3 mL), heptan (0,5 mL) și apă (0,1 mL) și suspensia a fost agitată la rt timp de 16 h. Solidul alb rezultat a fost izolat și uscat pentru a da Exemplul 5, ca o sare de sodiu cristalină.

MS(AP+): 373,4 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,96 (s, 1H), 4,34-4,25 (m, 1H), 4,25-4,17 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 4,06-3,88 (m, 1H), 3,74 (dd, 1H), 3,65-3,53 (s, 1H), 3,53-3,43 (m, 2H), 2,45-2,27 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,52 (d, 3H), 0,97-0,87 (m, 1H).

Analiza difracției razelor X în pulbere a fost realizată utilizând un difractometru Bruker AXS D4 Endeavor echipat cu o sursă de radiație de Cu. Fanta de divergență a fost setată la 0,6 mm în timp ce opticele secundare au utilizat fante variabile. Radiația difractată a fost detectată cu un detector PSD-Lynx Eye. Voltajul și amperajul tubului cu raze X au fost stabilite la 40 kV și respectiv, la 40 mA. Au fost colectate datele într-un giometru Theta-2Theta la lungimea de undă a Cu de Kα1 = 1,54056 Å de la 3,0

la 40,0 grade 2-Theta utilizând o mărime a etapei de 0,020 grade și un timp al etapei de 0,3 secunde. Probele au fost preparate prin introducerea lor într-un suport de probă cu fundal redus de siliciu și rotite în timpul colectării. Au fost colectate datele utilizând Bruker DIFFRAC Plus software și a fost efectuată analiza cu EVA diffract plus software.

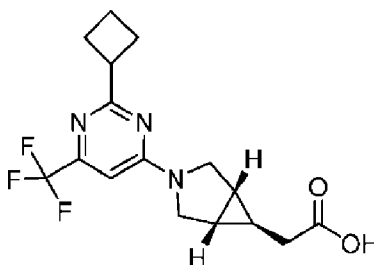
Fișierele cu datele PXRD nu au fost procesate înainte de cercetarea vârfurilor. Utilizând algoritmul de cercetare al varfului în EVA software, au fost selectate varfurile cu o valoare a pragului de 1 și o valoare a lățimii de 0,3 pentru a face preliminar atribuirea ale varfului. Rezultatul atribuirilor automate a fost verificat vizual pentru a asigura validitatea și ajustările făcute manual, dacă este necesar. În general au fost alese varfurile cu intensitate relativă de  $\geq 3\%$ . Vârfurile care nu au fost rezolvate sau care au constat în zgomot au fost de asemenea descărcate. O eroare tipică asociată cu poziția vârfului din PXRD stabilită de USP și JP este de până la  $\pm 0,2^\circ$ .

Caracteristicile vârfurilor pentru sarea de sodiu cristalină din Exemplul 5 includ valorile Unghiului  $2\theta$  (°) de aprox. 5,9, 11,5, 11,8, 13,3, 21,5  $\pm 0,2^\circ$ . Încă în altă variantă de realizare a sării de sodiu cristalină din Exemplul 5 este aceea unde caracteristicile varfurilor includ valorile Unghiului  $2\theta$  (°) de aprox. 5,9, 10,3, 11,5, 11,8, 13,3, 16,5, 21,5, ad  $22,6 \pm 0,2^\circ$ . Încă o altă variantă de realizare a sării de sodiu cristalină din Exemplul 5 este aceea unde caracteristicile varfurilor includ valorile Unghiului  $2\theta$  (°) de aprox. 5,9, 10,3, 11,8, 16,5 și 21,5  $\pm 0,2^\circ$ . **Tabelul 2** furnizează lista vârfurilor PXRD pentru sarea de sodiu cristalină din Exemplul 5,  $\pm 0,2^\circ$  se aplică la varfurile menționate. **Figura 2** furnizează modelul PXRD pentru sarea de sodiu cristalină din Exemplul 5.

**Tabel 2:** Lista Varfurilor PXRD pentru sarea de sodiu cristalină din Exemplul 5

Unghi $2\theta$ (°)*	Intensitate(%)	Unghi $2\theta$ (°)*	Intensitate(%)	Unghi $2\theta$ (°)*	Intensitate(%)
5,9	81	17,7	6	23,7	11
6,8	27	18,3	11	23,9	20
7,6	11	19,0	5	25,0	3
10,3	26	19,2	4	25,8	4
11,5	92	19,9	15	26,7	6
11,8	100	20,4	7	27,0	8
13,3	48	20,7	28	28,6	3
13,7	5	21,1	4	30,8	8
15,3	20	21,5	21	31,5	3
16,5	33	22,6	18	34,3	3
17,0	22	23,1	4	36,0	3

**Exemplul 6:** acid  $\{(1R,5S,6s)-3-[2\text{-ciclobutil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3\text{-azabicyclo}[3.1.0]\text{hex-6-il}\}$ acetic



**Etapa 1:**  $\{(1R,5S,6s)-3-[2\text{-ciclobutil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3\text{-azabicyclo}[3.1.0]\text{hex-6-il}\}$ acetat de etil

La o soluție de  $\{(1R,5S,6s)-3-[2\text{-cloro-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3\text{-azabicyclo}[3.1.0]\text{hex-6-il}\}$ acetat de etil (50 mg, 0,14 mmol; preparat într-un mod analog cu compusul obținut în Etapa 1 din Exemplul 3) în DMF desicat (3 mL) a fost adăugat  $(t\text{Bu}_3\text{P})_2\text{Pd}$  (7,3 mg, 0,014 mmol). Amestecul a fost

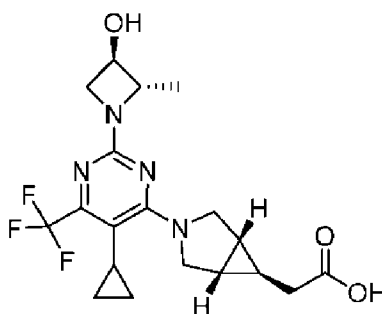
purjat cu azot și a fost adăugată soluție 0,5 M de bromură de ciclobutilzinc în THF (0,86 mL, 0,43 mmol). Suspensia gri rezultată a fost purjată cu azot și apoi agitată într-un flacon închis cu capac la 100°C timp de 1 h. Amestecul a fost turnat în soluție saturată apoasă de NH<sub>4</sub>Cl (15 mL) și extras cu EtOAc (3x15 mL). Extractul organic combinat a fost spălat cu saramură, uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> și concentrat. Reziduul a fost purificat prin TLC preparativă, eluând cu un amestec EtOAc- eter de petrol (1:5) pentru a obține compusul din titlu ca o gumă incoloră (45 mg, 85% randament).

MS(ES+): 369,9 (M+H).

### Etapa 2

Exemplul 6 a fost sintetizat în mod analog cu Exemplul 1, Etapa 3, utilizând [(1R,5S,6s)-3-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de etil și purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă pentru a furniza 15 mg (36% randament) ca un solid alb. MS(ES+): 342,1 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 6,57(s, 1H), 4,04-4,18 (m, 1H), 3,46-3,76 (m, 4H), 2,20-2,50 (m, 6H), 1,98-2,14 (m, 1H), 1,85-1,96 (m, 1H), 1,57-1,76 (m, 2H), 0,79-0,94 (m, 1H).

**Exemplul 7:** acid [(1R,5S,6R)-3-{5-ciclopropil-2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic



**Etapa 1:** [(1R,5S,6R)-3-{5-ciclopropil-2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de etil

La un amestec de [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de etil (100 mg, 0,250 mmol; sintetizat în mod analog cu compusul obținut în Etapa 1 din Exemplul 5), a fost adăugat ciclopropiltrifluorborat de potasiu (185 mg, 1,25 mmol), AgNO<sub>3</sub> (8,5 mg, 0,050 mmol), K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (338 mg, 1,25 mmol), DCE (5,0 mL) și apă (5,0 mL). A fost apoi adăugat TFA (57mg, 0,50 mmol). Flaconul de reacție a fost apoi închis cu capac și amestecul de reacție a fost agitat la 50°C timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost diluat cu soluție apoasă de clorură de amoniu (10 mL), extras cu EtOAc (3x30 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> și concentrate pentru a da produsul brut ca ulei galben, care a fost purificat prin TLC preparativă cu MeOH 10% în DCM pentru a da compusul din titlu (30 mg, 27%) ca ulei incolor.

MS(ES+): 441,1 (M+H).

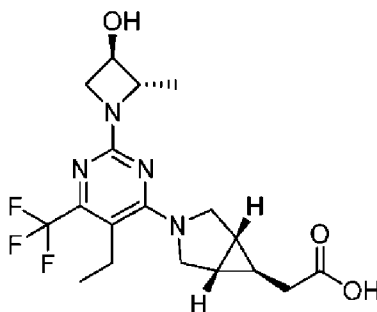
### Etapa 2

Exemplul 7 a fost sintetizat în mod analog cu Exemplul 1, Etapa 3, utilizând [(1R,5S,6R)-3-{5-ciclopropil-2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de etil și purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă pentru a furniza 10 mg (36% randament) ca un solid alb.

MS(ES+): 413,1 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 4,30-4,19 (m, 3H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,70-3,56 (m, 3H), 2,31 (d, 2H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,58-1,53 (m, 2H), 1,47 (d, 3H),

1,02-0,95 (m, 2H), 0,93-0,84 (m, 1H), 0,49-0,41 (m, 2H).

**Exemplul 8:** acid [(1R,5S,6R)-3-{5-etil-2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic



**Etapa 1: [(1R,5S,6R)-3-{5-bromo-2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de etil**

La o soluție la 0°C de [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de etil (100 mg, 0,259 mmol; preparată în mod analog cu [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de metil) în acetonitril desecat (10 mL) a fost adăugată N-bromosuccinimidă (60 mg, 0,29 mmol, 85% puritate) și reacția a fost agitată timp de 1h la 0°C. Amestecul a fost diluat cu bicarbonat de sodiu apos, extras cu EtOAc (30 mL x 3) și straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate și concentrate pentru a da materialul brut care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (EtOAc în eter de petrol, 0% la 40%) pentru a da compusul din titlu (110 mg, 91 % randament) ca un solid galben deschis.

**Etapa 2: [(1R,5S,6R)-3-{5-etenil-2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de etil**

La un amestec de [(1R,5S,6R)-3-{5-bromo-2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de etil (50 mg, 0,11 mmol), tributilvinil staniu (51 mg, 0,16 mmol) și Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11 mg, 0,015 mmol) în dioxin desecat (5,0 mL) a fost adăugată bromură de tetrabutilamoniu (35 mg, 0,11 mmol). Amestecul de reacție roșu a fost agitat la 50°C timp de 16 h. Amestecul de reacție negru a fost diluat cu NH<sub>4</sub>Cl apos, extras cu EtOAc (20 mL) de trei ori. Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate și filtratul a fost concentrat pentru a da produsul brut ca un ulei roșu. Reziduu a fost purificat prin Prep- TLC (eter de petrol: EtOAc=1:1) pentru a da produsul brut și repurificat în aceleași condiții prin TLC preparativă (eter de petrol: EtOAc=1:1) pentru a obține compusul din titlu ca un solid alb (15mg). MS (ES<sup>+</sup>): 427,1 (M+H).

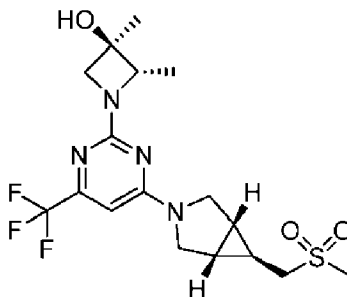
**Etapa 3: [(1R,5S,6R)-3-{5-etenil-2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de etil**

La un amestec de [(1R,5S,6R)-3-{5-etenil-2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de etil (50 mg, 0,020 mmol, 17% puritate) în etanol desecat (10,0 mL) a fost adăugat Pd/C (2,1 mg, 0,0020 mmol). Suspensia neagră a fost agitată la 25°C timp de 16,0 ore sub condiții de atmosferă de hidrogen (30 Psi). Catalizatorul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat pentru a da produsul dorit 35 mg, ca solid alb.

**Etapa 4**

Exemplul 8 a fost sintetizat în mod analog cu Exemplul 1, Etapa 3 utilizând [(1R,5S,6R)-3-{5-etenil-2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de etil și purificat via cromatografie preparativă cufază inversă pentru a furniza 6 mg ca un solid alb.

MS (ES<sup>+</sup>): 401,0 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,22 (dd, 1H), 4,16-4,08 (m, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,75 – 3,64 (m, 2H), 3,45-3,48 (m, 1H), 2,73 (q, 2H), 2,36 – 2,29 (d, 2H), 1,63-1,59 (br. m 2H), 1,49 (d, 3H), 1,03 (t, 3H), 0,91-0,83 (m, 1H).

**Exemplul 9: (2S,3R)-2,3-dimetil-1-[4-{(1R,5S,6S)-6-[(metilsulfonil)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]azetidina-3-ol****Etapa 1: (1R,5S,6r)-3-benzil-6-(iodometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan**

[(1R,5S,6r)-3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil metansulfonat (600 mg, 2,13 mmol) și Nal (639, 4,26 mmol) au fost suspendați în MeCN (5 mL) și agitați timp de 16 h. Suspensia albă a fost diluată cu NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) și extrasă cu EtOAc (30 ml x 3). Organicele combinate au fost concentrate pentru a da un ulei roșu, care a fost purificat prin cromatografie rapidă (eter de petrol /EtOAc 0 la 40%) pe o coloană de silicagel pentru a izola compusul din titlu (500 mg, 75%) ca un ulei galben.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 – 7,18 (m, 5H), 3,57 (s, 2H), 3,12 (d, 2H), 2,98 (d, 2H), 2,37 – 2,24 (m, 2H), 1,87 – 1,76 (m, 1H), 1,36-1,29 (m, 2H)

**Etapa 2: (1R,5S,6r)-3-benzil-6-[(metilsulfonil)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan**

(1R,5S,6r)-3-Benzil-6-(iodometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (500 mg, 1,60 mmol) a fost dizolvat în EtOH (10 mL). A fost adăugat metansulfinat de sodiu (489 mg, 4,79 mmol) în porții. Soluția galbenă a fost agitată la 80°C timp de 16 h, apoi la rt timp de 48 h.

Reacția a fost diluată cu apă (50 ml) și extrasă cu EtOAc (30 ml x 3). Organicele combinate au fost concentrate pentru a da un ulei incolor care a fost purificat prin cromatografie rapidă (eter de petrol /EtOAc 50 la 80%) pe coloană de silicagel pentru a izola compusul din titlu (310 mg, 73%) ca un solid galben.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 – 7,10 (m, 5H), 3,59 (s, 2H), 3,04 (d, 2H), 2,96 – 2,86 (m, 5H), 2,44 – 2,33 (m, 2H), 1,75 – 1,65 (m, 1H), 1,53 – 1,41 (m, 2H).

**Etapa 3: (1R,5S,6r)-6-[(metilsulfonil)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan**

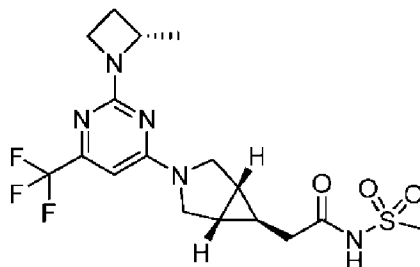
(1R,5S,6r)-3-Benzil-6-[(metilsulfonil)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (310 mg, 1,17 mmol) a fost dizolvat în EtOH (10 mL) și a fost adăugat Pd/C 10% în greutate (249 mg, 0,234 mmol). Suspensia a fost agitată sub 50 psi de H<sub>2</sub> timp de 48h. Reacția a fost filtrată și filtratul a fost concentrat pentru a da un solid alb (200 mg, 98%) și utilizat direct în etapa următoare fără purificare.

**Etapa 4**

Exemplul 9 a fost realizat în mod analog cu Exemplul 1, Etapele 1-2 pornind de la (1R,5S,6r)-6-[(metilsulfonil)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (40 mg, 0,11 mmol). După completare reacția a fost stinsă cu NH<sub>4</sub>Cl saturată apoasă și extrasă cu EtOAc. Organicele au fost concentrate și purificate prin HPLC preparativă (Phenomenex Gemini C18 250\*50 10μm 26% MeCN în apă (0,225% Acid Formic) la 46% MeCN în apă (0,225% Acid Formic)) pentru a izola Exemplul 9 (30 mg, 25% randament pe două etape) ca un solid alb.

MS(ES+): 420,9 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,13 (s, 1H), 4,16 (q, 1H), 4,09-3,87 (m, 1H), 3,87 – 3,75 (m, 2H), 3,75-3,62 (m, 1H), 3,61 – 3,46 (m, 2H), 3,16 (d, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,87 (s, 2H), 1,42 (d, 3H), 1,39 (s, 3H), 0,98 (tt, 1H)

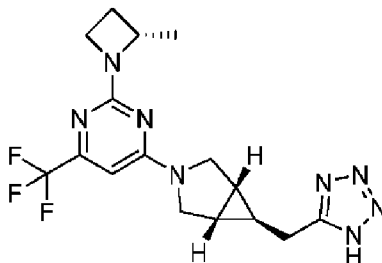
**Exemplul 10: 2-[(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-metilazetidină-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-N-(metilsulfonil)acetamida**



Acid [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-metilazetidină-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic (75 mg, 0,21 mmol) a fost dizolvat în DCM (6 mL). A fost adăugat carbonildiimidazol (34mg, 0,21mmol). După 2h, au fost adăugate metansulfonamidă (22 mg, 0,23 mmol) și 1,8-Diazabicycloundec-7-enă (38 mg, 0,25 mmol). După agitare timp de 16 h, reacția a fost diluată cu soluție de NH<sub>4</sub>Cl (15 mL) și extrasă cu DCM (15 ml x 3). Organicele combinate au fost concentrate și materialul brut a fost purificat prin HPLC preparatorie (Agela Durashell C18 150\*25 5μ Fază Mobilă: de la 43% MeCN în apă (0,225% acid formic) la 63% MeCN în apă (0,225%FA) pentru a izola Exemplul 10 ca un solid alb (32 mg, 35%).

MS(ES+): 434,0 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,05 (s, 1H), 4,50 – 4,35 (m, 1H), 4,04-3,83 (m, 3H), 3,71 – 3,40 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,45 – 2,36 (m, 1H), 2,34 (d, 2H), 2,00 – 1,86 (m, 1H), 1,69 – 1,57 (m, 2H), 1,48 (d, 3H), 0,90 – 0,79 (m, 1H).

**Exemplul 11: (1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-metilazetidină-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-6-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan**



**Etapa 1: (1R,5S,6s)-6-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilat de terț-butil**

(1R,5S,6s)-6-(cianometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilat de terț-Butil (50 mg, 0,22 mmol) a fost dizolvat în toluen (2 mL) și a fost adăugată tributilstaniu azidă (224 mg, 0,675 mmol). Reacția a fost refluxată timp de 16 h apoi răcită la rt. Reacția a fost diluată cu Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturat apos (5 mL) și apă (5 mL) și spălată cu DCM (15 mL x 2). Stratul apos a fost apoi acidulat la pH = 5 și extras cu 10:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (15 mL x 3). Organicele combinate au fost concentrate pentru a da compusul din titlu (50 mg, 84%) ca un ulei incolor. Acest compus a fost utilizat fără purificare ulterioară.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,60 – 3,48 (m, 2H), 3,46 – 3,29 (m, 2H), 3,08 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H), 1,65 – 1,50 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,13 – 1,02 (m, 1H).

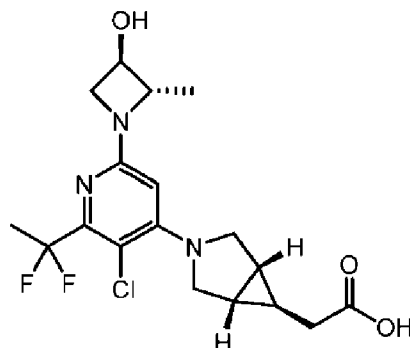
**Etapa 2: sare de acid trifluoroacetic a (1R,5S,6s)-6-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan**

(1R,5S,6s)-6-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilat de terț-butil (45 mg, 0,10 mmol) a fost dizolvat în DCM (3 mL) și a fost adăugat TFA (1,5 mL). După 2h la rt, reacția a fost concentrată la sec pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

**Etapa 3**

Exemplul 11 a fost realizat în mod analog cu Exemplul 1, Etapele 1 la 2, din (1R,5S,6s)-6-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (sare trifluoroacetat, 70 mg, 0,12 mmol). După completare, reacția a fost stinsă cu NH<sub>4</sub>Cl saturată apoasă (20 mL), acidulată la pH = 5 și extrasă cu EtOAc (20 mL x 3). Organicele au fost concentrate și purificate prin HPLC preparatorie (Daiso 150\*25 5μm, 36% MeCN în apă (0,225% Acid Formic) la 66% MeCN în apă (0,225% Acid Formic)) pentru a izola Exemplul 11 (9 mg, 19%) ca un solid alb.

MS(ES<sup>+</sup>): 381,0 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,07 (s, 1H), 4,50-4,35 (m, 1H), 4,09-3,84 (m, 3H), 3,72 – 3,56 (m, 1H), 3,56 – 3,44 (m, 2H), 3,00 (d, 2H), 2,46 – 2,34 (m, 1H), 2,02 – 1,86 (m, 1H), 1,82 – 1,67 (m, 2H), 1,49 (d, 3H), 1,04 – 0,94 (m, 1H).

**Exemplul 12: acid [(1R,5S,6R)-3-{3-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-6-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidină-1-il]piridin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic****Etapa 1: etil-3-amino-4,4-difluoropent-2-enoat**

În două șarje separate, o soluție de EtOAc (6,0 g, 70 mmol) în THF (50 mL) a fost adăugată hidruură de sodiu (60% în ulei mineral, 2,72 g, 68,1 mmol) în porții. După ce adăugarea a fost completă, a fost adăugat 2,2-difluoropropanoat de etil (11,3 g, 81,7 mmol) timp de 15 min prin picurare. Amestecul de reacție a fost încălzit la 50°C timp de 4 h, apoi agitat la rt timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost turnat în acid sulfuric 10% (50 mL) și extras cu EtOAc (2 x 50 mL). Organicele combinate au fost uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate și concentrate. Produsele brute au fost combinate și purificate utilizând cromatografia pe coloană eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:5) pentru a da un ulei galben. Produsul a fost dizolvat în etanol (150 mL) și tratat cu acetat de amoniu (42,8 g, 555 mmol). Amestecul a fost încălzit la 80°C timp de 16h. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și rezidul a fost diluat cu NaHCO<sub>3</sub> apos (100 mL) și extras cu DCM (2 x 100 mL). Fazele organice combinate au fost uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate și concentrate pentru a da compusul din titlu (22,5 g, 90,5%) ca un ulei maro.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,89 (s, 1H), 4,16 (q, 2H), 1,81 (t, 3H), 1,28 (t, 3H).

**Etapa 2: etil-3-[(3-etoxi-3-oxopropanoil)amino]-4,4-difluoropent-2-enoat**

La o soluție de etil-3-amino-4,4-difluoropent-2-enoat (22,5 g, 126 mmol) și piridină (11,9 g, 151 mmol) în DCM (250 mL) a fost adăugat 3-cloro-3-oxopropanoat de etil (18,9g, 126mmol) prin picurare la 0°C. Soluția a fost agitată la rt timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost spălat cu HCl 1N (250 mL) și NaHCO<sub>3</sub> saturat apos (250 mL), uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrat și concentrat. Produsul brut a fost purificat utilizând cromatografia pe coloană eluând cu EtOAc/eter de petrol (1:10) pentru a da compusul din titlu (18,9 g, 51,3% randament) ca un ulei galben deschis.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,53 (br. s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,18-4,28 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 1,99 (t, 3H), 1,23-1,39 (m, 6H).

**Etapa 3: 6-(1,1-difluoroetil)-2,4-dihidroxipiridin-3-carboxilat de etil**

O suspensie de etil-3-[(3-etoxi-3-oxopropanoil)amino]-4,4-difluoropent-2-enoat (18,9 g, 64,4 mmol) și terț-butoxid de potasiu (8,68 g, 77,3 mmol) în EtOH (100 mL) a fost agitată la 80°C timp de 4h, urmat de 10°C timp de 16 h. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduul a fost turnat în gheață-apă (150 mL). Soluția rezultată a fost acidulată la pH = 2 cu HCl 2N apos. Produsul a fost extras cu EtOAc (2 x 200 mL). Straturile organice combinate au fost filtrate și turta albă a fost colectată (13,0 g). Filtratul a fost concentrat la sec și spălat cu MeOH pentru a da solide albe adiționale (1,5 g), care au fost combinate cu solidele din filtrat pentru a da compusul din titlu (14,5 g, 91% randament) ca un solid alb.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11,82 (br. s, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,23 (q, 2H), 1,92 (t, 3H), 1,28 (t, 3H).

**Etapa 4: 6-(1,1-difluoroetil)-2,4-dietoxipiridin-3-carboxilat de etil**

La un amestec de 6-(1,1-difluoroetil)-2,4-dihidroxipiridin-3-carboxilat de etil (2,00 g, 8,09 mmol) și carbonat de potasiu solid (2,80 g, 20,2 mmol) în DMF (35 mL) a fost adăugat iodetan (2,52 g, 16,2 mmol) prin picurare la 0°C. Amestecul a fost agitat la 30°C timp de 16h. Amestecul de reacție a fost stins diluat cu apă (100 mL) și extras cu EtOAc (3 x 35 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (2 x 40 mL), uscate pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrate și concentrate pentru a da un produs brut (2,51 g, >100%) ca un ulei galben, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,87 (s, 1H), 4,36-4,44 (m, 4H), 4,15 (q, 2H), 1,94 (t, 3H), 1,41 (t, 3H), 1,33-1,39 (m, 6H).

**Etapa 5: 5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2,4-dietoxipiridin-3-carboxilat de etil**

La o soluție de 6-(1,1-difluoroetil)-2,4-dihidroxipiridin-3-carboxilat de etil (2,50 g, 8,24 mmol) în acetonitril (30 mL) a fost adăugată N-clorosuccinimidă (2,20 g, 16,5 mmol).

Amestecul de reacție incolor a fost agitat la 100°C timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (120 mL) și soluție saturată apoasă de  $\text{NaHCO}_3$  (30 mL). Produsul a fost extras cu EtOAc (3 x 40 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), uscate pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrate și concentrate. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană eluând cu EtOAc/eter de petrol (0:100 la 96:4) pentru a da compusul din titlu (2,1 g, 75%) ca un ulei galben deschis.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,33-4,34 (m, 4H), 4,21 (q, 2H), 2,02 (t, 3H), 1,35-1,46 (m, 9H).

**Etapa 6: 5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)piridin-2,4-diol**

O soluție de 5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2,4-dietoxipiridin-3-carboxilat de etil (2,10 g, 6,21 mmol) în acid bromhidric apos 48% (25 mL) a fost agitată la 110°C timp de 48 h. Amestecul de reacție a fost concentrat și tratat cu hidroxid de amoniu (6 mL). Amestecul de reacție a fost concentrat pentru a da compusul din titlu (3,1 g, >100%, 30% pur) ca un solid galben deschis.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 6,36 (s, 1H), 1,93 (t, 3H).

**Etapa 7: 3,4,6-tricloro-2-(1,1-difluoroetil)piridină**

Un amestec de 5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)piridin-2,4-diol (1,80 g, 2,6 mmol, 30% pur) în oxiclurură de fosfor (18 mL) și DMF (4,5 mL) a fost agitat la 100°C timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost turnat în apă cu gheață (80 mL) și extras cu EtOAc (3 x 40 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (2 x 50 mL), uscate pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrate și concentrate. Produsul brut a fost purificat utilizând cromatografie pe coloană eluând cu EtOAc/eter de petrol (0:100 la 0,5:99,5) pentru a da compusul din titlu (540 mg, 85%) ca un solid alb.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,56 (s, 1H), 2,08 (t, 3H).

**Etapa 8: {(1R,5S,6s)-3-[3,6-dicloro-2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}acetat de etil**

Un amestec de 3,4,6-tricloro-2-(1,1-difluoroetil)piridină (50 mg, 0,2 mmol), (1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ilacetat de etil (34 mg, 0,20 mmol) și trietilamină (62 mg, 0,61 mmol) în DMF (2 mL) a fost agitat la 60°C timp de 16 h. Amestecul a fost diluat cu apă (15 mL) și clorură de amoniu apoasă (10 mL) și extras cu EtOAc (3 x 15 mL). Organicele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrate și concentrate. Produsul brut a fost purificat utilizând cromatografia pe coloană eluând cu EtOAc/eter de petrol (0:100 la 7:93) pentru a da compusul din titlu (70 mg) ca un solid galben.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6,84 (s, 1H), 4,13 (q, 2H), 4,02-4,08 (m, 2H), 3,45-3,54 (m, 2H), 2,33 (d, 2H), 1,97 (t, 3H), 1,57-1,62 (m, 2H), 1,25 (t, 3H), 0,99-1,06 (m, 1H).

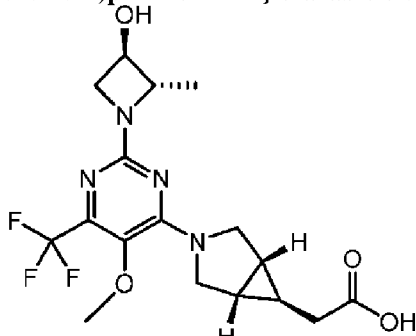
**Etapa 9**

La o soluție de {(1R,5S,6s)-3-[3,6-dicloro-2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}acetat de etil (70 mg, 0,18 mmol) în dioxan (5 mL) a fost adăugat [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metansulfonat de (2S,3R)-3-hidroxi-2-metil azetidină-1-iiu (64,3 mg, 0,200 mmol), terț-butoxid de sodiu (71,0 mg, 0,738 mmol), cloro (2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladiu(II) (6,73 mg, 0,00923 mmol) și 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diizopropoxibifenil (4,31 mg, 0,00923 mmol) sub azot. Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C timp

de 16 h, apoi la 80°C timp de 40 h. Amestecul de reacție răcit a fost diluat cu apă, acidulat la pH = 5 cu HCl 2N și extras cu EtOAc (3 x 25 mL), Organicile combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate și concentrate. Produsul brut a fost purificat utilizând cromatografie preparatorie în strat subțire și apoi purificat utilizând HPLC Prep. pentru a da Exemplul 12 (10,5 mg, 14%) ca un solid alb.

MS(ES+): 401,9 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 5,78 (s, 1H), 4,09-4,15 (m, 2H), 3,88-3,96 (m, 3H), 3,41-3,47 (m, 1H), 3,18-3,24 (m, 2H), 2,26 (d, 2H), 1,92 (t, 3H), 1,49-1,51 (m, 2H), 1,46 (d, 3H), 1,14-1,18 (m, 1H).

**Exemplul 13:** acid [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidină-1-il]-5-metoksi-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabiciclo[3.1.0]hex-6-il]acetic



La o soluție de [(1R,5S,6R)-3-{5-bromo-2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidină-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabiciclo[3.1.0]hex-6-il]acetat de etil (50 mg, 0,13 mmol) în metanol (5,0 mL) a fost adăugat metoxid de sodiu (16,9 mg, 0,313 mmol) și bromură de cupru (I) (2,2 mg, 0,016 mmol) și încălzite la 60°C timp de 16 h. A fost adăugată bromură de cupru (I) (2,2 mg, 0,016 mmol) adițional și reacția încălzită la 60°C timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost diluat cu soluție apoasă de clorură de amoniu și extras cu EtOAc (3 x 20 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrate și concentrate pentru a da un produs brut care a fost purificat via HPLC preparativă cu fază inversă pentru a furniza 20 mg (48% randament) de Exemplul 13 ca un solid alb.

MS (ES+): 403,0 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 4,19-3,97 (m, 5H), 3,64-3,57 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,30 (br. d, 2H), 1,57 (br. s, 2H), 1,46 (s, 3H), 0,91-0,81 (m, 1H).

**Date Biologice**

A fost dezvoltat un test de screening pentru KHK care implică un sistem de enzime cuplate care au utilizat produsul reacției KHK pentru a antrena, în mod cinetic, un semnal de absorbantă. KHK ia fructoza și ATP și le convertește la FIP și ADP. Apoi, ADP servește drept substrat la piruvat kinază care convertește PEP la piruvat, care este apoi redus la lactat de către lactat dehidrogenază cu oxidare concomitentă a NADH la NAD<sup>+</sup>. Depleția NADH care rezultă a fost monitorizată prin măsurarea absorbantei la 340 nm.

KHK-C și KHK-A recombinanți umani au fost exprimați în E. coli ca o proteină de fuziune etichetată His și purificată utilizând cromatografia Ni-NTA. ADNc a fost sintetizat pe baza NCBI secv. Ref. NP\_006479.1 împreună cu secvențele etichetate His N-terminale ale unui situs de clivaj al trombinei și clonat în vector pET28a(+). Proteina a fost exprimată în BL-21 (DE3) utilizând inducția IPTG și purificată utilizând Coloana Ni-NTA, urmată de Superdex 75. KHK-C și KHK-A purificate au fost tratate cu trombină pentru a îndepărta eticheta His și curățarea finală a fost făcută utilizând purificarea cu Ni-NTA/strapavidină deafinitate. Proteina preparată a fost 95% pură pe SDS-PAGE și greutatea moleculară a fost confirmată prin spectrometrie de masă ca fiind 32883 Da (așteptată 32667 Da).

Intr-un test A la care se face referire, este utilizată o placă Corning 3653 cu format 384-godeuri și monitorizată prin spectroscopie UV-vis în mod continuu la rt. Au fost preparați compuși în DMSO ca stocuri de 4 mM, diluate utilizând o Schemă half-log cu 11 puncte pe un Biomek FX (Beckman Coulter) și incubate la rt timp de 30 min cu amestecul de reacție conținând 50 mM HEPES, pH 7,4, 140 mM KCl, 3,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,8 mM fructoză, 2 mM TCEP, 0,8 mM PEP, 0,7 mM NADH, 0,01% Triton X-100, 30 U/mL piruvat kinază-lactat dehidrogenază și KHK-C10 nM purificat. Concentrația compusului în fiecare godeu a variat de la 1 nM la 100 μM. Reacția a fost inițiată cu adăugare de ATP 0,2 mM. A fost măsurată absorbanta timp de 30 minute pe un cititor SpectraMax (Dispozitive Moleculare) după ce a fost adăugat ATP. Concentrațiile furnizate sunt bazate pe volumul final al amestecului de 40 μL (la care se face referință drept concentrație finală).

Controale: A fost utilizată N8-(ciclopropilmetil)-N4-(2-(metiltio)fenil)-2-(piperazin-1-il)pirimidin-4,8-diamină la concentrație finală de 2 μM, efect procentual mare (HPE)) de control și 2,5% DMSO, care a fost prezent în toate godeurile de reacție, a fost utilizat ca efect procentual zero (ZPE)) de control. Vitezele de reacție au fost obținute de la ferestre de timp de 300-1800

secunde în unități de 1000\*AU/min (unități absorbantă per minut) și o valoare medie a controalelor ZPE și HPE, calculate fiecare de la 16 godeuri,  $A_{veZPE}$  și respectiv,  $A_{veHPE}$ .

Inhibarea procentuală (inhibiția %) a fost calculată pentru fiecare godeu utilizând această ecuație:

$$100 - 100x \quad (\text{Valoarea ratei absorbantei compusului} - A_{veHPE})$$


---


$$(A_{veZPE} - A_{veHPE})$$

A fost reprezentată grafic inhibiția % față de log a concentrației compusului utilizând graphPad Prism și datele au fost introduse în ecuația "log[compus] vs. răspuns –cu pantă variabilă" utilizând analiza regresiei non-lineare pentru a da valorile  $IC_{50}$ . Pentru fiecare compus testat valoarea  $IC_{50}$  furnizată este media bazată pe cel puțin două teste separate conduse în zile separate.

Compușii care au valoare  $IC_{50}$  mai mică de 20 nM au fost examinați într-un al doilea test KHK, la care se face referire ca Test B, utilizând de 10 ori mai puțină enzimă și măsurând absorbanta timp de 3 ore, pentru a obține valori  $IC_{50}$  mai mici de 10 nM, limita inferioară a Testului A. Au fost preparați compușii în DMSO ca stocuri de 4 mM, diluate utilizând o Schemă de diluție dublă cu 11 pe un Biomek FX, cuprinzând o concentrație care variază de la 97 pM la 100 nM și incubate cu amestecul de reacție preparat în mod similar ca la Testul A, dar conținând KHK-C 1nM. Reacția a fost inițiată cu adăugare de ATP 0,2 mM. A fost măsurată absorbanta timp de 30 minut la 340 nm. Viteza de reacție și valorile  $IC_{50}$  au fost calculate, așa cum s-a descris mai sus.

A fost realizat un al treilea Test KHK la care se face referire ca Testul C la concentrații mari de fructoză și ATP, condiții care ar trebui să fie mai în concordanță cu concentrațiile fiziologice ale substraturilor naturale ale enzimei KHK. Testul C a fost realizat, așa cum s-a descris mai sus pentru Testul B cu excepția utilizării de fructoză 8mM și ATP 2 mM și concentrația compusului a variat de la 10 pM la 1μM sau 50 pM la 5 μM utilizand Schema de diluție half-log.

A fost realizat un al patrulea test la care se face referire ca Test D utilizand KHK-A uman pentru a evalua capacitatea compușilor de a inhiba activitatea acestei enzime. Au fost preparați compușii în DMSO ca stocuri de 4 mM, diluate utilizând o Schemă de diluție dublă cu 11 puncte pe un Biomek FX, cuprinzând o concentrație finală care variază de la 0,25 la 250 nM și incubate cu un amestec de reacție preparat în mod similar cu Testul A, dar conținând 8 mM fructoză și KHK-A 1nM. Reacția a fost inițiată prin adăugare de 0,2 mM ATP și a fost monitorizată absorbanta timp de 3 ore la 340 nm. Viteza de reacție și valorile  $IC_{50}$  au fost calculate, așa cum s-a descris mai sus.

**Tabel 3. Date Biologice pentru testele A, B, C și D+**

Exemplul Nr.	IC50 (nM)			
	Test A 10 nM KHK-C	Test B 1 nM KHK-C	Test C 1 nM KHK-C	Test D 1 nM KHK-A
1	5,5 (6)	1,5 (2)	3,3 (6)	7,3 (2)
2	6,8 (2)	1,5 (2)	3,6 (2)	
3	3,508 (2)			
4	14,2 (16)	8,4 (2)	37,3 (10)	66,0 (2)
5	24,7 (6)	13,6 (6)	58,8 (10)	95,5 (2)
6	169,5 (2)			
7	110,9 (2)			
8	53,8 (3)			
9	14,361 (2)			
10	682,1 (2)			
11	866,1 (2)			
12	288,8 (2)			
13	33,9 (2)			

24	9,7 (4)	3,3 (2)	11,0 (4)	12,1 (2)
40	11,1 (4)	3,7 (2)		37,9 (2)
42	8,8 (4)	2,4 (4)		10,5 (2)
43	17,8 (4)	8,0 (4)		48,6 (2)
50	4,4 (2)	1,5 (2)	2,6 (2)	
Avg IC <sub>50</sub> bazat pe (#) numărul de etape per Exemplu.				

Exemplele următoare prezentate în **Tabelul 4** au fost efectuate utilizând condiții similare cu ale Exemplelor de referință listate în coloana identificată ca "Ex. de Ref. #", efectuând schimbările non-critice de rutină. **Tabelul 4** conține de asemenea datele biologice de la Testul A pentru aceste exemple. Structurile acestor exemple din Tabelul 4 sunt găsite în **Figura 3**.

**Tabel 4. Exemplele și Datele Biologice pentru Testul A**

Ex #	Denumire	Date RMN / Date LCMS	Ex. deRef. #	IC <sub>50</sub> (nM) Test A+
Ex 14	acid [(1R,5S,6R)-3-{6-(difluorometil)-2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetid-1-il]pirimidin-4-il}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]acetic	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 6,30 (t, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,21 (dd, 1H), 4,15-4,03 (m, 2H), 3,90 (br. s, 1H) 3,68-3,55 (m, 2H), 3,54-3,41 (m, 2H), 2,32 (d, 2H), 1,61 (br. s, 2H), 1,49 (d, 3H), 0,86-0,79 (m, 1H). MS (ES+): 355,0 (M+H).	Ex 1	152,2 (2)
Ex 15	acid [(1R,5S,6R)-3-{5-cloro-6-(difluorometil)-2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetid-1-il]pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 6,75 (t, 1H), 4,26 (dd, 2H), 4,19 (dd, 1H), 4,13-4,00 (m, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,64 (dd, 1H), 2,26 (d, 2H), 1,56 (br. s, 2H), 1,47 (d, 3H), 0,91-0,74 (m, 1H). MS (ES+): 389,0 (M+H).	Ex 2	19,1 (2)
Ex 16	acid [(1R,5S,6R)-3-{5-cloro-2-[(2S,3R)-3-hidroxi-metilazetid-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 4,27 (t, 2H), 4,21-4,14 (m, 1H), 4,14-4,00 (m, 2H), 3,74 (br. t, 2H), 3,65 (dd, 1H), 2,29 (d, 2H), 1,57 (br. s, 2H), 1,47 (d, 3H), 0,87-0,78 (m, 1H). MS (ES+): 406,9 (M+H).	Ex 2	6,4 (4)
Ex 17	acid [(1R,5S,6R)-3-{6-(1,1-difluoroetil)-2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetid-1-il]pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 6,00 (s, 1H), 4,26-4,15 (m, 1H), 4,14-3,99 (m, 2H), 3,88 (br. s, 1H), 3,62 (dd, 2H), 3,52-3,41 (m, 2H), 2,30 (d, 2H), 1,82 (t, 3H), 1,59 (br. s, 2H), 1,49 (d, 3H), 0,88-0,78 (m, 1H). MS (ES+): 369,1 (M+H).	Ex 1	131,4 (2)

Ex #	Denumire	Date RMN / Date LCMS	Ex. deRef. #	IC <sub>50</sub> (nM) Test A+
Ex 18	acid [(1R,5S,6R)-3-{5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidină-1-il]pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 4,27 (t, 2H), 4,20 – 3,94 (m, 3H), 3,73-3,65 (m, 2H), 3,62 (dd, 1H), 2,29 (d, 2H), 1,90 (t, 3H), 1,55 (br. s, 2H), 1,47 (d, 3H), 0,87 – 0,79 (m, 1H). MS (ES+): 403,2 (M+H).	Ex 2	16,7 (2)
Ex 19	acid [(1R,5S,6R)-3-{5-ciano-4-(difluorometil)-6-[(2S)-2-metilazetidină-1-il]piridin-2-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 6,86 (t, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,68-4,53 (m, 1H), 4,39 (td, 1H), 4,12-4,01 (m, 1H), 3,90-3,60 (br. m, 2H), 3,57-3,41 (d, 2H), 2,51-2,36 (m, 1H), 2,31 (d, 2H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,61 (br. s, 2H), 1,49 (d, 3H), 0,86-0,79 (m, 1H). MS (ES+): 363,1 (M+H)	Ex 1	7,2(4)
Ex 20	acid [(1R,5S,6R)-3-{6-(difluorometil)-2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidină-1-il]-5-metilpirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il] acetic	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 7,03 (t, 1H), 4,53-4,43 (m, 1H), 4,41-4,29 (m, 1H), 4,29-4,15 (m, 3H), 4,00-3,87 (m, 2H), 3,85 (dd, 1H), 2,37-2,30 (m, 5H), 1,70-1,64 (br. s, 2H), 1,52 (d, 3H), 0,88-0,80 (m, 1H). MS (ES+): 368,9 (M+H).	Ex 1	33,4 (2)
Ex 21	acid [(1R,5S,6R)-3-{3-cloro-5-ciano-4-(difluoro metil)-6-[(2S,3R)-3-hidroxi-2,3-dimetilazetidină-1-il] piridin-2-il}-3-azabicyclo [3.1.0]hex-6-il]acetic	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 7,11 (t, 1H), 4,38-4,21 (m, 4H), 3,85 (d, 1H), 3,75 (dd, 2H), 2,29 (d, 2H), 1,61 – 1,55 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,40 (d, 3H), 0,88-0,81 (m, 1H). MS(ES+): 427,0 (M+H).	Ex 2	8,7 (2)
Ex 22	acid [(1 R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2,3-dimetilazetidină-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6- il]acetic	MS(ES+): 387,1 (M+H). Timp de retenție: 2,190 min; Coloană: Waters Atlantis dC18 4,6x50mm, 5μm. Modificator: TFA 0,05%. Gradient: 95% apă/5% acetonitril linear la 5% apă/95% acetonitril timp de 4,0 min, Menținut la 5% apă/95% acetonitril pentru timp total de funcționare 5,0 min. Debit: 2,0mL/min.	Ex 1	702.8 (2)
Ex 23	acid [(1R,5S,6R)-3-{5-ciano-6-[(2S,4S)-4-hidroxi-metilpirolidin-1-il]-4-	MS(AP+): 411.1 (M+H); Timp de retenție = 1.62 min; Coloană: Waters	Ex 1	11,6(2)

Ex #	Denumire	Date RMN / Date LCMS	Ex. de Ref. #	IC <sub>50</sub> (nM) Test A+
	(trifluorometil)piridin-2-il}-3-azabicciclo[3.1.0]hex-6-il] acetic	XBridge C18 4,6x50, 5µm Fază Mobilă A: 0,03% NH <sub>4</sub> OH in H <sub>2</sub> O (v/v); Fază Mobilă B: 0,03% NH <sub>4</sub> OH in acetonitril (v/v) Gradient: 95,0%H <sub>2</sub> O/5,0% Acetonitril linear la 5% H <sub>2</sub> O/95% Acetonitril in 4,0min, Menținut la 5% H <sub>2</sub> O/95% Acetonitril pentru timp total de funcționare 5,0min. Debit: 2mL/min		
Ex 24	acid [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetid-1-il]-5-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicciclo[3.1.0]hex-6-il]acetic	<sup>1</sup> H RMN (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 4,15-4,22 (m, 1H), 4,02-4,14 (m, 4H), 3,56-3,67 (m, 3H), 2,32 (br. d, 2H), 2,20-2,23 (m, 3H), 1,54-1,57 (m, 2H), 1,50 (d, 3H), 0,87-0,94 (m, 1H). MS(ES+): 387,8 (M+H).	Ex 1	9,7(4)
Ex 25	acid [(1R,5S,6R)-3-{6-(difluorometil)-2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2,3-dimetilazetid-1-il]-5-metilpirimidin-4-il}-3-azabicciclo[3.1.0]hex-6-il] acetic	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 6,46 (m, 1H), 4,17-3,98 (m, 3H), 3,79 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,59 (dd, 2H), 2,29 (d, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,53 (br. s, 2H), 1,46-1,31 (m, 6H), 0,93-0,84 (m, 1H). MS (ES+): 382,9 (M+H).	Ex 1	258,9 (2)
Ex 26	acid [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2,3-dimetilazetid-1-il]-5-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicciclo[3.1.0]hex-6-il]acetic	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 4,17-3,98 (m, 3H), 3,76 (dd, 2H), 3,58 (t, 2H), 2,28 (d, 2H), 2,19 (d, 3H), 1,53 (br. s, 2H), 1,45-1,30 (m, 6H), 0,94-0,81 (m, 1H). MS (ES+): 401,0 (M+H).	Ex 1	63,6(2)
Ex 27	acid [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetid-1-il]-6-(trifluorometil)piridin-4-il}-3-azabicciclo[3.1.0]hex-6-il] acetic	<sup>1</sup> H RMN (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 6,30 (d, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,57 (dd, 2H), 3,50 (dd, 1H), 3,41 – 3,32 (m, 2H), 2,31 (d, 2H), 1,67-1,62	Ex 1	109,4 (2)

Ex #	Denumire	Date RMN / Date LCMS	Ex. de Ref. #	IC <sub>50</sub> (nM) Test A+
		(m, 2H), 1,48 (d, 3H), 0,93 – 0,82 (m, 1H). MS (ES+): 371,9 (M+H)		
Ex 28	acid [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-metilpirolidin-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabaciclo[3.1.0]hex-6-il]acetic	<sup>1</sup> H RMN (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 5,97 (s, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 3,93 (br. s, 1H), 3,72 – 3,40 (m, 5H), 2,32 (d, 2H), 2,15 – 1,94 (m, 2H), 1,94 – 1,81 (m, 1H), 1,74 – 1,64 (m, 1H), 1,60 (br. s, 2H), 1,24 (d, 3H), 0,87-0,79 (m, 1H). MS(ES+): 371,0 (M+H)	Ex 1	119,8 (2)
Ex 29	acid [(1R,5S,6R)-3-{6-(difluoro metil)-2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-il]-5-metoxipirimidin-4-il}-3-azabaciclo[3.1.0]hex-6-il]acetic	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 6,71 (t, 1H), 4,23-3,97 (m, 5H), 3,61-3,54 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,30 (br. d, 2H), 1,56 (br. s, 2H), 1,47 (s, 3H), 0,90-0,82 (m, 1H). MS(ES+): 384,9(M+H)	Ex 13	264,9 (2)
Ex 30	acid [(1R, 5S, 6R)-3-{4-[(2S, 3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-il]-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il}-3-azabaciclo[3.1.0]hex-6-il]acetic	<sup>1</sup> H RMN (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 4,32 – 4,22 (m, 1H), 4,22 – 4,10 (m, 2H), 3,97-3,85 (m, 2H), 3,73 (dd, 1H), 3,55 – 3,42 (m, 2H), 2,41 – 2,21 (m, 2H), 1,56 (br. s, 2H), 1,50 (d, 3H), 0,85 – 0,68 (m, 1H). MS(ES+): 373,9 (M+H)	Ex 1	509,2 (2)
Ex 31	acid {(1R,5S,6s)-3-[5-ciano-6-ciclobutil-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-azabaciclo[3.1.0]hex-6-il}acetic	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 6,59 (s, 1H), 4,26-4,05 (m, 1H), 4,02-3,88 (m, 1H), 3,81-3,53 (m, 3H), 2,39-2,52 (m, 2H) 2,39-2,28 (m, 4H), 2,16-2,03 (m, 1H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 2H), 0,92-0,83 (m, 1H). MS(ES+): 365,9 (M+H).	Ex 6	30,0 (2)
Ex 32	acid [(1R,5S,6R)-3-{6-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-il]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabaciclo[3.1.0]hex-6-il] acetic	<sup>1</sup> H RMN (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 5,18 (s, 1H), 4,25 – 4,18 (m, 1H), 4,18 – 4,12 (m, 1H), 4,11 – 4,03 (m, 1H),	Ex 1	1,760.4 (2)

Ex #	Denumire	Date RMN / Date LCMS	Ex. de Ref. #	IC <sub>50</sub> (nM) Test A+
		3,73 (br. m, 2H), 3,57 (dd, 1H), 3,42 (br. d, 2H), 2,31 (d, 2H), 1,59 (br. s, 2H), 1,48 (d, 3H), 0,86-0,79 (m, 1H). MS(ES+): 372,9 (M+H)		
Ex 33	acid [(1R,5S,6R)-3-{6-(1,1-difluoroetil)-2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-il]-metilpirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 4,24-3,91 (m, 5H), 3,68-3,44 (m, 3H), 2,27 (d, 2H), 2,20 (br. s, 3H), 1,90 (t, 3H), 1,58-1,41 (m, 5H), 0,91 (br. s, 1H). MS (ES+): 382,9 (M+H).	Ex 1	113,6(4)
Ex 34	acid [(1R,5S,6R)-3-{2-(1,1-difluoroetil)-6-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-il]piridin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 6,27 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,19 (t, 1H), 4,09-4,14 (m, 1H), 3,91-3,98 (m, 1H), 3,54-3,58 (m, 2H), 3,48 (dd, 1H), 3,32-3,36 (m, 2H), 2,30 (d, 2H), 1,86 (t, 3H), 1,61-1,64 (m, 2H), 1,47 (t, 3H), 0,85-0,89 (m, 1H). MS(ES+): 368,0(M+H).	Ex 12	331,4(2)
Ex 35	acid [(1R,5S,6R)-3-{5-cloro-2-[(2S,4S)-4-hidroxi-2-metilpirolidin-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic	MS (ES+): 421,32 (M+H). Timp de retenție = 4,1336; SFC Coloană: Lux Cell 3 4,6 x 100 mm 5 μm. Modificator A: CO <sub>2</sub> . Modificator B: Metanol cu 0,2% NH <sub>4</sub> OH. Gradient: 85:15 A:B, menținut pentru 6 minute. Coloană Temp = 40°C. Contrapresiune: 120 Bar. Debit: 1,5 mL/min.	Ex 2	187,5 (2)
Ex 36	acid [(1R,5S,6R)-3-{5-cloro-6-(difluorometil)-2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2,3-dimetilazetidina-1-il] pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 6,75 (t, 1H), 4,25 (dd, 2H), 4,14 (q, 1H), 3,88-3,65 (m, 4H), 2,30 (d, 2H), 1,57 (br. s, 2H), 1,47-1,31 (m, 6H), 0,88-0,78 (m, 1 H). MS (ES+): 402,9 (M+H).	Ex 2	102,8 (2)

Ex #	Denumire	Date RMN / Date LCMS	Ex. de Ref. #	IC <sub>50</sub> (nM) Test A+
Ex 37	acid {(1R,5S,6s)-3-[5-ciano-4-(difluorometil)-6-(pirolidin-1-il)piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il} acetic	MS (API+): 363 (M+H). Timp de retenție: 3,218. Metoda 1*	Ex 1	58,3 (4)
Ex 38	acid {(1 R,5S,6s)-3-[5-ciano-4-(difluorometil)-6-(2-metilpirolidin-1-il)piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il} acetic	MS (API+): 377 (M+H). Timp de retenție: 3,325. Metoda 1*	Ex 1	25,3 (4)
Ex 39	acid {(1R,5S,6s)-3-[2-(2-metilpiperidin-1-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il} acetic	MS (API+): 385 (M+H). Timp de retenție = 3,528. Metoda 2**	Ex 1	24,8 (2)
Ex 40	acid [(1R,5S,6R)-3-{5-cloro-6-(difluorometil)-2-[[2S)-2-metilazetidin-1-il] pirimidin-4-il}-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-il} acetic	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 6,74 (t, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,98 (dt, 1H), 3,89 (q, 1H), 3,72 (br. t, 2H), 2,45-2,33 (m, 1H), 2,30 (d, 2H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,61-1,53 (m, 2H), 1,47 (d, 3H), 0,87-0,080 (m, 1H). MS(ES+): 373,1 (M+H).	Ex 2	11,1 (4)
Ex 41	acid [(1R,5S,6R)-3-{6-(difluorometil)-5-etil-2-[[2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidin-1-il]pirimidin-4-il}-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-il} acetic	<sup>1</sup> H RMN (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 6,52 (t, 1H), 4,20 – 4,14 (m, 1H), 4,09 (q, 1H), 4,05 – 3,93 (m, 3H), 3,66 – 3,56 (m, 3H), 2,75 (q, 2H), 2,34-2,27 (br. m, 2H), 1,57 (br. s, 2H), 1,48 (d, 3H), 1,03 (t, 3H), 0,93 – 0,85 (m, 1H). MS(ES+): 382,9 (M+H).	Ex 8	110,7 (2)
Ex 42	acid [(1R,5S,6R)-3-{5-metil-2-[[2S)-2-metil azetidin-1-il]-6-(trifluoro metil)pirimidin-4-il}-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-il} acetic	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,34-4,43 (m, 1H), 3,95-4,09 (m, 3H), 3,86-3,95 (m, 1H), 3,48-3,61 (m, 2H), 2,30-2,40 (m, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,89-2,00 (m, 1H), 1,45-1,54 (m, 5H), 0,95-1,04 (m, 1H). MS(ES+): 371,1 (M+H).	Ex 1	8,8(4)

Ex #	Denumire	Date RMN / Date LCMS	Ex. de Ref. #	IC <sub>50</sub> (nM) Test A+
Ex 43	acid [(1R,5S,6R)-3-{6-(difluorometil)-5-metil-2-(2-metilazetidid-1-il)pirimidin-4-il}-3-azabaciclo [3.1.0]hex-6-il]acetic	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 6,45 (t, 1H), 4,43-4,28 (m, 1H), 4,06 (dd, 2H), 3,94 (td, 1H), 3,85 (q, 1H), 3,64-3,50 (m, 2H), 2,36 (dtd, 1H), 2,28 (d, 2H), 2,21 (t, 3H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,51 (br. s, 2H), 1,47 (d, 3H), 0,99-0,81 (m, 1H). MS (ES+): 353,1 (M+H).	Ex 1	17,8 (4)
Ex 44	acid [(1R,5S,6R)-3-{6-(1,1-difluoroetil)-5-metil-2-[(2S)-2-metilazetidid-1-il]pirimidin-4-il}-3-azabaciclo [3.1.0]hex-6-il]acetic	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 4,43-4,21 (m, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,94-3,77 (m, 2H), 3,49 (t, 2H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,26 (d, 2H), 2,19 (br. s, 3H), 1,93 (m, 4H), 1,47 (m, 5H), 0,98-0,87 (m, 1H). MS (ES+): 367,3(M+H).	Ex 1	51,4 (4)
Ex 45	acid [(1R,5S,6R)-3-{5-ciclopropil-6-(difluorometil)-2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidid-1-il]pirimidin-4-il}-3-azabaciclo[3.1.0]hex-6-il]acetic	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 7,04 (t, 1H), 4,27-4,18 (m, 3H), 4,11-4,03 (m, 2H), 3,65-3,51 (m, 3H), 2,30 (d, 2H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 2H), 1,47 (d, 3H), 1,04-0,97 (m, 2H), 0,95-0,87 (m, 1H), 0,47-0,41 (m, 2H). MS(ES+): 395,0 (M+H).	Ex 7	237,8 (2)
Ex 46	acid {(1R,5S,6s)-3-[6-(azetidid-1-il)-5-ciano-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-azabaciclo[3.1.0]hex-6-il} acetic	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 6,07 (s, 1H), 4,29 (t, 4H), 4,04 – 3,56 (br. m, 2H), 3,51 (dd, 2H), 2,41 – 2,27 (m, 4H), 1,62 (br. s, 2H), 0,87 – 0,74 (m, 1H). MS (ES+): 366,8 (M+H).	Ex 1	21,5 (2)
Ex 47	acid {(1R,5S,6s)-3-[2-(azetidid-1-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-3-azabaciclo[3.1.0]hex-6-il}acetic	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 6,30 (s, 1H), 4,18 (t, 4H), 4,05-3,93 (m, 1H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,65-3,50 (m, 2H), 2,43-2,34 (m, 2H), 2,33 (d, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H), 0,87-0,79 (m, 1H).	Ex 1	619,1 (2)

Ex #	Denumire	Date RMN / Date LCMS	Ex. de Ref. #	IC <sub>50</sub> (nM) Test A+
		MS (ES+): 342,9 (M+H).		
Ex 48	(2S,3R)-1-[5-cloro-4- {(1R,5S,6S)-6-[(metal sulfonil)metil]-3-aza- biciclo[3.1.0]hex-3-il}-6- (trifluorometil)pirimidin-2-il}- 2,3-dimetilazetidin-3-ol	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 4,42-4,27 (m, 2H), 4,21-4,10 (m, 1H), 3,89-3,70 (m, 4H), 3,17 (d, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,86 (d, 2H), 1,50-1,33 (m, 6H), 1,06-0,93 (m, 1H). MS(ES+): 455,0 (M+H).	Ex 1	1,359 (2)
Ex 49	acid [(1R,5S,6S)-3-{2- [(2S)-2-metilazetidin-1-il]-6- (trifluorometil)pirimidin-4-il}-3- azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic	<sup>1</sup> H RMN (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 6,05 (s, 1H), 4,49 – 4,37 (m, 1H), 4,00 (dt, 1H), 3,95 – 3,85 (m, 1H), 3,77 – 3,54 (m, 3H), 3,42 (br. d, 1H), 2,40 (dddd, 1H), 2,12 (d, 2H), 2,01 – 1,79 (m, 3H), 1,48 (d, 3H), 1,38-1,29 (m, 1H). MS(ES+): 356,9 (M+H).	Ex 1	2084 (4)
Ex 50	acid [(1R,5S,6R)-3-{5- ciano-4-(1,1-difluoroetil)-3- fluoro-6-[(2S,3R)-3-hidroxi- metilazetidin-1-il]piridin- 2-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex- 6-il]acetic	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 4,71-4,64 (m, 1H), 4,24-4,30 (m, 1H), 4,16-4,11 (m, 1H), 4,09- 3,98 (m, 2H), 3,78-3,62 (m, 3H), 2,35 (d, 2H), 1,99 (t, 3H), 1,66-1,60 (m, 2H), 1,47 (d, 3H), 0,92-0,87 (m, 1H). MS(ES+): 411,1 (M+H).	Ex 1	4,4 (2)
Ex 51	acid {(1R,5S,6s)-3-[5- ciano-6-(ciclobutilamino)-4- (difluorometil)piridin-2-il]-3- azabicyclo[3.1.0]hex-6-il} acetic	MS (API+): 363 (M+H). Timp de retenție = 3,226. Metoda 2**	Ex 1	150,4 (4)
Ex 52	acid 3-[(1R,5S,6R)-3-{5- ciano-6-[(2S,3R)-3-hidroxi- metilazetidin-1-il]-4- (trifluorometil)piridin-2-il}-3- aza bicyclo[3.1.0]hex-6-il]- propanoic	<sup>1</sup> H RMN (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 6,13 (s, 1H), 4,66 (ddd, 1H), 4,34 – 4,23 (m, 1H), 4,14 (dt, 1H), 4,01-3,78 (br. m, 1H), 3,78 (dd, 1H), 3,68 – 3,40 (m, 3H), 2,40 (t, 2H), 1,65 – 1,52 (m, 4H), 1,49 (d, 3H), 0,60 (tt, 1H). MS(ES+): 411,0(M+H).	Ex 1;	82,5 (2)

# MD/EP 3397631 T2 2021.07.31

56

Ex #	Denumire	Date RMN / Date LCMS	Ex. deRef. #	IC <sub>50</sub> (nM) Test A+
Ex 53	acid [(1R,5S,6R)-3-{5-ciano-2-[(2S,3R)-3-hidroxi-metilazetid-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-azabaciclo[3.1.0]hex-6-il]acetic	2-MS(ES+): 398,3 (M+H); Timp de retenție: 2,1964. Metoda 3-3***	Ex 1	21,0(2)
Ex 54	acid [(1R,5S,6R)-3-{5-ciano-4-[(2S,3R)-3-hidroxi-metilazetid-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-azabaciclo[3.1.0]hex-6-il]acetic	2-MS(ES+): 398,2 (M+H); Timp de retenție: 2,6397. Metoda 3-3***	Ex 1	19,0 (2)
Ex 55	acid [(1R,5S,6R)-3-{5-ciano-4-(difluorometil)-6-[(2S,3R)-3-hidroxi-2,3-dimetilazetid-1-il]piridin-2-il]-azabaciclo[3.1.0]hex-6-il]acetic	<sup>1</sup> H RMN (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 6,69 (t, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,35 (q, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,10- 3,93 (br. s, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,74 – 3,43 (m, 3H), 2,32 (d, 2H), 1,69 – 1,55 (m, 2H), 1,44-1,38 (m, 6H), 0,87 – 0,81 (m, 1H). MS(ES+): 392,9 (M+H).	Ex 1	13,7 (2)

+ Avg IC<sub>50</sub> bazat pe (#) numărul de loturi per Exemplu.

\* Exemplele 37 și 38 utilizează Metoda 1: Coloană: Xbridge C18 2,1×50mm 5μm. Temperatura: 40°C. Fază MobilăA: 0,0375% TFA în H<sub>2</sub>O. Fază Mobilă B: 0,01875% TFA în acetonitril. Condiții inițiale: B: 1%, A: 99%. Gradient: B: 1%, A: 99% la B: 5%, A: 95% de la t = 0,00 min la 0,60 min, apoi la B: 100% de la t = 0,60 min la 4,00 min, apoi la B: 1%, A: 99% de la t = 4,00 min la 4,30 min, menținut până la t = 4,70 min. Rata Debitului = 0,8 mL/min, 2 μL volum injectare.

\*\*Exemplele 39 și 51 utilizează Metoda 2: Coloană: Xbridge C18 2,1×50mm 5μm. Temperatura: 40°C. Fază Mobilă A: 0,0375% TFA în H<sub>2</sub>O. Fază Mobilă B: 0,01875% TFA în acetonitril. Condiții inițiale: B: 10%, A: 90%. Menținut de la t = 0,00 min la 0,50 min.

Gradient: B: 10%, A: 90% la B: 100%, A: 0% de la t = 0,50 min la 4,00 min, apoi la B: 10%, A: 90% de la t = 4,00 min la 4,30 min, menținut până la t = 4,70 min. Rata Debitului = 0,8 mL/min, 2μL volum injectare.

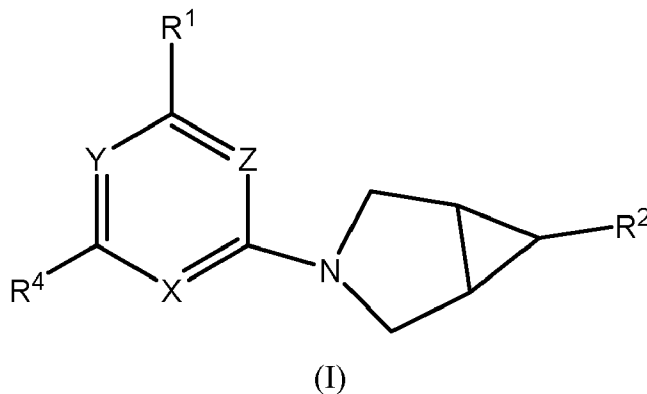
\*\*\*Exemplele 53 și 54 utilizează Metoda 3: Coloană: OJ-H 4,6x100mm, 5μm; Fază MobilăA: Metanol (v/v); Fază Mobilă B: CO<sub>2</sub> (v/v). Gradient: 80,0% CO<sub>2</sub>/ 20,0% Metanol Izocratic timp de 5 min. Debit: 1,5mL/min. Contrapresiune : 100 Bar.

## (56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- MARYANOFF BRUCE E ET AL: "Inhibitors of Ketoheksokinaze: Discovery of Pyrimidinopyrimidines with Specific Substitution that Complements the ATP-Binding Site", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, UNITED STATES, vol. 2, no. 7, 14 July 2011 (2011-07-14), pages 538-543, XP008178354, ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/ML200070G [retrieved on 2011-04-08]
- WO-A1-2009/049165
- WO-A2-2012/019188

## (57) Revendicări:

## 1. Compus cu Formula I



sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care Y este N sau C-CN;

Z este N sau CH;

X este N sau CR<sup>3</sup>;

cu condiția ca cel puțin unul dintre Y, Z sau X este N;

R<sup>1</sup> este C<sub>3-7</sub> cicloalchil sau un radical heterociclic cu 4- la 7- membri, în care radicalul heterociclic conține 1 la 2 atomi selectați în mod independent dintre azot, oxigen și sulf și în care radicalul cicloalchil sau heterociclic are 0 la 3 substituenți selectați în mod independent dintre alchilC<sub>1-3</sub> și -OH, cu condiția să nu existe mai mult de un substituent -OH; sau

N(alchilC<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, NH(alchilC<sub>1-3</sub>) sau NH(C<sub>3-4</sub>cicloalchil), în care fiecare alchilC<sub>1-3</sub> este substituit cu 0 la 1 OH;

R<sup>2</sup> este -(L)<sub>m</sub>-CON(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>, -(L)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>S</sup>, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>S</sup>, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)R<sup>C</sup>, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHSO<sub>2</sub>R<sup>S</sup>, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NHCO<sup>S</sup>, -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NHCONH<sub>2</sub> sau -L-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>tetrazol-5-il; m este 0 sau 1;

n este 0 sau 1;

R<sup>N</sup> este H sau - alchilC<sub>1-3</sub>; R<sup>S</sup> este H sau - alchilC<sub>1-3</sub>; L este CH<sub>2</sub>, CHF sau CF<sub>2</sub>;

R<sup>C</sup> este -C<sub>1-4</sub>alchiloxi, -C<sub>1-4</sub>alchiloxicarboniloxi-C<sub>1-4</sub>alchiloxi sau -C<sub>1-4</sub>alchilcarboniloxi-C<sub>1-4</sub>alchiloxi;

R<sup>3</sup> este H, halogen, -CN, - alchilC<sub>1-3</sub>, -OalchilC<sub>1-3</sub>, - alchilC<sub>1-3</sub> substituit cu 1 la 3 atomide halogen sau -C<sub>3-4</sub>cicloalchil; și

R<sup>4</sup> este ciclopropil, ciclobutil sau - alchilC<sub>1-3</sub> substituit cu 1 la 5 atomi de halogen, după cum permite valența.

## 2. Compusul conform revendicării 1, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care

Y este N sau C-CN;

Z este N sau CH;

X este CR<sup>3</sup>;

cu condiția ca cel puțin unul dintre Y sau Z este N;

R<sup>1</sup> este C<sub>3-7</sub> cicloalchil sau un radical heterociclic cu 4- la 7- membri, în care radicalul heterociclic conține 1 la 2 atomi selectați în mod independent dintre azot, oxigen și sulf și în care radicalul cicloalchil sau heterociclic are 0 la 3 substituenți selectați în mod independent dintre alchilC<sub>1-3</sub> și -OH, cu condiția să nu existe mai mult de un substituent -OH; sau

N(alchilC<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, NH(alchilC<sub>1-3</sub>) sau NH(C<sub>3-4</sub>cicloalchil), în care fiecare alchilC<sub>1-3</sub> este substituit cu 0 la 1 OH;

$R^2$  este  $-(L)_m\text{-CON}(R^N)_2$ ,  $-(L)_m\text{-SO}_2R^S$ ,  $-L\text{-(CH}_2)_n\text{SO}_2R^S$ ,  $-L\text{-(CH}_2)_n\text{CO}_2H$ ,  $-L\text{-(CH}_2)_nC(O)R^C$ ,  $-L\text{-(CH}_2)_n\text{CONHSO}_2R^S$ ,  $-L\text{-(CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NHCOR}^S$ ,  $-L\text{-(CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NHCONH}_2$  sau  $-L\text{-(CH}_2)_n\text{tetrazol-5-il}$ ;

$m$  este 0 sau 1;

$n$  este 0 sau 1;

$R^N$  este H sau -alchil $C_{1-3}$ ;  $R^S$  este H sau -alchil $C_{1-3}$ ; L este  $\text{CH}_2$ , CHF sau  $\text{CF}_2$ ;

$R^C$  este - $C_{1-4}$ alchiloxi, - $C_{1-4}$ alchiloxicarboniloxi- $C_{1-4}$ alchiloxi sau - $C_{1-4}$ alchilcarboniloxi- $C_{1-4}$ alchiloxi;

$R^3$  este H, halogen, -CN, -alchil $C_{1-3}$ , -Oalchil $C_{1-3}$ , -alchil- $C_{1-3}$  substituit cu 1 la 3 atomide halogen sau - $C_{3-4}$ cicloalchil; și

$R^4$  este -alchil $C_{1-3}$  substituit cu 1 la 5 atomi de halogen, după cum permite valența.

3. Compusul din revendicarea 1 sau revendicarea 2, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care

Y este C-CN;

Z este N;

X este  $\text{CR}^3$ ;

$R^1$  este  $C_{3-7}$  cicloalchil sau un radical heterociclic cu 4- la 7- membri, în care radicalul heterociclic conține 1 la 2 atomi selectați în mod independent dintre azot, oxigen și sulf și în care radicalul cicloalchil sau heterociclic are 0 la 3 substituenți selectați în mod independent dintre alchil $C_{1-3}$  și -OH, cu condiția să nu existe mai mult de un substituent -OH;

$R^2$  este  $-(L)_m\text{-CON}(R^N)_2$ ,  $-(L)_m\text{-SO}_2R^S$ ,  $-L\text{-(CH}_2)_n\text{SO}_2R^S$ ,  $-L\text{-(CH}_2)_n\text{CO}_2H$ ,  $-L\text{-(CH}_2)_nC(O)R^C$ ,  $-L\text{-(CH}_2)_n\text{CONHSO}_2R^S$ ,  $-L\text{-(CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NHCOR}^S$  sau  $-L\text{-(CH}_2)_n\text{tetrazol-5-il}$ ;

$m$  este 0 sau 1;

$n$  este 0 sau 1;

$R^N$  este H sau -alchil $C_{1-3}$ ;  $R^S$  este H sau -alchil $C_{1-3}$ ; L este  $\text{CH}_2$ , CHF sau  $\text{CF}_2$ ;

$R^C$  este - $C_{1-4}$ alchiloxi, - $C_{1-4}$ alchiloxicarboniloxi- $C_{1-4}$ alchiloxi sau - $C_{1-4}$ alchilcarboniloxi- $C_{1-4}$ alchiloxi;

$R^3$  este H, halogen, -CN, -alchil $C_{1-3}$ , -Oalchil $C_{1-3}$ , -alchil $C_{1-3}$  substituit cu 1 la 3 atomi de halogen sau - $C_{3-4}$ cicloalchil; și

$R^4$  este -alchil $C_{1-3}$  substituit cu 0 la 5 atomi de halogen, după cum permite valența.

4. Compusul din oricare dintre revendicările 1 la 2, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care

Y este N;

Z este N;

X este  $\text{CR}^3$ ;

$R^1$  este  $C_{3-7}$  cicloalchil sau un radical heterociclic cu 4- la 7- membri, în care radicalul heterociclic conține 1 la 2 atomi selectați în mod independent dintre azot, oxigen și sulf și în care radicalul cicloalchil sau heterociclic are 0 la 3 substituenți selectați în mod independent dintre -alchil $C_{1-3}$  și -OH, cu condiția să nu existe mai mult de un substituent -OH;

$R^2$  este  $-(L)_m\text{-CON}(R^N)_2$ ,  $-(L)_m\text{-SO}_2R^S$ ,  $-L\text{-(CH}_2)_n\text{SO}_2R^S$ ,  $-L\text{-(CH}_2)_n\text{CO}_2H$ ,  $-L\text{-(CH}_2)_nC(O)R^C$ ,  $-L\text{-(CH}_2)_n\text{CONHSO}_2R^S$ ,  $-L\text{-(CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NHCOR}^S$  sau  $-L\text{-(CH}_2)_n\text{tetrazol-5-il}$ ;

$m$  este 0 sau 1;

$n$  este 0 sau 1;

$R^N$  este H sau -alchil $C_{1-3}$ ;

$R^S$  este H sau -alchil $C_{1-3}$ ; L este  $\text{CH}_2$ , CHF sau  $\text{CF}_2$ ;

$R^C$  este - $C_{1-4}$ alchiloxi, - $C_{1-4}$ alchiloxicarboniloxi- $C_{1-4}$ alchiloxi sau - $C_{1-4}$ alchilcarboniloxi- $C_{1-4}$ alchiloxi;

$R^3$  este H, halogen, -CN, -alchil $C_{1-3}$ , -Oalchil $C_{1-3}$ , -alchil $C_{1-3}$  substituit cu 1 la 3 atomide halogen sau - $C_{3-4}$ cicloalchil; și

$R^4$  este -alchil $C_{1-3}$  substituit cu 0 la 5 atomi de halogen, după cum permite valența.

5. Compusul din oricare dintre revendicările 1 la 4, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care  $R^S$  este H sau  $-\text{CH}_3$ .

6. Compusul din oricare dintre revendicările 1 la 5, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care  $R^2$  este  $-\text{CH}_2\text{CO}_2H$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$  sau  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ .

7. Compusul din oricare dintre revendicările 1 la 6, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care R<sup>3</sup> este H, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>3</sub>, ciclopropil sau CN.

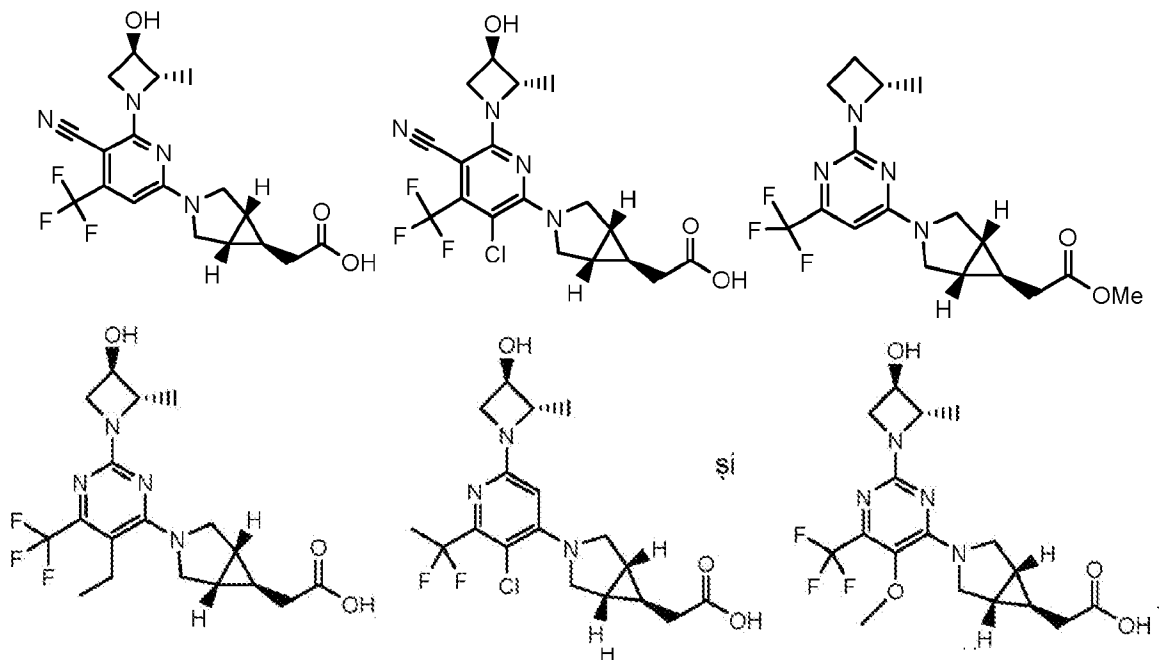
8. Compusul din oricare dintre revendicările 1 la 7, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care R<sup>4</sup> este -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub> sau -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

9. Compusul din oricare dintre revendicările 1 la 8, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care R<sup>1</sup> este un radical heterociclic cu 4- la 7-membri selectat dintre azetidin-1-il, pirolidin-1-il și piperidin-1-il având 0 la 3 substituenți selectați în mod independent dintre -CH<sub>3</sub> și -OH, cu condiția să nu existe mai mult de un substituent -OH.

10. Compusul din oricare dintre revendicările 1 la 9, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care R<sup>1</sup> este azetidin-1-il, având 1 la 2 substituenți -CH<sub>3</sub> și având 0 la 1 substituent -OH și în care Y este C-CN și Z este N, sau Y și Z sunt fiecare N.

11. Compusul din oricare dintre revendicările 1 la 8, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care R<sup>1</sup> este ciclobutil având 0 la 3 substituenți selectați în mod independent dintre -CH<sub>3</sub> și -OH, cu condiția să nu existe mai mult de un substituent -OH.

12. Compusul din revendicarea 1, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, unde compusul este selectat dintre



13. Compusul din revendicarea 1, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care compusul este selectat dintre (2S,3R)-2,3-dimetil-1-[4-((1R,5S,6S)-6-[(metilsulfonyl)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]azetidin-3-ol;

2-[(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-metilazetidin-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-N-metilsulfonyl)acetamidă; și

(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-metilazetidin-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-6-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan.

14. Compusul din revendicarea 1, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care compusul este selectat dintre

acid [(1R,5S,6R)-3-{5-ciano-6-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidin-1-il]-4-(trifluorometil)piridin-2-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic;

acid [(1R,5S,6R)-3-{3-cloro-5-ciano-6-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidin-1-il]-4-(trifluorometil)piridin-2-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic;

acid [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-metilazetidină-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic;

acid [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidină-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic;

acid [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidină-1-il]-5-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic; și

acid [(1R,5S,6R)-3-{5-ciano-4-(1,1-difluoroetil)-3-fluoro-6-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidină-1-il]piridin-2-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic.

15. Compusul din revendicarea 1, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care compusul este acid [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-metilazetidină-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic.

16. Compusul din revendicarea 15, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care compusul este o formă cristalină a acidului [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-metilazetidină-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic.

17. Compusul din revendicarea 16, în care forma cristalină este **caracterizată prin** următoarele vârfuri principale în modele de difracție a razelor X exprimate ca 2θ, așa cum s-a măsurat cu o radiație de cupru aleasă de la 9,0, 10,4, 15,0 și 21,4 +/- 0,2°.

18. Un compus din revendicarea 1 sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care compusul este acid [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidină-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acetic.

19. O compoziție farmaceutică cuprinzând compusul cu Formula I, sau oricare dintre revendicările 1 la 18, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, și un excipient acceptabil farmaceutic.

20. Un compus cu Formula I din oricare dintre revendicările 1 la 18, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, pentru utilizare ca medicament.

21. Un compus cu Formula I din oricare dintre revendicările 1 la 18, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei boli, în care boala este selectată din una sau oricare dintre combinațiile de T1D, T2D, T1D idiopatic, LADA, EOD, YOAD, MODY, diabet legat de malnutriție, diabet gestațional, hiperglicemie, rezistență la insulină, rezistență hepatică la insulină, toleranță diminuată la glucoză, neuropatie diabetică, nefropatie diabetică, insuficiență renală, tulburare renală acută, disfuncție tubulară, schimbări proinflamatorii la tubulii proximale, retinopatie diabetică, disfuncție adipocitară, depunere de adipoză viscerală, obezitate, tulburări de alimentație, poftă excesivă de zahăr, dislipidemie, hiperlipidemie, hipertrigliceridemie, colesterol total crescut, colesterol LDL ridicat, colesterol HDL scăzut, hiperinsulinemia, NAFLD, steatoză, NASH, fibroză, ciroză, carcinom hepatocelular, HFI, maladia arterei coronare, maladia vasculară periferică, hipertensiune, disfuncție endotelială, flexibilitate vasculară diminuată, insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic, accident vascular cerebral, accident hemoragic, accident ischemic, hipertensiune pulmonară, restenoză după angioplastie, claudicație intermitentă, lipemie post-prandială, acidoză metabolică, cetoză, artrită, osteoporoză, hipertrofie ventriculară stângă, boală arterială periferică, degenerare maculară, cataractă, glomeruloscleroză, insuficiență renală cronică, sindrom metabolic, sindrom X, sindrom premenstrual, angina pectoris, tromboză, ateroscleroză, atacuri ischemice tranzitorii, restenoză vasculară, metabolism diminuat al glucozei, afecțiuni de insuficiență de glucoză plasmatică în repaus alimentar, hiperuricemie, gută, disfuncție erectilă, tulburări ale pielii și ale țesutului conjunctiv, ulceratii ale picioarelor, colită ulcerativă, hiper apo B lipoproteinemia, Boala Alzheimer, schizofrenie, cogniție diminuată, boala inflamatoare a colonului, colită ulcerativă, boala Crohn și sindromul colonului iritabil.

22. Un compus cu Formula I din oricare dintre revendicările 1 la 18, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei boli, așa cum s-a revendicat în revendicarea 21, în care boala este NAFLD.

23. Un compus cu Formula I din oricare dintre revendicările 1 la 18, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei boli, așa cum s-a revendicat în revendicarea 21, în care boala este NASH.

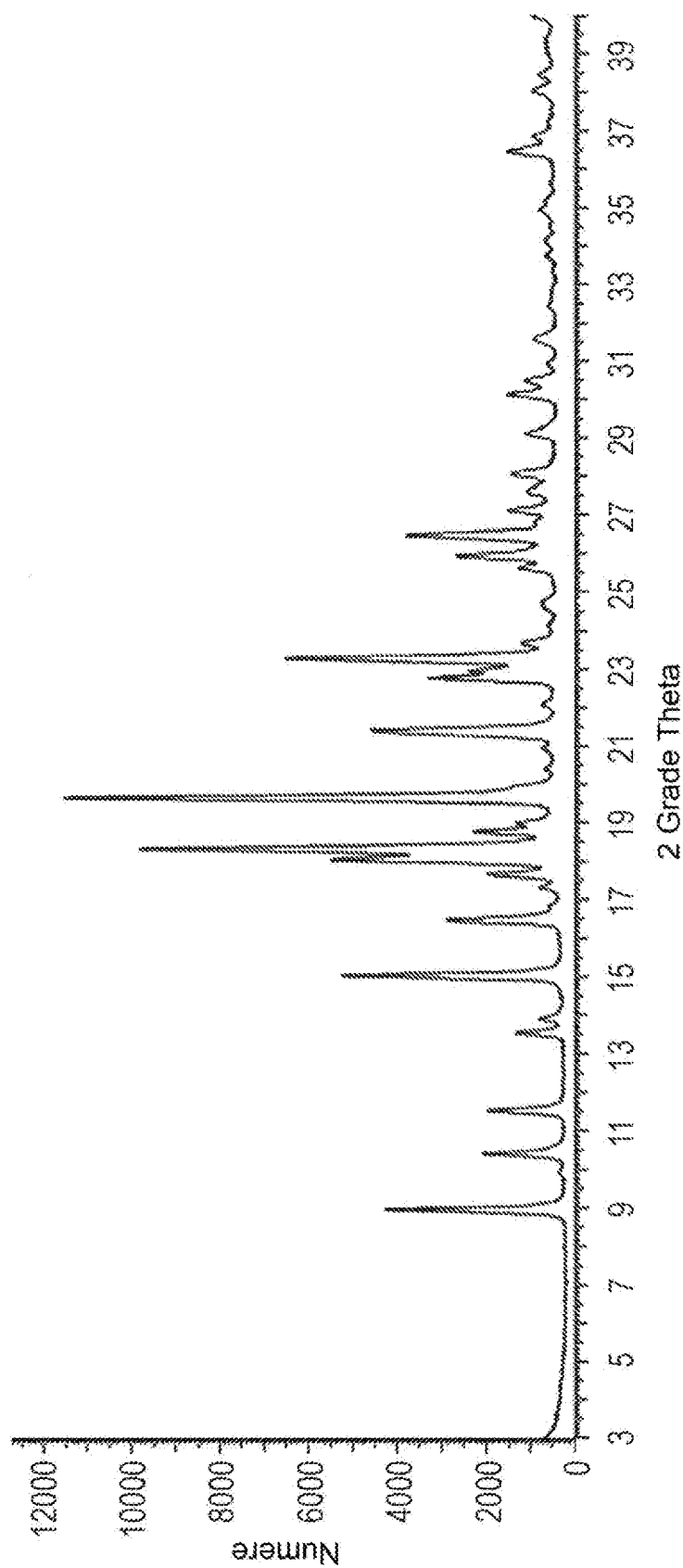
24. Un compus cu Formula I din oricare dintre revendicările 1 la 18, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei boli, așa cum s-a revendicat în revendicarea 21, în care boala este fibroză.

25. Un compus cu Formula I din oricare dintre revendicările 1 la 18, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei boli, așa cum s-a revendicat în revendicarea 21, în care boala este ciroză.

26. Un compus cu Formula I din oricare dintre revendicările 1 la 18, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei boli, așa cum s-a revendicat în revendicarea 21, în care boala este carcinom hepatocelular.

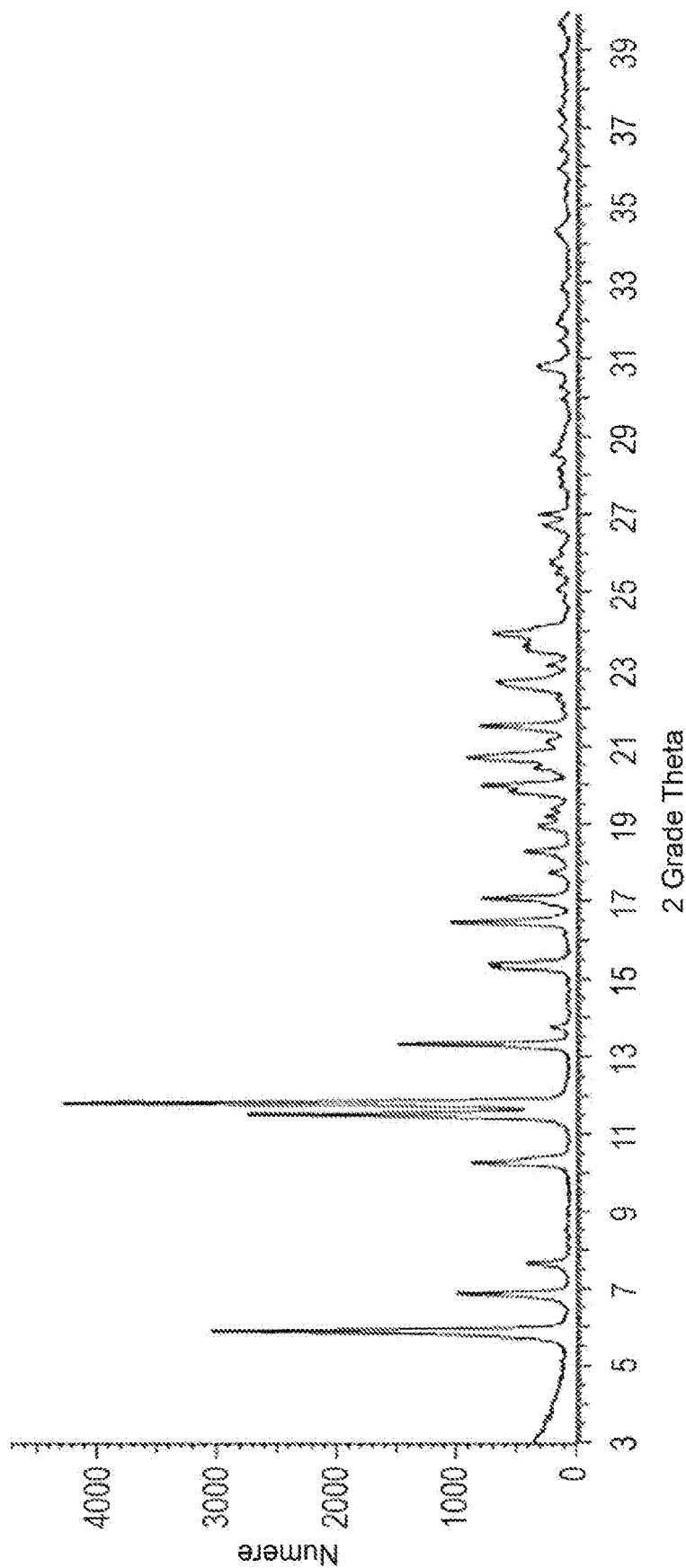
**FIG. 1**

**Modelul PXRD al acidului liber cristalin din Exemplul 4**



**FIG. 2**

**Modelul PXRD al sării de sodiu cristaline din Exemplul 5**



## FIG. 3

Structurile din Exemplele din Tabelul 4

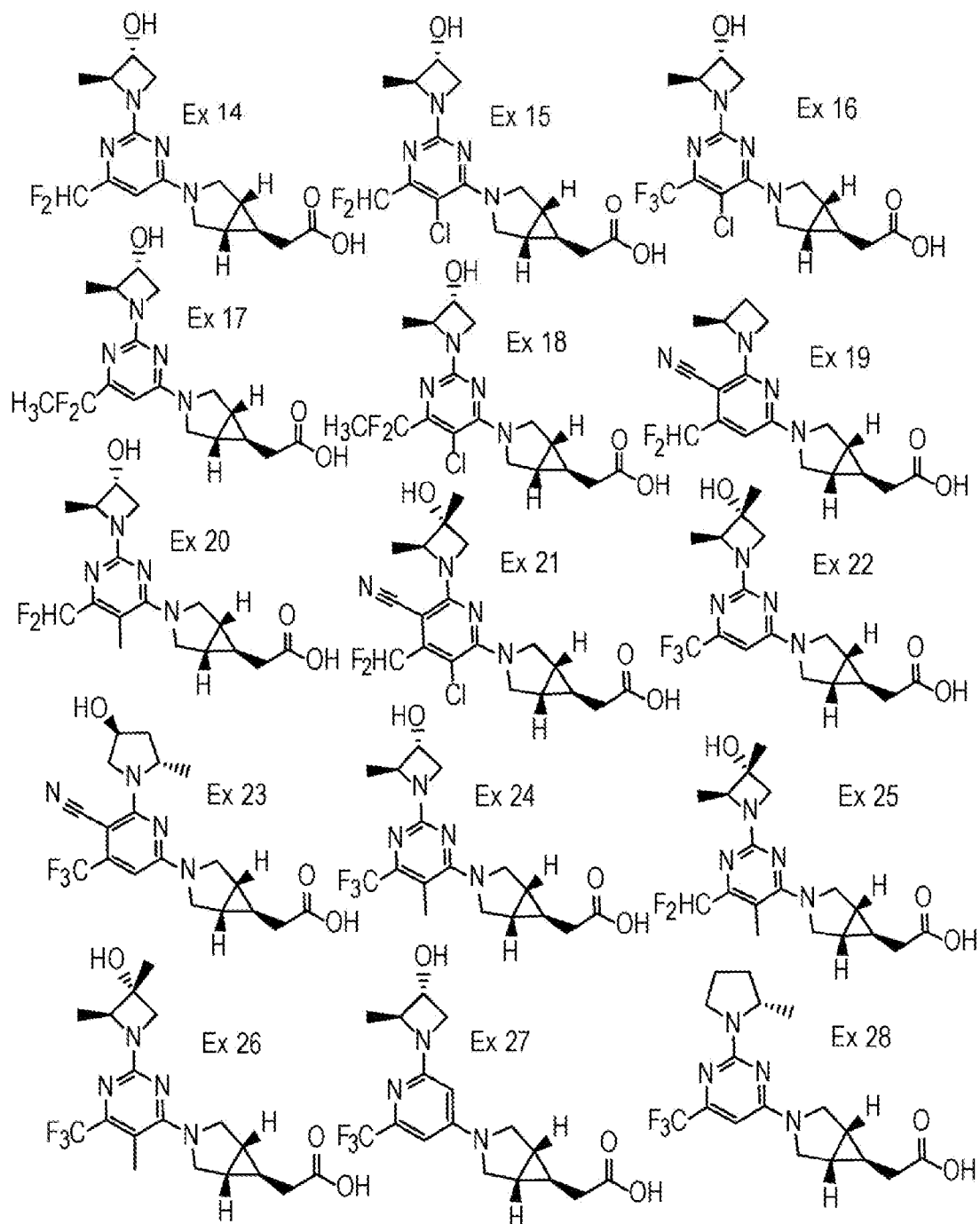


FIG. 3 continue

