



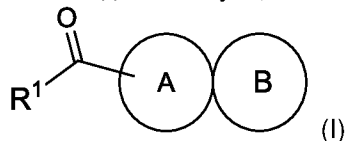
УКРАЇНА

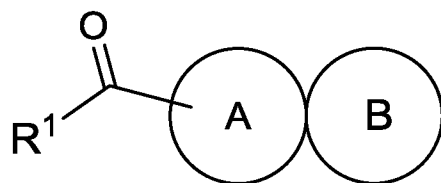
(19) **UA**
(51) МПК(11) **125448**(13) **C2****C07D 487/04** (2006.01)**C07D 498/04** (2006.01)**A61P 25/16** (2006.01)**A61P 25/28** (2006.01)**A61K 31/41** (2006.01)**A61K 31/437** (2006.01)**A61K 31/5365** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**(21)** Номер заявки: **а 2020 00831****(22)** Дата подання заявки: **12.07.2018****(24)** Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **10.03.2022****(31)** Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: **62/532,767****(32)** Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції: **14.07.2017****(33)** Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку: **US****(41)** Публікація відомостей
про заявку: **10.06.2020, Бюл.№ 11****(46)** Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: **09.03.2022, Бюл.№ 10****(86)** Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ **PCT/EP2018/068998,
12.07.2018****(72)** Винахідник(и):**Патель Снахель (US),
Гамільтон Грегори (US),
Чжао Гуйлін (US),
Чень Хуейфень (US),
Данієлс Блейк (US),
Стівала Крейг (US)****(73)** Володілець (володільці):
**Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ,
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel,
Switzerland (CH)****(74)** Представник:
Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36**(56)** Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:
**WO 2014/125444 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP
DEV LTD [GB]), 21.08.2014****(54) БІЦИКЛІЧНІ КЕТОНОВІ СПОЛУКИ І СПОСОБИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ****(57) Реферат:**

Згідно з даним винаходом запропоновані нові сполуки, що мають загальну формулу (I), де R¹, кільце A і кільце B є такими, як вони описані в даній заявці; фармацевтичні композиції, що містять дані сполуки, і способи застосування цих сполук.

**UA 125448 C2**



ОБЛАСТЬ ВИНАХОДУ

Даний винахід відноситься до органічних сполук, корисних для терапії та/або профілактики ссавця, і, зокрема, до інгібіторів RIP1 кінази, корисних для лікування захворювань і розладів, асоційованих із запаленням, загибеллю клітин та іншими причинами.

5 ПОПЕРЕДНІЙ РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Кіназа рецептор-взаємодіючого білка-1 ("RIP1") являє собою серин/треонінову протеїнкіназу. RIP1 являє собою регулятор клітинного сигнального шляху, який залучений, серед іншого, в опосередкування шляхів програмованої клітинної смерті, наприклад, некроптозу. Найбільш досліджена форма некроптотичної загибелі клітин ініціюється за допомогою TNF α (фактора некрозу пухлини), проте некроптоз також може бути індукований іншими членами родини "лігандів смерті" TNF α (Fas і TRAIL/Apo2L (TNF-залежний ліганд, що індукує апоптоз/ліганд аполіпопротеїну 2)), інтерферонами, передачею сигналу за допомогою Toll-подібних рецепторів (TLR) і вірусною інфекцією через сенсор ДНК DAI (ДНК-залежний активатор інтерферон-регулюючих факторів) [1-3]. Зв'язування TNF α з рецептором 1 TNF (TNFR1) викликає тримеризацію TNFR1 і утворення внутрішньоклітинного комплексу, комплексу-I. TRADD (білок, який взаємодіє з доменом смерті рецептора TNF) зв'язується з внутрішньоклітинним доменом смерті TNFR1 і здійснює рекрутмент протеїнкінази RIP1 (рецептор-взаємодіючого білка 1) через домен смерті, наявний в обох білках [4]. Після початкового рекрутменту в TNFR1-асоційований сигнальний комплекс RIP1 переміщується у вторинний цитоплазматичний комплекс, комплекс-II [5-7]. Комплекс-II утворюється за участю білка FADD, що містить домен смерті (Fas-асоційованого білка з доменом смерті), RIP1, каспази-8 і cFLIP (клітинний інгібіторний білок інтерлейкін-1-бета-перетворюючого ферменту, подібного Fas-асоційованому білку з доменом смерті). Якщо каспаза-8 активована в повному об'ємі або її активність блокована, то протеїнкіназа RIP3 рекрутується в даний комплекс з утворенням некросоми, що призведе до ініціації некроптотичної загибелі клітин [8-10]. Як тільки некросома сформована, RIP1 і RIP3 залучаються до низки подій, пов'язаних з ауто- і крос-фосфорилуванням, які необхідні для некроптотичної загибелі клітин. Некроптоз може бути повністю блокований або завдяки наявності інактивуючої кінази мутації в будь-який з цих двох кіназ, або хімічним шляхом з використанням інгібіторів RIP1 кінази (некростатинів) або інгібіторів RIP3 кінази [11-13]. Фосфорилування RIP3 сприяє зв'язуванню і фосфорилуванню псевдокінази MLKL (псевдокінази змішаного походження), ключового компонента некроптотичної загибелі клітин [14, 15].

Некроптоз має вирішальне патофізіологічне значення при інфаркті міокарда, інсульті, атеросклерозі, ішемічному/реперфузійному пошкодженні, запальних захворюваннях кишечника, дегенеративних змінах сітківки і ряді інших загальноклінічних розладів [16]. Зважаючи на це, селективні інгібітори активності RIP1 кінази бажано застосовувати як можливий засіб лікування для захворювань, опосередковуваних цим шляхом і асоційованих із запаленням та/або некроптотичною загибеллю клітин.

Інгібітори RIP1 кінази були описані раніше. Першим наведеним в літературних джерелах інгібітором активності RIP1 кінази був некростатин 1 (Nec-1) [17]. За цим першим відкриттям пішла розробка модифікованих версій Nec-1 з різними здібностями блокувати активність RIP1 кінази [11, 18]. Нещодавно були описані інші інгібітори RIP1 кінази, що структурно відрізняються від сполук класу некростатину [19, 20, 21].

Вище наведені посилання, кожне з яких тим самим включено за допомогою посилання у всій своїй повноті:

1) Vanden Berghe, T., Linkermann, A., Jouan-Lanhuet, S., Walczak, H. and Vandenabeele, P. (2014) Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nature reviews. Molecular cell biology*. 15, 135-147.

2) Newton, K. (2015) RIPK1 and RIPK3: critical regulators of inflammation and cell death. *Trends in cell biology*. 25, 347-353.

3) de Almagro, M. C. and Vucic, D. (2015) Necroptosis: Pathway diversity and characteristics. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 39, 56-62.

4) Chen, Z. J. (2012) Ubiquitination in signaling to and activation of IKK. *Immunological reviews*. 246, 95-106.

5) O'Donnell, M. A., Legarda-Addison, D., Skountzos, P., Yeh, W. C. and Ting, A. T. (2007) Ubiquitination of RIP1 regulates an NF-kappaB-independent cell-death switch in TNF signaling. *Curr Biol.*, 17, 418-424.

6) Feoktistova, M., Geserick, P., Kellert, B., Dimitrova, D. P., Langlais, C., Hupe, M., Cain, K., MacFarlane, M., Hacker, G. and Leverkus, M. (2011) cIAPs block Ripoptosome formation, a RIP1/caspase-8 containing intracellular cell death complex differentially regulated by cFLIP isoforms.

Molecular cell. 43, 449-463.

7) Bertrand, M. J., Milutinovic, S., Dickson, K. M., Ho, W. C., Boudreault, A., Durkin, J., Gillard, J. W., Jaquith, J. B., Morris, S. J. and Barker, P. A. (2008) cIAP1 and cIAP2 facilitate cancer cell survival by functioning as E3 ligases that promote RIP1 ubiquitination. *Mol. Cell.* 30, 689-700.

8) Wang, L., Du, F. and Wang, X. (2008) TNF- α induces two distinct caspase-8 activation pathways. *Cell.* 133, 693-703.

9) He, S., Wang, L., Miao, L., Wang, T., Du, F., Zhao, L. and Wang, X. (2009) Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF- α . *Cell.* 137, 1100-1111.

10) Cho, Y. S., Challa, S., Moquin, D., Genga, R., Ray, T. D., Guildford, M. and Chan, F. K. (2009) Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation. *Cell.* 137, 1112-1123.

11) Degterev, A., Hitomi, J., Germscheid, M., Ch'en, I. L., Korkina, O., Teng, X., Abbott, D., Cuny, G. D., Yuan, C., Wagner, G., Hedrick, S. M., Gerber, S. A., Lugovskoy, A. and Yuan, J. (2008) Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins. *Nat. Chem. Biol.* 4, 313-321.

12) Newton, K., Dugger, D. L., Wickliffe, K. E., Kapoor, N., de Almagro, M. C., Vucic, D., Komuves, L., Ferrando, R. E., French, D. M., Webster, J., Roose-Girma, M., Warming, S. and Dixit, V. M. (2014) Activity of protein kinase RIPK3 determines whether cells die by necroptosis or apoptosis. *Science.* 343, 1357-1360.

13) Kaiser, W. J., Sridharan, H., Huang, C., Mandal, P., Upton, J. W., Gough, P. J., Sehon, C. A., Marquis, R. W., Bertin, J. and Mocarski, E. S. (2013) Toll-like receptor 3-mediated necrosis via TRIF, RIP3, and MLKL. *The Journal of biological chemistry.* 288, 31268-31279.

14) Zhao, J., Jitkaew, S., Cai, Z., Choksi, S., Li, Q., Luo, J. and Liu, Z. G. (2012) Mixed lineage kinase domain-like is a key receptor interacting protein 3 downstream component of TNF-induced necrosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 109, 5322-5327.

15) Sun, L., Wang, H., Wang, Z., He, S., Chen, S., Liao, D., Wang, L., Yan, J., Liu, W., Lei, X. and Wang, X. (2012) Mixed Lineage Kinase Domain-like Protein Mediates Necrosis Signaling Downstream of RIP3 Kinase. *Cell.* 148, 213-227.

16) Linkermann, A. and Green, D. R. (2014) Necroptosis. *The New England journal of medicine.* 370, 455-465.

17) Degterev, A., Huang, Z., Boyce, M., Li, Y., Jagtap, P., Mizushima, N., Cuny, G. D., Mitchison, T. J., Moskowitz, M. A. and Yuan, J. (2005) Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. *Nat. Chem. Biol.* 1, 112-119.

18) Takahashi, N., Duprez, L., Grootjans, S., Cauwels, A., Nerinckx, W., DuHadaway, J. B., Goossens, V., Roelandt, R., Van Hauwermeiren, F., Libert, C., Declercq, W., Callewaert, N., Prendergast, G. C., Degterev, A., Yuan, J. and Vandenabeele, P. (2012) Necrostatin-1 analogues: critical issues on the specificity, activity and in vivo use in experimental disease models. *Cell Death Dis.* 3, e437.

19) Harris, P. A., Bandyopadhyay, D., Berger, S. B., Campobasso, N., Capriotti, C. A., Cox, J. A., Dare, L., Finger, J. N., Hoffman, S. J., Kahler, K. M., Lehr, R., Lich, J. D., Nagilla, R., Nolte, R. T., Ouellette, M. T., Pao, C. S., Schaeffer, M. C., Smallwood, A., Sun, H. H., Swift, B. A., Totoritis, R. D., Ward, P., Marquis, R. W., Bertin, J. and Gough, P. J. (2013) Discovery of Small Molecule RIP1 Kinase Inhibitors for the Treatment of Pathologies Associated with Necroptosis. *ACS medicinal chemistry letters.* 4, 1238-1243.

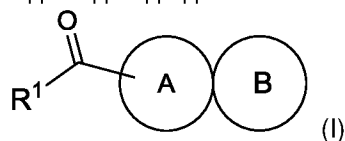
20) Najjar, M., Suebsuwong, C., Ray, S. S., Thapa, R. J., Maki, J. L., Nogusa, S., Shah, S., Saleh, D., Gough, P. J., Bertin, J., Yuan, J., Balachandran, S., Cuny, G. D. and Degterev, A. (2015) Structure Guided Design of Potent and Selective Ponatinib-Based Hybrid Inhibitors for RIPK1. *Cell Rep.*

21) Публікація міжнародної патентної заявки № WO 2014/125444.

22) Публікація міжнародної патентної заявки № WO 2017/004500.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Відповідно до даного винаходу запропоновані сполуки формули I:



або їх фармацевтично прийнятні солі, де

R¹ вибраний з групи, що складається з C₁-C₆алкілу, C₃-C₆циклоалкілу, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкілу, C₁-C₆галогеналкокси, груп C₁-C₆алкіл-N(R^N)₂, феніл, бензил, 4-8-членний гетероцикл і 5-6-членний гетероарил; при цьому R¹ зв'язаний з сусіднім карбонілом через атом вуглецю і при цьому R¹ можливо заміщений одним або двома замісниками, вибраними з групи,

що складається з F, Cl, Br, C₁-C₆алкілу, C₃-C₆циклоалкілу, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкілу, C₁-C₆галогеналкокси, груп C₁-C₆алкіл-N(R^N)₂, гідроксил, гідроксиметил, ціано, ціанометил, ціаноетил, C(O)C₁-C₆алкіл, феніл, бензил, CH₂-(C₃-C₆циклоалкіл), 5-6-членний гетероарил і CH₂-(5-6-членний гетероарил);

5 кожний R^N незалежно вибраний з групи, що складається з H, C₁-C₆алкілу, C₃-C₆циклоалкілу, C₁-C₆алкокси і C₁-C₆галогеналкілу; або два R^N разом з сусіднім атомом N можуть утворювати 4-6-членне кільце;

кільце A являє собою 5-членний гетероарил, що має тільки в якості гетероатомів або (1) два або три атома азоту, або (2) один атом азоту і один атом кисню, або (3) один атом азоту і один атом сірки; при цьому кільце A зв'язано з сусіднім карбонілом через атом вуглецю; і

10 кільце B являє собою 4-8-членний циклоалкіл або 4-8-членний гетероцикліл, що має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки; при цьому кільце B заміщено відповідно до (a), (b) або як (a), так і (b):

(a) 1-2 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, атома дейтерію, гідрокси, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆галогеналкілу, C₃-C₆циклоалкілу, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, C₁-C₆тіоалкілу, груп C₁-C₆алкіл-N(RN)₂ і ціано; при цьому два C₁-C₆алкільних замісника разом можуть утворювати містчкове або спіроциклічне кільце; і при цьому, якщо атом азоту в кільці B заміщений, то замісник не є галогеном, ціано або C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси або C₁-C₆тіоалкілом, що має атом кисню або сірки, безпосередньо зв'язаний з атомом азоту;

20 (b) 1 замісником, вибраним з групи, що складається з C₁-C₆алкілу, C₁-C₆галогеналкілу, C₃-C₆циклоалкілу, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, C₁-C₆тіоалкілу, груп C₁-C₆алкіл-N(RN)₂, феніл, бензил, CH₂-(C₃-C₆циклоалкіл), CH₂CH₂-(C₃-C₆циклоалкіл), CH₂-(4-6-членний гетероцикліл), CH₂CH₂-(4-6-членний гетероцикліл), 5-6-членний гетероарил і CH₂-(5-6-членний гетероарил); при цьому в разі присутності фенільного кільця або 5-6-членного гетероарильного кільця воно може бути заміщено 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галогеналкокси, ціано і циклопропілу.

Також відповідно до даного винаходу запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль і один або більше ніж один фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт. Конкретні втілення включають фармацевтичні композиції, які підходять для пероральної доставки.

Також відповідно до даного винаходу запропоновані пероральні композиції на основі сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі та одного або більше ніж одного фармацевтично прийнятного носія або ексципієнта, придатного для пероральної доставки.

35 Також відповідно до даного винаходу запропоновані способи лікування захворювань і розладів, асоційованих із запаленням, загибеллю клітин та іншими причинами, зв'язаними з кіназою RIP1, як додатково описано нижче.

Також відповідно до даного винаходу запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування як терапевтично активної речовини.

40 Також відповідно до даного винаходу запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль для лікування захворювання або розладу, вибраного з групи, що складається з хвороби Паркінсона, деменції з тільцями Леві, множинної системної атрофії, синдромів "паркінсонізм-плюс", таупатій, хвороби Альцгеймера, лобово-скроневої деменції, аміотрофічного бічного склерозу, спінальної м'язової атрофії, первинного бічного склерозу, хвороби Гентінгтона, ішемії, інсульту, внутрішньочерепного крововиливу, внутрішньомозкового крововиливу, м'язової дистрофії, прогресуючої м'язової атрофії, паралічу, прогресуючого бульбарного паралічу, спінальної м'язової атрофії, вродженої м'язової атрофії, периферичних нейропатій, прогресуючого супрануклеарного паралічу, кортикобазальної дегенерації і демієлінізуючих захворювань.

50 Також відповідно до даного винаходу запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або композицію на її основі за допомогою одного з втілень, запропонованих в даній заявці, для лікування захворювання або розладу, вибраного з групи, що складається з хвороби Паркінсона, деменції з тільцями Леві, множинної системної атрофії, синдромів "паркінсонізм-плюс", таупатій, хвороби Альцгеймера, лобово-скроневої деменції, аміотрофічного бічного склерозу, спінальної м'язової атрофії, первинного бічного склерозу, хвороби Гентінгтона, ішемії, інсульту, внутрішньочерепного крововиливу, внутрішньомозкового крововиливу, м'язової дистрофії, прогресуючої м'язової атрофії, паралічу, прогресуючого бульбарного паралічу, спінальної м'язової атрофії, вродженої м'язової атрофії, периферичних нейропатій, прогресуючого супрануклеарного паралічу, кортикобазальної дегенерації і демієлінізуючих захворювань.

Також відповідно до даного винаходу запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, для приготування лікарського засобу для лікування захворювання або розладу, вибраного з групи, що складається з хвороби Паркінсона, деменції з тільцями Леві, множинної системної атрофії, синдромов "паркінсонізм-плюс", таупатій, хвороби Альцгеймера, лобно-скроневої деменції, аміотрофічного бічного склерозу, спінальної м'язової атрофії, первинного бічного склерозу, хвороби Гентінгтона, ішемії, інсульту, внутрішньочерепного крововиливу, внутрішньомозкового крововиливу, м'язової дистрофії, прогресуючої м'язової атрофії, паралічу, прогресуючого бульбарного паралічу, спінальної м'язової атрофії, вродженої м'язової атрофії, периферичних нейропатій, прогресуючого супрануклеарного паралічу, кортикобазальної дегенерації і демієлінізуючих захворювань.

Також відповідно до даного винаходу запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль для лікування захворювання або розладу, вибраного з групи, що складається з запального захворювання кишечника, хвороби Крона, виразкового коліту, глаукоми, псоріазу, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, спондилоартриту, ювенільного ідіопатичного артриту і остеоартриту.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ ВИЗНАЧЕННЯ

Всі хімічні формули і загальні хімічні структури, які наведені в даному описі, слід інтерпретувати з точки зору забезпечення належної валентності і хімічно стабільних зв'язків між атомами, як вони розуміються фахівцем середньої кваліфікації в даній області техніки. Там, де це доцільно, замісники можуть бути зв'язані більше ніж з одним сусіднім атомом (наприклад, алкіл включає метилен, де присутні два зв'язки).

У хімічних формулах, наведених в даному описі, термін "галоген" або "атом галогену" відноситься до атому фтору, хлору і бромю (тобто F, Cl, Br).

Алкіл, якщо конкретно не вказано інше, відноситься до можливо заміщеної прямої або розгалуженої C₁-C₁₂алкільної групи. В деяких втіленнях алкіл відноситься до C₁-C₆алкільної групи. Типові алкільні групи включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил і н-октил. Заміщені алкільні групи, наведені в даному описі, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, трифторметилу, метокси, етокси, дифторметокси, трифторметокси, C₃-C₆циклоалкілу, фенілу, OH, CO₂H, груп CO₂(C₁-C₄алкіл), NH₂, NH(C₁-C₄алкіл), N(C₁-C₄алкіл)₂, NH(C=O)C₁-C₄алкіл, (C=O)NH(C₁-C₄алкіл), (C=O)N(C₁-C₄алкіл)₂, S(C₁-C₄алкіл), SO(C₁-C₄алкіл), SO₂(C₁-C₄алкіл), SO₂NH(C₁-C₄алкіл), SO₂N(C₁-C₄алкіл)₂ і NHSO₂(C₁-C₄алкіл). У деяких втіленнях заміщена алкільна група має 1 або 2 замісники. У деяких втіленнях алкільна група є незаміщеною.

Циклоалкіл, якщо конкретно не вказано інше, відноситься до можливо заміщеної C₃-C₁₂циклоалкільної групи і включає конденсовані, спіроциклічні і містчкові біциклічні групи, де замісники вибрані з групи, що складається з галогену, ціано, трифторметилу, метокси, етокси, дифторметокси, трифторметокси, C₃-C₆циклоалкілу, фенілу, OH, CO₂H, груп CO₂(C₁-C₄алкіл), NH₂, NH(C₁-C₄алкіл), N(C₁-C₄алкіл)₂, NH(C=O)C₁-C₄алкіл, (C=O)NH(C₁-C₄алкіл), (C=O)N(C₁-C₄алкіл)₂, S(C₁-C₄алкіл), SO(C₁-C₄алкіл), SO₂(C₁-C₄алкіл), SO₂NH(C₁-C₄алкіл), SO₂N(C₁-C₄алкіл)₂ і NHSO₂(C₁-C₄алкіл). В деяких втіленнях циклоалкіл відноситься до C₃-C₆циклоалкільної групи. В деяких втіленнях C₃-C₆циклоалкільна група можливо заміщена атомами галогену в кількості від 1 до трьох. В деяких втіленнях C₃-C₆циклоалкільна група можливо заміщена атомами фтору в кількості від 1 до трьох. Типові C₃-C₆циклоалкільні групи включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил. Типові C₃-C₁₂циклоалкільні групи додатково включають біцикло[3.1.0]гексил, біцикло[2.1.1]гексил, циклогептил, біцикл[4.1.0]гептил, спіро[4.2]гептил, циклооктил, спіро[4.3]октил, спіро[5.2]октил, біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикл[2.2.2]октаніл, адамантаніл, декалініл і спіро[5.4]деканіл. Там, де це доцільно, циклоалкільні групи можуть бути сконденсовані з іншими групами з тим, щоб між циклоалкільною групою та іншою кільцевою системою (наприклад, кільцем C формули I) існувало більше одного хімічного зв'язку. У деяких втіленнях циклоалкільна група є незаміщеною.

Галогеналкіл, якщо конкретно не вказано інше, відноситься до прямої або розгалуженої C₁-C₁₂алкільної групи, де один або більше атомів водню замінені на галоген. У деяких втіленнях галогеналкіл відноситься до C₁-C₆галогеналкільної групи. У деяких втіленнях 1-3 атома водню в галогеналкільній групі замінені на атоми галогену. У деяких втіленнях кожний атом водню в галогеналкільній групі замінений на атом галогену (наприклад, в трифторметилі). У деяких втіленнях галогеналкіл є таким, як визначено в даній заявці, при цьому в кожному випадку атом галогену являє собою атом фтору. Типові галогеналкільні групи включають фторметил, дифторметил, трифторметил, трифторетил і пентафторетил.

Алкокси, якщо конкретно не вказано інше, відноситься до прямої або розгалуженої C₁-C₁₂алкільної групи, де присутні один або більше атомів кисню, в кожному випадку між двома атомами вуглецю. У деяких втіленнях алкокси відноситься до групи C₁-C₆алкокси. В деяких втіленнях групи C₁-C₆алкокси, наведені в даному описі, мають один атом кисню. Типові алкоксигрупи включають метокси, етокси, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, CH₂CH₂OCH₂CH₃, CH₂OCH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH(CH₃)₂, CH₂-c(CH₃)₃, CH(CH₃)OCH₃, CH₂CH(CH₃)OCH₃, CH(CH₃)OCH₂CH₃, CH₂OCH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃ і CH₂OCH₂OCH₂OCH₃.

Циклоалкокси, якщо конкретно не вказано інше, відноситься до групи C₄-C₁₀- або C₄-C₆алкокси, як вона визначена вище, при цьому дана група є циклічною і містить один атом кисню. Типові групи циклоалкокси включають оксетаніл, тетрагідрофураніл і тетрагідропіраніл.

Галогеналкокси, якщо конкретно не вказано інше, відноситься до C₁-C₆галогеналкільної групи, як вона визначена вище, де присутні один або два атоми кисню, в кожному випадку між двома атомами вуглецю. У деяких втіленнях групи C₁-C₆галогеналкокси, наведені в даному описі, мають один атом кисню. Типові групи галогеналкокси включають OCF₃, OCHF₂ і CH₂OCF₃.

Тіоалкіл, якщо конкретно не вказано інше, відноситься до групи C₁-C₁₂- або C₁-C₆алкокси, як вона визначена вище, де атом кисню замінений на атом сірки. У деяких втіленнях тіоалкільні групи можуть включати атоми сірки, заміщені одним або двома атомами кисню (тобто в алкілсульфонах і алкілсульфоксидах). Типовими тіоалкільними групами є групи, наведені як приклади вище в визначенні для алкокси, де в кожному випадку кожний атом кисню замінений на атом сірки.

Тіоциклоалкіл, якщо конкретно не вказано інше, відноситься до C₄-C₁₀- або C₄-C₆-тіоалкільної групи, як вона визначена вище, при цьому дана група є циклічною і містить один атом сірки. У деяких втіленнях атом сірки в тіоциклоалкільній групі замінений одним або двома атомами кисню (тобто в циклічному сульфоні або сульфоксиді). Типові тіоциклоалкільні групи включають тіетаніл, тіоланіл, тіаніл, 1,1-діоксотіоланіл і 1,1-діоксотіаніл.

Гетероцикліл, якщо конкретно не вказано інше, відноситься до одиночного насиченого або частково ненасиченого 4-8-членного кільця, що має щонайменше один атом в кільці, що відрізняється від атома вуглецю, при цьому даний атом вибраний з групи, що складається з атомів кисню, азоту та сірки; термін також включає в себе системи з декількох конденсованих кілець, які мають щонайменше одне таке насичене або частково ненасичені кільце, при цьому дані системи з декількох конденсованих кілець мають від 7 до 12 атомів і додатково описані нижче. Таким чином, цей термін включає в себе одиночні насичені або частково ненасичені кільця (наприклад, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-членні кільця), що містять у кільці від приблизно 1 до 7 атомів вуглецю і від приблизно 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з атомів кисню, азоту та сірки. Кільце може бути C-розгалуженим (тобто зміщеним групою C₁-C₄алкіл). Кільце може бути заміщено однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) оксогрупою, і також можуть бути присутніми атоми сірки і азоту в своїх окислених формах. Типові гетероцикли включають, але не обмежуються цим, азетидиніл, тетрагідрофураніл і піперидиніл. Кільця в такій системі з декількох конденсованих кілець можуть бути з'єднані одне з одним за допомогою зв'язків, що призводять до отримання конденсованих, спіро- і місточкових структур, якщо це допускається вимогами по валентності. Слід розуміти, що окремі кільця в системі з декількох конденсованих кілець можуть бути з'єднані в будь-якому порядку відносно одне одного. Також слід розуміти, що місце приєднання в системі з декількох конденсованих кілець (як її визначено у згаданому для гетероциклу) може знаходитися в будь-якому положенні такої системи з декількох конденсованих кілець. Також слід розуміти, що місцем приєднання для гетероциклу або гетероциклічної системи з декількох конденсованих кілець може бути будь-який відповідний атом гетероциклічної групи, включаючи атом вуглецю і атом азоту. Типові гетероцикли включають, але не обмежуються цим, азиридиніл, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, гомопіперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, тетрагідрофураніл, дигідрооксазоліл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, 1,2,3,4-тетрагідрохіноліл, бензоксазиніл, дигідрооксазоліл, хроманіл, 1,2-дигідропіридиніл, 2,3-дигідробензофураніл, 1,3-бензодіоксоліл, 1,4-бензодіоксаніл, спіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолініл]-3'-он, ізоіндолініл-1-он, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептаніл, імідазолідин-2-он, N-метилпіперидин, імідазолідин, піразолідин, бутиролактам, валеролактам, імідазолідинон, гідантоїн, діоксолан, фталімід, 1,4-діоксан, тіоморфолін, тіоморфолін-S-оксид, тіоморфолін-S, S-оксид, піран, 3-піролін, тіопіран, пірон, тетрагідротіофен, хінуклідин, тропан, 2-азаспіро[3.3]гептан, (1R, 5S)-3-азабіцикло[3.2.1]октан, (1s, 4s)-2-азабіцикло[2.2.2]октан, (1R, 4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.2]октан і піролідин-2-он.

В деяких втіленнях гетероцикліл являє собою C₄-C₁₀гетероцикліл, що має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки. У деяких втіленнях

гетероциклільна група не є ні біциклічною, ні спіроциклічною. У деяких втіленнях гетероцикліл являє собою C_5 - C_6 гетероцикліл, що має від 1 до 3 гетероатомів, при цьому щонайменше 2 атома являють собою атом азоту, якщо присутні 3 гетероатома.

Арил, якщо конкретно не вказано інше, відноситься до одиночного, що складається тільки з атомів вуглецю ароматичного кільця або що складається тільки з атомів вуглецю системи з декількох конденсованих кілець, при цьому щонайменше одне з кілець є ароматичним, і при цьому арильна група має 6-20 атомів вуглецю, 6-14 атомів вуглецю, 6-12 атомів вуглецю або 6-10 атомів вуглецю. Арил включає фенільний радикал. Арил також включає системи з декількох конденсованих кілець (наприклад, кільцеві системи, що містять 2, 3 або 4 кільця), що мають приблизно 9-20 атомів вуглецю, в яких щонайменше одне кільце є ароматичним, і при цьому інші кільця можуть бути ароматичними або неароматичними (тобто карбоциклами). Такі системи з декількох конденсованих кілець можливо заміщені однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) оксогрупами в будь-якій карбоциклічній частині такої системи з декількох конденсованих кілець. Кільця в системі з декількох конденсованих кілець можуть бути з'єднані одне з одним за допомогою зв'язків, що призводять до отримання конденсованих, спіро- і містчкових структур, якщо це допускається вимогами по валентності. Слід розуміти, що місце приєднання в системі з декількох конденсованих кілець, як воно визначено вище, може перебувати в будь-якому положенні такої кільцевої системи, включаючи ароматичну або карбоциклічну частину кільця. Типові арильні групи включають феніл, інденіл, нафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, антраценіл і тому подібне.

Гетероарил, якщо конкретно не вказано інше, відноситься до 5-6-членного ароматичного кільця, що має щонайменше один атом в кільці, що відрізняється від атома вуглецю, при цьому даний атом вибраний з групи, що складається з атомів кисню, азоту та сірки; термін "гетероарил" також включає в себе системи з декількох конденсованих кілець, що мають 8-16 атомів, які містять щонайменше одне таке ароматичне кільце, при цьому системи з декількох конденсованих кілець додатково описані нижче. Таким чином, термін "гетероарил" включає в себе одиночні ароматичні кільця з приблизно 1-6 атомів вуглецю і приблизно 1-4 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з атомів кисню, азоту та сірки. Атоми сірки і азоту також можуть перебувати в окисненій формі за умови, що дане кільце є ароматичним. Типові гетероарильні кільцеві системи включають, але не обмежуються цим, піридил, піримідиніл, оксазоліл або фурил. Термін "гетероарил" також включає в себе системи з декількох конденсованих кілець (наприклад, кільцеві системи, що містять 2 або 3 кільця), при цьому гетероарильна група, яка визначена вище, сконденсована з одним або більше кілець, вибраних з гетероарилів (з утворенням, наприклад, нафтиридинілу, такого як 1,8-нафтиридиніл), гетероциклів (з утворенням, наприклад, 1,2,3,4-тетрагідронафтиридинілу, такого як 1,2,3,4-тетрагідро-1,8-нафтиридиніл), карбоциклів (з утворенням, наприклад, 5,6,7,8-тетрагідрохінолілу) і арилів (з утворенням, наприклад, індазолілу) з утворенням системи з декількох конденсованих кілець. Так, гетероарил (одиночне ароматичне кільце або система з декількох конденсованих кілець) має 1-15 атомів вуглецю і приблизно 1-6 гетероатомів в межах гетероарильного кільця. Такі системи з декількох конденсованих кілець можливо можуть бути заміщені однією або більше (наприклад, 1, 2, 3 або 4) оксогрупами на карбоциклічній або гетероциклічній частинах конденсованого кільця. Кільця в такій системі з декількох конденсованих кілець можуть бути з'єднані одне з одним за допомогою зв'язків, що призводять до отримання конденсованих, спіро- і містчкових структур, якщо це допускається вимогами по валентності. Слід розуміти, що окремі кільця в системі з декількох конденсованих кілець можуть бути з'єднані в будь-якому порядку відносно одне одного. Також слід розуміти, що місце приєднання в системі з декількох конденсованих кілець (як її визначено у згаданому для гетероарилу) може знаходитися в будь-якому положенні такої системи з декількох конденсованих кілець, включаючи гетероарильну, гетероциклічну, арильну або карбоциклічну частину системи з декількох конденсованих кілець. Також слід розуміти, що місцем приєднання для гетероарилу або гетероарильної системи з декількох конденсованих кілець може бути будь-який відповідний атом гетероарилу або гетероарильної системи з декількох конденсованих кілець, включаючи атом вуглецю і гетероатом (наприклад, атом азоту). Типові гетероарили включають, але не обмежуються цим, піридил, піроліл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразоліл, тієніл, індоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, фурил, оксадіазоліл, тіадіазоліл, хіноліл, ізохіноліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, індазоліл, хіноксаліл, хіназоліл, 5,6,7,8-тетрагідроізохінолініл, бензофураніл, бензімідазоліл, тіанафтеніл, піроло[2,3-b]піридиніл, хіназолініл-4(3H)-он, триазоліл, 4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол і 3b, 4,4a, 5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол.

Використаний в даному описі термін "хіральний" відноситься до молекул, які мають

властивість не співпадати при накладенні на дзеркально відображеного партнера, тоді як термін "ахіральний" відноситься до молекул, які співпадають при накладанні на свого дзеркально відображеного партнера.

Використаний в даному описі термін "стереоізомери" відноситься до сполук, які мають ідентичний хімічний склад, але різняться розташуванням атомів або груп у просторі.

Як використано в даному описі, хвиляста лінія "", яка перетинає зв'язок в хімічній структурі, вказує місце приєднання зв'язку, до якого зазначений хвилястою лінією зв'язок приєднується в цій хімічній структурі до іншої частини молекули.

Використаний в даному описі термін "С-зв'язаний" означає, що група, яку описує цей термін, приєднана до залишеної частини молекули через атом вуглецю в кільці.

Використаний в даному описі термін "N-зв'язаний" означає, що група, яку описує цей термін, приєднана до залишеної частини молекули через атом азоту в кільці.

Термін "діастереомер" відноситься до стереоізомерів з двома або більше центрами хіральності, і такі молекули не є дзеркальними відображення одне одного. Діастереомери мають різні фізичні властивості, наприклад, точки плавлення, точки кипіння, спектральні властивості та реакційні здатності. Суміші діастереомерів можна розділити за допомогою аналітичних методик з високою роздільною здатністю, таких як електрофорез і хроматографія.

Термін "енантіомери" відноситься до двох стереоізомерів сполуки, які не співпадають з дзеркальними відображеннями один одного.

В даному описі в основному використані стереохімічні визначення і правила, представлені в S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984), McGraw-Hill Book Company, New York; і Eliel E. and Wilen S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1994. Сполуки за винаходом можуть містити асиметричні або хіральні центри і з огляду на це існувати в різних стереоізомерних формах. Мається на увазі, що всі стереоізомерні форми сполук даного винаходу, включаючи, але не обмежуючись цим, діастереомери, енантіомери і атропоізомери, а також їх суміші, такі як рацемічні суміші, становлять частину винаходу. Багато органічних сполук існують в оптично активних формах, тобто вони мають здатність обертати площину плоскополяризованого світла. При описі оптично активної сполуки для позначення абсолютної конфігурації молекули відносно її хіального(их) центру(ів) використовують префікси D і L або R і S. Для позначення знака напрямку обертання плоскополяризованого світла сполукою застосовують префікси d і l або (+) і (-), при цьому (-) або l означає, що сполука є лівообертальною. Сполука з префіксом (+) або d є правообертальною. Для даної хімічної структури ці стереоізомери є ідентичними, за винятком того, що вони є дзеркальними відображеннями одне одного. Конкретний стереоізомер також може бути визначений як енантіомер, і суміш таких ізомерів часто називають енантіомерною сумішшю. Суміш із співвідношенням енантіомерів 50:50 називається рацемічною сумішшю або рацематом, що може утворюватися, якщо не дотримувалося ніякої стереоселекції або стереоспецифічності в хімічній(ому) реакції або процесі. Терміни "рацемічна суміш" і "рацемат" відносяться до еквімолярної суміші двох енантіомерних різновидів, що не має оптичної активності.

Якщо зв'язок у формулі сполуки зображено в даному описі без відповідності стереохімічним правилам (наприклад, простою лінією в площині креслення), то атом, до якого приєднаний цей зв'язок, включає всі стереохімічні можливі варіанти. Якщо зв'язок у формулі сполуки зображено в даному описі відповідно до визначених стереохімічних правил (наприклад, жирною лінією, жирним клином, штрихованою лінією, заштрихованим клином), слід розуміти, що сполука містить в більшій кількості атом в зображеній абсолютній стереохімічній конфігурації, якщо не вказано інше. В одному з втілень сполука може являти собою щонайменше на 51 % стереоізомер в зображеній абсолютній конфігурації. В іншому втіленні сполука може являти собою щонайменше на 80 % в зображеній абсолютній конфігурації. В іншому втіленні сполука може являти собою щонайменше на 90 % в зображеній абсолютній конфігурації. В іншому втіленні сполука може являти собою щонайменше на 95 % в зображеній абсолютній конфігурації. В іншому втіленні сполука може являти собою щонайменше на 97 % в зображеній абсолютній конфігурації. В іншому втіленні сполука може являти собою щонайменше на 98 % в зображеній абсолютній конфігурації. В іншому втіленні сполука може являти собою щонайменше на 99 % в зображеній абсолютній конфігурації.

Використаний в даному описі термін "таутомер" або "таутомерна форма" відноситься до структурних ізомерів, що володіють різною енергією, взаємоперетворення яких протікає через низький енергетичний бар'єр. Наприклад, протонні таутомери (також відомі як прототропні таутомери) характеризуються взаємоперетворенням в результаті міграції протона, як наприклад при кето-енольній та імін-енаміній ізомерії. Валентні таутомери включають

взаємоперетворення за допомогою реорганізації деяких з зв'язуючих електронів.

Використаний в даному описі термін "сольват" відноситься до асоціатів або комплексу однієї або більше молекул розчинника і молекули сполуки даного винаходу. Приклади розчинників, які утворюють сольвати, включають, але не обмежуються цим, воду, ізопропанол, етанол, метанол, диметилсульфоксид (DMSO), етилацетат, оцтову кислоту і етаноламін. Термін "гідрат" відноситься до комплексу, де молекулою розчинника є молекула води. У деяких втіленнях як гідрат сполуки за даним винаходом запропонований гідрат кетонів.

Використаний в даному описі термін "захисна група" відноситься до замісника, що зазвичай застосовується для блокування або захисту конкретної функціональної групи сполуки. Наприклад, "аміно-захисна група" являє собою замісник, приєднаний до аміногрупи, який блокує або захищає функціональну аміногрупу в сполучі. Відповідні аміно-захисні групи включають ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбоніл (BOC), бензилоксикарбоніл (CBz) і 9-флуоренілметиленоксикарбоніл (Fmoc). Аналогічним чином, термін "гідрокси-захисна група" відноситься до замісника групи гідрокси, який блокує або захищає функціональну гідроксигрупу. Захисні групи включають ацетил і сіліл. Термін "карбокси-захисна група" відноситься до замісника групи карбокси, який блокує або захищає функціональну карбоксигрупу. Зазвичай використовувані карбокси-захисні групи включають фенілсульфонілетил, ціаноетил, 2-(триметилсиліл)етил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил, 2-(п-толуолсульфоніл)-етил, 2-(п-нітрофенілсульфеніл)етил, 2-(дифенілфосфіно)-етил, нітроетил і тому подібне. Загальний опис захисних груп та їх застосування див. в P.G.M. Wuts and T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th edition, Wiley-Interscience, New York, 2006.

Використаний в даному описі термін "ссавець" включає в себе, але не обмежується цим, людей, мишей, щурів, морських свинок, мавп, собак, кішок, коней, представників великої рогатої худоби, свиней та овець.

Мається на увазі, що використаний в даному описі термін "фармацевтично прийнятні солі" включає в себе солі активних сполук, отримані з використанням відносно нетоксичних кислот або основ, в залежності від конкретних замісників, наявних в сполуках, описаних в даній заявці. Якщо сполуки даного винаходу містять відносно кислотні функціональні групи, то основно-адитивні солі можна отримати шляхом приведення в контакт таких сполук в нейтральній формі з достатньою кількістю необхідної основи або в чистому вигляді, або в потрібному інертному розчиннику. Приклади солей, що походять з фармацевтично прийнятних неорганічних основ, включають солі алюмінію, амонію, кальцію, міді, тривалентного заліза, двовалентного заліза, літію, магнію, тривалентного марганцю, двовалентного марганцю, калію, натрію, цинку і тому подібне. Солі, що походять з фармацевтично прийнятних органічних основ, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, в тому числі заміщених амінів, циклічних амінів, природних амінів і тому подібних, таких як аргінін, бетаїн, кофеїн, холін, N, N'-дибензилетиллендіамін, дітиламін, 2-дітиламіно-етанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкозамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліаміни смоли, прокаїн, пурини, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, триметамін і тому подібне. Якщо сполуки за даним винаходом містять відносно основні функціональні групи, то кислотно-адитивні солі можна отримати шляхом приведення в контакт таких сполук в нейтральній формі з достатньою кількістю необхідної кислоти, або в чистому вигляді, або в потрібному інертному розчиннику. Приклади фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей включають солі, що походять з неорганічних кислот, таких як соляна, бромистоводнева, азотна, вугільна для утворення карбонату і гідрокарбонату, фосфорна для утворення фосфату, гідрофосфату і дигідрофосфату, сірчана для утворення сульфату і гідросульфату, йодистоводнева або фосфориста кислоти і тому подібне, а також солі, що походять з відносно нетоксичних органічних кислот, таких як оцтова, пропіонова, ізомасляна, малінова, бензойна, янтарна, суберинова, фумарова, мигдальна, фталева, бензолсульфонова, п-толілсульфонова, лимонна, винна, метансульфонова і тому подібне. Також включені солі амінокислот, такі як аргінат і тому подібне, і солі таких органічних кислот, як глюкуронова або галактуринової кислоти і тому подібні (див., наприклад, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Деякі конкретні сполуки за даним винаходом містять як основні, так і кислотні функціональні групи, що дозволяє перетворювати ці сполуки в основно-адитивні або кислотно-адитивні солі.

Сполуки в нейтральній формі можна регенерувати шляхом приведення в контакт солі, утвореної з основою або кислотою, і виділення вихідної сполуки традиційним способом. Вихідна форма сполуки відрізняється від різних сольових форм деякими фізичними властивостями, такими як розчинність в полярних розчинниках, але в іншому ці солі еквівалентні вихідній формі

сполуки з точки зору задач даного винаходу.

Крім сольових форм, відповідно до даного винаходу запропоновані сполуки в формі проліків. Використаний в даному описі термін "проліки" відноситься до таких сполук, які легко зазнають хімічні зміни в фізіологічних умовах з отриманням сполук за даним винаходом. Крім того, проліки можуть бути перетворені в сполуки за даним винаходом за допомогою хімічних або біохімічних методів в умовах *ex vivo*. Наприклад, проліки можуть повільно перетворюватися в сполуки за даним винаходом при переміщенні їх в резервуар трансдермального пластиру разом з відповідним ферментом або хімічним реагентом.

Проліки за винаходом включають сполуки, в яких амінокислотний залишок або поліпептидний ланцюг з двох або більше (наприклад, двох, трьох або чотирьох) амінокислотних залишків ковалентно приєднані за допомогою амідного або складноефірного зв'язку до вільної аміно-, гідрокси- або карбоксильної групи в сполуці за даним винаходом. Амінокислотні залишки включають, але не обмежуються цим, залишки 20 природних амінокислот, що зазвичай позначаються трибуквеними символами, і також включають залишки фосфосерину, фосфотreonіну, фосфотирозину, 4-гідроксипроліну, гідроксилізіну, десмозину, гамма-карбоксиглутамату, гіпурової кислоти, октагідроіндол-2-карбонової кислоти, статину, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбонової кислоти, пеніциламіну, орнітину, 3-метилгістидину, норваліну, бета-аланіну, гамма-аміномасляної кислоти, цитруліну, гомоцистеїну, гомосерину, метилаланіну, пара-бензоїлфенілаланіну, фенілгліцину, пропаргілгліцину, саркозину, метіонінсульфону і трет-бутилгліцину.

Крім цього включені додаткові типи проліків. Наприклад, сполуки за винаходом можуть бути модифіковані з вільної карбоксильної групи з отриманням амідів або складного алкілового ефіру. Як інший приклад, сполуки за даним винаходом, що містять вільні гідроксигрупи, можуть бути модифіковані з отриманням проліків в результаті перетворення гідроксигрупи в таку групу, як, але не обмежуючись цим, група складного фосфатного ефіру, гемісукцинат, диметиламіноацетат або фосфорилосиметилокси-карбонільна група, що наведено в Fleisher D. et al., (1996) *Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs*, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 19: 115. Також включені карбаматні проліки, одержані модифікацією гідрокси- і аміногруп, як і карбонатні проліки, складні сульфонатні ефіри і складні сульфатні ефіри, отримані модифікацією гідроксигруп. Також включені похідні по гідроксигрупам у вигляді (ацилокси)метилових і (ацилокси)етилінових простих ефірів, де ацильна група може являти собою групу складного алкілового ефіру, можливо заміщену групами, включаючи, але не обмежуючись цим, функціональні групи простих ефірів, амінів і карбонових кислот, або де ацильна група являє собою групу складного ефіру амінокислоти, як описано вище. Проліки цього типу описані в J. Med. Chem. (1996), 39: 10. Більш конкретні приклади включають заміну атома водню спиртової групи на таку групу, як (C₁₋₆)алканойлоксиметил, 1-((C₁₋₆)алканойлокси)етил, 1-метил-1-((C₁₋₆)алканойлокси)етил, (C₁₋₆)алкоксикарбонілоксиметил, N-(C₁₋₆)алкоксикарбоніламінометил, сукциноіл, (C₁₋₆)алканойл, альфа-аміно(C₁₋₄)алканойл, арилацетил і альфа-аміноацетил або альфа-аміноацетил-альфа-аміноацетил, де кожна альфа-аміноацетильна група незалежно вибрана з груп природних L-амінокислот, груп -P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁₋₆)алкіл)₂ або глікозилу (радикала, що утворюється в результаті видалення гідроксильної групи в напіваацетальній формі вуглеводу).

Для додаткових прикладів похідних, що являють собою проліки, див., наприклад, а) *Design of Prodrugs* під редакцією H. Bundgaard (Elsevier, 1985) і *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396 під редакцією K. Widder та ін. (Academic Press, 1985); б) *A Textbook of Drug Design and Development* під редакцією Krogsgaard-Larsen і H. Bundgaard, частина 5 "Design and Application of Prodrugs", під редакцією H. Bundgaard, p. 113-191 (1991); в) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8: 1-38 (1992); г) H. Bundgaard et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77: 285 (1988); і е) N. Kakeya et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32: 692 (1984), при цьому кожна з робіт конкретно включена в даний опис за допомогою посилання.

Крім того, відповідно до даного винаходу запропоновані метаболіти сполук за винаходом. Використаний в даному описі термін "метаболіт" відноситься до продукту, утвореного в процесі метаболізму конкретної сполуки або її солі в організмі. Такі продукти можуть одержуватися з введеної сполуки, наприклад, в результаті її окислення, відновлення, гідролізу, амідування, дезамідування, етерифікації, деетерифікації, ферментативного розщеплення і тому подібного.

Продукти метаболізму зазвичай ідентифікують за допомогою отримання міченого радіоактивним (наприклад, ¹⁴C або ³H) ізотопом сполуки даного винаходу, введення її парентеральним способом в детектованій дозі (наприклад, більше ніж приблизно 0,5 мг/кг) тварині, такої як щур, миша, морська свинка, мавпа, або людині, з забезпеченням достатнього для здійснення метаболізму часу (зазвичай приблизно від 30 секунд до 30 годин) і виділення

продуктів його перетворення з сечі, крові або інших біологічних зразків. Ці продукти легко виділити, оскільки вони є міченими (інші виділяють за допомогою застосування антитіл, здатних зв'язуватися з епітопами, що збереглися в метаболіті). Структури метаболітів визначають традиційним чином, наприклад, в аналізі із застосуванням мас-спектрометрії (MS), рідинної хроматографії в поєднанні з MS (LC/MS) або ядерного магнітного резонансу (ЯМР). Як правило, аналіз метаболітів виконують так само, як і традиційні дослідження метаболізму лікарських засобів, добре відомі фахівцям в даній області. Продукти метаболізму, за умови, що іншим чином вони не виявляються *in vivo*, корисні в діагностичних аналізах на предмет визначення терапевтичної дози сполук за винаходом.

Деякі сполуки за даним винаходом можуть існувати в несольватованих формах, так само як і в сольватованих формах, в тому числі гідратованих формах. Як правило, сольватовані форми еквівалентні несольватованим формам, і мається на увазі, що вони включені в обсяг даного винаходу. Деякі сполуки даного винаходу можуть існувати у множинних кристалічних або аморфних формах. Як правило, всі фізичні форми еквівалентні з точки зору застосувань, передбачених даним винаходом, і мається на увазі, що вони включені в обсяг даного винаходу.

Деякі сполуки за даним винаходом містять асиметричні атоми вуглецю (оптичні центри) або подвійні зв'язки; мається на увазі, що всі рацемати, діастереомери, геометричні ізомери, регіоізомери та індивідуальні ізомери (наприклад, окремі енантіомери) включені в об'єм даного винаходу.

Мається на увазі, що термін "композиція", використаний в даному описі, охоплює продукт, що містить конкретні інгредієнти в конкретних кількостях, а також будь-який продукт, який одержується в результаті об'єднання, безпосередньо або опосередковано, цих конкретних інгредієнтів в конкретних кількостях. Під "фармацевтично прийнятним" розуміють, що носій, розчинник або ексципієнт повинен бути сумісний з іншими інгредієнтами композиції і не чинити шкідливої дії на реципієнта, якому його вводять.

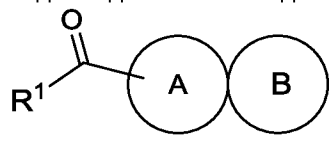
Терміни "лікувати" і "лікування" відносяться як до терапевтичного лікування та/або профілактичного лікування, так і до превентивних заходів, при яких у об'єкта повинно бути виключено або ослаблено (полегшено) небажану фізіологічну зміну або розлад, такий як, наприклад, розвиток або поширення раку. Для задач даного винаходу корисні або бажані клінічні результати включають, але не обмежуються цим, полегшення симптомів, зниження ступеня захворювання або розладу, стабілізований (тобто без погіршення) стан захворювання або розладу, затримку або уповільнення прогресування захворювання, зменшення інтенсивності симптомів або тимчасове полегшення хворобливого стану або розладу і ремісію (будь то часткова або повна), як детектованих, так і недетектованих. "Лікування" також може означати продовження виживання в порівнянні з очікуваним виживанням за відсутності отримання лікування. Особи, які потребують такого лікування включають суб'єктів, які вже мають це захворювання або розлад, а також тих, хто схильний до даного захворювання або розладу, або тих, у яких дане захворювання або розлад повинен бути виключений.

Фраза "терапевтично ефективна кількість" або "ефективна кількість" означає кількість сполуки за даним винаходом, яка (1) лікує або запобігає конкретне захворювання, стан або розлад, (2) послаблює, зменшує інтенсивність симптомів або усуває один або більше симптомів конкретного захворювання, стану або розладу, або (3) запобігає або затримує початок розвитку одного або більше симптомів конкретного захворювання, стану або розладу, викладеного в даному описі. У разі терапії раку ефективність можна виміряти, наприклад, оцінюючи час до прогресування захворювання (TTP) або визначаючи коефіцієнт відповіді (RR).

Термін "біодоступність" відноситься до системної доступності (тобто рівнями в крові/плазмі крові) заданої кількості лікарського засобу, введеного пацієнту. Біодоступність являє собою абсолютний термін, який вказує на вимірювання як часу (швидкості), так і загальної кількості (рівня) лікарського засобу, що досягає системного кровотоку, в залежності від введеної лікарської форми.

ІНГІБІТОРІ RIP1 КІНАЗИ

Згідно з даним винаходом запропоновані нові сполуки, що мають загальну формулу I:



або їх фармацевтично прийнятні солі, де

R¹ вибраний з групи, що складається з C₁-C₆алкілу, C₃-C₆циклоалкілу, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкілу, C₁-C₆галогеналкокси, груп C₁-C₆алкіл-N(R^N)₂, феніл, бензил, 4-8-членний гетероциклілі і 5-6-членний гетероарил; при цьому R¹ зв'язаний з сусіднім карбонілом через атом

вуглецю і при цьому R^1 можливо заміщений одним або двома замісниками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, C_1 - C_6 алкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_1 - C_6 галогеналкокси, груп C_1 - C_6 алкіл- $N(R^N)_2$, гідроксил, гідроксиметил, ціано, ціанометил, ціаноетил, $C(O)C_1$ - C_6 алкіл, феніл, бензил, CH_2 -(C_3 - C_6 циклоалкіл), 5-6-членний гетероарил і CH_2 -(5-6-членний гетероарил);

кожний R^N незалежно вибраний з групи, що складається з H, C_1 - C_6 алкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 алкокси і C_1 - C_6 галогеналкілу; або два R^N разом з сусіднім атомом N можуть утворювати 4-6-членне кільце;

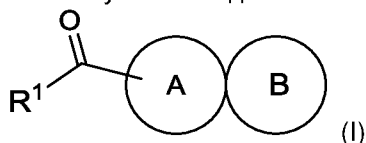
кільце A являє собою 5-членний гетероарил, який має тільки в якості гетероатомів або (1) два або три атома азоту, або (2) один атом азоту і один атом кисню, або (3) один атом азоту і один атом сірки; при цьому кільце A зв'язано з сусіднім карбонілом через атом вуглецю; і

кільце B являє собою 4-8-членний циклоалкіл або 4-8-членний гетероцикліл, який має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки; при цьому кільце B заміщено відповідно до (a), (b) або як (a), так і (b):

(a) 1-2 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, дейтерію, гідрокси, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_1 - C_6 тіоалкілу, груп C_1 - C_6 алкіл- $N(RN)_2$ і ціано; при цьому два C_1 - C_6 алкільних замісника разом можуть утворювати місточкове або спіроциклічне кільце; і при цьому, якщо атом азоту в кільці B заміщений, то замісник не є галогеном, ціано або C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси або C_1 - C_6 тіоалкілом, що має атом кисню або сірки, безпосередньо зв'язаний з атомом азоту;

(b) 1 замісником, вибраним з групи, що складається з C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_1 - C_6 тіоалкілу, груп C_1 - C_6 алкіл- $N(RN)_2$, феніл, бензил, CH_2 -(C_3 - C_6 циклоалкіл), CH_2CH_2 -(C_3 - C_6 циклоалкіл), CH_2 -(4-6-членний гетероцикліл), CH_2CH_2 -(4-6-членний гетероцикліл), 5-6-членний гетероарил і CH_2 -(5-6-членний гетероарил); при цьому у разі присутності фенільного кільця або 5-6-членного гетероарильного кільця воно може бути заміщено 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 галогеналкілу, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галогеналкокси і ціано.

В іншому втіленні даного винаходу запропоновані сполуки формули I:



або їх фармацевтично прийнятні солі, де

R^1 вибраний з групи, що складається з C_1 - C_6 алкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_1 - C_6 галогеналкокси, груп C_1 - C_6 алкіл- $N(R^N)_2$, феніл, бензил, 4-6-членний гетероцикліл і 5-6-членний гетероарил; при цьому R^1 зв'язаний з сусіднім карбонілом через атом вуглецю і при цьому R^1 можливо заміщений одним або двома замісниками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, метилу, етилу, гідроксилу, гідроксиметилу, метоксиметилу, ціано, трифторметилу, дифторметокси і трифторметокси;

кожний R^N незалежно вибраний з групи, що складається з H, C_1 - C_6 алкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 алкокси і C_1 - C_6 галогеналкілу; або два R^N разом з сусіднім атомом N можуть утворювати 4-6-членне кільце;

кільце A являє собою 5-членний гетероарил, який має тільки в якості гетероатомів або (1) два або три атома азоту, або (2) один атом азоту і один атом кисню, або (3) один атом азоту і один атом сірки; при цьому кільце A зв'язано з сусіднім карбонілом через атом вуглецю; і

кільце B являє собою 4-8-членний циклоалкіл або 4-8-членний гетероцикліл, який має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки; при цьому кільце B заміщено відповідно до (a), (b) або як (a), так і (b):

(a) 1-2 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_1 - C_6 тіоалкілу, груп C_1 - C_6 алкіл- $N(RN)_2$ і ціано; при цьому два C_1 - C_6 алкільних замісника разом можуть утворювати місточкове або спіроциклічне кільце; і при цьому, якщо атом азоту в кільці B заміщений, то замісник не є галогеном, ціано або C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси або C_1 - C_6 тіоалкілом, що має атом кисню або сірки, безпосередньо зв'язаний з атомом азоту;

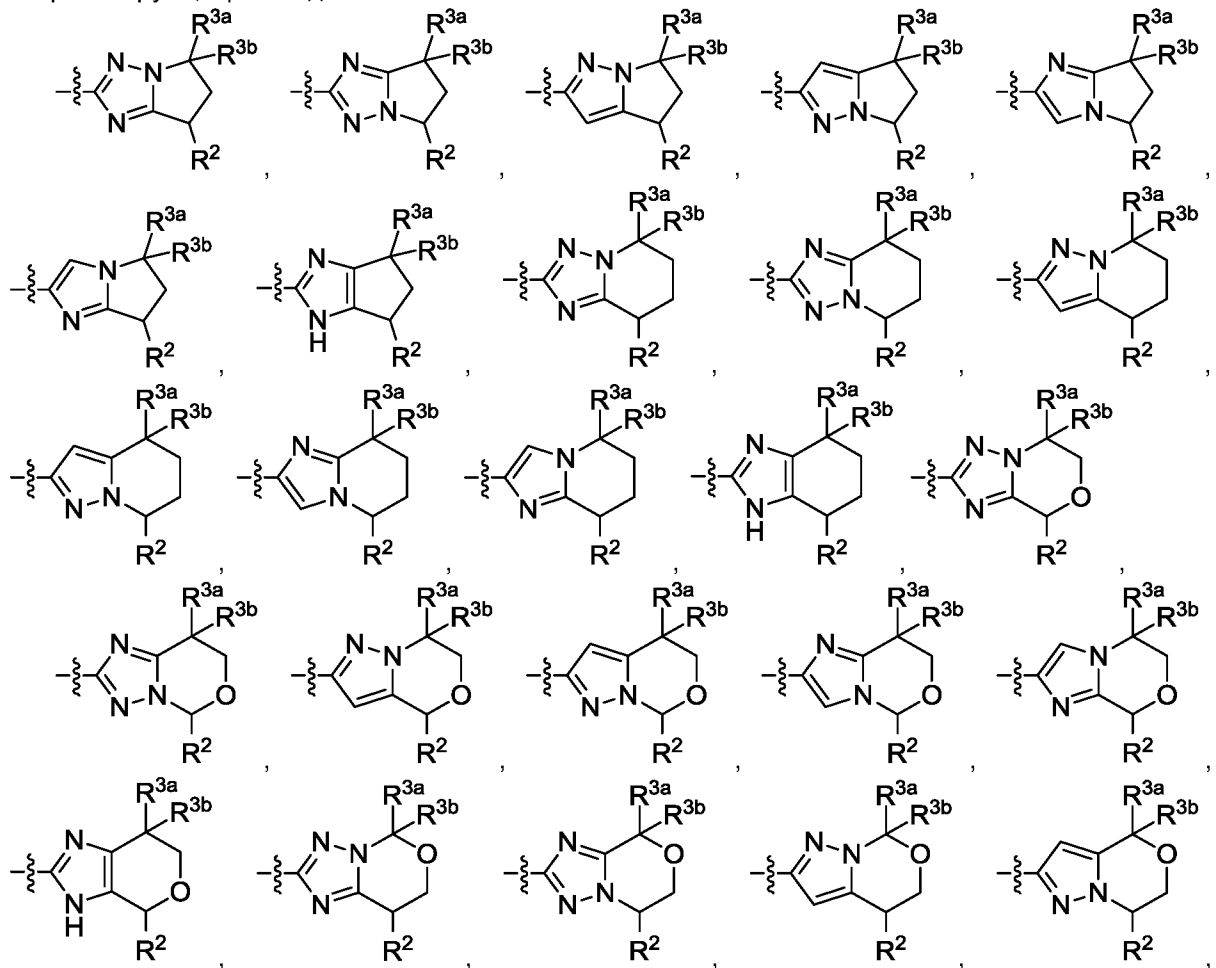
(b) 1 замісником, вибраним з групи, що складається з C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_1 - C_6 тіоалкілу, груп C_1 - C_6 алкіл- $N(RN)_2$, феніл, бензил, CH_2 -(C_3 - C_6 циклоалкіл), CH_2CH_2 -(C_3 - C_6 циклоалкіл), CH_2 -(4-6-членний гетероцикліл), CH_2CH_2 -(4-6-членний гетероцикліл), 5-6-членний гетероарил і CH_2 -(5-6-членний гетероарил); при цьому в разі присутності фенільного кільця воно може бути заміщено 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 галогеналкілу,

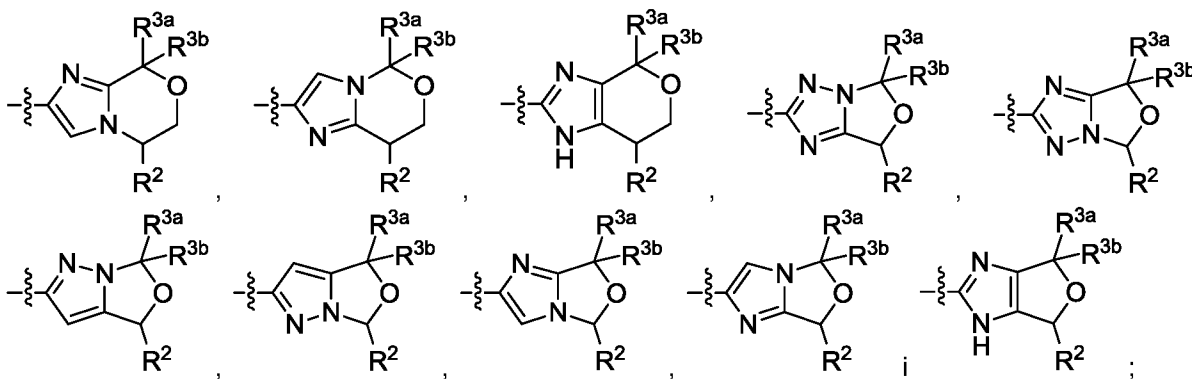
C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галогеналкокси, ціано і циклопропілу.

В деяких втіленнях R¹ вибраний з групи, що складається з C₁-C₆алкілу, C₃-C₆циклоалкілу, C₁-C₆галогеналкілу, фенілу, бензилу, оксетанілу, оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-ілу, тієнілу і піразолілу; при цьому R¹ можливо заміщений: (1) одним замісником, вибраним з групи, що складається з F, Cl, метилу, гідроксилу, гідроксиметилу, ціано і трифторметилу, або (2) двома замісниками F. У деяких з вищезазначених втілень R¹ являє собою C₁-C₆алкіл. В деяких втіленнях R¹ являє собою C₁-C₄алкіл. В деяких втіленнях R¹ являє собою C₃-C₅циклоалкіл. В деяких втіленнях R¹ являє собою C₃-C₄циклоалкіл. В деяких втіленнях R¹ являє собою метил. В деяких втіленнях R¹ являє собою етил. В деяких втіленнях R¹ являє собою CF₃CH₂. В деяких втіленнях R¹ являє собою 2-пропіл. В деяких втіленнях R¹ являє собою трет-бутил. В деяких втіленнях R¹ являє собою (2-гідрокси)-2-пропіл. В деяких втіленнях R¹ являє собою (2-ціано)-2-пропіл. В деяких втіленнях R¹ являє собою C₁-C₆галогеналкіл. В деяких втіленнях R¹ являє собою C₁-C₄галогеналкіл. В деяких втіленнях R¹ являє собою циклопропіл. В деяких втіленнях R¹ являє собою моно- або ди-фторциклопропіл. В деяких втіленнях R¹ являє собою 1-фторциклопропіл. В деяких втіленнях R¹ являє собою 2-фторциклопропіл. В деяких втіленнях R¹ являє собою 2,2-дифторциклопропіл. В деяких втіленнях R¹ являє собою 1-(трифторметил)циклопропіл. В деяких втіленнях R¹ являє собою 1-метилциклопропіл. В деяких втіленнях R¹ являє собою 1-(гідроксиметил)циклопропіл. В деяких втіленнях R¹ являє собою циклобутил. В деяких втіленнях R¹ являє собою цикlopентил. В деяких втіленнях R¹ являє собою феніл. В деяких втіленнях R¹ являє собою бензил. В деяких втіленнях R¹ являє собою оксетан-3-іл. В деяких втіленнях R¹ являє собою 3-метилоксетан-3-іл. В деяких втіленнях R¹ являє собою оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл. В деяких втіленнях R¹ являє собою 2-піридил. В деяких втіленнях R¹ являє собою 1-метилпіразол-4-іл. В деяких втіленнях R¹ являє собою 2-тієніл.

В деяких втіленнях кожний R^N незалежно вибраний з групи, що складається з H і C₁-C₆алкілу. В деяких втіленнях кожний R^N являє собою C₁-C₄алкіл. В деяких втіленнях кожний R^N являє собою метил.

В деяких втіленнях формули (I) R¹ є таким, як визначено вище, і кільце A і кільце B спільно вибрані з групи, що складається з:





де

R^2 вибраний з групи, що складається з H, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_1 - C_6 тіоалкілу, фенілу, бензилу, груп CH_2 -(C_3 - C_6 циклоалкіл), CH_2CH_2 -(C_3 - C_6 циклоалкіл), CH_2 -(4-6-членний гетероцикл), CH_2CH_2 -(4-6-членний гетероцикл), 5-6-членний гетероарил і CH_2 -(5-6-членний гетероарил); при цьому в разі присутності фенільного кільця воно може бути заміщено 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 галогеналкілу, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галогеналкокси і

ціано; і

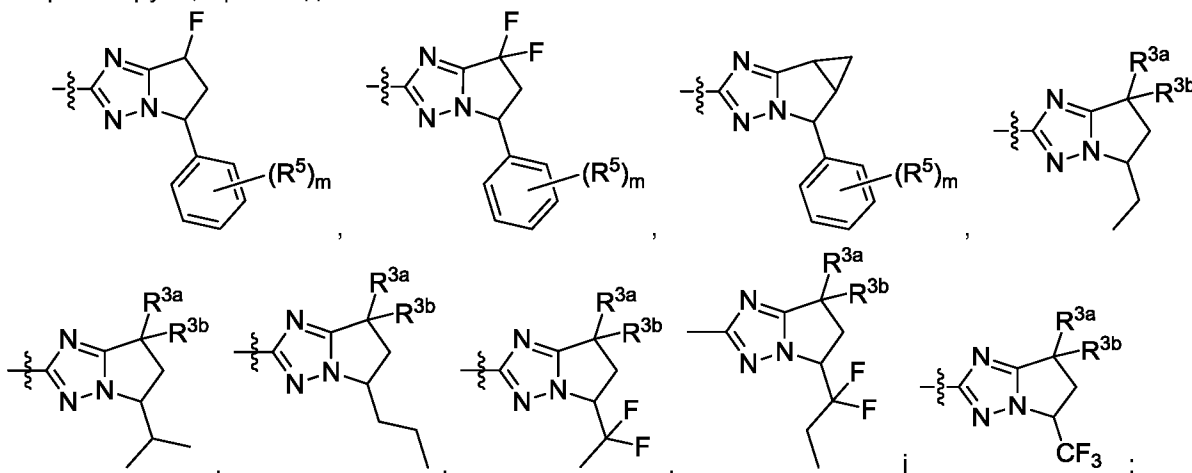
R^{3a} і R^{3b} вибрані наступним чином:

(1) один з R^{3a} і R^{3b} являє собою H, а другий вибраний з групи, що складається з D, F, Cl, OH, CN, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 галогеналкілу, циклопропілу, C_1 - C_4 алкокси і C_1 - C_4 галогеналкокси;

(2) кожний з R^{3a} і R^{3b} вибраний з групи, що складається з D, F, Cl, OH, CN і метилу, за умови, що R^{3a} і R^{3b} обидва не можуть являти собою OH або CN; або

(3) R^{3a} і R^{3b} спільно утворюють циклопропіл.

В деяких втіленнях формули (I) R^1 є таким, як визначено вище, і кільце A і кільце B спільно вибрані з групи, що складається з:



де

R^{3a} і R^{3b} вибрані наступним чином:

(1) один з R^{3a} і R^{3b} являє собою H, а другий вибраний з групи, що складається з D, F, Cl, OH, CN, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 галогеналкілу, циклопропілу, C_1 - C_4 алкокси і C_1 - C_4 галогеналкокси;

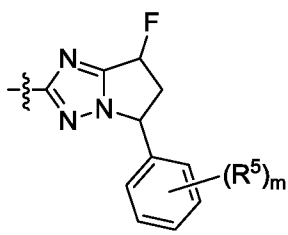
(2) кожний з R^{3a} і R^{3b} вибраний з групи, що складається з D, F, Cl, OH, CN і метилу, за умови, що R^{3a} і R^{3b} обидва не можуть являти собою OH або CN; або

(3) R^{3a} і R^{3b} спільно утворюють циклопропіл;

кожний R^5 вибраний з групи, що складається з H, F, Cl, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_1 - C_6 алкокси і C_1 - C_6 галогеналкокси; і

m дорівнює 1, 2 або 3.

В деяких втіленнях формули (I) R^1 є таким, як визначено вище, і кільце A і кільце B спільно являють собою:

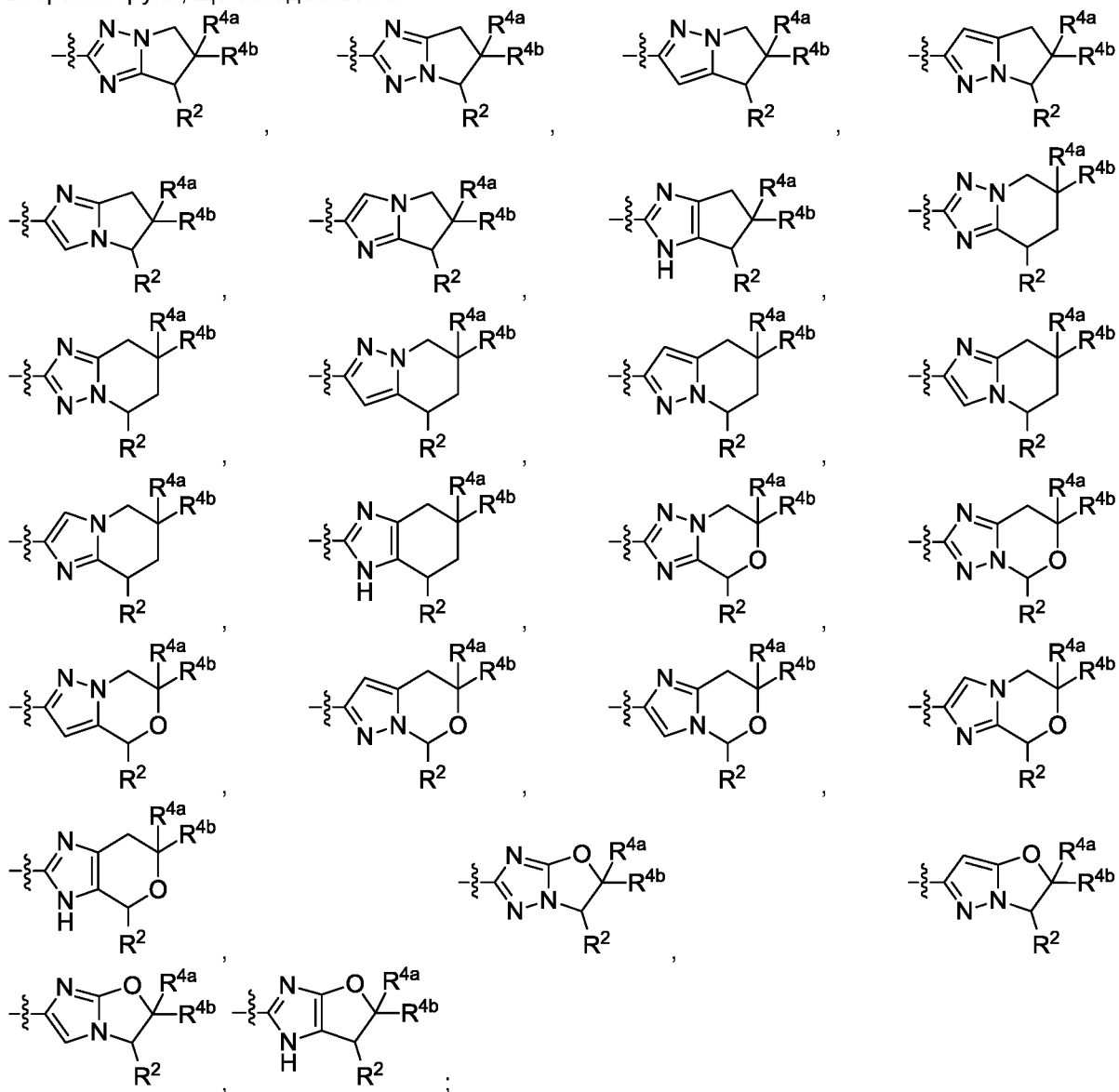


де

кожний R^5 вибраний з групи, що складається з H, F, Cl, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_1 - C_6 алкокси і C_1 - C_6 галогеналкокси; і

5 m дорівнює 1, 2 або 3.

В деяких втіленнях формули (I) R^1 є таким, як визначено вище, і кільце A і кільце B спільно вибрані з групи, що складається з:



де

R^2 вибраний з групи, що складається з H, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_1 - C_6 тіоалкілу, фенілу, бензилу, груп CH_2 -(C_3 - C_6 циклоалкіл), CH_2CH_2 -(C_3 - C_6 циклоалкіл), CH_2 -(4-6-членний гетероцикл), CH_2CH_2 -(4-6-членний гетероцикл), 5-6-членний гетероарил і CH_2 -(5-6-членний гетероарил); при цьому в разі присутності фенільного кільця воно може бути заміщено 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 галогеналкілу, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галогеналкокси і ціано;

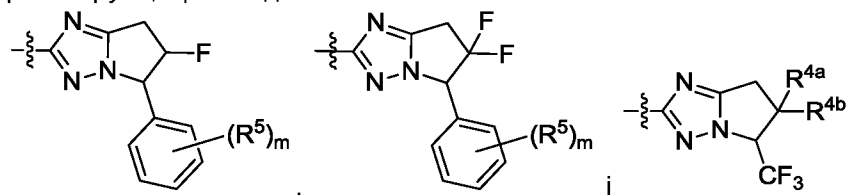
R^{4a} і R^{4b} вибрані наступним чином:

(1) один з R^{4a} і R^{4b} являє собою H, а другий вибраний з групи, що складається з D, F, Cl, OH, CN, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 галогеналкілу, циклопропілу, C_1 - C_4 алкокси і C_1 - C_4 галогеналкокси; або

(2) кожний з R^{4a} і R^{4b} вибраний з групи, що складається з D, F, Cl і метилу; і

5 кожний R^5 вибраний з групи, що складається з H, F, Cl, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_1 - C_6 алкокси і C_1 - C_6 галогеналкокси.

В деяких втіленнях формули (I) R^1 є таким, як визначено вище, і кільце A і кільце B спільно вибрані з групи, що складається з:



де

R^{4a} і R^{4b} вибрані наступним чином:

(1) один з R^{4a} і R^{4b} являє собою H, а другий вибраний з групи, що складається з D, F, Cl, OH, CN, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 галогеналкілу, циклопропілу, C_1 - C_4 алкокси і C_1 - C_4 галогеналкокси; або

(2) кожний з R^{4a} і R^{4b} вибраний з групи, що складається з D, F, Cl і метилу;

15 кожний R^5 вибраний з групи, що складається з H, F, Cl, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_4 галогеналкілу, C_1 - C_4 алкокси і C_1 - C_4 галогеналкокси; і

m дорівнює 1, 2 або 3.

У деяких з вищезазначених втілень R^2 являє собою феніл. В деяких втіленнях R^2 являє собою моно- або дифторфеніл. В деяких втіленнях R^2 являє собою моно- або дихлорфеніл. У деяких з вищезазначених втілень R^2 являє собою піридиніл. У деяких з вищезазначених втілень R^2 являє собою хлор-заміщений піридиніл. У деяких з вищезазначених втілень R^2 являє собою фтор-заміщений піридиніл. У деяких з вищезазначених втілень R^2 являє собою піразоліл. У деяких з вищезазначених втілень R^2 являє собою 1-метил-1H-піразол-4-іл. У деяких з вищезазначених втілень R^2 являє собою 4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл.

У деяких з вищезазначених втілень R^{3a} і R^{3b} кожний являє собою H. У деяких з вищезазначених втілень R^{3a} являє собою H, а R^{3b} являє собою F. У деяких з вищезазначених втілень R^{3a} являє собою H, а R^{3b} являє собою Cl. У деяких з вищезазначених втілень R^{3a} і R^{3b} кожний являє собою F. У деяких з вищезазначених втілень R^{3a} і R^{3b} кожний являє собою Cl. У деяких з вищезазначених втілень R^{3a} і R^{3b} кожний являє собою метил. У деяких з вищезазначених втілень R^{3a} являє собою метил, а R^{3b} являє собою F. У деяких з вищезазначених втілень R^{3a} являє собою метил, а R^{3b} являє собою Cl. У деяких з вищезазначених втілень R^{3a} являє собою метил, а R^{3b} являє собою OH. У деяких з вищезазначених втілень R^{3a} являє собою метил, а R^{3b} являє собою CN. У деяких з вищезазначених втілень R^{3a} і R^{3b} кожний являє собою D. У деяких з вищезазначених втілень R^{3a} являє собою H, а R^{3b} являє собою D. У деяких з вищезазначених втілень R^{3a} являє собою D, а R^{3b} являє собою F. У деяких з вищезазначених втілень R^{3a} являє собою D, а R^{3b} являє собою Cl. У деяких з вищезазначених втілень R^{3a} являє собою D, а R^{3b} являє собою метил.

У деяких з вищезазначених втілень R^{4a} і R^{4b} кожний являє собою H. У деяких з вищезазначених втілень один з R^{4a} являє собою H, а R^{4b} являє собою F. У деяких з вищезазначених втілень один з R^{4a} являє собою H, а R^{4b} являє собою метил. У деяких з вищезазначених втілень R^{4a} являє собою H, а R^{4b} являє собою Cl. У деяких з вищезазначених втілень R^{4a} і R^{4b} кожний являє собою F. У деяких з вищезазначених втілень R^{4a} і R^{4b} кожний являє собою D. У деяких з вищезазначених втілень R^{4a} являє собою H, а R^{4b} являє собою D. У деяких з вищезазначених втілень R^{4a} являє собою D, а R^{4b} являє собою F. У деяких з вищезазначених втілень R^{4a} являє собою D, а R^{4b} являє собою Cl.

У деяких з вищезазначених втілень R^5 вибраний з групи, що складається з H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , CF_3 , OCF_3 , CF_2H і OCF_2H .

У деяких з вищезазначених втілень m дорівнює 0. В деяких втіленнях m дорівнює 1. В деяких втіленнях m дорівнює 2.

В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, вибрану із сполук наведених нижче Таблиці 1, або її фармацевтично прийнятну сіль. В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку з Таблиці 1, що має K_i менше 100 нМ в біохімічному аналізі кінази RIP1 (RIP1K) або аналізі із застосуванням клітин, в тому числі такому, який описаний в даній заявці. В іншому втіленні сполука з Таблиці 1 має K_i менше 50 нМ біохімічному аналізі RIP1K або аналізі із застосуванням клітин, в тому числі такому, який описаний в даній заявці. У ще одному

втіленні сполука з Таблиці 1 має K_i менше 25 нМ біохімічному аналізі RIP1K або аналізі із застосуванням клітин, в тому числі такому, який описаний в даній заявці. У ще одному втіленні сполука з Таблиці 1 має K_i менше 10 нМ біохімічному аналізі RIP1K або аналізі із застосуванням клітин, в тому числі такому, який описаний в даній заявці.

В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, вибрану із сполук наведеної нижче Таблиці 2, або її фармацевтично прийнятну сіль. В іншому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку з Таблиці 2, що має K_i менше 100 нМ біохімічному аналізі RIP1K або аналізі із застосуванням клітин, в тому числі такому, який описаний в даній заявці. В іншому втіленні сполука з Таблиці 2 має K_i менше 50 нМ біохімічному аналізі RIP1K або аналізі із застосуванням клітин, в тому числі такому, який описаний в даній заявці. У ще одному втіленні сполука з Таблиці 2 має K_i менше 25 нМ біохімічному аналізі RIP1K або аналізі із застосуванням клітин, в тому числі такому, який описаний в даній заявці. У ще одному втіленні сполука з Таблиці 2 має K_i менше 10 нМ біохімічному аналізі RIP1K або аналізі із застосуванням клітин, в тому числі такому, який описаний в даній заявці.

В деяких втіленнях даного винаходу запропоновано індивідуальний стереоізомер сполуки з Таблиці 1 або Таблиці 2, охарактеризований з посиланням на розділення і його виділення з використанням хіральної хроматографії (наприклад, описаної в прикладах хіральної надкритичної рідинної хроматографії (SFC)).

В деяких втіленнях даного винаходу запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуку формули I, описану в будь-якому з вищезазначених втілень, або її фармацевтично прийнятну сіль і один або більше ніж один фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт. Конкретні втілення включають фармацевтичні композиції, які підходять для пероральної доставки.

Також згідно з даним винаходом запропоновані пероральні композиції на основі сполуки формули I, описаної в будь-якому із зазначених вище втілень, або її фармацевтично прийнятної солі та одного або більше ніж одного фармацевтичного прийнятного носія або ексципієнта, придатного для пероральної доставки.

В деяких втіленнях даного винаходу запропоновані застосування сполуки формули I, описаної в будь-якому із зазначених вище втілень, або її фармацевтично прийнятної солі для лікування нейродегенеративних захворювань і розладів. У деяких втіленнях підлягаючими лікуванню захворюваннями і розладами є синуклеопатії, такі як хвороба Паркінсона, деменція з тільцями Леві, множинна системна атрофія, синдроми "паркінсонізм-плюс". У деяких втіленнях підлягаючими лікуванню захворюваннями і розладами є таупатії, такі як хвороба Альцгеймера і лобно-скронева деменція. У деяких втіленнях підлягаючими лікуванню захворюваннями і розладами є демієлінізуючі захворювання, такі як розсіяний склероз.

В деяких втіленнях підлягаючими лікуванню захворюваннями і розладами є інші нейродегенеративні захворювання, такі як аміотрофічний бічний склероз, спінальна м'язова атрофія, первинний бічний склероз, хвороба Гентінгтона, ішемія та інсульт. Додаткові типові підлягаючі лікуванню нейродегенеративні захворювання, наведені в даному описі, включають, але не обмежуються цим, внутрішньочерепний крововилив, внутрішньомозковий крововилив, м'язову дистрофію, прогресуючу м'язову атрофію, псевдобульбарний параліч, прогресуючий бульбарний параліч, спінальну м'язову атрофію, вроджену м'язову атрофію, периферичні нейропатії, прогресуючий супрануклеарний параліч, кортикобазальну дегенерацію і демієлінізуючі захворювання.

В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є хвороба Альцгеймера. В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є хвороба Паркінсона. В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є хвороба Гентінгтона. В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є розсіяний склероз. В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є аміотрофічний бічний склероз (ALS). В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є спінальна м'язова атрофія (SMA).

В деяких втіленнях даного винаходу запропоновані застосування сполуки формули I, описаної в будь-якому із зазначених вище втілень, або її фармацевтично прийнятної солі для лікування запальних захворювань і розладів. У деяких втіленнях захворювання або розлад, що підлягають лікуванню, вибрано з групи, що складається з запальних захворювань кишечника (включаючи хворобу Крона і виразковий коліт), псоріазу, відшарування сітківки, пігментного ретиніту, макулярної дегенерації, панкреатиту, atopічного дерматиту, артриту (у тому числі ревматоїдного артриту, остеоартриту, спондилоартриту, подагри, ювенільного ідіопатичного артриту з системним початком (SoJIA), псоріатичного артриту), системний червоний вовчак (SLE), синдрому Шегрена, системної склеродермії, антифосфоліпідного синдрому (APS),

васкуліту, уражень/захворювань печінки (в результаті неалкогольного стеатогепатиту, алкогольного стеатогепатиту, аутоімунного гепатиту, аутоімунних захворювань печінки і жовчовивідних шляхів, первинного склерозуючого холангіту (PSC), інтоксикації ацетамінофеном, через гепатотоксичність), ураження/пошкодження нирок (в результаті нефриту, трансплантації нирки, хірургічного втручання, введення нефротоксичних лікарських засобів, наприклад, цисплатину, гострого ураження нирок (AKI), глютенного захворювання, аутоімунної ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, відторгнення трансплантата, ішемічного/реперфузійного ушкодження цілісних органів, сепсису, синдрому системної запальної реакції (SIRS), порушення мозкового кровообігу (CVA, інсульту), інфаркту міокарда (MI), атеросклерозу, хвороби Гентінгтона, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, аміотрофічного бічного склерозу (ALS), спінальної м'язової атрофії (SMA), алергічних захворювань (в тому числі астми та atopічного дерматиту), розсіяного склерозу, діабету I типу, гранулематозу Вегенера, легеневого саркоїдозу, хвороби Бехчета, асоційованої з інтерлейкін-1-перетворюючим ферментом (ICE, також відомим як каспаза-1) гарячкового синдрому, хронічної обструктивної хвороби легень (COPD), асоційованого з рецептором чинника некрозу пухлини періодичного синдрому (TRAPS), періодонтиту, синдрому дефіциту гена NEMO (синдрому дефіциту гена есенціального модулятора NF-каппа-B (також відомого як IKK-гамма або IKKG)), дефіциту HOIL-1 (дефіциту убіквітин-лігази 1, що розпізнає гем-окислений IRP2 (білок 2, який регулюючий обмін заліза) (також відомий як RBCK1)), синдрому дефіциту комплексу збірки лінійних ланцюгів убіквітину (LUBAC), гематологічних злоскісних новоутворень і злоскісних новоутворень цілісних органів, бактеріальних інфекцій та вірусних інфекцій (таких як туберкульоз і грип) і лізосомних хвороб накопичення (зокрема, хвороби Гоше і в тому числі GM2-гангліозидозу, альфа-маннозидозу, аспартилглюкозамінурії, хвороби накопичення ефірів холестерину, хронічної недостатності гексозамінідази A, цистинозу, хвороби Данона, хвороби Фабрі, хвороби Фарбера, фукозидозу, галактосіалідозу, GM1-Гангліозидозу, муколіпідозу, хвороби накопичення вільних сіалових кислот у дітей, ювенільної форми недостатності гексозамінідази A, хвороби Краббе, дефіциту лізосомної кислоти ліпази, метакроматичної лейкоцистозу, мукополісахаридозу, множинної сульфатазної недостатності, хвороби Німанна-Піка, нейронального цероїдного ліпофусцинозу, хвороби Помпе, пікнодизостозу, хвороби Сандхоффа, хвороби Шиндлера, хвороби накопичення сіалових кислот, хвороби Тея-Сакса і Вольмана).

В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є запальне захворювання кишечника. В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є хвороба Крона. В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є виразковий коліт. В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є глаукома. В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є псоріаз. В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є ревматоїдний артрит. В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є спондилоартрит. В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є ювенільний ідіопатичний артрит. В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є остеоартрит.

В деяких втіленнях даного винаходу запропоновані способи лікування або запобігання захворюванню або розладу терапевтично ефективною кількістю сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, при цьому захворювання або розлад асоційоване із запаленням і/або некроптозом. В деяких втіленнях зазначене захворювання або розлад вибрано з конкретних захворювань і розладів, згаданих в даному описі.

В деяких втіленнях даного винаходу запропоновані способи інгібування активності кінази RIP1 шляхом приведення в контакт клітини з сполукою формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ ТА ВВЕДЕННЯ

Відповідно до даного винаходу запропоновані фармацевтичні композиції або лікарські засоби, що містять сполуки даного винаходу (або стереоізомери, геометричні ізомери, таутомери, сольвати, метаболіти, ізотопи, їх фармацевтично прийнятні солі або проліки) і терапевтично інертний носій, розчинник або ексципієнт, а також способи застосування сполук за винаходом для приготування таких композицій і лікарських засобів. В одному з прикладів на основі сполук формули I можуть бути приготовлені композиції шляхом змішування при температурі навколишнього середовища при відповідному рН і бажаному ступені чистоти з фізіологічно прийнятними носіями, тобто носіями, які є нетоксичними для реципієнтів, в дозуваннях і концентраціях, що застосовуються в формі галенова препарату для введення. Значення рН композиції залежить головним чином від конкретного застосування і концентрації

сполуки, але переважно всюди змінюється в діапазоні від приблизно 3 до приблизно 8. В одному з прикладів готують композицію на основі сполуки формули I в ацетатному буфері, при pH 5. У іншому втіленні сполуки формули I є стерильними. Сполуки можна зберігати, наприклад, у вигляді твердої або аморфної композиції, у вигляді ліофілізованої композиції або у вигляді водного розчину.

Композиції готують, дозують і вводять способом, відповідним належної медичної практики. Фактори, що розглядаються в цьому контексті, включають конкретний розлад, що піддається лікуванню, конкретного ссавця, що піддається лікуванню, клінічний стан окремого пацієнта, причину розладу, місце доставки агента, спосіб введення, схему введення та інші фактори, відомі лікарям. У деяких втіленнях "ефективна кількість" сполуки, що підлягає введенню, буде обумовлена такого роду міркуваннями і становить мінімальну кількість, яка необхідна для інгібування активності кінази RIP1 з метою надання терапевтичного ефекту ссавцю, що піддається лікуванню. До того ж, така ефективна кількість може бути нижче кількості, що є токсичною по відношенню до нормальних клітин або організму ссавця в цілому.

В одному з прикладів фармацевтичної ефективна кількість сполуки даного винаходу, що вводиться внутрішньовенно або парентерально, буде знаходитися в діапазоні доз приблизно від 0,1 до 100 мг/кг, альтернативно приблизно від 0,1 до 20 мг/кг маси тіла пацієнта на добу або альтернативно приблизно від 0,3 до 15 мг/кг/добу.

В іншому втіленні пероральні стандартні лікарські форми, такі як таблетки і капсули, переважно містять від приблизно 1 до приблизно 1000 мг (наприклад, 1 мг; 5 мг; 10 мг; 15 мг; 20 мг; 25 мг; 30 мг; 40 мг; 50 мг; 100 мг; 200 мг; 250 мг; 400 мг; 500 мг; 600 мг; 700 мг; 800 мг; 900 мг; або 1000 мг) сполуки за даним винаходом. В деяких втіленнях добову дозу приймають у вигляді разової добової дози або в дозах, розділених для прийому від двох до шести разів на добу, або в формі з тривалим вивільненням. У разі дорослої людини масою 70 кг загальна добова доза зазвичай становитиме від приблизно 7 мг до приблизно 1400 мг. Цей режим введення може бути скоректований для отримання оптимальної терапевтичної відповіді. Сполуки можна вводити за схемою від 1 до 4 разів на добу, переважно один або два рази на добу.

В деяких втіленнях низьку дозу сполуки даного винаходу вводять для того, щоб забезпечити терапевтичну користь при одночасному зведенні до мінімуму або попередженні несприятливих ефектів.

Сполуки за винаходом можна вводити будь-яким відповідним способом, включаючи пероральне, місцеве (в тому числі трансбуккальне і сублінгвальне), ректальне, вагінальне, трансдермальне, парентеральне, підшкірне, внутрішньоочеревинне, внутрішньолегеневе, інтрадермальне, інтратекальне, епідуральне та інтраназальне введення, і, якщо необхідно для місцевого лікування, введення в область поразки. Парентеральні інфузії включають внутрішньом'язове, внутрішньовенне, інтраартеріальне, внутрішньоочеревне або підшкірне введення. У конкретних втіленнях сполуки формули I вводять перорально. В інших конкретних втіленнях сполуки формули I вводять внутрішньовенно.

Сполуки за даним винаходом можна вводити в будь-якій зручній для введення формі, наприклад, в таблетках, порошках, капсулах, розчинах, дисперсіях, суспензіях, сиропах, спреях, супозиторіях, гелях, емульсіях, пластирах і так далі. Такі композиції можуть містити компоненти, які традиційно використовуються в фармацевтичних препаратах, наприклад, розчинники, носії, модифікатори pH, підсолоджувачі, об'ємоутворюючі агенти та інші активні агенти.

Типову композицію готують шляхом змішування сполуки даного винаходу і носія або ексципієнта. Відповідні носії і наповнювачі добре відомі фахівцям в даній області техніки і описані докладно, наприклад, в Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000; і Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Композиції також можуть включати в себе одне або більше ніж одне з наступного: буфери, стабілізуючі агенти, поверхнево-активні речовини, зволожуючі агенти, змащувальні речовини, емульгатори, суспендуючі агенти, консерванти, антиоксиданти, агенти, які надають непрозорість, гліданти, технологічні добавки, барвники, підсолоджувачі, ароматизатори, коригенти, розчинники та інші відомі допоміжні речовини для забезпечення найкращої презентації лікарського засобу (тобто сполуки за даним винаходом або фармацевтичної композиції на її основі) або сприяння виробництву лікарського препарату (тобто лікарського засобу).

Відповідні носії, розчинники і наповнювачі добре відомі фахівцям в даній області техніки і включають такі речовини, як вуглеводи, воски, розчинні і/або набухаючі у воді полімери,

гідрофільні або гідрофобні речовини, желатин, масла, розчинники, воду і тому подібне. Вибір конкретного носія, розчинника або ексципієнта буде залежати від засобу і призначення, за яким сполука за даним винаходом буде застосовуватися. Як правило, розчинники вибирають з розчинників, визнаних фахівцями в даній області техніки нешкідливими (GRAS) для введення ссавцю. У загальному випадку, нешкідливими розчинниками є нетоксичні водні розчинники, такі як вода та інші нетоксичні розчинники, що розчиняються у воді або змішуються з водою. Відповідні водні розчинники включають воду, етанол, пропіленгліколь, поліетиленгліколь (наприклад, ПЕГ400, ПЕГ300) і т.д. та їх суміші. Композиції також можуть включати в себе одне або більше ніж одне з наступного: буфери, стабілізуючі агенти, поверхнево-активні речовини, зволожуючі агенти, змащувальні речовини, емульгатори, суспендуючі агенти, консерванти, антиоксиданти, агенти, які надають непрозорість, гліданти, технологічні добавки, барвники, підсолоджувачі, ароматизатори, коригенти та інші відомі допоміжні речовини для забезпечення найкращої презентації лікарського засобу (тобто сполуки даного винаходу або фармацевтичної композиції на її основі) або сприяння виробництву лікарського препарату (тобто лікарського засобу).

Прийнятні розріджувачі, носії, наповнювачі і стабілізатори нетоксичні для реципієнтів в застосовуваних дозах і концентраціях і включають буфери, як наприклад, на основі фосфату, цитрату та інших органічних кислот; антиоксиданти, в тому числі аскорбінову кислоту та метіонін; консерванти (такі як октадецилдиметилбензилхлорид амонію; гексаметонію хлорид; бензалконію хлорид, бензетонію хлорид; фенол, бутиловий або бензиловий спирт; алкілпарабени, такі як метил- або пропілпарабен; катехол; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол і м-крезол); низькомолекулярні (менше ніж приблизно 10 залишків) поліпептиди; білки, такі як сироватковий альбумін, желатин або імуноглобуліни; гідрофільні полімери, такі як полівінілпіролідон; амінокислоти, такі як гліцин, глутамін, аспарагін, гістидин, аргінін або лізин; моносахариди, дисахариди та інші вуглеводи, включаючи глюкозу, манозу або декстрини; хелатуючі агенти, такі як етилендіамінтетраоцтова кислота (EDTA); цукри, такі як сахароза, манніт, трегалоза або сорбіт; солеутворюючі протиіони, такі як натрій; комплекси з металами (наприклад, комплекси Zn-білок) та/або неіонні поверхнево-активні речовини, такі як TWEEN™, PLURONICS™ або поліетиленгліколь (ПЕГ). Крім того, активний фармацевтичний інгредієнт за винаходом (наприклад, сполука формули I або її втілення) може бути укладений в мікрокапсули, приготовані, наприклад, з використанням методів коацервації або шляхом міжфазної полімеризації, наприклад, в мікрокапсули з гідроксиметилцелюлози або желатину і мікрокапсули з полі- (метилметакрилату), відповідно, в колоїдні системи лікарської доставки (наприклад, ліпосоми, мікросфери альбуміну, мікроемульсії, наночастинки і нанокапсули) або в макроемульсії. Такі методи описані в Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21st Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA.

На основі сполуки даного винаходу (наприклад, сполуки формули I або її втілення) можна приготувати препарати з тривалим вивільненням. Відповідні приклади препаратів з тривалим вивільненням включають напівпроникні матриці з гідрофобних полімерів у твердій формі, що містять сполуку формули I або її втілення, причому ці матриці існують у формі штампованих виробів, наприклад, плівок або мікрокапсул. Приклади матриць з тривалим вивільненням включають складні поліефіри, гідрогелі (наприклад, полі(2-гідроксіетил-метакрилат) або полі(вініловий спирт)), полілактиди (патент США № 3773919), співполімери L-глутамінової кислоти і гамма-етил-L-глутамату (Sidman et al., Biopolymers, 22: 547, 1983), етилен-вінілацетат, що не розкладається (Langer et al., J. Biomed. Mater. Res., 15: 167, 1981), співполімери молочної кислоти і гліколевої кислоти, що розкладаються, такі як LUPRON DEPOT™ (ін'єктовані мікросфери, що складаються з співполімера молочної кислоти і гліколевої кислоти і ацетату лейпроліду), і полі-D-(-)-3-гідроксимасляну кислоту (EP 133988A). Композиції з тривалим вивільненням також включають укладені в ліпосоми сполуки, які можна приготувати способами, відомими per se (Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 3688, 1985; Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 4030, 1980; патенти США №№ 4485045 і 4544545; і EP 102324A). Як правило, ліпосоми є невеликими (приблизно 200-800 ангстрем) везикули одношарового типу, ліпідний склад яких характеризується наявністю більш ніж приблизно 30 моль% холестерину, при цьому дану обрану пропорцію коригують для досягнення оптимальної терапії.

В одному з прикладів на основі сполук формули I або їх втілення можуть бути приготовлені композиції шляхом змішування при температурі навколишнього середовища при відповідному рН і необхідному ступені чистоти з фізіологічно прийнятними носіями, тобто носіями, які є нетоксичними для реципієнтів, в дозуваннях і концентраціях, що застосовуються в формі галенова препарату для введення. Значення рН композиції залежить головним чином від

конкретного застосування і концентрації сполуки, але переважно всюди змінюється в діапазоні від приблизно 3 до приблизно 8. В одному з прикладів готують композицію на основі сполуки формули I (або її втілення) в ацетатному буфері, при pH 5. В іншому втіленні сполуки формули I або їх втілення є стерильними. Сполуки можна зберігати, наприклад, у вигляді твердої або аморфної композиції, у вигляді ліофілізованої композиції або у вигляді водного розчину.

Як приклад прийнятної для перорального введення лікарської форми за даним винаходом запропонована таблетка, що містить від приблизно 1 до приблизно 500 мг (наприклад, приблизно 1 мг, 5 мг, 10 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 80 мг, 100 мг, 150 мг, 250 мг, 300 мг і 500 мг) сполуки за даним винаходом в суміші з відповідними кількостями безводної лактози, натрієвої солі кроскармелози, полівінілпіролідону (PVP) K30 і стеарату магнію. Спочатку змішують разом подрібнені інгредієнти і потім перемішують з розчином PVP. Отриману композицію можна сушити, піддавати гранулюванню, змішувати з стеаратом магнію і піддавати пресуванню в форму таблетки, використовуючи традиційне обладнання.

Композиції на основі сполуки за даним винаходом (наприклад, сполуки формули I або її втілення) можуть бути в формі стерильного препарату для ін'єкцій, такого як стерильна водна або масляна суспензія для ін'єкцій. Ця суспензія може бути приготована згідно з відомими в даній області способами з використанням таких потрібних диспергуючих або зволожуючих агентів і суспендуєчих агентів, які згадані вище. Стерильний препарат для ін'єкцій також може являти собою стерильний(у) ін'єктований(у) розчин або суспензію в нетоксичному прийнятному для парентерального введення розчиннику або розчиннику, як наприклад, розчин у 1,3-бутандіол, або може бути приготований з ліофілізованого порошку. Серед прийнятних розріджувачів і розчинників, які можуть бути використані, знаходиться вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім цього, як розчинник або суспендуєче середовище традиційно можна використовувати стерильні нелеткі масла. Для цієї мети може бути використано будь-яке малов'язке нелетке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. На додаток до цього, для приготування ін'єктованих засобів таким же чином можуть бути використані жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Кількість активного інгредієнта, яку можна комбінувати з речовиною-носієм для приготування разової лікарської форми, буде варіювати в залежності від реципієнта, що піддається лікуванню, і конкретного способу введення. Наприклад, композиція з уповільненим вивільненням, призначена для перорального введення людям, може містити приблизно 1-1000 мг активної речовини в суміші з відповідним і відповідною кількістю речовини-носія, що може варіювати від приблизно 5 до приблизно 95 % від маси всієї композиції (маса:маса). Фармацевтична композиція може бути приготовлена таким чином, щоб безперешкодно забезпечити введення вимірюваної кількості. Наприклад, водний розчин, призначений для внутрішньовенної інфузії, може містити від приблизно 3 до 500 мкг активного інгредієнта на один мілілітр розчину з тим, щоб можна було здійснювати інфузію відповідного об'єму зі швидкістю приблизно 30 мл/г.

Композиції, які підходять для парентерального введення, включають водні і неводні стерильні розчини для ін'єкцій, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатичні засоби і розчинені речовини, які роблять композицію ізотонічної крові передбачуваного реципієнта; і водні та неводні стерильні суспензії, які можуть включати суспендуєчі агенти та загусники.

Композиції можуть бути упаковані в однодозові або багатодозові контейнери, наприклад, герметично закриті ампули і флакони, та їх можна зберігати у висушеному сублімаційним сушінням (ліофілізованим) стані, що вимагає тільки додавання стерильного рідкого носія, наприклад води, для ін'єкцій безпосередньо перед застосуванням. Екстемпоральні розчини і суспензії для ін'єкцій готують з стерильних порошоків, гранул і таблеток описаного раніше виду.

Таким чином, одне з втілень включає фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль. Наступне втілення включає фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль разом з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом.

Якщо мішень для зв'язування розташована в головному мозку, то передбачені деякі втілення винаходу для проходження сполуки формули I (або її втілення) через гематоенцефалічний бар'єр. У даних втіленнях сполуки, запропоновані в даному винаході, демонструють достатній ступінь проникнення в головний мозок як можливі терапевтичні засоби при неврологічних захворюваннях. У деяких втіленнях ступінь проникнення в головний мозок визначають, оцінюючи співвідношення вмісту вільної сполуки в головному мозку/плазмі крові (Bu/Pu) за результатами вимірювань у фармакокінетичних дослідженнях *in vivo* на гризунах або іншими відомими фахівцям в даній області техніки методами (див., наприклад, Liu, X. et al., J.

Pharmacol. Exp. Therap., 325: 349-56, 2008).

Деякі неврологічні захворювання пов'язані з підвищенням проникності гематоенцефалічного бар'єру, тому сполука формули I (або її втілення) може легко проникати в головний мозок. Для випадку, коли гематоенцефалічний бар'єр зберігається інтактним, існує кілька відомих в даній області техніки підходів для транспортування через нього молекул, включаючи, але не обмежуючись цим, фізичні методи, засновані на застосуванні ліпідів способи і способи, обумовлені рецепторами і каналами. Фізичні способи транспортування сполуки формули I (або її втілення) через гематоенцефалічний бар'єр включають, але не обмежуються цим, проникнення цілком в обхід гематоенцефалічного бар'єру або проникнення шляхом утворення отворів в гематоенцефалічний бар'єр.

Обхідні способи включають, але не обмежуються цим, пряму ін'єкцію в головний мозок (див., наприклад, Papanastassiou et al., Gene Therapy, 9: 398-406, 2002), доставку за допомогою інфузії в інтерстиціальний простір/конвекційну доставку (див., наприклад, Bobo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91: 2076-2080, 1994) та імплантацію пристрою доставки в головний мозок (див., наприклад, Gill et al., Nature Med., 9: 589-595, 2003; i Gliadel Wafers™, Guildford).

Способи створення отворів в даному бар'єрі включають, але не обмежуються цим, застосування ультразвукової обробки (див., наприклад, публікацію заявки на патент США № 2002/0038086), осмотичного тиску (наприклад, шляхом введення гіпертонічного розчину маніту (Neuwelt, E. A., Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation, Volumes 1 and 2, N.Y., 1989)) і пермеабілізації під дією, наприклад, брадикініну або пермеабілізатора A-7 (див., наприклад, патенти США №№ 5112596, 5268164, 5506206 і 5686416).

Засновані на застосуванні ліпідів способи транспортування сполуки формули I (або її втілення) через гематоенцефалічний бар'єр включають, але не обмежуються цим, інкапсулювання сполуки формули I або II (або її втілення) в ліпосоми, з'єднані зі зв'язуючими фрагментами антитіла, які зв'язуються з рецепторами на ендотелії судин гематоенцефалічного бар'єру (див., наприклад, публікацію заявки на патент США № 20020025313), і нанесення сполуки формули I (або її втілення) на частинки ліпопротеїну низької щільності (див., наприклад, публікацію заявки на патент США № 2004/0204354) або на ароліпопротеїн E (див., наприклад, публікацію заявки на патент США № 2004/0131692).

Обумовлені рецепторами і каналами способи транспортування сполуки формули I (або її втілення) через гематоенцефалічний бар'єр включають, але не обмежуються цим, застосування блокаторів рецепторів глюкокортикоїдів для підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру (див., наприклад, публікацію заявок на патент США №№ 2002/0065259, 2003/0162695 і 2005/0124533); активацію калієвих каналів (див., наприклад, публікацію заявки на патент США № 2005/0089473), інгібування АТФ-зв'язуючих касетних (ABC) транспортерів лікарських засобів (див., наприклад, публікацію заявки на патент США № 2003/0073713); нанесення сполуки формули I або II (або її втілення) з трансферином і модулювання активності одного або більше рецепторів трансферину (див., наприклад, публікацію заявки на патент США № 2003/0129186) і катіонізацію антитіл (див., наприклад, патент США № 5004697).

Що стосується інтрацеребрального застосування, то в деяких втіленнях сполуки можна вводити безперервно шляхом інфузії у вмісні рідини порожнини центральної нервової системи (ЦНС), хоча може бути прийнятною і болюсна ін'єкція. Інгібітори можна вводити в шлуночки головного мозку або іншим чином вводити в рідину порожнин ЦНС або цереброспінальну рідину. Введення може бути здійснено шляхом застосування імплантованого катетера і такого засобу для безперервного введення, як насос, або введення може бути здійснене за допомогою імплантації, наприклад, інтрацеребральної імплантації в наповнювачі з тривалим вивільненням. Більш конкретно, інгібітори можна вводити ін'єкцією через імплантовані на тривалий термін канюлі або постійно інфузувати за допомогою осмотичних мінінасосов. У продажу є насоси для підшкірного введення, за допомогою яких білки доставляють через невеликі підводячі трубки в шлуночки головного мозку. У нових сучасних насосах можна здійснювати повторне заповнення через шкіру і встановлювати швидкість доставки з їх допомогою без хірургічного втручання. Прикладами відповідних протоколів введення і систем доставки з залученням накачуючих пристроїв, що застосовується для підшкірного введення, або безперервної інтрацеребровентрикулярної інфузії через повністю імплантовану систему доставки лікарських засобів є такі, які використовуються для введення дофаміну, агоністів дофамінових рецепторів і холінергічних агоністів пацієнтам з хворобою Альцгеймера і тваринам, що є моделями хвороби Паркінсона, як описано в Harbaugh, J. Neural. Transm. Suppl., 24: 271, 1987; i DeYebenes et al., Mov. Disord., 2: 143, 1987.

ПОКАЗАННЯ ТА СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ

Сполуки за винаходом інгібують активність кінази RIP1. Відповідно, сполуки даного винаходу

корисні для лікування захворювань і розладів, опосередковуваних цим шляхом і асоційованих із запаленням та/або некроптотичною загибеллю клітин.

В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є нейродегенеративне захворювання або розлад. В деяких втіленнях захворюваннями або розладами, що підлягають лікуванню, є синуклеопатії, такі як хвороба Паркінсона, деменція з тільцями Леві, множинна системна атрофія, синдроми "паркінсонізм-плюс". В деяких втіленнях захворюваннями або розладами, що підлягають лікуванню, є таупатії, такі як хвороба Альцгеймера і лобно-скронева деменція. В деяких втіленнях захворюваннями або розладами, що підлягають лікуванню, є демієлінізуючі захворювання, такі як розсіяний склероз.

В деяких втіленнях захворюваннями або розладами, що підлягають лікуванню, є інші нейродегенеративні захворювання, такі як аміотрофічний бічний склероз, спінальна м'язова атрофія, первинний бічний склероз, хвороба Гентінгтона, ішемія та інсульт. Додаткові типові нейродегенеративні захворювання, що підлягають лікуванню, які наведені в даному описі, включають, але не обмежуються цим, внутрішньочерепний кроволив, внутрішньомозковий кроволив, м'язову дистрофію, прогресуючу м'язову атрофію, псевдобульбарний параліч, прогресуючий бульбарний параліч, спінальну м'язову атрофію, вроджену м'язову атрофію, периферичні нейропатії, прогресуючий супрануклеарний параліч, кортикобазальну дегенерацію і демієлінізуючі захворювання.

В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є хвороба Альцгеймера. В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є хвороба Паркінсона. В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є хвороба Гентінгтона. В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є розсіяний склероз. В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є аміотрофічний бічний склероз (ALS). В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є спінальна м'язова атрофія (SMA).

В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є запальне захворювання або розлад. В деяких втіленнях захворювання або розлад, що підлягають лікуванню, вибрано з групи, що складається з запальних захворювань кишечника (включаючи хвороба Крона і віразковій коліт), псоріазу, відшарування сітківки, пігментного ретиніту, макулярної дегенерації, панкреатиту, atopічного дерматиту, артриту (включаючи ревматоїдний артрит, остеоартрит, спондилоартрит, подагри, ювенільного ідіопатичного артриту з системним початком (SoJIA), псоріатичний артрит), системний червоний вовчак (SLE), синдрому Шегрена, системної склеродермії, антифосфоліпідного синдрому (APS), васкуліту, уражень/захворювань печінки (в результаті неалкогольного стеатогепатиту, алкогольного стеатогепатиту, аутоімунного гепатиту, аутоімунних захворювань печінки і жовчовивідних шляхів, первинного склерозуючого холангіту (PSC), інтоксикації ацетамінофеном, через гепатотоксичність), ураження/пошкодження нирок (внаслідок нефриту, трансплантації нирки, хірургічного втручання, введення нефротоксичних лікарських засобів, наприклад, цисплатину, гострого ураження нирок (AKI)), глютенної хвороби, аутоімунної ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, відторгнення трансплантата, ішемічного/реперфузійного ушкодження цілісних органів, сепсису, синдрому системної запальної реакції (SIRS), порушення мозкового кровообігу (CVA, інсульту), інфаркту міокарда (MI), атеросклерозу, хвороби Гентінгтона, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, аміотрофічного бічного склерозу (ALS), спінальної м'язової атрофії (SMA), алергічних захворювань (включаючи астму та atopічний дерматит), розсіяного склерозу, діабету I типу, гранулематозу Вегенера, легеневого саркоїдозу, хвороби Бехчета, асоційованої з інтерлейкін-1-перетворюючим ферментом (ICE, також відомим як каспаза-1) гарячкового синдрому, хронічної обструктивної хвороби легень (COPD), асоційованого з рецептором фактора некрозу пухлини періодичного синдрому (TRAPS), періодонтиту, синдрому дефіциту гена NEMO (синдрому дефіциту гена есенціального модулятора NF-каппа-B (також відомого як IKK-гамма або IKKG)), дефіциту HOIL-1 (дефіциту убіквітин-лігази 1, що розпізнає гем-окислений IRP2 (також відомий як RBCK1)), синдрому дефіциту комплексу збірки лінійних ланцюгів убіквітину (LUBAC), гематологічних злоякісних новоутворень і злоякісних новоутворень цілісних органів, бактеріальних інфекцій та вірусних інфекцій (таких як туберкульоз і грип) і лізосомних хвороб накопичення (зокрема, хвороби Гоше і в тому числі GM2-гангліозидозу, альфа-маннозидозу, аспартилглюкозамінурії, хвороби накопичення ефірів холестерину, хронічної недостатності гексозамінідази A, цистинозу, хвороби Данона, хвороби Фабрі, хвороби Фарбера, фукозидозу, галактосіалідозу, GM1-гангліозидозу, муколіпідозу, хвороби накопичення вільних сіалових кислот у дітей, ювенільної форми недостатності гексозамінідази A, хвороби Краббе, дефіциту лізосомної кислоти ліпази, метахроматичної лейкодистрофії, мукополісахаридозу, множинної сульфатазної недостатності, хвороби Німанна-Піка,

нейронального цероїдного ліпофусцинозу, хвороби Помпе, пікнодизостозу, хвороби Сандхоффа, хвороби Шиндлера, хвороби накопичення сілових кислот, хвороби Тея-Сакса і Вольмана).

В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є запальне захворювання кишечника. В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є хвороба Крона. В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є виразковий коліт. В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є глаукома. В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є псоріаз. В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є ревматоїдний артрит. В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є спондилоартрит. В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є ювенільний ідіопатичний артрит. В деяких втіленнях захворюванням або розладом, що підлягає лікуванню, є остеоартрит.

В деяких втіленнях запропонований спосіб лікування за даним винаходом для лікування одного або більше симптомів захворювання або розладу з наведеного вище списку.

Також згідно з даним винаходом запропоновано застосування сполуки даного винаходу в терапії. У деяких втіленнях даного винаходу запропоновано застосування сполуки даного винаходу для лікування або попередження вищезгаданих захворювань і розладів. Також згідно з винаходом запропоновано застосування сполуки даного винаходу для приготування лікарського засобу для лікування або попередження вищезгаданих захворювань і розладів.

Також згідно з винаходом запропонований спосіб лікування захворювання або розладу, зазначеного вище, у ссавця, що потребує такого лікування, при цьому даний спосіб включає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких втіленнях ссавцем є людина.

Також згідно з даним винаходом запропонований спосіб лікування симптому захворювання або розладу у ссавця, що потребує такого лікування, причому зазначене захворювання або розлад вибрано з групи, що складається з запальних розладів кишечника (IBD), синдрому подразненого кишечника (IBS), хвороби Крона, виразкового коліту, інфаркту міокарда, інсульту, травматичного пошкодження головного мозку, атеросклерозу, ішемічного/реперфузійного пошкодження нирок, печінки і легенів, цисплатин-індукованого ушкодження нирок, сепсису, синдрому системної запальної реакції (SIRS), панкреатиту, псоріазу, пігментного ретиніту, дегенеративних змін сітківки, хронічного захворювання нирок, гострого респіраторного дистрес-синдрому (ARDS) і хронічної обструктивної хвороби легень (COPD), при цьому спосіб включає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Також згідно з даним винаходом запропонований спосіб лікування захворювання або розладу у пацієнта-людини, що потребує такого лікування, причому зазначене захворювання або розлад вибрано з захворювань або розладів, наведених вище, при цьому спосіб включає пероральне введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, як перорально прийнятної фармацевтичної композиції.

КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ

Сполуки за винаходом можна комбінувати з одною або більше ніж одною іншою сполукою за винаходом або з одним або більше ніж одним іншим терапевтичним агентом у вигляді будь-якої їх комбінації при лікуванні захворювань і розладів, наведених в даному описі. Наприклад, сполуку за винаходом можна вводити спільно, послідовно або окремо в комбінації з іншими терапевтичними агентами, які, як відомо, корисні для лікування захворювання або розладу, вибраного з перерахованих вище.

Використаний в даному описі термін "комбінація" відноситься до будь-якої суміші або будь-якого поєднання одної або більше сполук даного винаходу і одної або більше ніж одної іншої сполуки даного винаходу або одного або більш ніж одного додаткового терапевтичного агента. Якщо контекстом не вимагається інше, термін "комбінація" може відноситися до одночасної або послідовної доставки сполуки даного винаходу разом з одним або більше ніж одним терапевтичним агентом. Якщо контекстом не вимагається інше, "комбінація" може включати лікарські форми на основі сполуки даного винаходу з іншим терапевтичним агентом. Якщо контекстом не вимагається інше, "комбінація" може відноситися до шляхів введення сполуки даного винаходу з іншим терапевтичним агентом. Якщо контекстом не вимагається інше, "комбінація" може включати композиції на основі сполуки даного винаходу разом з іншим терапевтичним агентом. Лікарські форми, шляхи введення і фармацевтичні композиції включають, але не обмежуються цим, все перераховане вище, як це викладено в даному описі.

В деяких втіленнях сполуку, запропоновану в даному винаході, може бути скомбіновано з

іншим терапевтично активним агентом, згаданим в заявці WO 2016/027253, вміст якої тим самим включено за допомогою посилання у всій своїй повноті. У таких втіленнях сполука, яка інгібує кіназу RIP1, в комбінаціях, згаданих в заявці WO 2016/027253, замінюють на сполуку формули I за даним винаходом.

В деяких втіленнях сполуку, запропоновану в даному винаході, може бути скомбіновано з інгібітором DLK (кіназа з подвійною лейциновою застіркою) для лікування нейродегенеративних захворювань і розладів, таких як перераховані де-небудь ще в даному описі, і включаючи, але не обмежуючись цим наступні: хвороба Паркінсона, деменцію з тільцями Леві, множинну системну атрофію, синдроми "паркінсонізм-плюс", хворобу Альцгеймера, лобово-скроневу деменцію, демієлінізуючі захворювання, такі як розсіяний склероз, аміотрофічний бічний склероз, спінальну м'язову атрофію, первинний бічний склероз, хворобу Гентінгтона, ішемію та інсульт, внутрішньочерепний крововилив, внутрішньомозковий крововилив, м'язову дистрофію, прогресуючу м'язову атрофію, псевдобульбарний параліч, прогресуючий бульбарний параліч, спінальну м'язову атрофію, вроджену м'язову атрофію, периферичні нейропатії, прогресуючий супрануклеарний параліч і кортикобазальну дегенерацію. Інгібітори DLK описані, наприклад, в WO 2013/174780, WO 2014/177524, WO 2014/177060, WO 2014/111496, WO 2015/091889 і WO 2016/142310.

ПРИКЛАДИ

Даний винахід буде більш зрозуміло з посиланням на наступні далі приклади. Їх не слід, однак, тлумачити як обмеження об'єму даного винаходу.

Ці приклади служать керівництвом для фахівця в даній області для отримання і застосування сполук, композицій і способів даного винаходу. Незважаючи на те, що описані конкретні втілення даного винаходу, фахівцю в даній області техніки буде очевидно, що можуть бути виконані різні зміни і модифікації без відхилення від суті і об'єму даного винаходу.

Описані в прикладах хімічні реакції легко можуть бути адаптовані для отримання ряду інших сполук даного винаходу, і вважається, що альтернативні способи отримання сполук даного винаходу входять в об'єм даного винаходу. Наприклад, синтез не проілюстрованих прикладами сполук даного винаходу може бути успішно здійснено з використанням модифікацій, очевидних фахівцям в даній області техніки, наприклад, шляхом введення відповідного захисту на заважаючу взаємодії групу за допомогою використання інших відповідних реагентів, відомих в даній області техніки, наприклад, шляхом введення відповідного захисту на групу, що заважає взаємодії, за допомогою використання інших відповідних реагентів, відомих в даній області техніки, але відрізняються від описаних, та/або шляхом виконання звичайних модифікацій реакційних умов.

У наведених нижче прикладах, якщо не вказано інше, всі значення температури дані в градусах за шкалою Цельсія. Наявні в продажу реагенти купували у таких комерційних постачальників, як Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI або Maybridge, і використовували без додаткового очищення, якщо не вказано інше. Наведені нижче реакції зазвичай проводили при позитивному тиску азоту або аргону або з використанням сушильної трубки (якщо не вказано інше) в безводних розчинниках, і реакційні колби зазвичай оснащували гумовими прокладками для введення субстратів і реагентів з використанням шприца. Скляний посуд сушили в сушильній шафі та/або сушили із застосуванням нагрівання. Спектри ^1H ЯМР отримували для розчинів в дейтерованих розчинниках CDCl_3 , $d_6\text{-DMSO}$, CH_3OD або $d_6\text{-ацетоні}$ (приводили в млн^{-1}), використовуючи як референсний стандарт піки або тетраметилсилану (TMS), або залишкового недейтерованого розчинника. Якщо є повідомлення про мультиплетність піків, то використовують такі аббревіатури: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), m (мультиплет), br (уширений), dd (дублет дублетів), dt (дублет триплетів). Константи спин-спинової взаємодії, якщо вони вказані, наводять в герцах (Гц).

Мається на увазі, що всі скорочення, використані для опису реагентів, реакційних умов або обладнання, відповідають визначенням, наведеним в наступному далі списку скорочень. Хімічні назви окремих сполук за винаходом зазвичай одержували, використовуючи програму для присвоєння назв ChemDraw з можливістю визначення назв структур.

Скорочення

ACN	- ацетонітрил,
Boc	- трет - бутоксикарбоніл,
DAST	- трифторид діетиламіносірки,
DCE	- 1,2-дихлоретан,
DCM	- дихлорметан,
DMF	- N, N - диметилформамід,
DMSO	- диметилсульфоксид,

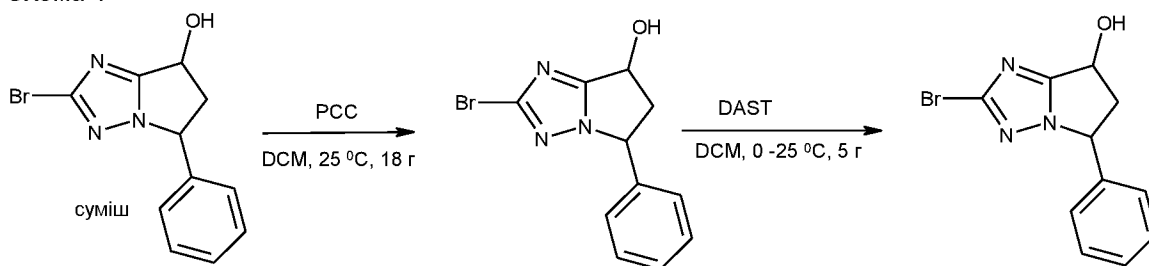
DPPH	- 2,2-дифеніл- 1-пікрілгідразил,
HPLC	- рідинна хроматографія високого тиску,
LCMS	- рідинна хроматографія/мас - спектрометрія,
PCC	- хлорхромат піридинію,
RP	- обернена фаза,
RT або R _T	- час утримування,
SEM	- 2-(триметилсиліл)етоксиметил,
SFC	- надкритична рідинна хроматографія,
TFA	- трифтороцтова кислота,
THF	- тетрагідрофуран.

Схеми синтезу

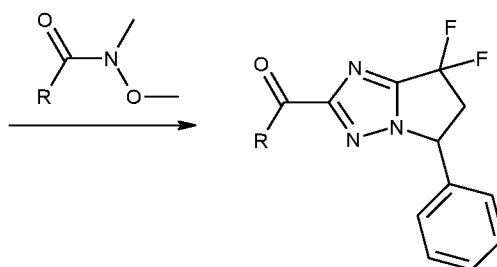
Крім конкретних способів синтезу, викладених нижче в прикладах, інші сполуки даного винаходу можуть бути одержані, наприклад, згідно з наведеними нижче схемами синтезу.

5 Після виконання стадій 1-5 зазначеного нижче способу 9 здійснюють одержання гем-дифтор-вмісних угруповань згідно зі схемою 1.

Схема 1

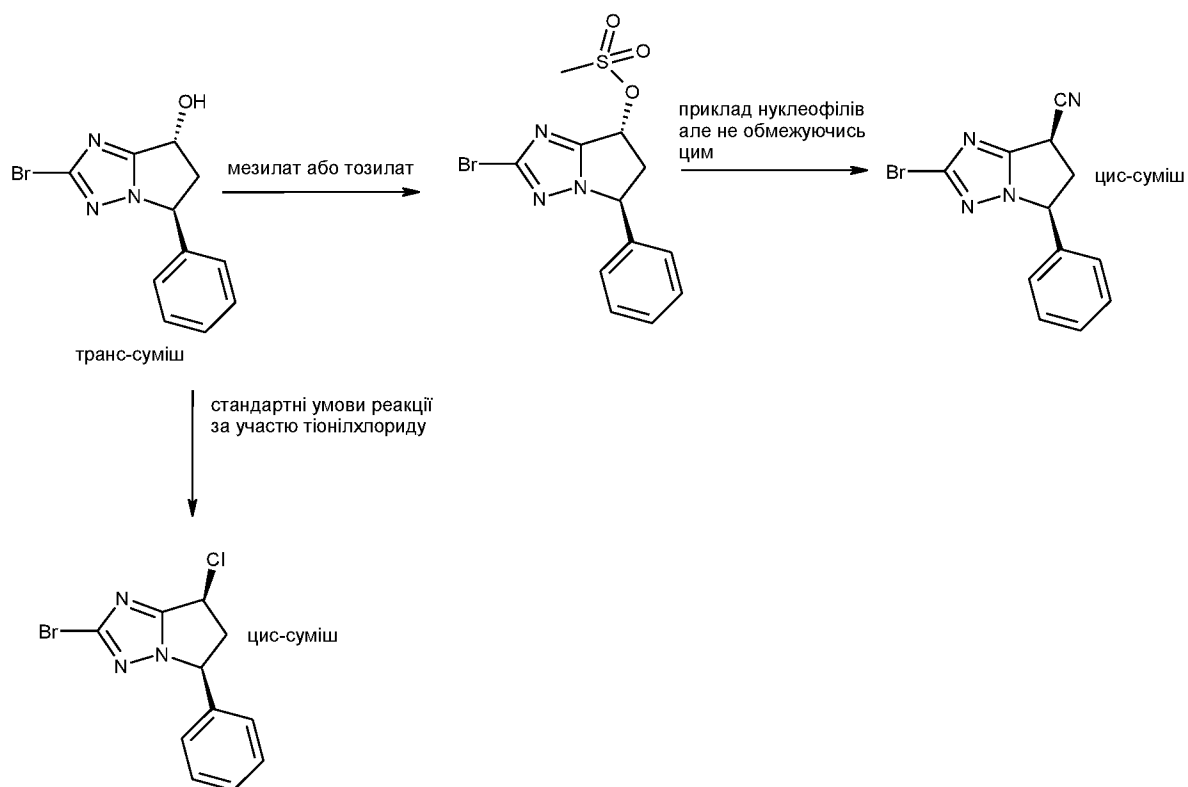


- 1) Розділення бром-вмісних енантімерних сумішей з використанням SFC
- 2) Хімічне перетворення за Вайнребом, як показано в способах з



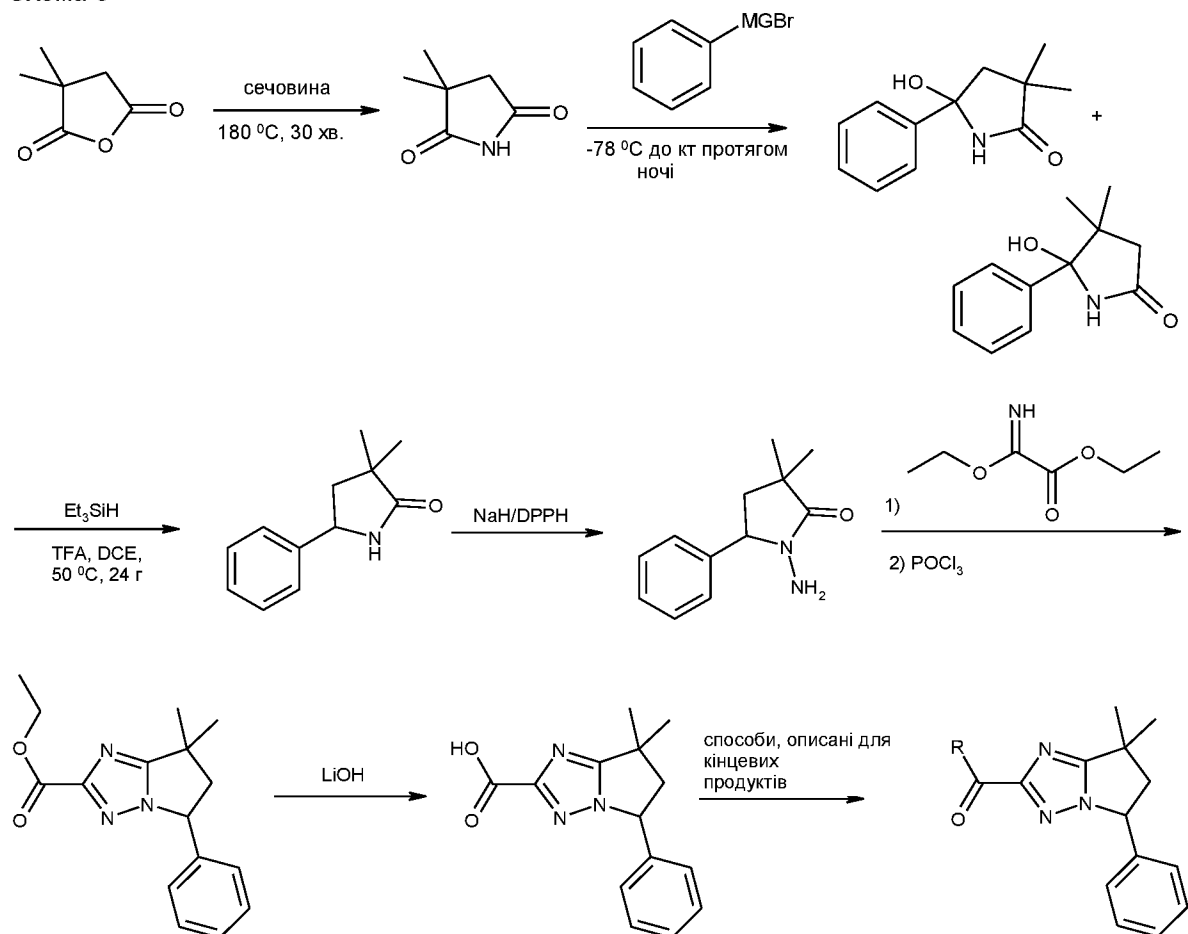
10 Схему 2 використовують для одержання додаткових сполук формули I з різноманітністю в кільці В, застосовуючи ряд нуклеофілів, в тому числі, але не обмежуючись цим, джерела галогенідів і ціанідів.

Схема 2



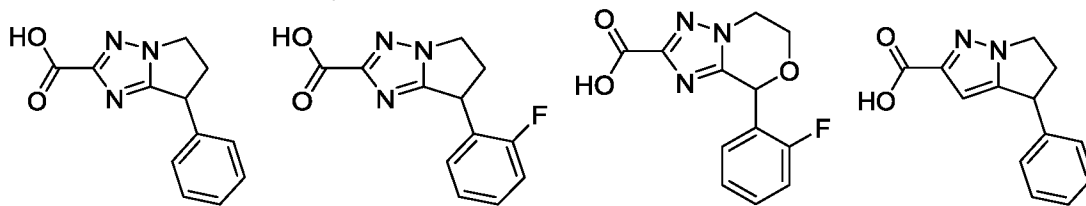
Схему 3 використовують для одержання сполук формули I, заміщених по гем-диметил-вмісному кільцю В.

5



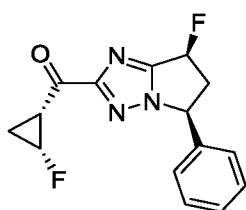
10

Наступні далі проміжні сполуки, використані в наведених нижче прикладах, одержували відповідно до методик, описаних в заявці WO 2017/004500 (повний вміст якої включено в даний опис за допомогою посилання):

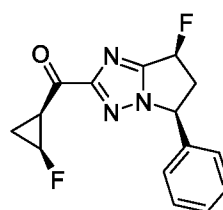


Якщо не вказано в конкретний спосіб, то будь-який застосовуваний N-метокси-N-метил-алкіл-, -арил-, -гетероарил-вмісний або гетероциклічний карбоксамід одержували аналогічно одержанню цис-2-фтор-N-метокси-N-метилциклопропанкарбоксаміду, описаному нижче в способі 5.

Спосіб 1: приклади 1 і 2 сполук



Приклад 1



Приклад 2

[(1S, 2S)-2-Фторциклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон і [(1R, 2R)-2-фторциклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

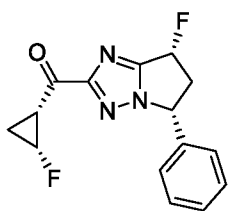
До охолодженого (-70 °C) розчину (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (150 мг; 0,53 ммоль) і цис-2-фтор-N-метокси-N-метилциклопропанкарбоксаміду (157 мг; 1,06 ммоль) в тетрагідрофурані (12 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 0,64 мл; 1,60 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при -70 °C протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою RP-HPLC (обернено-фазова HPLC) (ацетонітрилу 20-45 %/0,225 % HCl у воді). Рацемічний продукт далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено:

[(1S, 2S)-2-фторциклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 1, час утримування = 3,635 хв) (4,0 мг; 2,5 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.44-7.39 (m, 3H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.20-6.18 (m, 0,5H), 6.06-6.04 (m, 0,5H), 5.65-5.64 (m, 1H), 5.04-5.02 (m, 0,5H), 4.90-4.87 (m, 0,5H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 1H). LCMS: R_T=1,662 хв, m/z=290,1 [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 1,662 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 290,1;

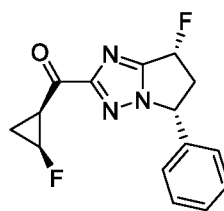
[(1R, 2R)-2-фторциклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 2, час утримування = 3,995 хв) (15,9 мг; 10 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.44-7.38 (m, 3H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.21-6.18 (m, 0,5H), 6.06-6.05 (m, 0,5H), 5.66-5.65 (m, 1H), 5.05-5.04 (m, 0,5H), 4.90-4.87 (m, 0,5H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.34-1.30 (m, 1H). LCMS: R_T=1,654 хв, m/z=290,1 [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 1,654 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 290,1.

Умови SFC: колонка: Chiralcel OD-3, 150×4,6 мм (внутр. діам.), 3 мкм; рухома фаза: А: CO₂, В: ізопропанол (з 0,05 % DEA (діетиламін)); градієнт: від 5 % до 40 % В за 5 хв і витримування при 40 % протягом 2,5 хв, потім при 5 % В протягом 2,5 хв; швидкість потоку: 2,5 мл/хв; температура колонки 35 °C.

Спосіб 2: приклади 3 і 4 сполук



Приклад 3



Приклад 4

[(1S, 2S)-2-Фторциклопропіл]-[(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон і [(1R, 2R)-2-фторциклопропіл]-[(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До охолодженого (-70 °C) розчину (5R, 7R)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (150 мг; 0,53 ммоль) і цис-2-фтор-N-метокси-N-метилциклопропанкарбоксаміду (156,5 мг; 1,06 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 0,64 мл; 1,60 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при -70 °C протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (30 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 35-65 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи [цис-2-фторциклопропіл]-[(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (35 мг; 22,5 %) у вигляді рожевої твердої речовини. Рацемічний продукт розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено:

[(1S, 2S)-2-фторциклопропіл]-[(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 1, час утримування = 4,787 хв) (5,9 мг; 17 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.44-7.39 (m, 3H), 7.28-7.27 (m, 2H), 6.13-6.11 (m, 1H), 5.99-5.97 (m, 1H), 5.53-5.49 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 1H). LC-MS: R_T=0,846 хв, m/z=289,9 (M+H)⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,846 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 289,9;

[(1R, 2R)-2-фторциклопропіл]-[(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 2, час утримування = 5,711 хв) (11,7 мг; 33 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.44-7.37 (m, 3H), 7.28-7.27 (m, 2H), 6.13-6.11 (m, 1H), 5.99-5.97 (m, 1H), 5.53-5.50 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 1H). LC-MS: R_T=0,849 хв, m/z=289,9 (M+H)⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,849 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 289,9.

Умови SFC: колонка: Chiralcel OD-3, 150×4,6 мм (внутр. діам.), 3 мкм; рухома фаза: А: CO₂, В: ізопропанол (з 0,05 % DEA); градієнт: від 5 % до 40 % В за 5 хв і витримування при 40 % протягом 2,5 хв, потім при 5 % В протягом 2,5 хв; швидкість потоку: 2,5 мл/хв; температура колонки: 35 °C.

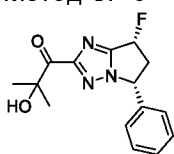
Умови очищення за допомогою хіральної SFC і умови аналізу

У методах, представлених в наступній далі таблиці, розчинником А є двоокис вуглецю, а розчинником В є 0,1 % -ний розчин NH₄(водн.) в CH₃OH.

Сполука/метод, пік/R _T	Прилад	% В на початку	%В в кінці	Довжина хвилі (нм)	Колонка	Розміри колонки	Швидкість потоку	Темп. колонки
Пр. 5/SP 5 препаративний, пік 2	PIC 100 Chiral	15	15	211	Chiral-pak IG	150×21,2 мм	70	40
Пр. 5/SP 5 аналітичний, пік 2/R _T =1,450 хв	UPC від Waters	15	15	220	Chiral-pak IG			40,0
Пр. 6/SP 6 препаративний, пік 1	PIC 100 Chiral	15	15	211	Chiral-pak IG	150×21,2 мм	70	40
Пр. 6/SP 6 аналітичний, пік 1/1,146 хв	UPC від Waters	15	15	220	Chiral-pak IG			40,0

Пр. 37/SP 37 препаративний, пік 1	PIC 100 Chiral	20	20	220	Chiral- pak AD	150×21,2 мм	70	30
Пр. 37/SP 37 аналітичний, пік 1/R _T =0,427 хв	UPC від Waters	10	10	220	Chiral- pak AD			40
Пр. 38/SP 38 препаративний, пік 2	PIC 100 Chiral	20	20	220	Chiral- pak AD	150×21,2 мм	70	40
Пр. 38/SP 38 аналітичний, пік 2/0,534 хв	UPC від Waters	10	10	220	Chiral- pak AD			40
Пр. 39/SP 39 препаративний, пік 2	PIC 100 Chiral	20	20	270	Chiral- pak AD	150×21,2 мм	70	40
Пр. 39/SP 39 аналітичний, пік 2/R _T =0,993 хв	UPC від Waters	20	20	254	Chiral- pak AD			40
Пр. 40/SP 40 препаративний, пік 1	PIC 100 Chiral	20	20	270	Chiral- pak AD	150×21,2 мм	70	40
Пр. 40/SP 40 аналітичний, пік 1/R _T =0,861 хв	UPC від Waters	20	20	254	Chiral- pak AD			40

Метод SP 5



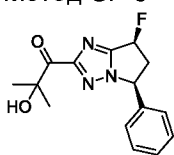
Приклад 5

5 2-Гідрокси-2-метил-1-[рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он

7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-

Для умовно позначеного як 2-гідрокси-2-метил-1-[рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он (10,94 мг; вихід 43 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.50-7.33 (m, 2H), 7.29-7.14 (m, 2H), 6.40-6.05 (m, 1H), 5.81-5.63 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.98-2.56 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H). LC-MS: R_T=4,029 хв, m/z=290,1 (M+H)⁺.

Метод SP 6



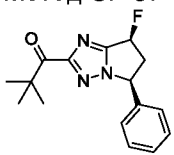
Приклад 6

15 2-Гідрокси-2-метил-1-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он

7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-

Для умовно позначеного як 2-гідрокси-2-метил-1-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он (11,1 мг; вихід 43 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.47-7.31 (m, 3H), 7.30-7.12 (m, 2H), 6.37-6.01 (m, 1H), 5.82-5.53 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.85-2.59 (m, 1H), 1.52-1.47 (m, 6H). LC-MS: R_T=4,029 хв, m/z=290,1 (M+H)⁺.

Метод SP 37

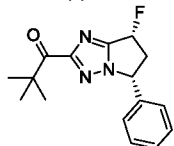


Приклад 37

20 2,2-Диметил-1-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он

Для умовно позначеного як 2,2-диметил-1-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он (2,84 мг; вихід 48 %): LC-MS: R_T=5,26 хв, m/z=288,1 (M+H)⁺.

Метод SP 38

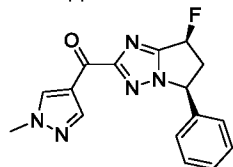


Приклад 38

2,2-Диметил-1-[рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он

- 5 Для умовно позначеного як 2,2-диметил-1-[рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он (4,2 мг; вихід 77 %): LC-MS: $R_T=5,26$ хв, $m/z=288,1$ (M+H)⁺.

Метод SP 39

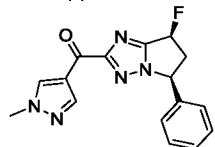


Приклад 39

10 (1-Метилпіразол-4-іл)-[рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

Для умовно позначеного як (1-метилпіразол-4-іл)-[рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (19,23 мг; вихід 77 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.18 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7.48-7.34 (m, 3H), 7.30-7.22 (m, 2H), 6.43-6.09 (m, 1H), 5.88-5.62 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87-3.58 (m, 1H). LC-MS: $R_T=3,99$ хв, $m/z=312,1$ (M+H)⁺.

Метод SP 40

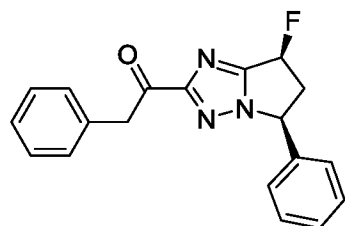


Приклад 40

20 (1-Метилпіразол-4-іл)-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

Для умовно позначеного як (1-метилпіразол-4-іл)-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (20,4 мг; 82 % вихід): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.48-7.33 (m, 3H), 7.32-7.06 (m, 2H), 6.43-6.08 (m, 1H), 5.92-5.62 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.96-2.57 (m, 1H). LC-MS: $R_T=3,99$ хв, $m/z=312,1$ (M+H)⁺.

Спосіб 3

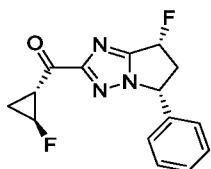


Приклад 7

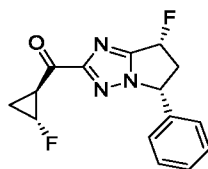
25 2-Феніл-1-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]етанон

До розчину етил-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (100 мг; 0,363 ммоль) в тетрагідрофурані (2 мл) додавали бензилмагнію хлорид (2 М розчин в тетрагідрофурані; 0,20 мл; 0,400 ммоль) при -78 °C в атмосфері азоту. Після закінчення додавання реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (1 мл). Суміш екстрагували ізопропілацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували насухо при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (сілікагель, 100-200 меш, від 0 до 100 % ізопропілацетату в гептані), одержуючи 2-феніл-1-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]етанон у вигляді білої твердої речовини (80 мг; вихід 69 %). LCMS: $R_T=5,24$ хв, $m/z=322,1$ [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 10 хв): час утримування 5,24 хв, ESI+: виявлено [M+H] = 322,1.

Спосіб 4



Приклад 8



Приклад 9

[(1S, 2R)-2-Фторциклопропіл]-[(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон і [(1R, 2S)-2-фторциклопропіл]-[(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

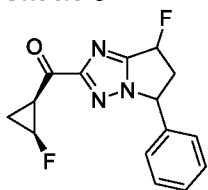
5 До охолодженого (-70 °C) розчину (5R, 7R)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (150 мг; 0,53 ммоль) і транс-фтор-N-метокси-N-метилциклопропанкарбоксаміду (156 мг; 1,06 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 0,64 мл; 1,60 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при -70 °C протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (30 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 35-65 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи [транс-2-фторциклопропіл]-[(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (35 мг; 23 %) у вигляді рожевої твердої речовини. Цей рацемічний продукт далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено:

15 [(1S, 2R)-2-фторциклопропіл]-[(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 1, час утримування = 2,836 хв) (14,3 мг; 40 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.43-7.39 (m, 3H), 7.28-7.27 (m, 2H), 6.13-5.97 (m, 1H), 5.54-5.51 (m, 1H), 5.02-4.84 (m, 1H), 3.69-3.53 (m, 2H), 3.03-2.97 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 2H). LC-MS: R_T=0,866 хв, m/z=289,9 (M+H)⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,866 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 289,9;

25 [(1R, 2S)-2-фторциклопропіл]-[(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 2, час утримування = 3,725 хв) (11,3 мг; 32 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.43-7.39 (m, 3H), 7.28-7.27 (m, 2H), 6.12-5.97 (m, 1H), 5.54-5.50 (m, 1H), 5.03-4.87 (m, 1H), 3.69-3.51 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 2H). LC-MS: R_T=0,865 хв, m/z=289,9 (M+H)⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,865 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 289,9.

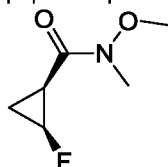
30 Умови SFC: колонка: Chiralpak AD-3, 150×4,6 мм (внутр. діам.), 3 мкм; рухома фаза: А: CO₂, В: метанол (з 0,05 % DEA); градієнт: від 5 % до 40 % В за 5 хв і витримання при 40 % протягом 2,5 хв, потім при 5 % В протягом 2,5 хв; швидкість потоку: 2,5 мл/хв.

Спосіб 5



Приклад 10

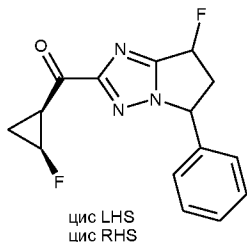
35 (рац-(5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-[рац-(1S, 2S)-2-фторциклопропіл]метанон



Стадія 1: цис-2-фтор-N-метокси-N-метилциклопропанкарбоксамід

40 Суміш цис-2-фторциклопропанкарбонової кислоти (500 мг; 4,80 ммоль), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (610 мг; 6,25 ммоль), 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридин-3-оксиду гексафторфосфату (2375 мг; 6,25 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (1552 мг; 12,0 ммоль) в N, N-диметилформаміді (15 мл) перемішували при 25 °C протягом 12 г. Суміш виливали в воду (10 мл) і екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×10 мл), розсоллом (20 мл) і концентрували при

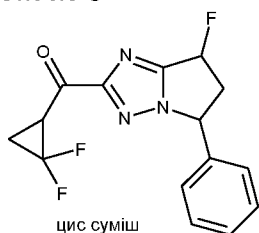
зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи цис-2-фтор-N-метокси-N-метилциклопропанкарбоксамід (420 мг; 59 %) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.87-4.67 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.35-2.33 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.11-1.05 (m, 1H).



Стадія 2: (рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-(рац-(1S, 2S)-2-фторциклопропіл)метанон

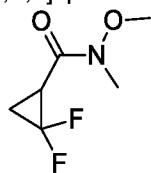
До охолодженого (-78°C) розчину цис-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (50 мг; 0,18 ммоль) і цис-2-фтор-N-метокси-N-метилциклопропанкарбоксаміду (52 мг; 0,35 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 0,21 мл; 0,53 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при -78°C протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 30-60 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи (рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-(рац-(1S, 2S)-2-фторциклопропіл)метанон (2,0 мг; 4 %) у вигляді світло-жовтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.44-7.37 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 2H), 6.19-6.18 (m, 0,5H), 6.04-6.03 (m, 0,5H), 5.67-5.61 (m, 1H), 5.08-4.89 (m, 1H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.91-2.75 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 1H), 1.36-1.29 (m, 1H). LCMS: $R_t=1,038$ хв, $m/z=290,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 1,038 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 290,1$.

Спосіб 6



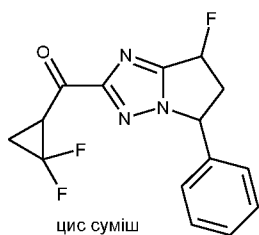
Приклад 11

(2,2-Дифторциклопропіл)-(рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон



Стадія 1: 2,2-дифтор-N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксамід

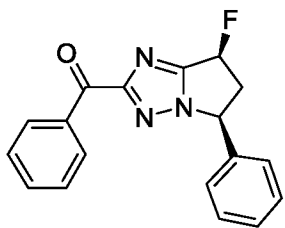
Суміш 2,2-дифторциклопропанкарбонової кислоти (300 мг; 2,46 ммоль), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (312 мг; 3,19 ммоль), 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридиній-3-оксиду гексафторфосфату (1214 мг; 3,19 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (794 мг; 6,14 ммоль) в N, N-диметилформаміді (15 мл) перемішували при 25°C протягом 12 г. Суміш виливали в воду (10 мл) і екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×10 мл), розсолем (20 мл) і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 20 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 2,2-дифтор-N-метокси-N-метилциклопропанкарбоксамід (200 мг; 49 %) у вигляді безбарвного масла. LCMS: $R_t=0,427$ хв, $m/z=166,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,427 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 166,1$.



Стадія 2: (2,2-дифторциклопропіл)-(рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,4]триазол-2-іл)метанон

До охолодженого (-70 °C) розчину цис-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,4]триазолу (50 мг; 0,18 ммоль) і 2,2-дифтор-N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (59 мг; 0,35 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 0,25 мл; 0,62 ммоль) в атмосфері азоту. Після закінчення додавання суміш перемішували при -70 °C протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 35-65 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи (2,2-дифторциклопропіл)-(рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,4]триазол-2-іл)метанон (10,6 мг; 19 %) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.44-7.39 (m, 3H), 7.30-7.29 (m, 2H), 6.21-6.05 (m, 1H), 5.69-5.64 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.32-2.27 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H). LCMS: R_T=0,875 хв, m/z=307,9 [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,875 хв, ESI⁺: виявлено [M+H]⁺ = 307,9.

Спосіб 7

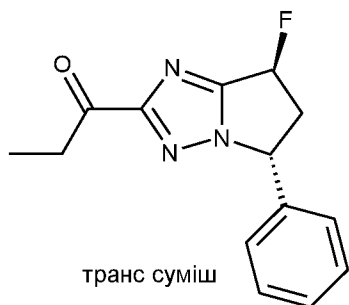


Приклад 12

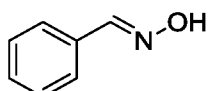
Феніл-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,4]триазол-2-іл]метанон
Феніл-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,4]триазол-2-іл]метанон одержували з етил-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,4]триазол-2-карбоксилату і фенілмагнію згідно способу 3. Неочищений залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 100 % ізопропілацетату в гептані), одержуючи кінцевий продукт (17 мг; 30 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.20-8.12 (m, 2H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.48-7.33 (m, 3H), 7.32-7.24 (m, 2H), 6.28 (ddd, J=56,4; 7,2; 1,9 Гц, 1H), 5.78 (ddd, J=8,5; 6,5; 3,1 Гц, 1H), 3.78 (dddd, J=25,8; 15,4; 8,5; 7,1 Гц, 1H), 2.74 (dddd, J=26,7; 15,2; 3,2; 2,0 Гц, 1H). LC-MS: R_T=5,04 хв, m/z=308,1 (M+H)⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 10 хв): час утримування 5,04 хв, ESI⁺: виявлено [M+H]⁺ = 308,1.

Спосіб 8

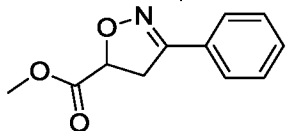


Приклад 13



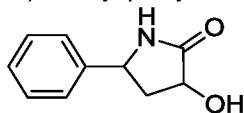
Стадія 1: (E)-бензальдегіду оксим

До розчину бензальдегіду (45,0 г; 424,1 ммоль) в етанолі (100 мл) додавали карбонат натрію (112,3 г; 1060,1 ммоль) і гідроксиламіну гідрохлорид (35,3 г; 508,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 3 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і залишок розбавляли водою (50 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×150 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (60 мл), сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений (Е)-бензальдегіду оксим у вигляді безбарвного масла (51,0 г; 99 %), яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення.



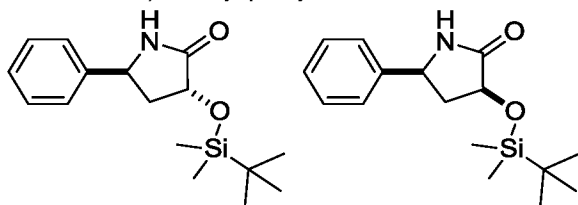
Стадія 2: метил-3-феніл-4, 5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат

До розчину (Е)-бензальдегіду оксиму (20,0 г; 165,1 ммоль) в 1,4-діоксані (500 мл) додавали метилакрилат (14,2 г; 165,1 ммоль), йодид натрію (24,7 г; 165,1 ммоль), 2,6-лутидин (17,6 г; 165,1 ммоль) і трет-бутиловий ефір хлорноватистої кислоти (17,9 г; 165,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 24 г і далі концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 20 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи метил-3-феніл-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат у вигляді жовтої твердої речовини (25,0 г; 74 %). LCMS: $R_T=0,871$ хв, $m/z=206,2$ $[M+H]^+$. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2,0 хв): час утримування 0,871 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 206,2$.



Стадія 3: 3-гідрокси-5-феніл-піролідін-2-он

Суміш метил-3-феніл-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилату (25,0 г; 121,8 ммоль) і паладію (10 %-ого на вугіллі; 2,5 г) в етанолі (800 мл) гідрували (50 ф/кв. дюйм (344,7 кПа)) при 25 °С протягом 2 г, потім фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений 3-гідрокси-5-феніл-піролідін-2-он у вигляді жовтої твердої речовини (18,0 г; 83 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $R_T=0,270$ хв, $m/z=177,8$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,270 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 177,8$.

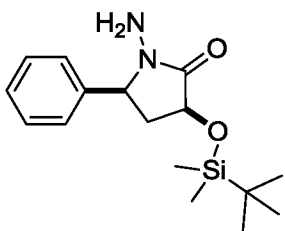


Стадія 4: цис-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-піролідін-2-он і транс-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-піролідін-2-он

До розчину 3-гідрокси-5-феніл-піролідін-2-ону (15,0 г; 84,6 ммоль) в дихлорметані (300 мл) додавали трет-бутилдиметилхлорсилан (19,1 г; 126,9 ммоль) та імідазол (11,5 г; 169,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 16 г і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи:

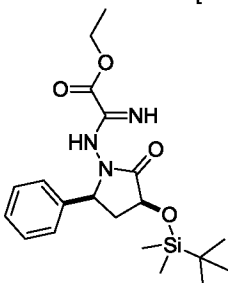
цис-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-піролідін-2-он у вигляді безбарвного масла (12,4 г; 51 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.37-7.25 (m, 5H), 4.88-4.53 (m, 1H), 4.54-4.46 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 0.93-0.90 (m, 9H), 0.19-0.12 (m, 6H); i

транс-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-піролідін-2-он у вигляді безбарвного масла (9,3 г; 38 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.44-7.34 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 3H), 4.87-4.80 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.27-2.22 (m, 1H), 0.93-0.90 (m, 9H), 0.16-0.13 (m, 6H).



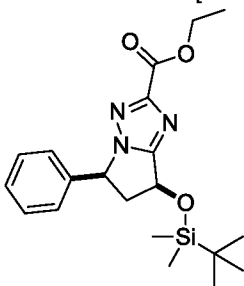
Стадія 5: цис-1-аміно-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-піролідін-2-он

До розчину цис-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-піролідін-2-ону (12,4 г; 42,8 ммоль) в N, N-диметилформаміді (400 мл) повільно додавали гідрид натрію (60 %-ий; 2,6 г; 64,1 ммоль) при 0 °С. Після закінчення додавання суміш перемішували при 0 °С протягом 20 хв і потім додавали О-(дифенілфосфорил)гідроксиамін (14,9 г; 64,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 16 г і потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений цис-1-аміно-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-піролідін-2-он у вигляді жовтого масла (9,5 г; 73 %), яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $R_T=0,877$ хв, $m/z=307,0$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,877 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 307,0$.



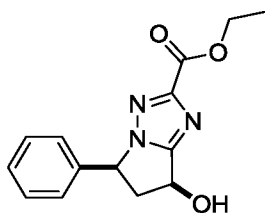
Стадія 6: етил-2-[[цис-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-оксо-5-феніл-піролідін-1-іл]аміно]-2-іміно-ацетат

До розчину цис-1-аміно-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-піролідін-2-ону (9,5 г; 31,0 ммоль) в етанолі (250 мл) додавали етил-2-етокси-2-іміно-ацетат (6,7 г; 46,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 6 г і потім концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений етил-2-[[цис-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-оксо-5-феніл-піролідін-1-іл]аміно]-2-іміно-ацетат у вигляді жовтого масла (10,6 г; 84 %), яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $R_T=2,106$ хв, $m/z=406,2$ $[M+H]^+$. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % водного аміаку протягом 3,0 хв): час утримування 2,106 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 406,2$.



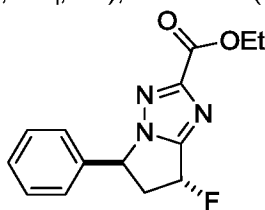
Стадія 7: етил-цис-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

До розчину етил-2-[[цис-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-оксо-5-феніл-піролідін-1-іл]аміно]-2-іміно-ацетату (10,6 г; 26,1 ммоль) в толуолі (200 мл) додавали п-толуолсульфову кислоту (4,5 г; 26,1 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 120 °С протягом 24 г і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (сілікагель, 100-200 меш, від 0 до 80 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-цис-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини (6,5 г; 64 %), яку використовували в такому вигляді на наступній стадії.



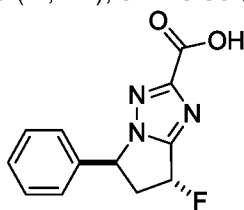
Стадія 8: етил-цис-7-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

Суміш етил-2-[[цис-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-оксо-5-феніл-піролідін-1-іл]аміно]-2-іміно-ацетату (3,1 г; 7,6 ммоль) і фториду трет-бутиламонію (1,0 М розчину в THF; 7,6 мл; 7,6 ммоль) в тетрагідрофурані (60 мл) нагрівали при 60 °С протягом 18 г і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 100 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-цис-7-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини (1,4 г; 69 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.39-7.32 (m, 5H), 5.73 (d, J=3,5 Гц, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.41 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3.73-3.65 (m, 1H), 2.76 (td, J=4,5 Гц, 13,9 гц, 1H), 1.35 (t, J=7,1 Гц, 3H).



Стадія 1: транс-етил-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

До розчину цис-етил-7-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (100 мг; 0,37 ммоль) в дихлорметані (8 мл) додавали трифторид діетиламіносірки (176,9 мг; 1,10 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 г і потім гасили, додаючи воду (20 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (20 мл), розсолем (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною тонкошаровою хроматографією (TLC) (50 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, фактор утримування (R_f) = 0,5), одержуючи транс-етил-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (30 мг; 30 %) у вигляді світло-жовтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.40-7.37 (m, 3H), 7.14-7.12 (m, 2H), 6.14 (d, J=5,2 Гц, 0,5H), 6.00 (d, J=5,2 Гц, 0,5H), 5.74-5.71 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 1.42 (t, J=7,2 Гц, 3H).



Стадія 2: транс-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбонова кислота

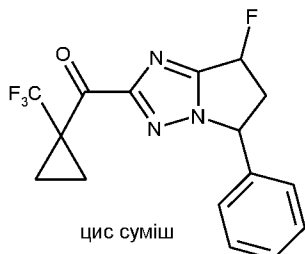
До розчину транс-етил-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (30 мг; 0,11 моль) в тетрагідрофурані (4 мл) і воді (1 мл) додавали гідроксиду літію моногідрат (14 мг; 0,33 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 2 г і потім концентрували при зниженому тиску. Значення рН залишку підводили до 5, додаючи соляну кислоту (2 н.). Суміш екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (20 мл), розсолем (20 мл), сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищену транс-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбонову кислоту у вигляді білої твердої речовини (13 мг; 48 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

1-[рац-(5R, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он

До охолодженого (-78 °С) розчину транс-7-фтор-N-метокси-N-метил-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксаміду (15 мг; 0,05 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали бромід етилмагнію (3 М розчин в THF; 0,03 мл; 0,10 ммоль) в атмосфері азоту. Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °С протягом 1 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані

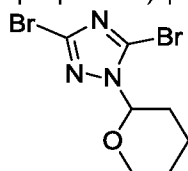
органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 34-64 %/0,05 % соляної кислоти у воді), одержуючи 1-[рац-(5R, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он (7,4 мг; 50 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.44-7.38 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.27-6.26 (m, 0,5H), 6.14-6.12 (m, 0,5H), 5.87-5.84 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 3H), 1.16 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). LCMS: $R_T=0,840$ хв, $m/z=260,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,840 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 260,1$.

Спосіб 9



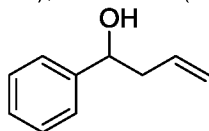
Приклад 14

(рац-(5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-[1-(трифторметил)циклопропіл]метанон



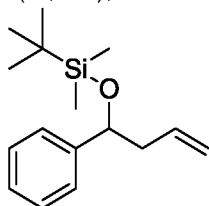
Стадія 1: 3,5-дибром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол

До розчину 3,5-дибром-1H-1,2,4-триазолу (150,0 г; 661,2 ммоль) в тетрагідрофурані (1500 мл) повільно додавали п-толуолсульфонову кислоту (17,1 г; 99,2 ммоль), потім 3,4-дигідро-2H-піран (166,9 г; 1983,6 ммоль) при 0 °C. Після закінчення додавання реакційну суміш нагрівали при 70 °C протягом 3 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок виливали в воду (500 мл) і значення pH підводили до 9, додаючи насичений водний розчин бікарбонату натрію. Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×400 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний неочищений продукт промивали метанолом (2×50 мл), сушили при зниженому тиску, одержуючи неочищений 3,5-дибром-1-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазол (155 г; 75 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5.49-5.46 (m, 1H), 4.12-3.99 (m, 1H), 3.72-3.61 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 3H).



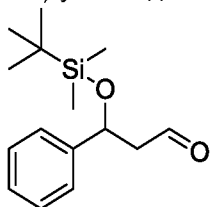
Стадія 2: 1-фенілбут-3-ен-1-ол

До охолодженого (0 °C) розчину бензальдегіду (130 г; 1,23 моль) в тетрагідрофурані (1000 мл) додавали хлорид алілмагнію (2 М розчин в THF; 858 мл; 1,72 моль) протягом 30 хв. Після закінчення додавання реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 2 г. Потім суміш гасили шляхом додавання насиченого водного розчину хлориду амонію (1000 мл) і екстрагували етилацетатом (3×500 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 5 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 1-фенілбут-3-ен-1-ол (140 г; 77 %) у вигляді світло-жовтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.37-7.34 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 5.83-5.75 (m, 1H), 5.21-5.08 (m, 2H), 4.76-4.69 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.12 (d, $J=2,8$ Гц, 1H).



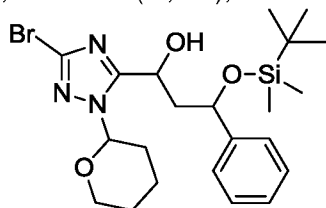
Стадія 3: трет-бутилдиметил((1-фенілбут-3-ен-1-іл)окси)силан

До перемішаного розчину 1-феніл-3-бутен-1-олу (29,0 г; 195,7 ммоль) в дихлорметані (400 мл) додавали імідазол (27,0 г; 391,6 ммоль) і трет-бутилдиметилхлорсилан (39,0 г; 254,4 ммоль). Після закінчення додавання реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 16 г і потім гасили, додаючи воду (200 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (2×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, 100 %-ий петролейний ефір), одержуючи трет-бутил-диметил-(1-фенілбут-3-енокси)силан (43,0 г; 84 %) у вигляді безбарвного масла, яке використовували в такому вигляді на наступній стадії.



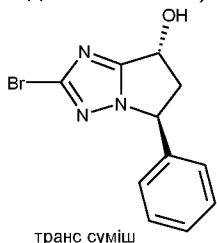
Стадія 4: 3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-фенілпропаналь

До розчину трет-бутил-диметил-(1-фенілбут-3-енокси)силану (50,0 г; 190,5 ммоль) в суміші тетрагідрофуран/вода (600 мл; 1:1) додавали тетраоксид осмію (968 мг; 3,8 ммоль). Після перемішування протягом 30 хв при 15 °C додавали періодат натрію (163 г; 762,0 ммоль) невеликими порціями протягом 2 г. Одержану суміш перемішували протягом ще 2 г при 30 °C і потім гасили шляхом додавання холодного насиченого водного розчину тіосульфату натрію (500 мл). Суміш перемішували протягом 30 хв і потім екстрагували етилацетатом (3×400 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (200 мл), розсолон (200 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 10 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-феніл-пропаналь (33,0 г; 65 %) у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.94 (t, J=2,4 Гц, 1H), 7.48 (d, J=4,2 Гц, 4H), 7.44-7.39 (m, 1H), 5.37-5.34 (m, 1H), 2.99-2.97 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.19 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).



Стадія 5: 1-(3-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-фенілпропан-1-ол

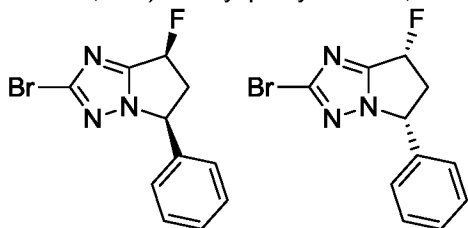
До охолодженого (-78 °C) розчину 3,5-дибром-1-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазолу (39,0 г; 125,4 ммоль) в тетрагідрофурані (400 мл) по краплях додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 55,0 мл; 137,5 ммоль) в атмосфері N₂. Суміш перемішували при -78 °C протягом 30 хв, потім по краплях додавали розчин 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-феніл-пропаналю (33,0 г; 124,2 ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл). Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °C протягом 1,5 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (500 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×300 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 5 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 1-(3-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-фенілпропан-1-ол (50,0 г; 80 %) у вигляді світло-жовтого масла.



Стадія 6: транс-2-бром-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-ол

До перемішаного розчину 1-(3-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-фенілпропан-1-олу (50,0 г; 100,7 ммоль) в дихлорметані (150

мл) повільно додавали трифтороцтову кислоту (150 мл). Одержану суміш нагрівали при 50 °С протягом 2 г і потім концентрували при зниженому тиску. Значення рН залишку підводили до 9 насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували дихлорметаном (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (100 мл), розсолон (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 32 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи транс-2-бром-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-7-ол (5,5 г; 20 %) у вигляді жовтої твердої речовини (також одержували другу порцію (8,5 г; 30 %) у вигляді суміші 4:3 транс-/цис-продуктів). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.46-7.32 (m, 3H), 7.15 (d, J=7,6 Гц, 2H), 5.65 (t, J=6,6 Гц, 1H), 5.50 (br s, 1H), 5.45 (d, J=6,4 Гц, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H). LCMS: R_T=0,682 хв, m/z=279,8 [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,682 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 279,8.



Стадія 7: (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол і (5R, 7R)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол

До перемішаного розчину транс-2-бром-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-7-олу (3,0 г; 10,71 ммоль) в дихлорметані (60 мл) повільно додавали трифторид діетиламіносірки (7,8 г; 48,19 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2,5 г і потім повільно додавали в перемішуваний водний насичений розчин бікарбонату натрію (100 мл) при 0 °С. Суміш екстрагували дихлорметаном (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (100 мл), розсолон (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 20 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи рацемічний цис-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол (1,5 г; 49 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини і рацемічний транс-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол (650 мг; 21 %) у вигляді білої твердої речовини.

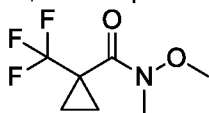
цис-2-Бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.31-7.24 (m, 3H), 7.17-7.07 (m, 2H), 5.97-5.77 (m, 1H), 5.37-5.27 (m, 1H), 3.52-3.37 (m, 1H), 2.84-2.70 (m, 1H). LCMS: R_T=0,632 хв, m/z=281,9 [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,632 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 281,9.

транс-2-Бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.58-7.29 (m, 3H), 7.24-7.05 (m, 2H), 6.14-5.93 (m, 1H), 5.70-5.65 (m, 1H), 3.41-3.25 (m, 1H), 3.04-2.87 (m, 1H).

Рацемічний цис-продукт далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено: (5R, 7R)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол (пік 1, час утримування = 2,963 хв) (350 мг; 44 %) у вигляді білої твердої речовини і

(5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол (пік 2, час утримування = 3,174 хв) (350 мг; 44 %) у вигляді білої твердої речовини.

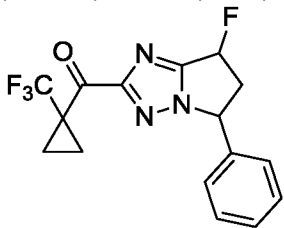
Умови SFC: колонка: Chiralpak AD-3, 150×4,6 мм (внутр. діам.), 3 мкм; рухома фаза: А: CO₂, В: етанол (з 0,05 % DEA); градієнт: від 5 % до 40 % В за 5 хв і витримування при 40 % протягом 2,5 хв, потім при 5 % В протягом 2,5 хв; швидкість потоку: 2,5 мл/хв.



Стадія 8: N-метокси-N-метил-1-(трифторметил)циклопропанкарбоксамід

Суміш 1-(трифторметил)циклопропанкарбонової кислоти (400 мг; 2,60 ммоль), N, N-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (329 мг; 3,37 ммоль), 1-[біс(диметиламіно)метиле]н-1H-1,2,3-триазоло[4,5-б]піридиній-3-оксиду гексафторфосфату (1283 мг; 3,37 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (838 мг; 6,49 ммоль) в N, N-диметилформаміді (15 мл) перемішували при 25 °С протягом 12 г. Суміш розбавляли водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон (20 мл) і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 25 %

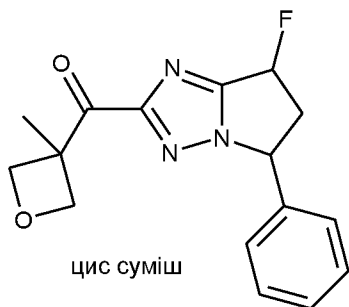
етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи N-метокси-N-метил-1-(трифторметил)циклопропанкарбоксамід (330 мг; 64 %) у вигляді світлого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.74 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 1.37-1.17 (m, 4H).



5 Стадія 9: (рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-[1-(трифторметил)циклопропіл]метанон

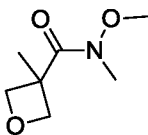
До охолодженого (-70°C) розчину цис-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (50 мг; 0,18 ммоль) і N-метокси-N-метил-1-(трифторметил)циклопропанкарбоксаміду (70 мг; 0,35 ммоль) в тетрагідрофурані (4 мл) додавали n-бутиллітій (2,5 M розчин в гексанах; 0,1 мл; 0,25 ммоль) в атмосфері азоту. Після закінчення додавання суміш перемішували при -70°C протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (5 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 45-75 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи, як умовно позначено, (рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-[1-(трифторметил)циклопропіл]метанон (14,1 мг; 23 %) у вигляді червоної твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.43-7.35 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.15-5.99 (m, 1H), 5.61-5.60 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H). LC-MS: $R_t=0,933$ хв, $m/z=339,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % бікарбонату амонію протягом 3,0 хв): час утримування 0,933 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 339,9$.

Спосіб 10



Приклад 15

(рац-(5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-(3-метилоксетан-3-іл)метанон

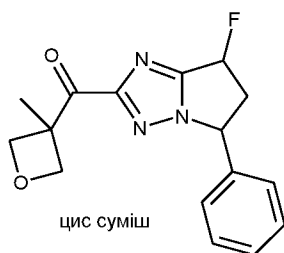


25

Стадія 1: N-метокси-N, 3-диметил-оксетан-3-карбоксамід

Суміш 3-метилоксетан-3-карбонової кислоти (300 мг; 2,58 ммоль), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (328 мг; 3,36 ммоль), 1-[біс(диметиламіно)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридиній-3-оксиду гексафторфосфату (1277 мг; 3,36 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (835 мг; 6,46 ммоль) в N, N-диметилформаміді (15 мл) перемішували при 25°C протягом 12 г. Суміш виливали в воду (10 мл) і екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×10 мл), розсолем (20 мл) і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 50 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи N-метокси-N, 3-диметил-оксетан-3-карбоксамід (120 мг; 29,2 %) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.97 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 4.30 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.67 (s, 3H).

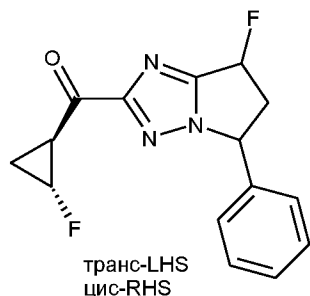
35



Стадія 2: (рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-(3-метилоксетан-3-іл)метанон

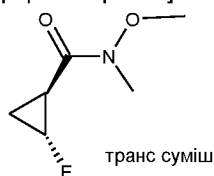
До охолодженого (-70 °C) розчину цис-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (40 мг; 0,14 ммоль) і N-метокси-N, 3-диметил-оксетан-3-карбоксаміду (45 мг; 0,28 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 0,17 мл; 0,43 ммоль) в атмосфері азоту. Після закінчення додавання суміш перемішували при -70 °C протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 30-60 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи (рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-(3-метилоксетан-3-іл)метанон (11,5 мг; 27 %) у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.43-7.37 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.17-6.01 (m, 1H), 5.65-5.63 (m, 1H), 5.08-5.03 (m, 2H), 4.52-4.48 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 1.75 (s, 3H). LCMS: R_T=0,816 хв, m/z=302,0 [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,816 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 302,0.

Спосіб 11



Приклад 16

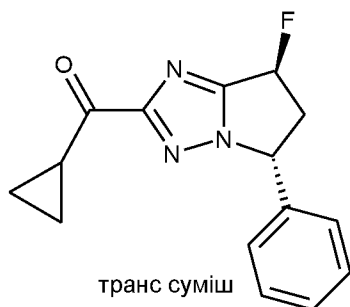
(рац-(5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-[рац-(1S, 2R)-2-фторциклопропіл]метанон



Стадія 1: транс-2-фтор-N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксамід

Суміш транс-2-фторциклопропан-1-карбонової кислоти (100 мг; 0,96 ммоль), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (122 мг; 1,25 ммоль), 1-біс(диметиламіно)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридиній-3-оксиду гексафторфосфату (475 мг; 1,25 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (310 мг; 2,40 ммоль) в N, N-диметилформаміді (5 мл) перемішували при 25 °C протягом 12 г. Суміш виливали в воду (10 мл) і екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×10 мл), розсолем (20 мл) і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (сілікагель, 100-200 меш, від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи транс-2-фтор-N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксамід (70 мг; 50 %) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.89-4.71 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.62-2.60 (m, 1H), 1.48-1.35 (m, 2H). LCMS: R_T=0,292 хв, m/z=148,1 [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,292 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 148,1.

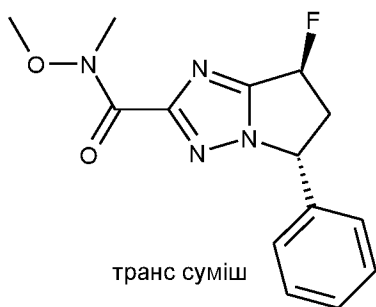
Спосіб 13



Приклад 18

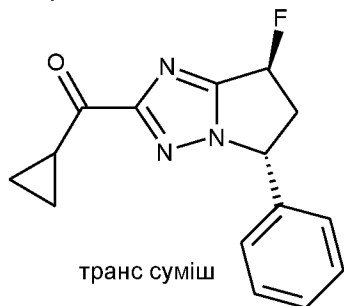
Циклопропіл-[рац-(5R,
іл)метанон

7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-



5 Стадія 1: транс-7-фтор-N-метокси-N-метил-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксамід

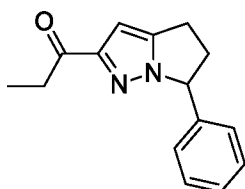
Суміш транс-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбонової кислоти (50 мг; 0,20 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїміду гідрохлориду (46 мг; 0,24 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (5 мг; 0,04 ммоль), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (12 мг; 0,20 ммоль) в N, N-диметилформаміді (5 мл) перемішували при 20 °C протягом 18 г. Суміш концентрували при зниженому тиску і залишок очищали препаративною TLC (50 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, $R_f=0,7$), одержуючи транс-7-фтор-N-метокси-N-метил-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксамід (30 мг; 51 %) у вигляді білої твердої речовини.



15 Стадія 2: циклопропіл-[рац-(5R, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

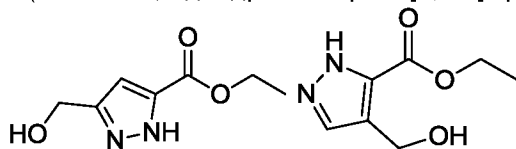
До охолодженого (-78 °C) розчину транс-7-фтор-N-метокси-N-метил-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксаміду (15 мг; 0,05 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали бромід циклопропілмагнію (0,5 М розчин в THF; 0,2 мл; 0,10 ммоль) в атмосфері азоту. Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °C протягом 1 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 35-65 %/0,05 % соляної кислоти у воді), одержуючи циклопропіл-[рац-(5R, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (7,6 мг; 50 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.44-7.40 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.29-6.26 (m, 0,5H), 6.14-6.12 (m, 0,5H), 5.92-5.87 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 1H), 3.01-3.02 (m, 2H), 1.19-1.16 (m, 2H), 1.12-1.09 (m, 2H). LCMS: $R_t=0,849$ хв, $m/z=272,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,849 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 272,0$.

Спосіб 14



Приклад 19

1-(6-Феніл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл)пропан-1-он

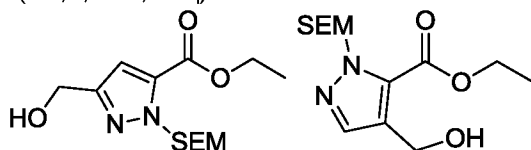


Стадія 1: етил-3-(гідроксиметил)-1Н-піразол-5-карбоксилат і етил-4-(гідроксиметил)-1Н-піразол-5-карбоксилат

До розчину проп-2-ін-1-олу (30,0 г; 535,14 ммоль) в толуолі (300 мл) додавали етил-2-діазаацетат (67,2 г; 588,66 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 5 г і охолоджували до кімнатної температури. Неочищений продукт збирали фільтруванням і промивали 10 %-им етилацетатом в петролейному ефірі (50 мл), одержуючи суміш етил-4-(гідроксиметил)-1Н-піразол-5-карбоксилату (15,8 г; 17 %) і етил-3-(гідроксиметил)-1Н-піразол-5-карбоксилату (нероздільну, 1:3; 63,1 г; 69 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини, яку використовували у вигляді суміші на наступній стадії.

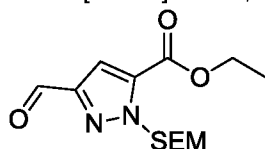
Етил-3-(гідроксиметил)-1Н-піразол-5-карбоксилат (основний ізомер): ¹H ЯМР (DMSO-d₆) 12.60 (1H, s, уширений); 6.70 (1H, s); 4.70 (1H, s); 4.35 (2H, q, J=7,0 Гц); 4.45 (1H, s, уширений); 1.25 (3H, t, J=7,0 Гц).

Етил-4-(гідроксиметил)-1Н-піразол-5-карбоксилат (мінорний ізомер): ¹H ЯМР (DMSO-d₆) 12.60 (1H, s, уширений); 7.65 (1H, s); 4.75 (1H, s); 4.35 (2H, q, J=7,0 Гц); 4.13 (1H, s, уширений); 1.25 (3H, t, J=7,0 Гц).



Стадія 2: етил-3-(гідроксиметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-піразол-5-карбоксилат і етил-4-(гідроксиметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-піразол-5-карбоксилат

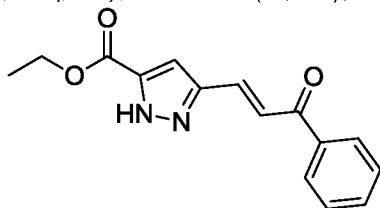
Суміш етил-3-(гідроксиметил)-1Н-піразол-5-карбоксилату і етил-4-(гідроксиметил)-1Н-піразол-5-карбоксилату (3:1; 4,0 г; 23,5 ммоль), (2-(хлорметокси)етил)триметилсилану (11,2 мл; 70,5 ммоль) і карбонату цезію (45,9 г; 141,0 ммоль) в ацетоні (100 мл) перемішували при 25 °С протягом 3 г і потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 40 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-3-(гідроксиметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-піразол-5-карбоксилат і етил-4-(гідроксиметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-піразол-5-карбоксилат (нероздільні, 3,7 г; 52 %), які викорисовували у вигляді суміші на наступній стадії. LC-MS: R_T=0,855 хв, m/z=322,9 (M+H)⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,855 хв, ESI⁺: виявлено [M+Na] = 322,9.



Стадія 3: етил-3-форміл-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-піразол-5-карбоксилат

До розчину етил-3-(гідроксиметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-піразол-5-карбоксилату і етил-4-(гідроксиметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-піразол-5-карбоксилату (2,0 г; 6,66 ммоль) в дихлорметані (100 мл) додавали діоксид марганцю (7,0 г; 80,52 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 15 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 20 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-5-форміл-2-(2-триметилсилілетоксиметил)піразол-3-карбоксилат (700 мг; 35 %) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10.02 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.40 (q,

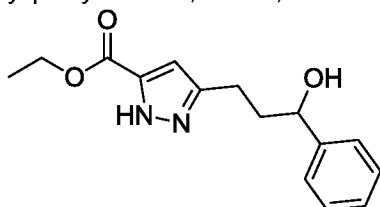
$J=8,0$ Гц, 2H), 3.69-3.60 (m, 2H), 1.40 (t, $J=8,0$ Гц, 3H), 0.98-0.89 (m, 2H), 0.02-0.07 (m, 9H).



Стадія 4: (Е)-етил-3-(3-оксо-3-фенілпроп-1-ен-1-іл)-1Н-піразол-5-карбоксилат

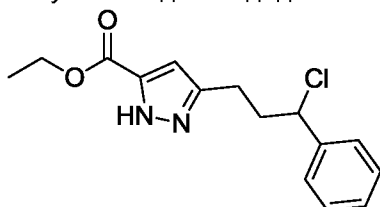
До розчину етил-5-форміл-2-(2-триметилсилілетоксиметил)піразол-3-карбоксилату (700 мг; 2,35 ммоль) в дихлорметані (100 мл) додавали триметил((1-фенілвініл)окси)силан (499 мг; 2,59 ммоль) і тетрафторид титану (875 мг; 4,61 ммоль). Суміш перемішували при 40 °С протягом 48 г і потім гасили, додаючи воду (50 мл). Одержану суміш екстрагували дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску і залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи (Е)-етил-3-(3-оксо-3-фенілпроп-1-ен-1-іл)-1Н-піразол-5-карбоксилат (310 мг; 49 %) у вигляді жовтої твердої речовини. LC-MS: $R_t=0,853$ хв, $m/z=270,9$ ($M+H$)⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,853 хв, ESI⁺: виявлено $[M+H] = 270,9$.



Стадія 5: етил-3-(3-гідрокси-3-фенілпропіл)-1Н-піразол-5-карбоксилат

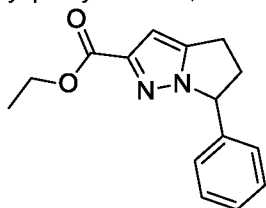
Суміш (Е)-етил-3-(3-оксо-3-фенілпроп-1-ен-1-іл)-1Н-піразол-5-карбоксилату (310 мг; 1,15 ммоль) і паладію (10 %-ого на вугіллі; 122 мг) в метанолі (20 мл) гідрували (15 ф/кв. дюйм (103,4 кПа)) при 25 °С протягом 15 г і потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений етил-3-(3-гідрокси-3-фенілпропіл)-1Н-піразол-5-карбоксилат (314 мг; 99 %) у вигляді світло-жовтого масла. Це неочищене масло використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.



Стадія 6: етил-3-(3-хлор-3-фенілпропіл)-1Н-піразол-5-карбоксилат

До розчину етил-3-(3-гідрокси-3-фенілпропіл)-1Н-піразол-5-карбоксилату (314 мг; 1,14 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) додавали тіонілхлорид (681 мг; 5,72 ммоль). Суміш нагрівали при 65 °С протягом 15 г і потім концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений етил-3-(3-хлор-3-феніл-пропіл)-1Н-піразол-5-карбоксилат (335 мг; 100 %) у вигляді жовтого масла. Це неочищене масло використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення. LC-MS: $R_t=0,861$ хв, $m/z=314,9$ ($M+H$)⁺.

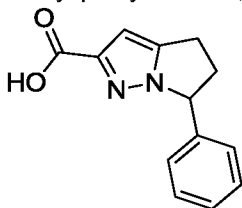
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,861 хв, ESI⁺: виявлено $[M+H] = 314,9$.



Стадія 7: етил-6-феніл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-карбоксилат

Суміш етил-3-(3-хлор-3-феніл-пропіл)-1Н-піразол-5-карбоксилату (335 мг; 1,14 ммоль) і карбонату цезію (3,0 г; 9,21 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) перемішували при 15 °С протягом 15 г і потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 25 % етилацетату в

петролейному ефірі), одержуючи етил-6-феніл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]піразол-2-карбоксилат (120 мг; 41 %) у вигляді світло-жовтого масла. LC-MS: $R_T=0,824$ хв, $m/z=279,0$ ($M+H$)⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,824 хв, ESI⁺: виявлено $[M+H] = 279,0$.



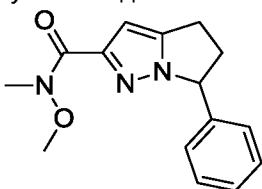
5

Стадія 8: 6-феніл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]піразол-2-карбонова кислота

Суміш етил-6-феніл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]піразол-2-карбоксилату (60 мг; 0,23 ммоль) і гідроксиду літію моногідрату (50 мг; 1,2 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл), метанолі (5 мл) і воді (2 мл) перемішували при 25 °С протягом 3 г і потім концентрували при зниженому тиску. Значення рН залишку підводили до 5, додаючи соляну кислоту (2 н.). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (20 мл), розсолем (20 мл), сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищену 6-феніл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*] піразол-2-карбонову кислоту (30 мг; 56 %) у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовували в такому вигляді на наступній стадії.

10

15

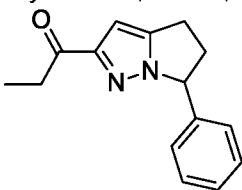


Стадія 9: N-метокси-N-метил-6-феніл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]піразол-2-карбоксамід

Суміш 6-феніл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]піразол-2-карбонової кислоти (30 мг; 0,13 ммоль), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (17 мг; 0,17 ммоль), 1-[бис(диметиламіно)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]піридиній-3-оксиду гексафторфосфату (65 мг; 0,17 ммоль), N, N-діізопропілетиламіну (42 мг; 0,33 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) перемішували при 25 °С протягом 2 г. Суміш розбавляли водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 50 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи N-метокси-N-метил-6-феніл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]піразол-2-карбоксамід (25 мг; 70 %) у вигляді білої твердої речовини. LC-MS: $R_T=0,952$ хв, $m/z=272,1$ ($M+H$)⁺. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2,0 хв): час утримування 0,952 хв, ESI⁺: виявлено $[M+H] = 272,1$.

20

25



30

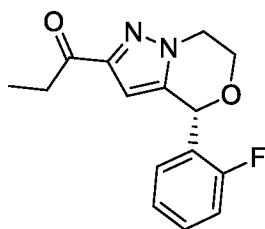
Стадія 10: 1-(6-феніл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]піразол-2-іл)пропан-1-он

До охолодженого (-78 °С) розчину N-метокси-N-метил-6-феніл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]піразол-2-карбоксаміду (24 мг; 0,09 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) по краплях додавали хлорид етилмагнію (3,0 М розчин в THF; 0,07 мл; 0,21 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш перемішували при -78 °С протягом 2 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску і залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 1-(6-феніл-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]піразол-2-іл)пропан-1-он (13,0 мг; 61 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.39-7.30 (m, 3H), 7.11-7.09 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.54-5.50 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 3H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.52-2.48 (m, 1H), 1.11 (t, J=7,2 Гц, 3H). LC-MS: $R_T=1,858$ хв, $m/z=241,2$ ($M+H$)⁺. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % бікарбонату амонію протягом 3,0 хв): час утримування 1,858 хв, ESI⁺: виявлено $[M+H] = 241,2$.

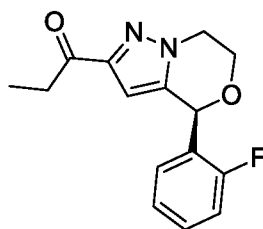
35

40

Спосіб 15



Приклад 20



Приклад 21

1-[(4S)-4-(2-Фторфеніл)-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл]пропан-1-он і 1-[(4R)-4-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл]пропан-1-он

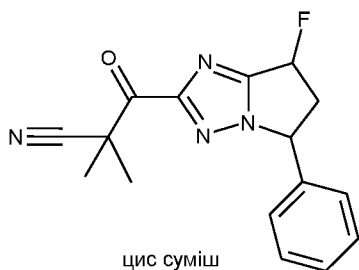
До охолодженого (-78 °С) розчину 4-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-карбоксилату (200 мг; 0,63 ммоль) в тетрагідрофурані (13 мл) по краплях додавали хлорид етилмагнію (2 М розчин в THF; 0,63 мл; 1,26 ммоль) в атмосфері азоту. Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °С протягом 2 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску і залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 1-[4-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл]пропан-1-он (120 мг; 70 %) у вигляді білої твердої речовини. Цей рацемічний продукт далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено:

1-[(4S)-4-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл]пропан-1-он (пик 1, час утримування = 2,979 хв) (45,0 мг; 37 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.40-7.34 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.42-4.18 (m, 4H), 2.96-2.92 (m, 2H), 1.10 (t, J=7,2 Гц, 3H). LC-MS: R_T=1,761 хв, m/z=275,2 [M+H]⁺. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % бікарбонату амонію протягом 3 хв): час утримування 1,761 хв, ESI+: виявлено [M+H] = 275,2;

1-[(4R)-4-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл]пропан-1-он (пик 2, час утримування = 3,234 хв) (52 мг; 43 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.40-7.34 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.41-4.15 (m, 4H), 3.00-2.92 (m, 2H), 1.10 (t, J=7,2 Гц, 3H). LC-MS: R_T=1,755 хв, m/z=275,2 [M+H]⁺. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % бікарбонату амонію протягом 3 хв): час утримування 1,752 хв, ESI+: виявлено [M+H] = 275,2.

Умови SFC: колонка: Chiralpak AD-3, 150×4,6 мм (внутр. діам.), 3 мкм; рухома фаза: А: CO₂, В: етанол (з 0,05 % DEA); градієнт: від 5 % до 40 % В протягом 5,5 хв і витримування при 40 % протягом 3 хв, потім при 5 % В протягом 1,5 хв; швидкість потоку: 2,5 мл/хв; температура колонки: 40 °С.

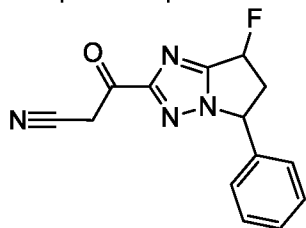
Спосіб 16



цис суміш

Приклад 22

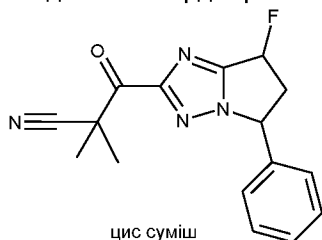
3-(рац-(5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-2,2-диметил-3-оксопропаннітрил



Стадія 1: цис-3-(7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-3-оксопропаннітрил

До охолодженого (-78 °С) розчину ацетонітрилу (298 мг; 7,27 ммоль) в тетрагідрофурані (15

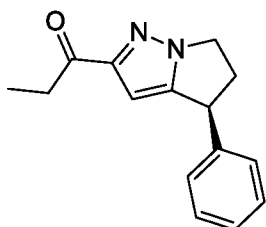
мл) додавали трет-бутилат калію (611,4 мг; 5,45 ммоль). Після перемішування протягом 30 хв, по краплях додавали етил-цис-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (500 мг; 1,82 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл). Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °С протягом 2 г і потім гасили, повільно додаючи холодний насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений цис-3-(7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-3-оксо-пропаннітрил (150 мг; 31 %) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували в такому вигляді на наступній стадії.



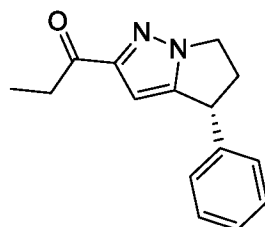
Стадія 2: 3-(рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-2,2-диметил-3-оксо-пропаннітрил

До охолодженого (0 °С) розчину цис-3-(7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-3-оксо-пропаннітрилу (140 мг; 0,52 ммоль) в N, N-диметилформаміді (6 мл) додавали карбонат цезію (422 мг; 1,30 ммоль). Після перемішування протягом 30 хв додавали йодметан (2800 мг; 19,7 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 4 г. Потім суміш гасили шляхом додавання холодного насиченого водного розчину хлориду амонію (10 мл) і екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 30-60 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи 3-(рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-2,2-диметил-3-оксо-пропаннітрил (28,0 мг; 17 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.44-7.38 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.15-6.13 (m, 0,5H), 6.01-5.99 (m, 0,5H), 5.57-5.56 (m, 1H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.78 (s, 3H). LC-MS: R_T=1,734 хв, m/z=299,2 [M+H]⁺. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % бікарбонату амонію протягом 3 хв): час утримування 1,734 хв, ESI+: виявлено [M+H] = 299,2.

Спосіб 17

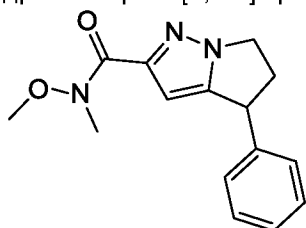


Приклад 23

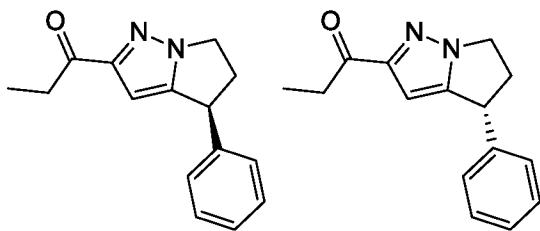


Приклад 24

1-[(4S)-4-Феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл]пропан-1-он і 1-[(4R)-4-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл]пропан-1-он



Стадія 1: N-метокси-N-метил-4-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-карбоксамід
Суміш 4-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-карбонової кислоти (93 мг; 0,41 ммоль), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (80 мг; 0,81 ммоль), 1-[біс(диметиламіно)метилєн]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридиній-3-оксиду гексафторфосфату (163 мг; 0,43 ммоль) і триетиламіну (124 мг; 1,22 ммоль) в N, N-диметилформаміді (4 мл) перемішували при 25 °С протягом 2 г. Суміш концентрували при зниженому тиску і залишок очищали препаративною TLC (10 %-ий метанол в дихлорметані, R_f=0,7), одержуючи N-метокси-N-метил-4-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-карбоксамід (100 мг; 91 %) у вигляді безбарвного масла. LCMS: R_T=0,593 хв, m/z=272,1 [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,593 хв, ESI+: виявлено [M+H] = 272,1.



Стадія 2: 1-[(4S)-4-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл]пропан-1-он і 1-[(4R)-4-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл]пропан-1-он

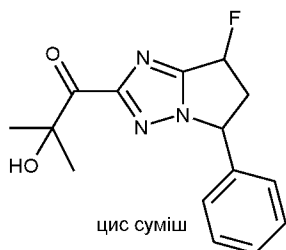
До охолодженого (-78 °C) розчину N-метокси-N-метил-4-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-карбоксаміду (100 мг; 0,37 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) по краплях додавали хлорид етилмагнію (2,7 М розчин в THF; 0,54 мл; 1,47 ммоль) в атмосфері азоту. Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °C протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (2×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений 1-(4-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл)пропан-1-он (80 мг; 90 %) у вигляді світло-коричневої твердої речовини, яку далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено:

(R)-1-(4-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл)пропан-1-он (пік 1, час утримування = 2,581 хв) (25,4 мг; 32 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.32-7.21 (m, 5H), 6.43 (s, 1H), 4.50-4.37 (m, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.24-4.22 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.99-2.95 (m, 2H), 2.57-2.53 (m, 1H), 1.15 (t, J=7,2 Гц, 3H). LCMS: R_T=0,843 хв, m/z=240,9 [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,843 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 240,9;

(S)-1-(4-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл)пропан-1-он (пік 2, час утримування = 2,968 хв) (22,7 мг; 28 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.35-7.22 (m, 5H), 6.43 (s, 1H), 4.51-4.38 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 3.14-3.12 (m, 1H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 1H), 1.16 (t, J=7,2 Гц, 3H). LCMS: R_T=0,838 хв, m/z=241,0 [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,838 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 241,0.

Умови SFC: колонка: Chiralpak AD (250 мм x 30 мм, 5 мкм); середовище: 0,1 % NH₃H₂O в iPrOH; на початку В 15 %, в кінці В 15 %; швидкість потоку 60 мл/хв; температура колонки 40 °C.

Спосіб 18



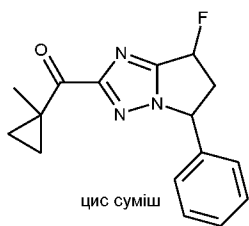
цис суміш

Приклад 25

1-(рац-(5R, 7R)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-2-гідрокси-2-метил-пропан-1-он

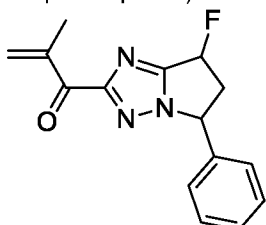
До розчину 1-[цис-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-2-метил-пропан-1-ону (50 мг; 0,18 ммоль) в диметилсульфоксиді (4 мл) додавали 1-бром-2,5-піролідиндіон (33 мг; 0,18 ммоль). Суміш нагрівали при 100 °C протягом 15 г на відкритому просторі. Розчинник випаровували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 25-55 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді) і далі препаративної TLC (етилацетат, R_f=0,6), одержуючи 1-(рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-2-гідрокси-2-метил-пропан-1-он (48,6 мг; 91 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.43-7.37 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.20-6.03 (m, 1H), 5.66-5.57 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.56 (s, 3H). LC-MS: R_T=0,771 хв, m/z=290,1 (M+H)⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,771 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 290,1.

Спосіб 19



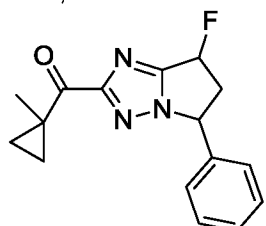
Приклад 26

(рац-(5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)-(1-метилциклопропіл)метанон



5 Стадія 1: цис-1-(7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)-2-метилпроп-2-ен-1-он

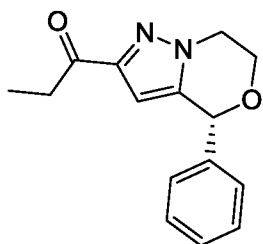
Суміш цис-1-(7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)пропан-1-ону (120 мг; 0,46 ммоль), дибромметану (1931 мг; 11,11 ммоль) і діетиламіну (1625 мг; 22,22 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) нагрівали при 100 °С протягом 30 хв з опроміненням мікрохвилями. Розчинник випаровували при зниженому тиску і залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 40 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи цис-1-(7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)-2-метил-проп-2-ен-1-он (52 мг; 41 %) у вигляді білої твердої речовини. LC-MS: $R_T=1,020$ хв, $m/z=272,1$ $[M+H]^+$. LCMS (від 0 до 60 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 1,020 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 272,1$.



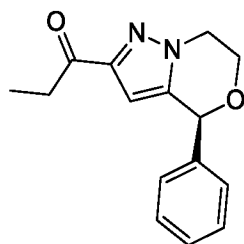
Стадія 2: (рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)-(1-метилциклопропіл)метанон

До суміші діетицинку (123 мг; 1,00 ммоль) і хлориду нікелю (8 мг; 0,07 ммоль) в дихлорметані (5 мл) додавали дийодметан (355 мг; 1,33 ммоль) при 0 °С. Після перемішування протягом 30 хв додавали 1-(7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)-2-метил-проп-2-ен-1-он (90 мг; 0,33 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 г. Суміш гасили шляхом додавання холодного насиченого водного розчину хлориду амонію (10 мл) і екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 25-55 %/0,05 % HCl в ацетонітрилі), одержуючи (рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)-(1-метилциклопропіл)метанон (3,0 мг; 3 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.41-7.37 (m, 3H), 7.24-7.23 (m, 2H), 6.15-6.13 (m, 0,5H), 6.01-5.99 (m, 0,5H), 5.60-5.59 (m, 1H), 3.76-3.68 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 0.97-0.92 (m, 2H). LC-MS: $R_T=1,068$ хв, $m/z=286,1$ $[M+H]^+$. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 1,068 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 286,1$.

Спосіб 20

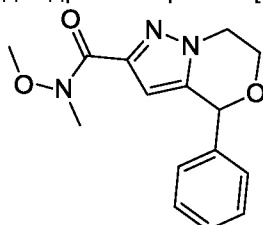


Приклад 27



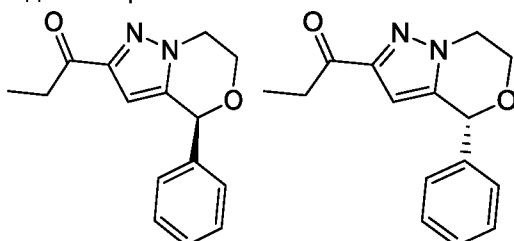
Приклад 28

1-[(4S)-4-Феніл-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл]пропан-1-он і 1-[(4R)-4-феніл-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл]пропан-1-он



5 Стадія 1: N-метокси-N-метил-4-феніл-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4] оксазин-2-карбоксамід

Суміш 4-феніл-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-карбонової кислоти (156 мг; 0,64 ммоль), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (125 мг; 1,28 ммоль), 1-[біс(диметиламіно)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]піридин-3-оксиду гексафторфосфату (291,42 мг; 0,77 ммоль) і триетиламіну (258 мг; 2,55 ммоль) в N, N-диметилформаміді (5 мл) перемішували при 15 °С протягом 2 г і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною TLC (10 %-ий метанол в дихлорметані, $R_f=0,7$), одержуючи N-метокси-N-метил-4-феніл-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-карбоксамід (80 мг; 43,6 %) у вигляді безбарвного масла.



15 Стадія 2: 1-[(4S)-4-феніл-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл]пропан-1-он і 1-[(4R)-4-феніл-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл]пропан-1-он

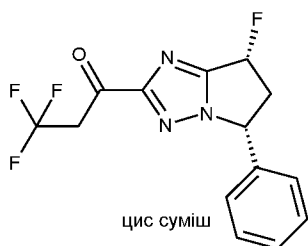
До охолодженого (-78 °С) розчину N-метокси-N-метил-4-феніл-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-карбоксаміду (60 мг; 0,21 ммоль) в тетрагідрофурані (6 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали хлорид етилмагнію (2,7 М розчин в THF; 0,39 мл; 1,04 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °С протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений рацемічний продукт, який далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено:

25 1-[(4S)-4-феніл-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл]пропан-1-он (пік 1, час утримування = 3,254 хв) (11,5 мг; 21 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.39-7.37 (m, 5H), 6.21 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.42-4.36 (m, 2H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.00-2.95 (m, 2H), 1.13 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). LCMS: $R_T=1,026$ хв, $m/z=257,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 1,026 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 257,1$;

30 1-[(4R)-4-феніл-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл]пропан-1-он (пік 2, час утримування = 4,381 хв) (13,6 мг; 25 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.39-7.37 (m, 5H), 6.21 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.42-4.36 (m, 2H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.21-4.19 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 2H), 1.13 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). LCMS: $R_T=1,023$ хв, $m/z=257,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 1,023 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 257,1$.

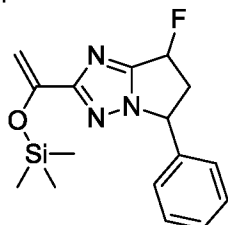
Умови SFC: колонка: OD (250 мм x 30 мм, 5 мкм); середовище: 0,1 % $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ в EtOH; на початку В: 30 %, в кінці В: 30 %; швидкість потоку 60 мл/хв; температура колонки 40 °С.

Спосіб 21



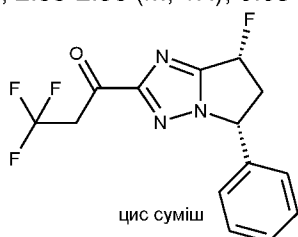
Приклад 29

3,3,3-Трифтор-1-(рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл)пропан-1-он



5 Стадія 1: 1-цис-7-фтор-5-феніл-2-(1-((триметилсиліл)окси)вініл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол

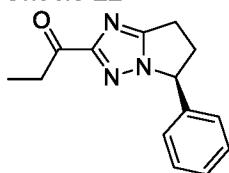
До розчину 1-(цис-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл)етанону (200 мг; 0,82 ммоль) в 1,4-діоксані (6 мл) додавали триетиламін (165 мг; 1,63 ммоль) і триметилсиліл-трифторметансульфонат (254 мг; 1,14 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 2 г і гасили шляхом додавання холодного насиченого водного розчину хлориду амонію (10 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений 1-(цис-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл)вінілокси-триметил-силан (245 мг; 95 %) у вигляді світло-жовтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.17-7.10 (m, 3H), 6.98-6.96 (m, 2H), 5.79-5.78 (m, 0,5H), 5.65-5.64 (m, 0,5H), 5.21-5.17 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 0.03 (s, 9H).



Стадія 2: 3,3,3-трифтор-1-(рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл)пропан-1-он

20 Суміш 1-трифторметил-1,2-бензйодоксол-3(1H)-ону (418 мг; 1,32 ммоль), 1-(цис-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл)вінілокси-триметилсилану (210 мг; 0,66 ммоль) і тиоціанату міді (16 мг; 0,13 ммоль) в N, N-диметилформаміді (4 мл) перемішували при 15 °С протягом 15 г і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 25-55%/0,05 % HCl в ацетонітрилі), одержуючи 3,3,3-трифтор-1-(рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл)пропан-1-он (31 мг; 15 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.40-7.37 (m, 3H), 7.28-7.26 (m, 2H), 6.19-6.17 (m, 0,5H), 6.05-6.03 (m, 0,5H), 5.65-5.63 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.78-3.29 (m, 1H), 2.89-2.77 (m, 1H). LC-MS: R_T=1,072 хв, m/z=314,1 [M+H]⁺. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % бікарбонату амонію протягом 2,0 хв): час утримування 1,072 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 314,1.

Спосіб 22



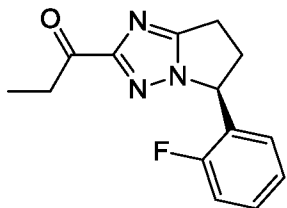
Приклад 30

1-[(5S)-5-Феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он

До охолодженого (-78 °С) розчину етил-(S)-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-

b][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (200 мг; 0,78 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали хлорид етилмагнію (3,0 М розчин в THF; 0,58 мл; 1,74 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °C протягом 2 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 50 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 1-[(5S)-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он (60 мг; 32 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.42-7.32 (m, 3H), 7.12-7.10 (m, 2H), 5.49 (dd, J=5,6, 8,4 Гц, 1H), 3.31-3.21 (m, 1H), 3.17-3.01 (m, 4H), 2.72-2.64 (m, 1H), 1.21 (t, J=7,2 Гц, 3H). LCMS: R_T=1,523 хв, m/z=242,2 [M+H]⁺. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % водного аміаку протягом 3 хв): час утримування 1,523 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 242,2.

Спосіб 23



Приклад 31

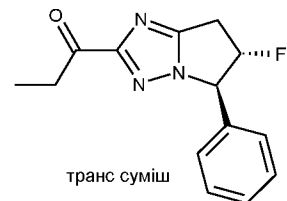
1-[(5S)-5-(2-Фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он

До охолодженого (-70 °C) розчину етил-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (496 мг; 1,8 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали хлорид етилмагнію (2,7 М розчин в THF; 1,33 мл; 3,6 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при -70 °C протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений рацемічний продукт, який далі очищали хіральною SFC і RP-HPLC (ацетонітрилу 25-55 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи, як умовно позначено:

1-[(5S)-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он (пік 2, час утримування = 3,038 хв) (17 мг; 8 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.45-7.35 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 3H), 5.80-5.75 (m, 1H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 2H), 3.01-2.97 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 1H), 1.12 (t, J=7,2 Гц, 3H). LCMS: R_T=0,977 хв, m/z=260,1 [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,977 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 260,1.

Умови SFC: колонка: OJ (250 мм x 30 мм, 5 мкм); середовище: 0,1 % NH₃H₂O в EtOH; на початку В: 20 %, в кінці В: 20 %; швидкість потоку 60 мл/хв; температура колонки 40 °C.

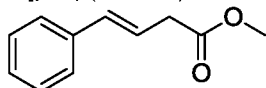
Спосіб 24



транс суміш

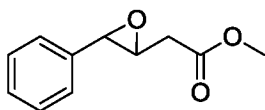
Приклад 32

1-[рац-(5R, 6S)-6-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он



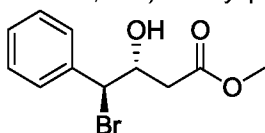
Стадія 1: (E)-метил 4-фенілбут-3-еноат

До розчину (E)-4-фенілбут-3-енової кислоти (15,0 г; 92,48 ммоль) в метанолі (60 мл) додавали сірчану кислоту (2,3 г; 23,12 ммоль). Суміш нагрівали при 90 °C протягом 18 г і охолоджували. Суміш розбавляли водою (20 мл) і екстрагували дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (30 мл), водним насиченим розчином бікарбонату натрію (30 мл), розсолем (30 мл), сушили і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений метил-(E)-4-фенілбут-3-еноат (14,8 г; 91 %) у вигляді світлого масла, яке використовували в такому вигляді на наступній стадії. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.39-7.21 (m, 5H), 6.54-6.45 (m, 1H), 6.35-6.25 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H).



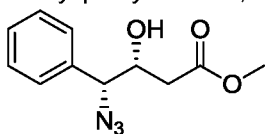
Стадія 2: метил-2-(3-фенілоксиран-2-іл)ацетат

До суміші метил-(Е)-4-фенілбут-3-еноату (14,8 г; 84,0 ммоль) і бікарбонату натрію (34,4 г; 409,0 ммоль) в ацетоні (300 мл) по краплях при 0 °С додавали розчин потрібної солі моноперсульфату калію (67,1 г; 109,2 ммоль) у воді (80 мл). Після закінчення додавання одержану суміш залишали нагріватися до 25 °С, перемішували протягом 4 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 5 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи метил-2-(3-фенілоксиран-2-іл)ацетат (15,0 г; 93 %) у вигляді безбарвного масла. LC-MS: $R_T=0,799$ хв, $m/z=233,9$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,799 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 233,9$.



Стадія 3: метил-(рац-3R, 4S)-4-бром-3-гідрокси-4-фенілбутаноат

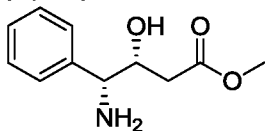
До розчину метил-2-(3-фенілоксиран-2-іл)ацетату (15,0 г; 78,0 ммоль) в ацетонітрилі (400 мл) додавали бромід літію (6,8 г; 78,0 ммоль) і перхлорат магнію (1,7 г; 78,0 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 20 °С протягом 12 г і розбавляли дихлорметаном (100 мл). Одержану суміш промивали соляною кислотою (1 н.; 100 мл). Відділений водний шар промивали дихлорметаном (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений метил-(рац-3R, 4S)-4-бром-3-гідрокси-4-фенілбутаноат (20,0 г; 94 %) у вигляді безбарвного масла. Неочищену сполуку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LC-MS: $R_T=0,610$ хв, $m/z=256,9$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,610 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 256,9$.



Стадія 4: метил-(рац-3R, 4R)-4-азидо-3-гідрокси-4-фенілбутаноат

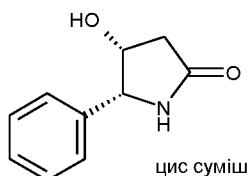
Суміш метил-(рац-3R, 4S)-4-бром-3-гідрокси-4-фенілбутаноату (20,0 г; 73,2 ммоль) і азиду натрію (14,3 г; 219,7 ммоль) в N, N-диметилформаміді (500 мл) перемішували при 20 °С протягом 16 г. Суміш розбавляли водою (500 мл) і екстрагували етилацетатом (3×300 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (150 мл), сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений метил-(рац-3R, 4R)-4-азидо-3-гідрокси-4-фенілбутаноат (17,0 г; 99 %) у вигляді жовтого масла. LC-MS: $R_T=0,978$ хв, $m/z=208,3$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2,0 хв): час утримування 0,978 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 208,3$.



Стадія 5: метил-(рац-3R, 4R)-4-аміно-3-гідрокси-4-фенілбутаноат

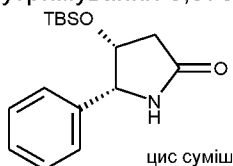
Суміш метил-(рац-3R, 4R)-4-азидо-3-гідрокси-4-фенілбутаноату (17,0 г; 72,3 ммоль) і паладію (10 %-ого на вугіллі; 7,7 г) в етилацетаті (800 мл) гідрували (15 ф/кв. дюйм (103,4 кПа)) при 25 °С протягом 24 г і потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений метил-(рац-3R, 4R)-4-аміно-3-гідрокси-4-фенілбутаноат (15,0 г; 99 %) у вигляді безбарвного масла. Неочищене масло використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LC-MS: $R_T=0,315$ хв, $m/z=210,2$ $[M+H]^+$. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2,0 хв): час утримування 0,315 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 210,2$.



Стадія 6: цис-4-гідрокси-5-фенілпіролідін-2-он

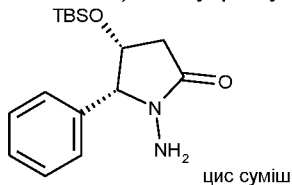
Розчин метил-(рац-3R, 4R)-4-аміно-3-гідрокси-4-фенілбутаноату (15,0 г; 71,7 ммоль) в метанолі (200 мл) нагрівали при 50 °С протягом 16 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (сілікагель, 100-200 меш, від 0 до 5 % метанолу в дихлорметані), одержуючи цис-4-гідрокси-5-фенілпіролідін-2-он (9,6 г; 76 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.45-7.26 (m, 5H), 6.39 (br s, 1H), 4.89-4.87 (m, 1H), 4.66-4.48 (m, 1H), 2.80-2.62 (m, 1H), 2.53-2.30 (m, 1H). LC-MS: R_T=0,678 хв, m/z=178,2 [M+H]⁺.

LCMS (від 0 до 60 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 0,678 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 178,2.



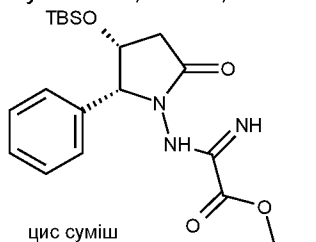
Стадія 7: цис-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-фенілпіролідін-2-он

До розчину цис-4-гідрокси-5-фенілпіролідін-2-ону (9,6 г; 54,2 ммоль) в дихлорметані (300 мл) додавали імідазол (11,1 г; 162,5 ммоль) і трет-бутилдиметилсилілхлорид (16,3 г; 108,4 ммоль). Одержану суміш перемішували при 25 °С протягом 16 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (сілікагель, 100-200 меш, від 0 до 50 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи цис-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-фенілпіролідін-2-он (10,0 г; 63 %) у вигляді білої твердої речовини. LC-MS: R_T=1,257 хв, m/z=292,3 [M+H]⁺. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 1,257 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 292,3.



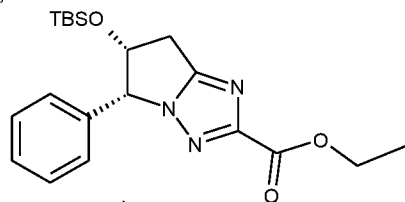
Стадія 8: цис-1-аміно-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-фенілпіролідін-2-он

До розчину цис-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-фенілпіролідін-2-ону (10,0 г; 34,3 ммоль) в N, N-диметилформаміді (50 мл) додавали гідрид натрію (60 %-ий; 2,1 г; 51,5 ммоль) при 0 °С. Після перемішування при 0 °С протягом 30 хв порціями додавали оксид (аміноокси)дифенілфосфіну (12,0 г; 51,47 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений цис-1-аміно-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-фенілпіролідін-2-он (9,0 г; 86 %) у вигляді коричневої твердої речовини. Цю неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LC-MS: R_T=1,225 хв, m/z=307,4 [M+H]⁺. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 1,225 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 307,4.



Стадія 9: етил-цис-2-((3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-оксо-2-фенілпіролідін-1-іл)аміно)-2-іміноацетат

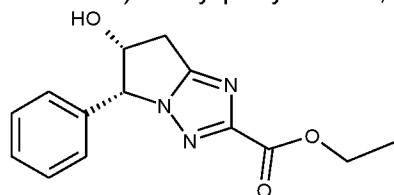
Суміш цис-1-аміно-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-фенілпіролідін-2-ону (9,0 г; 29,4 ммоль) і етил-2-етокси-2-іміно-ацетату (21,3 г; 146,8 ммоль) в толуолі (500 мл) нагрівали при 90 °С протягом 18 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою (200 мл) і екстрагували етилацетатом (3×150 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при



цис суміш

Стадія 10: етил-цис-6-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

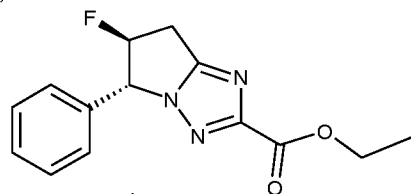
Суміш етил-цис-2-((3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-оксо-2-феніл піролідін-1-іл)аміно)-2-іміноацетату (10,0 г; 24,7 ммоль) і 4-метилбензолсульфонової кислоти гідрату (4,7 г; 24,7 ммоль) в толуолі (300 мл) нагрівали при 120 °С протягом 16 г і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою (200 мл) і екстрагували етилацетатом (3×150 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 20 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-цис-6-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (5,5 г; 58 %) у вигляді коричневого масла. LC-MS: $R_t=1,345$ хв, $m/z=388,4$ $[M+H]^+$. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 1,345 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 388,4$.



цис суміш

Стадія 11: етил-цис-6-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

До розчину фториду тетрабутиламонію (18,5 г; 70,9 ммоль) в тетрагідрофурані (200 мл) додавали етил-цис-6-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (5,5 г; 14,2 ммоль). Одержану суміш перемішували при 25 °С протягом 16 г і розбавляли етилацетатом (300 мл). Суміш промивали водою (50 мл), розсолон (50 мл), сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 50 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-цис-6-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (1,8 г; 46 %) у вигляді жовтої твердої речовини. LC-MS: $R_t=1,036$ хв, $m/z=274,3$ $[M+H]^+$. LCMS (від 0 до 60 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 1,036 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 274,3$.

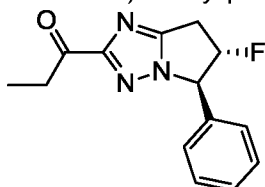


транс суміш

Стадія 12: етил-транс-6-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

До розчину етил-цис-6-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (1,0 г; 3,66 ммоль) в дихлорметані (50 мл) по краплях додавали трифторид

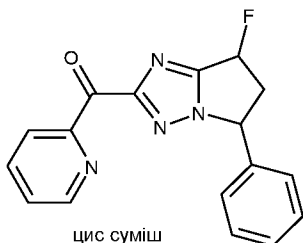
діетиламіносірки (10,0 г; 62,0 ммоль) при 25 °С. Одержану суміш перемішували при 25 °С протягом 1 г і потім гасили, повільно додаючи насичений водний розчин бікарбонату натрію (10 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон (50 мл), сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 40 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-транс-6-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (400 мг; 40 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.41-7.24 (m, 3H), 6.92-6.89 (m, 2H), 5.70-5.55 (m, 1H), 5.62-5.48 (m, 1H), 4.49-4.34 (m, 2H), 3.52-3.35 (m, 1H), 3.35-3.15 (m, 1H), 1.40-1.36 (m, 3H). LC-MS: R_T=0,958 хв, m/z=276,2 [M+H]⁺. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування: 0,958 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 276,2.



Стадія 13: 1-[рац-(5R, 6S)-6-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он

До охолодженого (-78 °С) розчину етил-транс-6-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (30 мг; 0,11 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали хлорид етилмагнію (3,0 М розчин в THF; 0,25 мл; 0,75 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °С протягом 2 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 50 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи, як умовно позначено, 1-[рац-(5R, 6S)-6-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он (13,6 мг; 45 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.34-7.31 (m, 3H), 6.90-6.87 (m, 2H), 5.63-5.61 (m, 0,5H), 5.59-5.57 (m, 1H), 5.46-5.44 (m, 0,5H), 3.42-3.28 (m, 1H), 3.26-3.21 (m, 1H), 3.03-3.01 (m, 2H), 1.16 (t, J=7,2 Гц, 3H). LCMS: R_T=0,977 хв, m/z=260,1 [M+H]⁺. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 0,977 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 260,1.

Спосіб 25

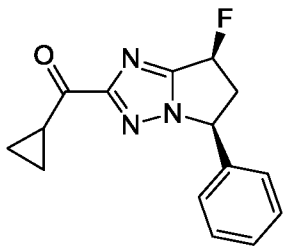


Приклад 33

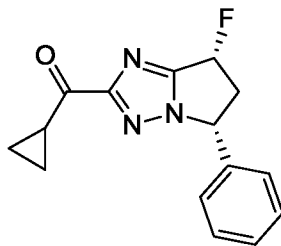
(рац-(5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл)-(2-піридил)метанон

До розчину 2-бромпіридину (435 мг; 2,76 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 1,10 мл; 2,76 ммоль) при -78 °С. Після закінчення додавання суміш залишали нагріватися до 30 °С і перемішували протягом 2 г. Суміш охолоджували до -78 °С і додавали цис-7-фтор-N-метокси-N-метил-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксамід (200 мг; 0,69 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 6 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 25-55 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи (рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл)-(2-піридил)метанон (32,0 мг; 15 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.69-8.65 (m, 1H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.42-7.30 (m, 3H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.30-6.22 (m, 0,5H), 6.18-6.14 (m, 0,5H), 5.75-5.55 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 1H), 2.74-2.45 (m, 1H). LCMS: R_T=1,510 хв, m/z=309,1 [M+H]⁺. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % водного аміаку протягом 3 хв): час утримування 1,510 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 309,1.

Спосіб 26



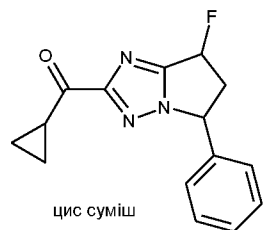
Приклад 34



Приклад 35

Циклопропіл-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон і циклопропіл-[(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

5



цис суміш

Приклад 42

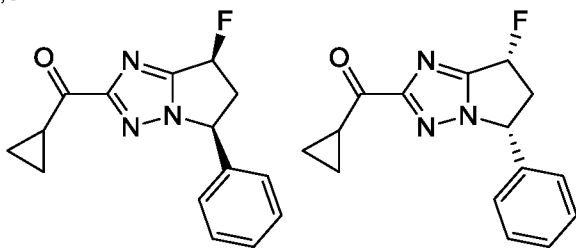
Стадія 1: циклопропіл-(рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон

До охолодженого (-78 °C) розчину етил-цис-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (100 мг; 0,36 ммоль) в тетрагідрофурані (4 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали бромід циклопропілмагнію (0,5 М розчин в THF; 1,45 мл; 0,73 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °C протягом 2 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Об'єднані органічні шари сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 30-60 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи цис рацемічний циклопропіл-(рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон (15 мг; 10 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.45-7.35 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.18-6.15 (m, 0,5H), 6.05-6.00 (m, 0,5H), 5.65-5.60 (m, 1H), 3.77-3.65 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 1H), 1.17-1.13 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). LCMS: R_T=1,031 хв, m/z=272,3 [M+H]⁺. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 1,031 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 272,3.

10

15

20



Стадія 2: циклопропіл-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон і циклопропіл-[(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

25

Рацемічний циклопропіл-(рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон (100 мг; 0,37 ммоль) розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено:

циклопропіл-[(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пик 1, час утримування = 3,575 хв) (25,5 мг; 24 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.44-7.38 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 2H), 6.19 (d, J=5,6 Гц, 0,5H), 6.05 (d, J=5,2 Гц, 0,5H), 5.66-5.62 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 3.01-2.81 (m, 1H), 1.29-1.09 (m, 4H). LCMS: R_T=0,816 хв, m/z=271,9 [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,816 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 271,9;

30

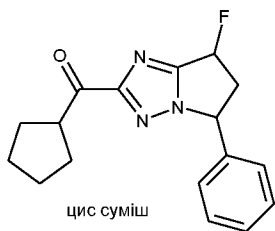
35

циклопропіл-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пик 2, час утримування = 3,849 хв) (18,5 мг; 17 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.44-7.27 (m, 5H), 6.20-6.17 (m, 0,5H), 6.06-6.03 (m, 0,5H), 5.66-5.64

(m, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 3.01-2.81 (m, 1H), 1.19-1.09 (m, 4H). LCMS: $R_T=0,817$ хв, $m/z=271,9$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,817 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 271,9$.

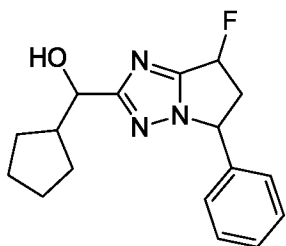
Умови SFC: колонка: Chiralpak AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); середовище: 0,1 % NH_3H_2O в iPrOH; на початку В 25 %, в кінці В 25 %; швидкість потоку 60 мл/хв; температура колонки 40 °C.

Спосіб 27



Приклад 36

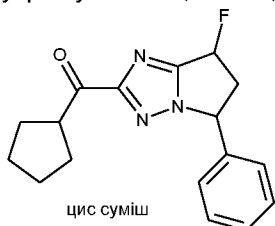
Циклопентил-(рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон



Стадія 1: циклопентил-(цис-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанол

Бромід циклопентилмагнію (1 М розчин в THF; 0,73 мл; 0,73 ммоль) по краплях додавали до перемішаного і охолодженого (-78 °C) розчину цис-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (100 мг; 0,36 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) в атмосфері азоту. Після закінчення додавання суміш перемішували при 25 °C протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (2x10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений цис-циклопентил-(7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанол (100 мг; 91 %) у вигляді білої твердої речовини. LCMS: $R_T=0,611$ хв, $m/z=302,1$ $[M+H]^+$.

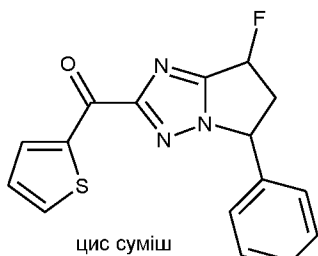
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,611 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 302,1$.



Стадія 2: циклопентил-(рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон

До розчину цис-циклопентил-(7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанолу (100 мг; 0,33 ммоль) в дихлорметані (15 мл) додавали діоксид марганцю (288 мг; 3,32 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 35 °C протягом 2 г і потім фільтрували через коротку набивку целіту. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і залишок очищали препаративною TLC (40 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи циклопентил-(рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон (18,2 мг; 18 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.44-7.40 (m, 3H), 7.28-7.26 (m, 2H), 6.19-6.17 (m, 0,5H), 6.05-6.03 (m, 0,5H), 5.64-5.63 (m, 1H), 3.89-3.68 (m, 2H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.02-1.60 (m, 8H). LCMS: $R_T=2,070$ хв, $m/z=300,2$ $[M+H]^+$. LCMS (від 0 до 60 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 3 хв): час утримування 2,070 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 300,2$.

Спосіб 28

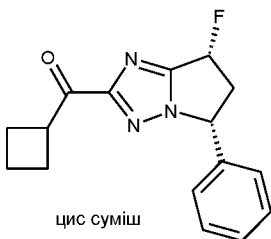


Приклад 41

(рац-(5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)-(2-тієніл)метанон

До охолодженого (-78 °C) розчину 2-йодтіофену (289 мг; 1,38 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) по краплях додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 0,55 мл; 1,38 ммоль) в атмосфері N₂. Суміш перемішували при -78 °C протягом 1 г, потім додавали цис-7-фтор-N-метокси-N-метил-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксамід (100 мг; 0,34 ммоль) в тетрагідрофурані (2 мл). Суміш перемішували при -78 °C протягом ще 2 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 40-70 %/0,05 % соляної кислоти у воді), одержуючи (рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)-(2-тієніл)метанон (15,6 мг; 14 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.50-8.49 (m, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.49-7.35 (m, 3H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.24-6.22 (m, 0,5H), 6.10-6.08 (m, 0,5H), 5.74-5.68 (m, 1H), 3.86-3.72 (m, 1H), 2.91-2.79 (m, 1H). LCMS: R_T=0,891 хв, m/z=314,1 [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,891 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 314,1.

Спосіб 29

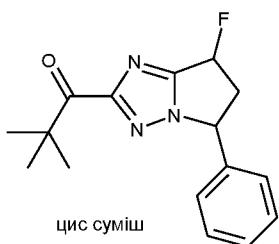


Приклад 42

Циклобутил-[рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До охолодженої (0 °C) суміші магнію (234 мг; 9,65 ммоль), йоду (12 мг; 0,05 ммоль), 1,2-диброметану (0,1 мл; 0,10 ммоль) в тетрагідрофурані (15 мл) по краплях додавали бромциклобутан (0,5 мл; 5,85 ммоль) в атмосфері N₂. Суміш перемішували при 35 °C протягом приблизно 1 г. Зазначений вище свіжоприготований розчин броміду циклобутилмагнію (1,0 мл; 0,39 ммоль) по краплях додавали до перемішуваного і охолодженого (-78 °C) розчину цис-7-фтор-N-метокси-N-метил-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксаміду (28 мг; 0,10 ммоль) в тетрагідрофурані (2 мл). Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °C протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (2×5 мл). Об'єднані органічні шари сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 42-62 %/0,05 % соляної кислоти у воді), одержуючи циклобутил-[рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (2 мг; 7 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.40-7.30 (m, 3H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.15-6.10 (m, 0,5H), 6.01-5.95 (m, 0,5H), 5.60-5.55 (m, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 3H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H). LCMS: R_T=0,883 хв, m/z=286,0 [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,883 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 286,0.

Спосіб 30

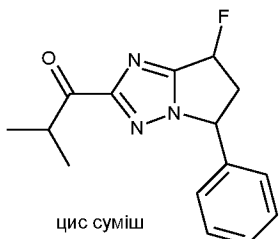


Приклад 44

1-(рац-(5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)-2,2-диметил-пропан-1-он

До охолодженого (-78 °C) розчину етил-цис-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (30 мг; 0,11 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали трет-бутиллітій (1,3 М розчин в пентані, 0,17 мл; 0,22 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °C протягом 2 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Об'єднані органічні шари сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 45-75 %/0,05 % соляної кислоти у воді), одержуючи 1-(рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)-2,2-диметил-пропан-1-он (12,7 мг; 40 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.42-7.36 (m, 3H), 7.36-7.23 (m, 2H), 6.16-6.13 (m, 0,5H), 6.02-5.99 (m, 0,5H), 5.65-5.61 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.85-2.73 (m, 1H), 1.35 (s, 9H). LCMS: R_T=0,907 хв, m/z=288,0 [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,907 хв, ESI+: виявлено [M+H] = 288,0.

Спосіб 31

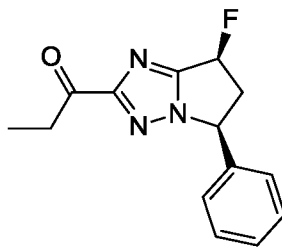
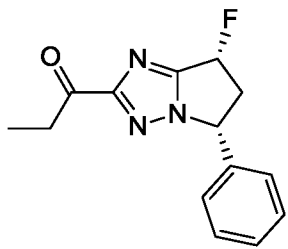


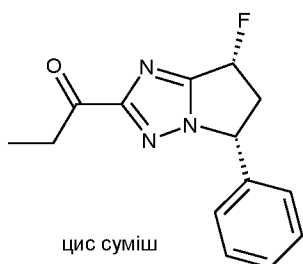
Приклад 45

1-(рац-(5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)-2-метил-пропан-1-он

До охолодженого (-78 °C) розчину етил-цис-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (200 мг; 0,73 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0 мл в THF; 1,1 мл; 2,20 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °C протягом 2 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 30-60 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи рацемічний 1-(рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)-2-метил-пропан-1-он (6,9 мг; 3,4 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.46-7.36 (m, 3H), 7.28-7.26 (m, 2H), 6.18-6.16 (m, 0,5H), 6.05-6.02 (m, 0,5H), 5.65-5.61 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 2.87-2.76 (m, 1H), 1.19 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1.17 (d, J=6,8 Гц, 3H). LCMS: R_T=1,971 хв, m/z=274,2 [M+H]⁺. LCMS (від 0 до 60 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 3 хв): час утримування 1,971 хв, ESI+: виявлено [M+H] = 274,2.

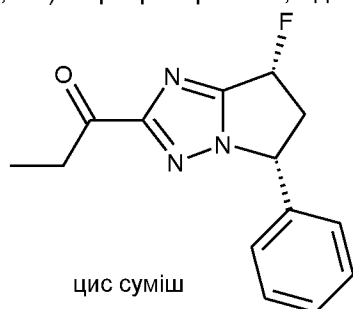
Спосіб 32





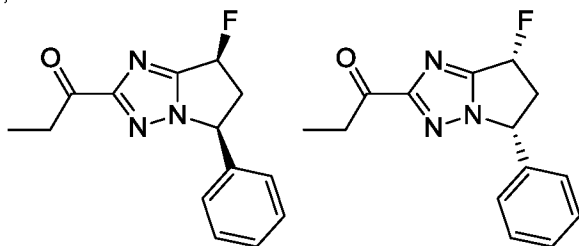
Приклад 49

1-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он і 1-[(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он



5 Стадія 1: 1-[рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он

До охолодженого (-70 °С) розчину цис-7-фтор-N-метокси-N-метил-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксаміду (30 мг; 0,10 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали бромід етилмагнію (3,0 М розчин в THF; 0,1 мл; 0,30 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при 30 °С протягом приблизно 3 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 25-55 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи 1-[рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он (6,3 мг; 23 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.38-7.35 (m, 3H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.15-6.13 (m, 0,5H), 6.01-5.99 (m, 0,5H), 5.59-5.53 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 1H), 3.05-2.99 (m, 2H), 2.84-2.73 (m, 1H), 1.13 (t, J=7,2 Гц, 3H). LCMS: R_T=1,038 хв, m/z=260,2 [M+H]⁺. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 1,038 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 260,2.



Стадія 2: 1-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он і 1-[(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он

25 Рацемічний 1-[рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он (220 мг) розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено:

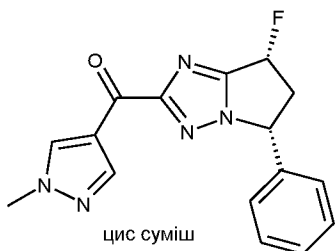
1-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он (пік 1, час утримування = 2,265 хв) (78 мг; 35 %; енантімерний надлишок (ee) 88 %) у вигляді світло-жовтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.43-7.32 (m, 3H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.17-6.14 (m, 0,5H), 6.02-6.00 (m, 0,5H), 5.65-5.58 (m, 1H), 3.84-3.64 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.88-2.69 (m, 1H), 1.13 (t, J=7,2 Гц, 3H). LCMS: R_T=0,822 хв, m/z=260,0 [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,822 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 260,0;

35 1-[(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он (пік 2, час утримування = 2,382 хв) (80 мг; 35 %; 91 % ee) у вигляді світло-жовтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.43-7.32 (m, 3H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.17-6.14 (m, 0,5H), 6.02-6.00 (m, 0,5H), 5.65-5.58 (m, 1H), 3.84-3.64 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.88-2.69 (m, 1H), 1.13 (t, J=7,2 Гц, 3H). LCMS:

$R_T=0,817$ хв, $m/z=260,0$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,817 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 260,0$.

Умови SFC: колонка: AS (250 мм x 30 мм, 5 мкм); середовище: 0,1 % NH_3H_2O в EtOH; на початку В 20 %, в кінці В 20 %; швидкість потоку (60 мл/хв); температура колонки 40 °С.

Спосіб 33

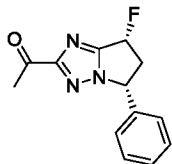


Приклад 48

(1-Метилпіразол-4-іл)-[рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-
b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

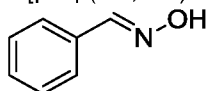
До охолодженого (-70 °С) розчину цис-7-фтор-N-метокси-N-метил-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксаміду (137 мг; 0,47 ммоль) і 1-метил-4-йод-1Н-піразолу (393 мг; 1,89 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) по краплях додавали трет-бутиллітій (1,3 М розчин в гексані; 1,45 мл; 1,89 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш перемішували при -70 °С протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 27-57 %/0,05 % соляної кислоти у воді), одержуючи цис рацемічний (1-метилпіразол-4-іл)-[рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (53,4 мг; 36 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.46-7.34 (m, 3H), 7.32-7.25 (m, 2H), 6.22-6.19 (m, 0,5H), 6.08-6.05 (m, 0,5H), 5.72-5.65 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85-3.70 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 1H). LCMS: $R_T=0,791$ хв, $m/z=311,9$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,791 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 311,9$.

Спосіб 34



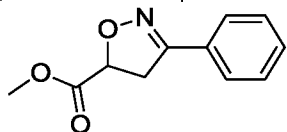
Приклад 50

1-[рац-(5R, 7R)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]етанон



Стадія 1: (Е)-бензальдегіду оксим

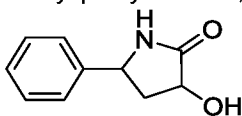
До розчину бензальдегіду (45,0 г; 424,1 ммоль) в етанолі (100 мл) додавали карбонат натрію (112,3 г; 1060,1 ммоль) і гідроксиламіну гідрохлорид (35,3 г; 508,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 3 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і залишок розбавляли водою (50 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×150 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (60 мл), сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений (Е)-бензальдегіду оксим у вигляді безбарвного масла (51,0 г; 99 %), яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення.



Стадія 2: метил-3-феніл-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат

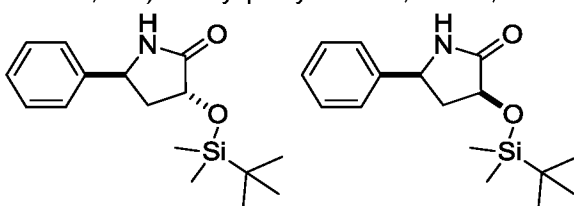
До розчину (Е)-бензальдегіду оксиму (20,0 г; 165,1 ммоль) в 1,4-діоксані (500 мл) додавали метилакрилат (14,2 г; 165,1 ммоль), йодид натрію (24,7 г; 165,1 ммоль), 2,6-лутидин (17,6 г; 165,1 ммоль) і трет-бутиловий ефір хлорнуватистої кислоти (17,9 г; 165,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 24 г і потім концентрували при зниженому тиску.

Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 20 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи метил-3-феніл-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат у вигляді жовтої твердої речовини (25,0 г; 74 %). LCMS: $R_T=0,871$ хв, $m/z=206,2$ $[M+H]^+$. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 0,871 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 206,2$.



Стадія 3: 3-гідрокси-5-феніл-піролідін-2-он

Суміш метил-3-феніл-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилату (25,0 г; 121,8 ммоль) і паладію (10 %-ого на вугіллі; 2,5 г) в етанолі (800 мл) гідрували (50 ф/кв. дюйм (344,7 кПа)) при 25 °C протягом 2 г, потім фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений 3-гідрокси-5-феніл-піролідін-2-он у вигляді жовтої твердої речовини (18,0 г; 83 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $R_T=0,270$ хв, $m/z=177,8$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,270 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 177,8$.

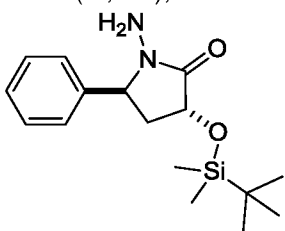


Стадія 4: цис-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-піролідін-2-он і транс-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-піролідін-2-он

До розчину 3-гідрокси-5-феніл-піролідін-2-ону (15,0 г; 84,6 ммоль) в дихлорметані (300 мл) додавали трет-бутилдиметилхлорсилан (19,1 г; 126,9 ммоль) та імідазол (11,5 г; 169,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 16 г і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи, як умовно позначено:

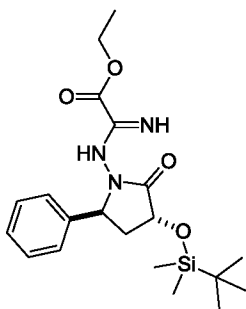
цис-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-піролідін-2-он (12,4 г; 51 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.37-7.25 (m, 5H), 4.88-4.53 (m, 1H), 4.54-4.46 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 0.93-0.90 (m, 9H), 0.19-0.12 (m, 6H) і

транс-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-піролідін-2-он у вигляді безбарвного масла (9,3 г; 38 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.44-7.34 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 3H), 4.87-4.80 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.27-2.22 (m, 1H), 0.93-0.90 (m, 9H), 0.16-0.13 (m, 6H).



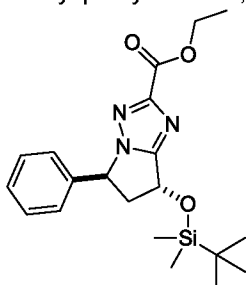
Стадія 5: транс-1-аміно-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-фенілпіролідін-2-он

До розчину транс-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-піролідін-2-ону (7,0 г; 24,0 ммоль) в N, N-диметилформаміді (200 мл) додавали гідрид натрію (1,44 г; 36,0 ммоль) при 0 °C і суміш перемішували при 0 °C протягом 20 хв. Потім додавали о-(дифенілфосфорил)гідроксиамін (8,40 г; 36,03 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 16 годин. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи транс-1-аміно-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-піролідін-2-он (7,0 г; 95,1 %) у вигляді жовтого масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $R_T=0,775$ хв, $m/z=307,0$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,775 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 307,0$.



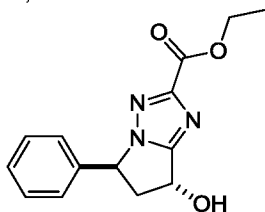
Стадія 6: транс-етил-2-(3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-оксо-5-фенілпіролідін-1-іл)аміно)-2-іміноацетат

До розчину транс-1-аміно-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-піролідін-2-ону (7,0 г; 22,8 ммоль) в етанолі (150 мл) додавали етил-2-етокси-2-іміно-ацетат (6,63 г; 45,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 16 г і потім концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений транс-етил-2-(3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-оксо-5-фенілпіролідін-1-іл)аміно)-2-іміноацетат (8,50 г; 92 %) у вигляді жовтого масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $R_T=2,154$ хв, $m/z=406,3$ $[M+H]^+$. LCMS (від 0 до 60 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 3 хв): час утримування 2,143 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 406,3$.



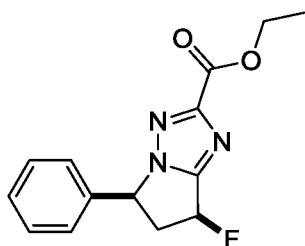
Стадія 7: транс-етил-7-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

До розчину етил-2-[[транс-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-оксо-5-феніл-піролідін-1-іл]аміно)-2-іміно-ацетату (8,5 г; 21,0 ммоль) в толуолі (100 мл) додавали п-толуолсульфонову кислоту (4,4 г; 25,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 120 °С протягом 16 г і потім концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений транс-етил-7-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (7,5 г; 92,3 %) у вигляді жовтого масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $R_T=1,022$ хв, $m/z=374,2$ $[M+H]^+$. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 1,022 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 374,2$.



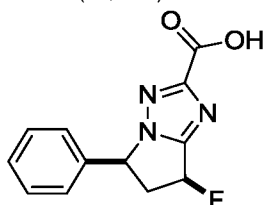
Стадія 8: транс-етил-7-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

До розчину етил-транс-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (7,0 г; 18,06 ммоль) в тетрагідрофурані (120 мл) додавали фторид тетрабутиламонію (1 н. розчин в THF; 18,06 мл; 18,06 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом 3 г і потім концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений транс-етил-7-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (3,5 г; 57 %) у вигляді жовтого масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.39-7.35 (m, 3H), 7.14-7.12 (m, 2H), 5.73-5.70 (m, 1H), 5.54-5.51 (m, 1H), 4.47-4.40 (m, 2H), 3.24-3.21 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 1H), 1.41-1.36 (m, 3H).



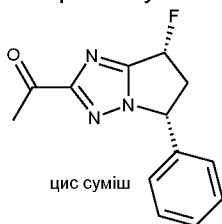
Стадія 9: цис-етил-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

До розчину транс-етил-7-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (100 мг; 0,37 ммоль) в дихлорметані (8 мл) додавали трифторид діетиламіносірки (176,9 мг; 1,10 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 г і потім гасили, додаючи воду (20 мл). Одержану суміш екстрагували дихлорметаном (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (20 мл), розсолем (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною TLC (50 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, $R_f=0,5$), одержуючи цис-етил-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (54 мг; 54 %) у вигляді світло-жовтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.44-7.31 (m, 3H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.09 (dd, $J=1,4$ Гц, 7,2 Гц, 1H), 5.95 (dd, $J=1,4$ Гц; 7,2 Гц, 1H), 5.52-5.47(m, 1H), 4.53-4.37 (m, 2H), 3.74-3.54 (m, 1H), 3.05-2.82 (m, 1H), 1.48-1.33 (m, 3H).

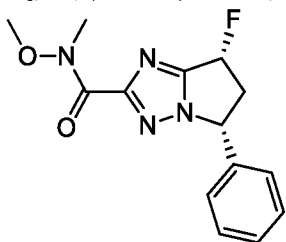


Стадія 10: цис-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбонова кислота

До розчину цис-етил-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (54 мг; 0,20 моль) в тетрагідрофурані (4 мл) і воді (1 мл) додавали гідроксиду літію моногідрат (25 мг; 0,59 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 2 г і потім концентрували при зниженому тиску. Значення рН залишку підводили до 5, додаючи соляну кислоту (2 н.). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (10 мл), розсолем (10 мл), сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищену цис-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбонову кислоту (45 мг; 93 %) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.



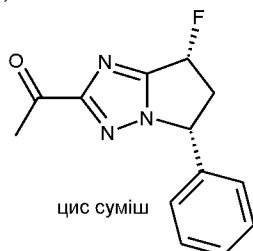
1-[рац-(5*R*, 7*R*)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл]етанон



Стадія 11: цис-7-фтор-*N*-метокси-*N*-метил-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксамід

Суміш цис-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбонової кислоти (350 мг; 1,42 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (201 мг; 1,49 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (407 мг; 2,12 ммоль), *N*, *O*-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (180 мг; 1,84 ммоль) в *N*, *N*-диметилформаміді (10 мл) перемішували при 20 °С протягом 18 г.

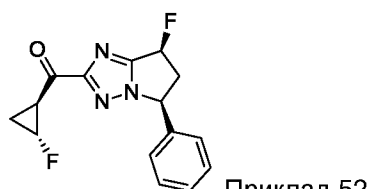
Суміш концентрували при зниженому тиску і залишок очищали препаративною TLC (50 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, $R_f=0,7$), одержуючи цис-7-фтор-N-метокси-N-метил-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксамід (225 мг; 54,7 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.41-7.35 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.09-6.07 (m, 0,5H), 5.96-5.93 (m, 0,5H), 5.49-5.46 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.55-3.35 (brs, 3H), 2.99-2.88 (m, 1H). LCMS: $R_T=0,564$ хв, $m/z=291,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,564 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 291,1$.



Стадія 12: 1-[рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]етанон

До охолодженого (-70°C) розчину цис-7-фтор-N-метокси-N-метил-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксаміду (30 мг; 0,10 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали бромід метилмагнію (3,0 М розчин в THF; 0,1 мл; 0,30 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при 30°C протягом приблизно 3 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 25-55 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи 1-[рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]етанон (4 мг; 15 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.41-7.35 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 2H), 6.16-6.14 (m, 0,5H), 6.01-6.00 (m, 0,5H), 5.62-5.58 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.55 (s, 3H). LCMS: $R_T=0,954$ хв, $m/z=246,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 0,954 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 246,2$.

Спосіб 35



[(1S, 2R)-2-фторциклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон і [(1R, 2S)-2-фторциклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

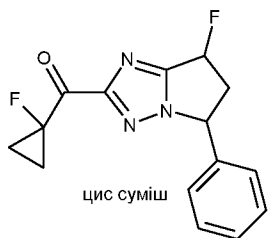
До охолодженого (-70°C) розчину (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (150 мг; 0,53 ммоль) і транс-2-фтор-N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (157 мг; 1,06 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 0,64 мл; 1,60 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при -70°C протягом 1 г, потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (30 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 37-67 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи [транс-2-фторциклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (25 мг; 16 %) у вигляді темно-червоної твердої речовини. Цю речовину далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено:

[(1S, 2R)-2-фторциклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 1, час утримування = 3,130 хв) (11,2 мг; 44 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.51-7.33 (m, 3H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.21-6.03 (m, 1H), 5.68-5.64 (m, 1H), 5.02-4.94 (m, 1H), 4.84-4.80 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 1H). LCMS: $R_T=1,765$ хв, $m/z=290,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % бікарбонату амонію протягом 2 хв): час утримування 1,765 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 290,1$;

[(1R, 2S)-2-фторциклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 2, час утримування = 3,464 хв) (10,2 мг; 40 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.51-7.33 (m, 3H), 7.32-7.20 (m, 2H), 6.21-6.04 (m, 1H), 5.70-5.62 (m, 1H), 5.00-4.82 (m, 1H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.47-3.42 (m, 1H), 2.90-2.77 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 1H). LCMS: $R_t=1,756$ хв, $m/z=290,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % бікарбонату амонію протягом 2 хв): час утримування 1,756 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 290,1$.

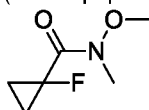
Умови SFC: колонка: Chiralcel OD-3, 150×4,6 мм (внутр. діам.), 3 мкм; рухома фаза: А: CO_2 , В: етанол (з 0,05 % DEA); градієнт: від 5 % до 40 % В за 5 хв і витримування при 40 % протягом 2,5 хв, потім при 5 % В протягом 2,5 хв; швидкість потоку: 2,5 мл/хв.

Спосіб 36



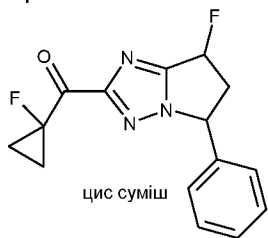
Приклад 53

(1-фторциклопропіл)(7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон



Стадія 1: 1-фтор-N-метокси-N-метилциклопропанкарбоксамід

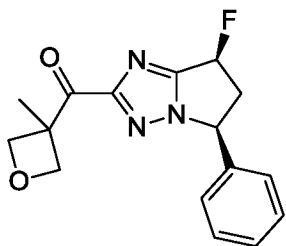
Суміш 1-фторциклопропанкарбонової кислоти (150 мг; 1,44 ммоль), N, N-діізопропілетиламіну (465 мг; 3,60 ммоль), 1-[біс(диметиламіно)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридин-3-оксиду гексафторфосфату (712 мг; 1,87 ммоль) і N, O-диметилгідроксиаміну гідрохлориду (183 мг; 1,87 ммоль) в N, N-диметилформаміді (5 мл) перемішували при 25 °C протягом 12 г. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію (15 мл) і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×20 мл), розсолем (20 мл) і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 20 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 1-фтор-N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксамід (140 мг; 66 %) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.75 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.31-1.21 (m, 4H).



Стадія 2: (1-фторциклопропіл)(рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон

До охолодженого (-78 °C) розчину цис-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (50 мг; 0,18 ммоль) і 1-фтор-N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (52 мг; 0,35 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 0,21 мл; 0,53 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °C протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (2×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 20-45 %/0,05 % HCl у воді), одержуючи неочищений продукт (20 мг). Цей неочищений продукт далі очищали препаративною TLC (30 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, $R_f=0,3$), одержуючи (1-фторциклопропіл)(рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон (10,2 мг; 19 %) у вигляді світло-жовтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.41-7.37 (m, 3H), 7.23-7.21 (m, 2H), 6.09-6.07 (m, 0,5H), 5.96-5.93 (m, 0,5H), 5.51-5.50 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 2H). LCMS: $R_t=1,726$ хв, $m/z=290,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % водного аміаку протягом 3 хв): час утримування: 1,726 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 290,1$.

Спосіб 37

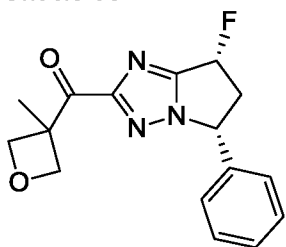


Приклад 54

((5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл)(3-метилоксетан-3-іл)метанон

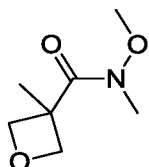
До охолодженого (-78 °C) розчину (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазолу (80 мг; 0,28 ммоль) і N-метокси-N, 3-диметил-оксетан-3-карбоксаміду (90 мг; 0,57 ммоль) в тетрагідрофурані (2 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 0,34 мл; 0,85 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °C протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (2×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 30-60 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи [(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл)-(3-метилоксетан-3-іл)метанон (16,3 мг; 19 %) у вигляді рожевої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.43-7.37 (m, 3H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.17-6.15 (m, 0,5H), 6.03-6.01 (m, 0,5H), 5.65-5.62 (m, 1H), 5.09-5.02 (m, 2H), 4.52-4.26 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 1.74 (s, 3H). LCMS: R_T=0,675 хв, m/z=302,1 [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування: 0,675 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 302,1.

Спосіб 38



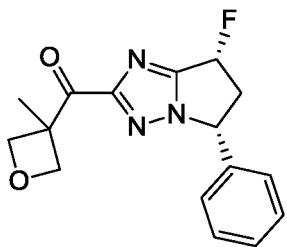
Приклад 55

((5R, 7R)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл)(3-метилоксетан-3-іл)метанон



Стадія 1: N-метокси-N, 3-диметил-оксетан-3-карбоксамід

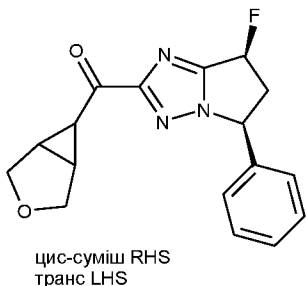
Суміш N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (252 мг; 2,58 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїміду гідрохлориду (396 мг; 2,07 ммоль), 3-метилоксетан-3-карбонової кислоти (200 мг; 1,72 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (140 мг; 1,03 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (556 мг; 4,31 ммоль) в дихлорметані (10 мл) перемішували при 25 °C протягом 12 г. Реакційну суміш розбавляли водою (30 мл) і екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×10 мл), розсолем (20 мл), сушили і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений N-метокси-N, 3-диметил-оксетан-3-карбоксамід (270 мг; 98 %) у вигляді безбарвного масла. Це неочищене масло використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.96-4.93 (m, 2H), 4.29-4.27 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.66 (s, 3H).



Стадія 2: ((5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-*b*][1,2,4]тріазол-2-іл)(3-метилоксетан-3-іл)метанон

До охолодженого (-78 °C) розчину (5R, 7R)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-*b*][1,2,4]тріазолу (100 мг; 0,35 ммоль) і N-метокси-N, 3-диметил-оксетан-3-карбоксаміду (113 мг; 0,71 ммоль) в тетрагідрофурані (2 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 0,43 мл; 1,06 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °C протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (2×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 30-60 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи [(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-*b*][1,2,4]тріазол-2-іл)-(3-метилоксетан-3-іл)метанон (13,6 мг; 13 %) у вигляді рожевої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.43-7.37 (m, 3H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.17-6.15 (m, 0,5H), 6.03-6.01 (m, 0,5H), 5.65-5.62 (m, 1H), 5.09-5.02 (m, 2H), 4.52-4.26 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 1.74 (s, 3H). LCMS: R_T=0,678 хв, m/z=302,1 [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування: 0,678 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 302,1.

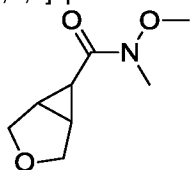
Спосіб 39



Приклад 56

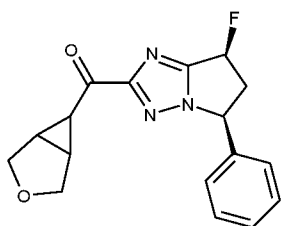
3-Оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-*b*][1,2,4]тріазол-2-іл]метанон

7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-*b*][1,2,4]тріазол-2-іл]метанон



Стадія 1: N-метокси-N-метил-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамід

Суміш 3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-карбонової кислоти (транс-; 300 мг; 2,34 ммоль), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (297 мг; 3,04 ммоль), 1-[біс(диметиламіно)метиле]-1H-1,2,3-тріазоло[4,5-*b*]піридиній-3-оксиду гексафторфосфату (1157 мг; 3,04 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (756 мг; 5,85 ммоль) в N, N-диметилформаміді (15 мл) перемішували при 25 °C протягом 12 г. Реакційну суміш розбавляли водою (30 мл) і екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×10 мл), розсолем (20 мл) і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (сілікагель, 100-200 меш, від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи N-метокси-N-метил-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамід (180 мг; 45 %) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3.95-3.93 (m, 2H), 3.80-3.78 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 3H).

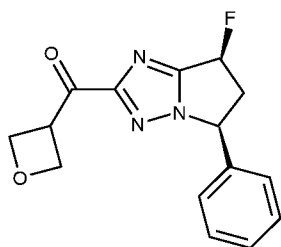


цис-суміш RHS
транс LHS

Стадія 2: 3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]тріазол-2-іл]метанон

До охолодженого (-70 °C) розчину цис-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]тріазолу (50 мг; 0,18 ммоль) і N-метокси-N-метил-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксаміду (61 мг; 0,35 ммоль) в тетрагідрофурані (2 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 0,21 мл; 0,53 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при -70 °C протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 30-60 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи 3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]тріазол-2-іл]метанон (2,2 мг; 3,9 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.43-7.39 (m, 3H), 7.27-7.26 (m, 2H), 6.12-5.96 (m, 1H), 5.53-5.49 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.82-3.80 (m, 2H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.07-3.05 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.45-2.43 (m, 2H). LCMS: R_T=0,821 хв, m/z=313,9 [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,821 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 313,9.

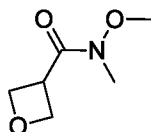
Спосіб 40



цис суміш

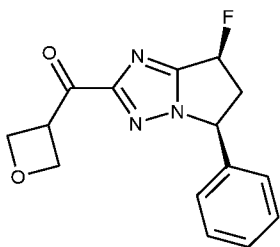
Приклад 57

Оксетан-3-іл-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]тріазол-2-іл]метанон



Стадія 1: N-метокси-N-метил-оксетан-3-карбоксамід

Суміш оксетан-3-карбонової кислоти (300 мг; 2,94 ммоль), 1,1'-карбонілдіімідазолу (524 мг; 3,23 ммоль) і N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (286 мг; 2,94 ммоль) в дихлорметані (8 мл) перемішували при 25 °C протягом 12 г. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×10 мл), розсолем (20 мл) і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною TLC (60 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, R_f=0,3), одержуючи N-метокси-N-метил-оксетан-3-карбоксамід (60 мг; 14 %) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.92-4.89 (m, 2H), 4.80-4.76 (m, 2H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.21 (s, 3H).

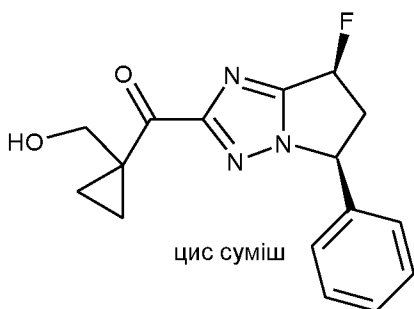


цис суміш

Стадія 2: оксетан-3-іл-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До охолодженого (-70 °C) розчину цис-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (38 мг; 0,13 ммоль) і N-метокси-N-метил-оксетан-3-карбоксаміду (39 мг; 0,27 ммоль) в тетрагідрофурані (2 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали н-бутиллітій (2,5 M розчин в гексанах; 0,16 мл; 0,40 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при -70 °C протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 25-55 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи оксетан-3-іл-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (6,3 мг; 15,5 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.43-7.40 (m, 3H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.11-5.95 (m, 1H), 5.50-5.49 (m, 1H), 4.97-4.90 (m, 4H), 4.72-4.68 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 1H). LCMS: R_T=0,782 хв, m/z=287,9 [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,782 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 287,9.

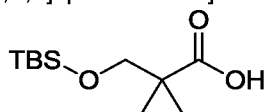
Спосіб 41



цис суміш

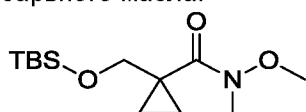
Приклад 58

20 [1-(Гідроксиметил)циклопропіл]-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон



Стадія 1: 1-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-циклопропанкарбонова кислота

До розчину 1-(гідроксиметил)циклопропанкарбонової кислоти (200 мг; 1,72 ммоль) в дихлорметані (5 мл) додавали трет-бутилдиметилхлорсилан (532 мг; 3,53 ммоль) та імідазол (240 мг; 3,53 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 5 г і потім гасили, додаючи воду (10 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (2×10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в суміші ацетонітрил (6 мл)/вода (6 мл) і додавали гідроксид натрію (138 мг; 3,44 ммоль). Одержану суміш перемішували при 25 °C протягом 10 г і потім значення pH підводили до 4, додаючи лимонну кислоту. Розчин екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищену 1-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]циклопропанкарбонову кислоту (400 мг; 100 %) у вигляді безбарвного масла.

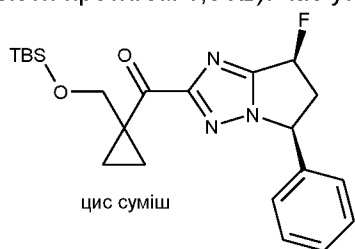


35

Стадія 2: циклопропанкарбоксамід

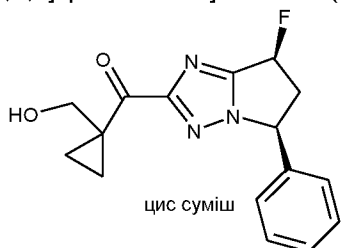
1-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-N-метокси-N-метил-

Суміш 1-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]циклопропанкарбонової кислоти (400 мг; 1,74 ммоль), N, O-диметилгідроксиаміну гідрохлориду (423 мг; 4,34 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (499 мг; 2,6 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (235 мг; 1,74 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (1,23 мл; 6,95 ммоль) в дихлорметані (10 мл) перемішували при 25 °С протягом 18 г. Одержану суміш розподіляли між водою (30 мл) і дихлорметаном (30 мл). Відокремлений органічний шар сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 1-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]-N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксамід (200 мг; 42 %) у вигляді безбарвного масла. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування: 0,848 хв, ESI+: виявлено [M+H] = 274,1.



Стадія 3: (1-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)циклопропіл)-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До охолодженого (-78 °С) розчину цис-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (60 мг; 0,21 ммоль) і 1-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]-N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (116 мг; 0,43 ммоль) в тетрагідрофурані (2 мл) додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 0,26 мл; 0,64 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °С протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску і залишок очищали препаративною TLC (50 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, R_f=0,4), одержуючи 1-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]циклопропіл]-[цис-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (34 мг; 38 %) у вигляді світло-коричневого масла.

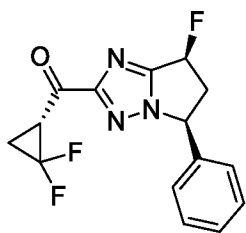


Стадія 4: [1-(гідроксиметил)циклопропіл]-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

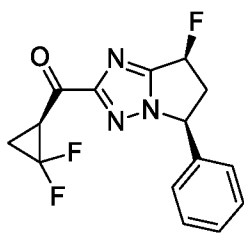
Суміш [1-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]циклопропіл]-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону (34 мг; 0,08 ммоль) і 2,2,2-трифтороцтової кислоти (0,50 мл) в дихлорметані (3 мл) перемішували при 20 °С протягом 2 г і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 30-60 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи [1-(гідроксиметил)циклопропіл]-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (4,1 мг; 16 %) у вигляді світло-коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.43-7.37 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.17-6.15 (m, 0,5H), 6.03-6.01 (m, 0,5H), 5.63-5.61 (m, 1H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.77-3.71 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.10-1.07 (m, 2H). LCMS: R_T=0,648 хв, m/z=302,1 [M+H]⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,648 хв, ESI+: виявлено [M+H] = 302,1.

Спосіб 42

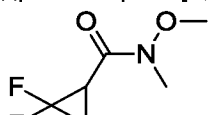


Приклад 59



Приклад 60

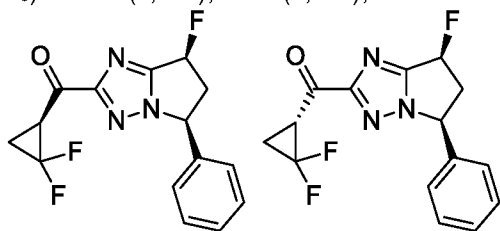
((1S)-2,2-Дифторциклопропіл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон і ((1R)-2,2-дифторциклопропіл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон



5

Стадія 1: 2,2-дифтор-N-метокси-N-метилциклопропанкарбоксамід

Суміш 2,2-дифторциклопропанкарбонової кислоти (1,00 г; 8,19 ммоль), N, N-діізопропілетиламіну (2646 мг; 20,5 ммоль), 1-[біс(диметиламіно)метилєн]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридиній-3-оксиду гексафторфосфату (4,05 г; 10,6 ммоль), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (1,04 г; 10,7 ммоль) в N, N-диметилформаміді (10 мл) перемішували при 25 °C протягом 12 г. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію (20 мл) і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×20 мл), розсолем (30 мл) і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 20 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 2,2-дифтор-N-метокси-N-метилциклопропанкарбоксамід (700 мг; 52 %) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3.77 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 1H).



Стадія 2: ((1S)-2,2-дифторциклопропіл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон і ((1R)-2,2-дифторциклопропіл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон

До охолодженого (-78 °C) розчину (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (300 мг; 1,06 ммоль) і 2,2-дифтор-N-метокси-N-метилциклопропанкарбоксаміду (351 мг; 2,13 ммоль) в тетрагідрофурані (15 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали n-бутиллітій (2,5 M розчин в гексанах; 1,28 мл; 3,19 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °C протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 20-45 %/0,225 % HCl у воді), одержуючи (2,2-дифторциклопропіл)-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (120 мг; 37 %) у вигляді білої твердої речовини. Цю речовину далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено:

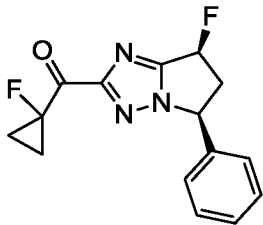
((1S)-2,2-дифторциклопропіл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон (пік 1, час утримування = 2,069 хв) (35,0 мг; 29 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.42-7.38 (m, 3H), 7.31-7.29 (m, 2H), 6.21-6.19 (m, 0,5H), 6.07-6.05 (m, 0,5H), 5.68-5.66 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 2H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.32-2.28 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 1H). LCMS: R_T=1,834 хв, m/z=308,1 [M+H]⁺. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % водного аміаку протягом 3 хв): час утримування: 1,834 хв, ESI⁺: виявлено [M+H]⁺ = 308,1;

((1R)-2,2-дифторциклопропіл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон (пік 2, час утримування = 3,055 хв) (35,0 мг; 29 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.45-7.41 (m, 3H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.21-6.19 (m, 0,5H), 6.07-6.05 (m, 0,5H), 5.66-5.65 (m, 1H), 3.87-3.74 (m, 2H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 1H), 1.98-1.97 (m, 1H). LCMS: R_T=1,822 хв, m/z=308,1 [M+H]⁺. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % водного аміаку протягом 3 хв): час утримування: 1,822 хв, ESI⁺: виявлено [M+H]⁺ = 308,1;

у воді + 0,1 % водного аміаку протягом 3 хв): час утримування: 1,822 хв, ESI+: виявлено [M+H]⁺ = 308,1.

Умови SFC: колонка Chiralcel OD-3, 150×4,6 мм (внутр. діам.), 3 мкм; рухома фаза: А: CO₂, В: ізопропанол (з 0,05 % DEA); градієнт: від 5 % до 40 % В за 5 хв і витримання при 40 % протягом 2,5 хв, потім при 5 % В протягом 2,5 хв; швидкість потоку: 2,5 мл/хв; температура колонки: 35 °С.

Спосіб 43

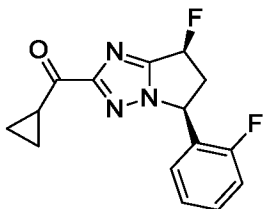


Приклад 61

(1-Фторциклопропіл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)метанон

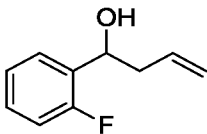
До охолодженого (-78 °С) розчину 1-фтор-N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (313 мг; 2,13 ммоль) і (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазолу (300 мг; 1,06 ммоль) в тетрагідрофурані (30 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 1,28 мл; 3,19 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °С протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 20-45 %/0,05 % HCl у воді) і потім препаративної TLC (30 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, R_f=0,3), одержуючи (1-фторциклопропіл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)метанон (80 мг; 25 %) у вигляді світло-жовтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.40-7.37 (m, 3H), 7.23-7.21 (m, 2H), 6.09-6.07 (m, 0,5H), 5.96-5.94 (m, 0,5H), 5.51-5.49 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.62-1.60 (m, 2H). LCMS: R_T=1,736 хв; m/z=290,1 [M+H]⁺. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % водного аміаку протягом 3 хв): час утримування: 1,736 хв, ESI+: виявлено [M+H]⁺ = 290,1.

Спосіб 44



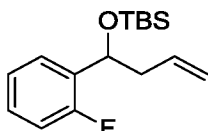
Приклад 62

Циклопропіл-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]метанон



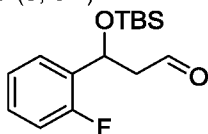
Стадія 1: 1-(2-фторфеніл)бут-3-ен-1-ол

До розчину 2-фторбензальдегіду (15,0 г; 120,86 ммоль) в тетрагідрофурані (250 мл) додавали бромід алілмагнію (1,0 М в тетрагідрофурані; 150,0 мл; 150,0 ммоль) при 0 °С в атмосфері азоту. Після закінчення додавання суміш залишали нагріватися до 25 °С і перемішували протягом 2 г, потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (100 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (2×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 5 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 1-(2-фторфеніл)бут-3-ен-1-ол (6,0 г; 24 %) у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.49-7.27 (m, 1H), 7.29-7.12 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 5.89-5.80 (m, 1H), 5.20-5.13 (m, 2H), 5.15-5.07 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 1H).



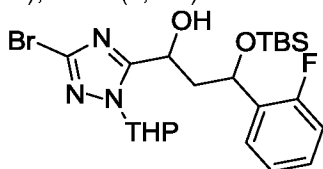
Стадія 2: трет-бутил((1-(2-фторфеніл)бут-3-ен-1-іл)окси)диметилсилан

До розчину 1-(2-фторфеніл)бут-3-ен-1-олу (6,0 г; 36,1 ммоль) в дихлорметані (50 мл) додавали імідазол (4,9 г; 72,2 ммоль) і трет-бутилдиметилхлорсилан (7,1 г; 146,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 16 г і гасили шляхом додавання води (100 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (2×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, 100 %-ий петролейний ефір), одержуючи трет-бутил-[1-(2-фторфеніл)бут-3-енокси]-диметил-силан (8,5 г; 84 %) у вигляді світлого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.60-7.36 (m, 1H), 7.34-7.18 (m, 2H), 7.13-7.02 (m, 1H), 5.97-5.85 (m, 1H), 5.21-5.07 (m, 3H), 2.60-2.48 (m, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).



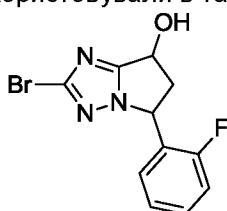
Стадія 3: 3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-(2-фторфеніл)пропаналь

До розчину трет-бутил-[1-(2-фторфеніл)бут-3-енокси]-диметил-силану (8,50 г; 30,3 ммоль) у воді (100 мл) і тетрагідрофурані (100 мл) додавали тетраоксид осмію (0,15 г; 0,6 ммоль). Після закінчення перемішування протягом 30 хв при 25 °С додавали невеликими порціями протягом 2 г періодат натрію (25,90 г; 121,2 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 2 г при 25 °С і гасили шляхом додавання холодного насиченого водного розчину тіосульфату натрію (100 мл). Суміш перемішували протягом 30 хв і потім екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (50 мл), розсоллом (50 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 5 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2-фторфеніл)пропаналь (5,5 г; 64 %) в вигляді чорного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.84-9.77 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.09-6.98 (m, 1H), 5.58-5.55 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H), 0.92-0.85 (m, 9H), 0.09 (s, 3H), -0.09 (s, 3H).



Стадія 4: 1-(3-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-(2-фторфеніл)пропан-1-ол

До охолодженого (-78 °С) розчину 3,5-дибром-1-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазолу (6,3 г; 20,1 ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл) додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 8,6 мл; 21,4 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хв, потім по краплях додавали розчин 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2-фторфеніл)пропаналю (5,5 г; 19,5 ммоль) в тетрагідрофурані (25 мл). Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °С протягом 1,5 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (50 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (2×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 10 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 1-(5-бром-2-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазол-3-іл)-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2-фторфеніл)пропан-1-ол (8,0 г; 80 %) у вигляді жовтого масла. Використовували в такому вигляді на наступній стадії.

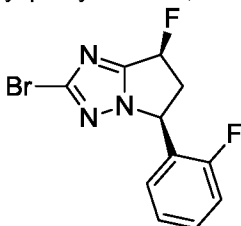


Стадія 5: 2-бром-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-7-ол

Суміш

1-(5-бром-2-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазол-3-іл)-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2-фторфеніл)пропан-1-олу (8,0 г; 15,55 ммоль) і трифтороцтової кислоти (30,0 мл) в дихлорметані (3,0 мл) перемішували при 50 °С протягом 5 г і концентрували при зниженому тиску. Значення рН залишку підводили до 9, додаючи насичений водний розчин бікарбонату натрію, і екстрагували дихлорметаном (2×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (50 мл), розсолем (50 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 2-бром-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-7-ол (2,0 г; 43 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS: $R_t=0,505$ хв, $m/z=298,1$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 0,505 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 298,1$.



Стадія 6: (5*S*, 7*S*)-2-бром-7-фтор-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол

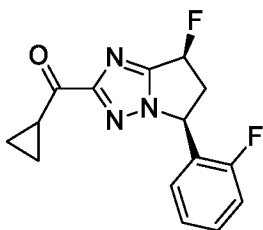
До розчину 2-бром-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-7-олу (750 мг; 2,52 ммоль) в толуолі (20 мл) додавали трифторид діетиламіносірки (1,62 г; 10,06 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г і потім повільно додавали в льодяну воду (20 мл) при 0 °С. Суміш екстрагували дихлорметаном (2×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (50 мл), розсолем (50 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 15 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи рац-(5*S*, 7*S*)-2-бром-7-фтор-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол (250 мг; 33 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.40-7.27 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.10-5.89 (m, 1H), 5.84-5.75 (m, 1H), 3.70-3.53 (m, 1H), 2.96-2.75 (m, 1H). LCMS: $R_t=1,112$ хв, $m/z=300,0$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 1,112 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 300,0$.

Цю цис-суміш далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено:

(5*S*, 7*S*)-2-бром-7-фтор-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол (пик 2, час утримування = 3,408 хв) (100 мг; 40 %) у вигляді білої твердої речовини. (Також збирали (5*R*, 7*R*)-ізомер (пик 1, час утримування = 3,139 хв) (100 мг; 40 %)).

Умови SFC: колонка: Chiralpak AD-3, 150×4,6 мм (внутр. діам.), 3 мкм; рухома фаза: А: CO_2 , В: етанол (з 0,05 % DEA); градієнт: від 5 % до 40 % В за 5 хв і витримання при 40 % протягом 2,5 хв, потім при 5 % В протягом 2,5 хв; швидкість потоку: 2,5 мл/хв; температура колонки: 35 °С.



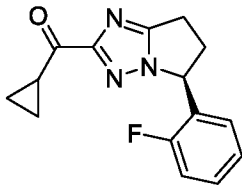
Стадія 7: циклопропіл-[(5*S*, 7*S*)-7-фтор-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До розчину (5*S*, 7*S*)-2-бром-7-фтор-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазолу (100 мг; 0,33 ммоль) і N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (86 мг; 0,67 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 0,27 мл; 0,67 ммоль) при -78 °С в атмосфері азоту. Суміш перемішували при -78 °С протягом 2 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 35-65 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи, як умовно позначено, циклопропіл-[(5*S*,

7S)-7-фтор-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (7,2 мг; 7 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.47-7.41 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.22-6.06 (m, 1H), 5.92-5.88 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.93-2.78 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 2H), 1.15-1.09 (m, 2H). LCMS: $R_t=1,043$ хв, $m/z=290,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % бікарбонату амонію протягом 3 хв): час утримування 1,043 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 290,2$.

Спосіб 45



Приклад 63

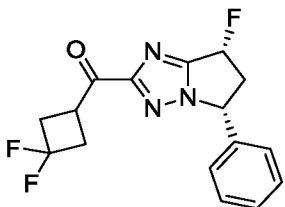
(S)-Циклопропіл(5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон

10 До розчину етил-(5S)-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (100 мг; 0,36 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали бромід циклопропілмагнію (0,5 М розчин в тетрагідрофурані; 0,72 мл; 0,36 ммоль) при -78 °С. Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °С протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 40-50 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи циклопропіл-[(5S)-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (50 мг; 51 %) у вигляді білої твердої речовини (ее 80 %). Продукт далі очищали хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено, (S)-циклопропіл(5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон (17,5 мг; 34 %) у вигляді коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.44-7.35 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 3H), 5.81-5.77 (m, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.21-3.03 (m, 2H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.77-2.65 (m, 1H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 2H). LC-MS: $R_t=0,699$ хв, $m/z=272,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,699 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 272,1$.

Умови SFC: колонка: Chiralpak AD-3, 150×4,6 мм (внутр. діам.), 3 мкм; рухома фаза: А: CO_2 , В: етанол (з 0,05 % DEA); градієнт: від 5 % до 40 % В за 5,5 хв і витримання при 40 % протягом 3 хв, потім при 5 % В протягом 1,5 хв; швидкість потоку: 2,5 мл/хв; температура колонки: 40 °С.

30 Спосіб 46



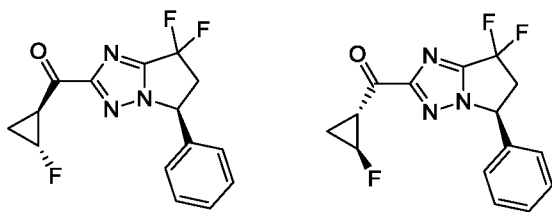
Приклад 64

(3,3-Дифторциклобутил)((5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон

35 До розчину 3,3-дифтор-N-метокси-N-метил-циклобутанкарбоксаміду (76 мг; 0,43 ммоль) і (5R, 7R)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (60 мг; 0,21 ммоль) в тетрагідрофурані (13 мл) по краплях додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 0,26 мл; 0,64 ммоль) при -78 °С. Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °С протягом 2 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (25 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×25 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 20-45 %/0,225 % соляної кислоти у воді), одержуючи, як умовно позначено, (3,3-дифторциклобутил)-[(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (11,0 мг; 16 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.43-7.38 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 2H), 6.19-6.17 (m, 0,5H), 6.05-6.03 (m, 0,5H), 5.64-5.63 (m, 1H), 3.94-3.93 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 5H). LCMS: $R_t=1,904$ хв, $m/z=322,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

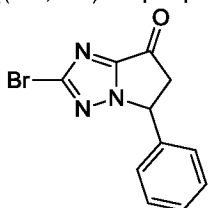
45 LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % водного аміаку протягом 3 хв): час утримування 1,904 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 322,1$.

Спосіб 47



Приклади 66 і 67

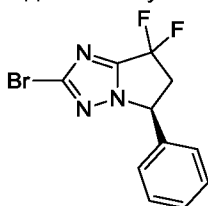
[(5S)-7,7-Дифтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл]-[(1S, 2R)-2-фторциклопропіл]метанон і [(5S)-7,7-дифтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл]-[(1R, 2S)-2-фторциклопропіл]метанон



5

Стадія 1: 2-бром-5-феніл-5H-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-7(6H)-он

До розчину 2-бром-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-7-олу (2,0 г; 7,14 ммоль) в дихлорметані (100 мл) додавали хлорхромат піридинію (1,7 г; 7,85 ммоль). Суміш перемішували при 20 °C протягом 18 г і потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 2-бром-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-7-он (1,8 г; 88 %) у вигляді білої твердої речовини. Використовували в такому вигляді на наступній стадії.



15

Стадія 2: (S)-2-бром-7,7-дифтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол

До охолодженого розчину 2-бром-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-7-ону (1,7 г; 6,11 ммоль) в дихлорметані (80 мл) додавали трифторид діетиламіносірки (7,88 мл; 61,13 ммоль) при 0 °C. Після закінчення перемішування при 25 °C протягом 2 г, суміш виливали в льодяну воду (10 мл) і екстрагували дихлорметаном (2×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи рацемічний 2-бром-7,7-дифтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол (1,5 г; 82 %) у вигляді рожевої твердої речовини. LC-MS: $R_T=0,774$ хв, $m/z=303,1$ $[M+H]^+$.

25

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,774 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 303,1$.

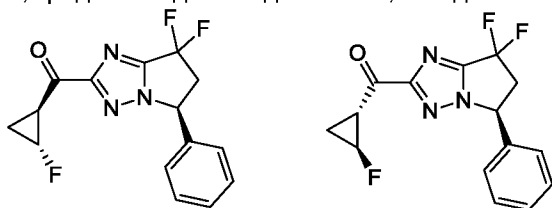
Рацемічний продукт (950 мг; 3,17 ммоль) далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено:

30

(5R)-2-бром-7,7-дифтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол (пік 1, час утримування = 2,308 хв) (410 мг; 43 %) у вигляді світло-коричневої твердої речовини;

(5S)-2-бром-7,7-дифтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол (пік 2, час утримування = 2,614 хв) (440 мг; 46 %) у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

Умови SFC: колонка: OJ (250 мм x 50 мм, 10 мкм); рухома фаза: A: CO₂, B: 0,1 % NH₃H₂O в EtOH; градієнт: від 20 % до 20 % B; швидкість потоку: 180 мл/хв; температура колонки: 40 °C.



35

Стадія 3: [(5S)-7,7-дифтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[(1S, 2R)-2-фторциклопропіл]метанон і [(5S)-7,7-дифтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[(1R, 2S)-2-фторциклопропіл]метанон

До суміші (5S)-2-бром-7,7-дифтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (200 мг; 0,67 ммоль) і транс-2-фтор-N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (196 мг; 1,33 ммоль) в тетрагідрофурани (10 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 0,8 мл; 2,0 ммоль) при -78 °С. Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °С протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували насухо при зниженому тиску, одержуючи неочищений продукт, який очищали шляхом RP-HPLC (ацетонітрилу 45-75 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи [(5S)-7,7-дифтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[транс-2-фторциклопропіл]метанон (50 мг; 24 %) у вигляді коричневого масла. Цей рацемічний продукт розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено:

[(5S)-7,7-дифтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[(1S, 2R)-2-фторциклопропіл]метанон (пік 1, час утримування = 2,365 хв) (15,1 мг; 30 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.49-7.44 (m, 3H), 7.33-7.30 (m, 2H), 5.99-5.92 (m, 1H), 5.02-5.00 (m, 0,5H), 4.86-4.82 (m, 0,5H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.34-3.33 (m, 0,5H), 3.32-3.22 (m, 0,5H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H). LC-MS: R_T=0,822 хв, m/z=308,0 [M+H]⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,822 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 308,0.

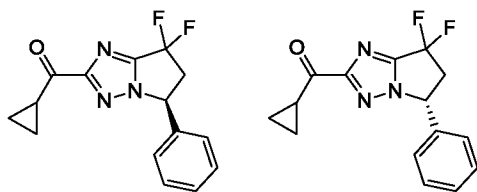
[(5S)-7,7-Дифтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[(1R, 2S)-2-фторциклопропіл]метанон (пік 2, час утримування = 3,163 хв) (13,6 мг; 27 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.47-7.43 (m, 3H), 7.31-7.29 (m, 2H), 5.98-5.94 (m, 1H), 5.05-4.99 (m, 0,5H), 4.86-4.83 (m, 0,5H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.47-3.45 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 1H). LC-MS: R_T=0,818 хв, m/z=308,1 [M+H]⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,818 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 308,1.

Умови SFC: колонка: колонка: AD (250 мм x 30 мм, 5 мкм); рухома фаза: A: CO₂, B: 0,1 % NH₃H₂O в EtOH; градієнт: від 20 % до 20 % B; швидкість потоку: 50 мл/хв; температура колонки: 40 °С.

Спосіб 48



Приклад 68

Циклопропіл-[(5S)-7,7-дифтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон і циклопропіл-[(5R)-7,7-дифтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До розчину 7,7-дифтор-N-метокси-N-метил-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксаміду (100 мг; 0,32 ммоль) в тетрагідрофурани (10 мл) додавали бромід циклопропілмагнію (0,5 М розчин в тетрагідрофурани; 2,6 мл; 1,3 ммоль) при -78 °С в атмосфері азоту. Суміш перемішували при -78 °С протягом 2 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силикагель, 100-200 меш; від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи циклопропіл-(7,7-дифтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон (60 мг; 64 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.38-7.31 (m, 3H), 7.16-7.11 (m, 2H), 5.66-5.60 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 1H), 3.23-3.11 (m, 1H), 3.00-2.96 (m, 1H), 1.31-1.19 (m, 2H), 1.11-0.96 (m, 2H).

Цей рацемат далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено:

циклопропіл-[(5S)-7,7-дифтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 2, час утримування = 2,971 хв) (22,4 мг; 37 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.45-7.41 (m, 3H), 7.23-7.21 (m, 2H), 5.73-5.68 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.31-3.19

(m, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 2H), 1.14-1.09 (m, 2H). LCMS: $R_T=1,238$ хв, $m/z=290,2$ $[M+H]^+$.

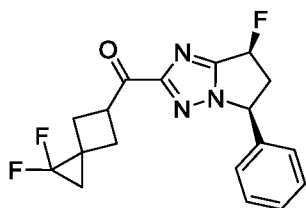
LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % водного аміаку протягом 3 хв): час утримування 1,238 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 290,2$;

циклопропіл-[(5R)-7,7-дифтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (під 1, час утримування = 2,677 хв) (24,7 мг; 41 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.45-7.41 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 2H), 5.72-5.68 (m, 1H), 3.81-3.66 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.09-3.05 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 2H), 1.17-1.05 (m, 2H). LCMS: $R_T=1,239$ хв, $m/z=290,2$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % водного аміаку протягом 3 хв): час утримування 1,239 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 290,2$.

Умови SFC: колонка: Chiralcel OJ (250 мм x 30 мм, 5 мкм); рухома фаза: А: CO_2 , В: етанол (0,1 % NH_3H_2O); градієнт: від 25 % до 25 % В протягом 5 хв; 2,5 мл/хв; температура колонки: 35 °С.

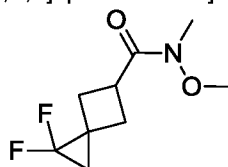
Спосіб 49



Приклад 70

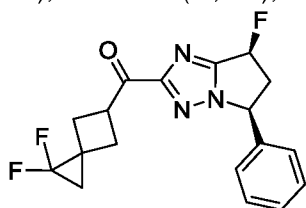
(2,2-Дифторспіро[2.3]гексан-5-іл)-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

(2,2-Дифторспіро[2.3]гексан-5-іл)-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон



Стадія 1: 1,1-дифтор-N-метокси-N-метилспіро[2.3]гексан-5-карбоксамід

Суміш 1-гідроксибензотриазолу (83 мг; 0,62 ммоль), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (180 мг; 1,85 ммоль), 2,2-дифторспіро[2.3]гексан-5-карбонової кислоти (200 мг; 1,23 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (284 мг; 1,48 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (478 мг; 3,70 ммоль) в дихлорметані (10 мл) перемішували при 25 °С протягом 12 г і розбавляли водою (30 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (20 мл) і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 2,2-дифтор-N-метокси-N-метилспіро[2.3]гексан-5-карбоксамід (130 мг; 51 %) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3.67 (s, 3H), 3.65-3.51 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.32-1.13 (m, 2H).



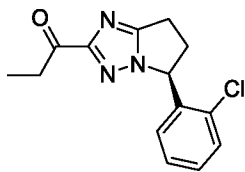
Стадія 2: (2,2-дифторспіро[2.3]гексан-5-іл)-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До охолодженого (-78 °С) розчину (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (50 мг; 0,18 ммоль) і 2,2-дифтор-N-метокси-N-метилспіро[2.3]гексан-5-карбоксаміду (73 мг; 0,35 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в н-гексані; 0,28 мл; 0,71 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш перемішували при -78 °С протягом 2 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 47-77 %/0,2 % мурашиної кислоти у воді), одержуючи (2,2-дифторспіро[2.3]гексан-5-іл)-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (10,8 мг; 17 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.43-7.38 (m, 3H), 7.28-7.26

(m, 2H), 6.18-6.02 (m, 1H), 5.64-5.62 (m, 1H), 4.24-4.08 (m, 1H), 3.87-3.64 (m, 1H), 2.91-2.74 (m, 1H), 2.68-2.28 (m, 4H), 1.32-1.23 (m, 2H). LCMS: $R_T=1,281$ і $1,298$ хв, $m/z=348,1$ $[M+H]^+$.

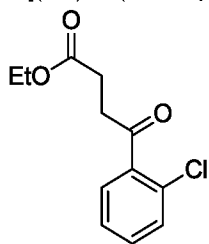
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування $1,281$ і $1,298$ хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 348,1$.

5 Спосіб 50



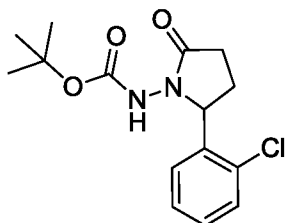
Приклад 71

1-[(5S)-5-(2-Хлорфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,4]триазол-2-іл]пропан-1-он



Стадія 1: етил-4-(2-хлорфеніл)-4-оксобутаноат

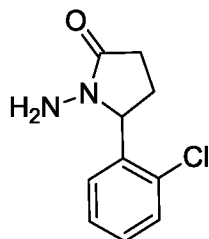
10 До розчину 2-хлорацетофенону (100,0 г; 646,87 ммоль), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинону (156,4 мл; 1293,70 ммоль) в тетрагідрофурані (500 мл) додавали [біс(триметилсиліл)аміно]літій (1,0 М розчин в тетрагідрофурані; 711,6 мл; 711,56 ммоль) при -60 °С. Суміш перемішували при -60 °С протягом 100 хв і швидко додавали етилбромацетат (143,5 мл; 1293,7 ммоль). Одержану суміш залишали нагріватися до 25 °С і перемішували
15 протягом 15 г. Реакцію гасили шляхом додавання води (400 мл) і реакційну суміш екстрагували етилацетатом (3×1000 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×500 мл), розсолон (1500 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 10 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-4-(2-хлорфеніл)-4-оксо-бутаноат (50,0 г; 32 %) у вигляді безбарвного масла. Використовували в такому вигляді на наступній стадії.
20



Стадія 2: трет-бутил-(2-(2-хлорфеніл)-5-окспіролідін-1-іл)карбамат

25 До розчину етил-4-(2-хлорфеніл)-4-оксо-бутаноату (10,0 г; 41,55 ммоль) в оцтовій кислоті (33 мл) і тетрагідрофурані (100 мл) додавали трет-бутил-гідрозинкарбоксилат (11,0 г; 83,10 ммоль). Суміш перемішували при 85 °С протягом 12 г і додавали ціаноборгідрид натрію (7,8 г; 124,65 ммоль). Одержану суміш перемішували при 85 °С протягом ще 12 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою (100 мл) і екстрагували етилацетатом (3×80 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином карбонату натрію (80 мл), соляною кислотою (2 М розчином; 80 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому
30 тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 20 до 50 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи трет-бутил-N-[2-(2-хлорфеніл)-5-оксо-піролідін-1-іл]карбамат (5,0 г; 39 %) у вигляді світло-жовтого масла. LCMS: $R_T=0,840$ хв, $m/z=255,0$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування $0,840$ хв, ESI+: виявлено $[M-55] = 255,0$.

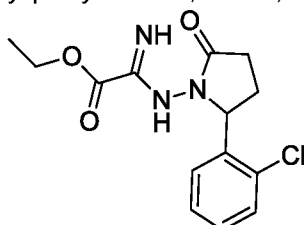


35

Стадія 3: 1-аміно-5-(2-хлорфеніл)піролідин-2-он

Розчин трет-бутил-N-[2-(2-хлорфеніл)-5-оксо-піролідин-1-іл]карбамату (5,0 г; 16,09 ммоль) в соляній кислоті (4,0 М розчині в 1,4-діоксані; 40,2 мл; 160,89 ммоль) перемішували при 25 °C протягом 12 г і фільтрували. Відфільтрований осад промивали етилацетатом (20 мл) і розчиняли у воді (20 мл). Значення pH розчину підводили до 9, додаючи насичений водний розчин бікарбонату натрію, і екстрагували дихлорметаном (4×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений 1-аміно-5-(2-хлорфеніл)піролідин-2-он (3,3 г; 97 %) у вигляді білої твердої речовини. LCMS: $R_t=0,615$ хв, $m/z=211,0$ $[M+H]^+$.

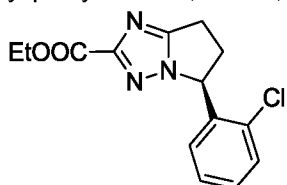
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,615 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 211,0$.



Стадія 4: 1-аміно-5-(2-хлорфеніл)піролідин-2-он

Суміш 1-аміно-5-(2-хлорфеніл)піролідин-2-ону (3,3 г; 15,67 ммоль) і етил-2-етокси-2-іміно-ацетату (4,6 г; 31,33 ммоль) в етанолі (50 мл) перемішували при 70 °C протягом 18 г і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений етил-2-[[2-(2-хлорфеніл)-5-оксо-піролідин-1-іл]аміно]-2-іміно-ацетат (4,8 г; 99 %) у вигляді коричневого масла. LCMS: $R_t=0,675$ хв, $m/z=310,0$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,675 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 310,0$.



Стадія 5: (S)-етил-5-(2-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

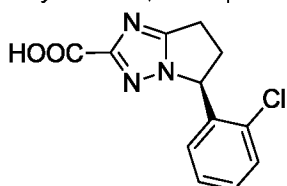
Суміш етил-2-[[2-(2-хлорфеніл)-5-оксо-піролідин-1-іл]аміно]-2-іміно-ацетату (4,8 г; 15,5 ммоль) і оксихлориду фосфору (21,4 г; 139,5 ммоль) перемішували при 100 °C протягом 3 г і охолоджували до 25 °C. Суміш обережно виливали в воду (100 мл) і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 40 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-5-(2-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (3,0 г; 66 %) у вигляді коричневого масла. LCMS: $R_t=0,741$ хв, $m/z=292,1$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,741 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 292,1$.

Зазначений вище рацемічний продукт (1,0 г; 3,43 ммоль) далі розділяли з використанням SFC, одержуючи, як умовно позначено:

(S)-етил-5-(2-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (пік 2, час утримування = 4,111 хв) (400 мг; 40 %) і (R)-етил-5-(2-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (пік 1, час утримування = 3,762 хв) (400 мг; 40 %), обидва у вигляді жовтих твердих речовин.

Умови SFC: колонка: AD-3 (250 мм x 30 мм, 5 мкм); середовище: 0,1 % NH_3H_2O в EtOH; на початку В 30 %, в кінці В 30 %; швидкість потоку 60 мл/хв; температура колонки 40 °C.

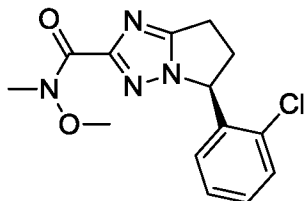


Стадія 6: (S)-5-(2-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбонова кислота

Суміш етил-(S)-5-(2-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилату

(400 мг; 1,37 ммоль) і гідроксиду літію моногідрату (287 мг; 6,86 ммоль) в етанолі (2 мл), воді (2 мл) і тетрагідрофурані (2 мл) перемішували при 25 °С протягом 12 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли льодяною водою (2 мл) і значення рН підводили до 3, додаючи соляну кислоту (2 М розчин). Твердий продукт збирали фільтруванням і промивали ацетонітрилом, одержуючи неочищену (S)-5-(2-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбонову кислоту (350 мг; 97 %) у вигляді білої твердої речовини. LCMS: $R_T=0,642$ хв, $m/z=264,0$ $[M+H]^+$.

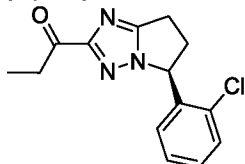
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,642 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 264,0$.



Стадія 7: (S)-5-(2-хлорфеніл)-N-метокси-N-метил-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксамід

Суміш 1-гідроксибензотриазолу (215 мг; 1,59 ммоль), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (194 мг; 1,99 ммоль), (S)-5-(2-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбонової кислоти (350 мг; 1,33 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (305 мг; 1,59 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (515 мг; 3,98 ммоль) в дихлорметані (8 мл) перемішували при 25 °С протягом 12 г. Реакційну суміш розбавляли водою (15 мл) і екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (2×25 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 10 до 35 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи (S)-5-(2-хлорфеніл)-N-метокси-N-метил-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксамід (300 мг; 74 %) у вигляді безбарвного масла. LCMS: $R_T=0,700$ хв, $m/z=307,0$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,700 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 307,0$.

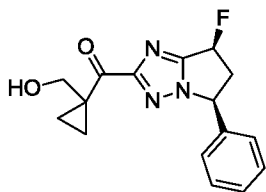


Стадія 8: 1-[(5S)-5-(2-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он

До охолодженого (0 °С) розчину (S)-5-(2-хлорфеніл)-N-метокси-N-метил-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксаміду (20 мг; 0,07 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) додавали бромід етилмагнію (1,0 М розчин в гексані; 0,42 мл; 0,42 ммоль). Суміш перемішували при 0-5 °С протягом 1 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (5 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (10 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 32-62 %/0,2 % мурашиної кислоти у воді), одержуючи 1-[(5S)-5-(2-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он (5,7 мг; 31 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.52-7.50 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 6.96-6.94 (m, 1H), 5.99-5.96 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.14-3.11 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.68-2.65 (m, 1H), 1.18 (d, $J=7,2$ Гц, 3H). LCMS: $R_T=1,185$ хв, $m/z=276,1$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 1,185 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 276,1$.

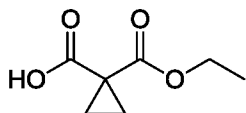
Спосіб 51



Приклад 72

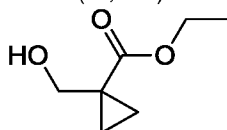
[1-(Гідроксиметил)циклопропіл]-[(5S), 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон



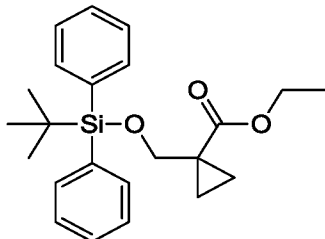
Стадія 1: 1-(етоксикарбоніл)циклопропанкарбонова кислота

До суміші діетил-1,1-циклопропандикарбоксилату (10,0 г; 53,7 ммоль) в етанолі (70 мл) і воді (35 мл) додавали гідроксид натрію (2,1 г; 53,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 16 г і розбавляли етилацетатом (60 мл). Органічний шар відкидали. Значення рН водної фази підводили до 3, додаючи водну соляну кислоту (4 М розчин). Суміш екстрагували етилацетатом (3×80 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (30 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищену 1-етоксикарбонілциклопропанкарбонову кислоту (6,6 г; 78 %) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12.86 (br s, 1H), 4.31-4.17 (m, 2H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.32-1.24 (m, 3H).



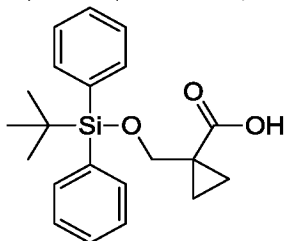
Стадія 2: етил-1-(гідроксиметил)циклопропанкарбоксилат

До суміші 1-етоксикарбонілциклопропанкарбонової кислоти (6,6 г; 41,7 ммоль) і триетиламіну (6,98 мл; 50,1 ммоль) в тетрагідрофурани (60 мл) по краплях додавали ізобутилхлорформіат (8,12 мл; 62,6 ммоль) при 0 °С. Після закінчення додавання реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г і фільтрували. Потім фільтрат додавали до суміші боргідриду натрію (1,6 г; 41,7 ммоль) в тетрагідрофурани (40 мл) і воді (10 мл). Одержану суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г і гасили шляхом додавання 10 %-ого розчину оцтової кислоти (20 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (30 мл), сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-1-(гідроксиметил)циклопропанкарбоксилат (3,8 г; 63 %) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.17-4.08 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.29-1.21 (m, 5H), 0.87-0.84 (m, 2H).



Стадія 3: етил-1-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-метил)циклопропанкарбоксилат

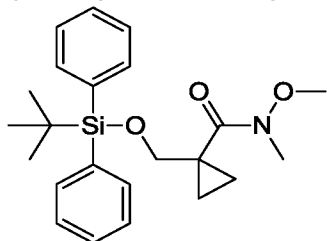
До перемішаного розчину етил-1-(гідроксиметил)циклопропан-1-карбоксилату (1,0 г; 6,94 ммоль) в N, N-диметилформаміді (20 мл) додавали імідазол (1,4 г; 20,81 ммоль) і трет-бутилдифенілхлорсилан (3,8 г; 13,87 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 25 °С протягом 18 г і виливали в воду (30 мл). Розчин екстрагували дихлорметаном (3×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 20 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-1-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]циклопропанкарбоксилат (2,3 г; 87 %) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.70-7.61 (m, 4H), 7.46-7.35 (m, 6H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.23 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.04 (s, 9H), 0.93-0.87 (m, 2H).



Стадія 4: 1-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-метил)циклопропанкарбонова кислота

Суміш етил-1-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]циклопропанкарбоксилату (1,0 г; 2,61

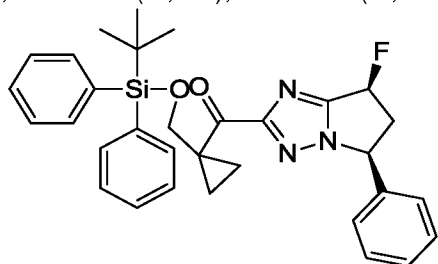
- ммоль) і гідроксиду літію моногідрату (438 мг; 10,46 ммоль) в тетрагідрофурані (16 мл), метиловому спирті (16 мл) і воді (8 мл) перемішували при 25 °С протягом 18 г. Органічний розчинник видаляли при зниженому тиску. Водний залишок промивали етилацетатом (15 мл) і значення рН підводили до 3, додаючи водну соляну кислоту (4 М розчин) при 0 °С. Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (10 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищену 1-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]циклопропанкарбонову кислоту (950 мг; 100 %) у вигляді злегка клейкої білої твердої речовини. Цю неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення.



10

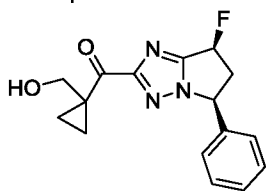
Стадія 5: 1-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)-N-метокси-N-метилциклопропанкарбоксамід

- Суміш 1-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]циклопропанкарбонової кислоти (950 мг; 2,68 ммоль), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (523 мг; 5,36 ммоль), N, N-діізопропілетиламіну (1,43 мл; 8,04 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (217 мг; 1,61 ммоль) і 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (771 мг; 4,02 ммоль) в дихлорметані (20 мл) перемішували при 25 °С протягом 18 г. Одержану суміш виливали в воду (20 мл) і екстрагували дихлорметаном (3×10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною TLC (15 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, $R_f=0,4$), одержуючи 1-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]-N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксамід (700 мг; 66 %) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.68-7.63 (m, 4H), 7.42-7.25 (m, 6H), 3.79 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 1.04-0.99 (m, 9H), 0.75-0.71 (m, 2H).



- Стадія 6: 1-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)циклопропіл)-((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон

- До суміші (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (100 мг; 0,35 ммоль) і 1-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]-N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (282 мг; 0,71 ммоль) в тетрагідрофурані (2 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 0,43 мл; 1,06 ммоль) при -78 °С. Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °С протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною TLC (50 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, $R_f=0,4$), одержуючи [1-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]циклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон (60 мг; 31 %) у вигляді світло-коричневого масла.



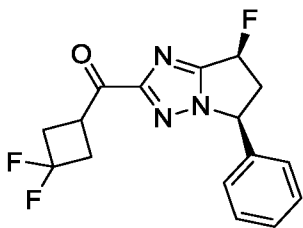
- Стадія 7: [1-(гідроксиметил)циклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон

40

До розчину [1-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]оксиметил]циклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону (60 мг; 0,11 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) додавали фторид тетрабутиламонію (1,0 М розчин в тетрагідрофурані; 0,17 мл; 0,17 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 3 г і виливали в воду (10 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (30 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 25-55 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи, як умовно позначено, [1-(гідроксиметил)циклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (7,8 мг; 18 %) у вигляді світло-коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.44-7.38 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.19-6.16 (m, 0,5H), 6.05-6.02 (m, 0,5H), 5.65-5.61 (m, 1H), 3.97-3.85 (m, 2H), 3.84-3.68 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 2H), 1.11-1.08 (m, 2H). LC-MS: R_T=0,695 хв, m/z=302,1 [M+H]⁺.

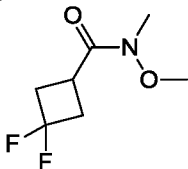
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,695 хв, ESI⁺: виявлено [M+H]⁺ = 302,1.

Спосіб 52



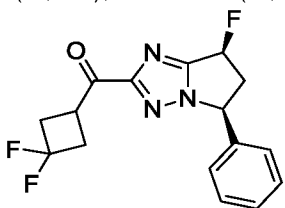
Приклад 73

(3,3-Дифторциклобутил)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон



Стадія 1: 3,3-дифтор-N-метокси-N-метилциклобутанкарбоксамід

Суміш 1-гідроксибензотриазолу (297 мг; 2,20 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (845 мг; 4,41 ммоль), 3,3-дифторциклобутанкарбонової кислоти (500 мг; 3,67 ммоль), N, O-диметилгідроксиаміну гідрохлориду (537 мг; 5,51 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (1187 мг; 9,18 ммоль) в дихлорметані (8 мл) перемішували при 25 °С протягом 5 г і розбавляли водою (20 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×20 мл), розсолем (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 3,3-дифтор-N-метокси-N-метил-циклобутанкарбоксамід (430 мг; 65 %) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3.67 (s, 3H), 3.33-3.22 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.93-2.78 (m, 2H), 2.76-2.64 (m, 2H).



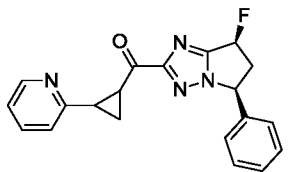
Стадія 2: (3,3-дифторциклобутил)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон

До розчину 3,3-дифтор-N-метокси-N-метил-циклобутанкарбоксаміду (76 мг; 0,43 ммоль) і (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (60 мг; 0,21 ммоль) в тетрагідрофурані (13 мл) по краплях додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 0,26 мл; 0,64 ммоль) при -78 °С. Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °С протягом 2 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (25 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×25 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 20-45 %/0,225 % соляної кислоти у воді), одержуючи, як умовно позначено, (3,3-дифторциклобутил)-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-

іл]метанон (12,4 мг; 18 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.44-7.39 (m, 3H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.20-6.17 (m, 0,5H), 6.06-6.03 (m, 0,5H), 5.66-5.64 (m, 1H), 3.97-3.80 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 5H). LCMS: $R_T=1,241$ хв, $m/z=322,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

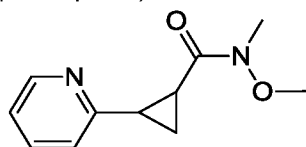
LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 1,241 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 322,2$.

Спосіб 53



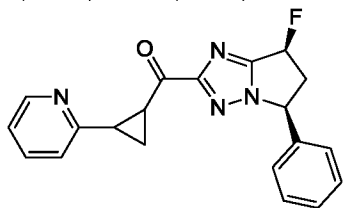
Приклад 74

((5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)(2-(піридин-2-іл)циклопропіл)метанон



Стадія 1: N-метокси-N-метил-2-(піридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід

Суміш 1-гідроксибензотриазолу (149 мг; 1,10 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (423 мг; 2,21 ммоль), 2-(піридин-2-іл)циклопропанкарбонової кислоти (300 мг; 1,84 ммоль), N, O-диметилгідроксиаміну гідрохлориду (269 мг; 2,76 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (594 мг; 4,60 ммоль) в дихлорметані (10 мл) перемішували при 25 °С протягом 16 г і розбавляли водою (20 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (20 мл), розсолем (20 мл) і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи N-метокси-N-метил-2-(піридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (300 мг; 79 %) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.47-8.43 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.76 (s, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 2H).

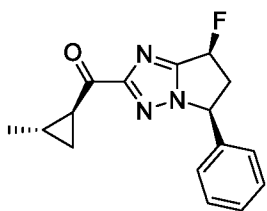


Стадія 2: ((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)(2-(піридин-2-іл)циклопропіл)метанон

До охолодженого (-78 °С) розчину (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазолу (150 мг; 0,53 ммоль) і N-метокси-N-метил-2-(2-піридил)циклопропанкарбоксаміду (219 мг; 1,06 ммоль) в 2-метилтетрагідрофурані (3 мл) додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в н-гексані; 0,64 мл; 1,6 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш перемішували при -78 °С протягом приблизно 30 хв і гасили шляхом додавання насиченого розчину хлориду амонію (20 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 32-62 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи, як умовно позначено, ((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)-[2-(2-піридил)циклопропіл]метанон (11,0 мг; 6 %) у вигляді блідо-рожевої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.39-8.37 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.42-7.31 (m, 4H), 7.27-7.17 (m, 3H), 6.18-6.02 (m, 1H), 5.65-5.61 (m, 1H), 3.83-3.67 (m, 1H), 3.56-3.51 (m, 1H), 2.88-2.73 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H). LCMS: $R_T=0,745$ хв, $m/z=348,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % водного аміаку протягом 3 хв): час утримування 0,745 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 348,9$.

Спосіб 54



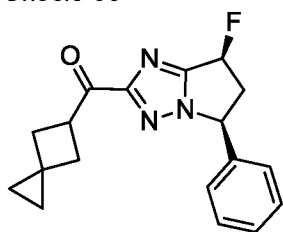
Приклад 75

[(5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(1S, 2S)-2-метилциклопропіл]метанон

До розчину транс-N-метокси-N, 2-диметил-циклопропанкарбоксаміду (137 мг; 0,96 ммоль), (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (180 мг; 0,64 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали бромід ізопропілмагнію (3,0 М розчин в тетрагідрофурані; 0,85 мл; 2,55 ммоль) при 0 °С. Після закінчення додавання суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Одержаний розчин екстрагували етилацетатом (2×15 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною TLC (30 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, $R_f=0,2$), одержуючи, як умовно позначено, [(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(1S, 2S)-2-метилциклопропіл]метанон (транс-суміш, що містить похідну метилциклопропілу) (80 мг; 44 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.42-7.37 (m, 3H), 7.28-7.26 (m, 2H), 6.20-6.16 (m, 0,5H), 6.05-6.02 (m, 0,5H), 5.65-5.63 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 1H), 1.45-1.37 (m, 1H), 1.19-1.14 (m, 3H), 1.01-0.91 (m, 1H). LC-MS: $R_T=0,793$ хв, $m/z=286,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

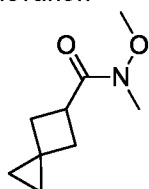
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,793 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 286,1$.

Спосіб 55



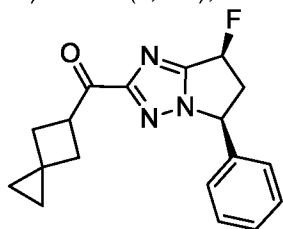
Приклад 76

[(5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-спіро[2.3] гексан-5-іл-метанон



Стадія 1: N-метокси-N-метил-спіро[2.3]гексан-5-карбоксамід

Суміш спіро[2.3]гексан-5-карбонової кислоти (150 мг; 1,19 ммоль), N, N-діізопропілетиламіну (0,5 мл; 2,97 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (96,4 мг; 0,71 ммоль) і N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (174 мг; 1,78 ммоль) в дихлорметані (10 мл) перемішували при 25 °С протягом 16 г і розбавляли водою (30 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×10 мл), розсолем (20 мл) і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 20 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи N-метокси-N-метил-спіро[2.3]гексан-5-карбоксамід (170 мг; 84 %) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.66 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 2H), 0.50-0.40 (m, 4H).



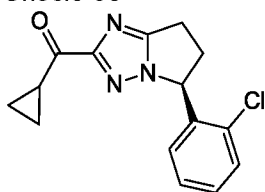
Стадія 2: [(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-

спіро[2.3]гексан-5-іл-метанон

До розчину N-метокси-N-метил-спіро[2.3]гексан-5-карбоксаміду (43 мг; 0,25 ммоль), (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (50 мг; 0,18 ммоль) в тетрагідрофурані (2 мл) по краплях додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в тетрагідрофурані; 0,21 мл; 0,42 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (5 мл). Потім розчин екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (вода (з 0,05 % гідроксиду амонію, об./об.)/ацетонітрил, 45-70 %), одержуючи, як умовно позначено, [(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-спіро[2.3]гексан-5-іл-метанон (42 мг; 75 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.42-7.37 (m, 3H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.10-5.94 (m, 1H), 5.50-5.47 (m, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.01-2.70 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.31-2.26 (m, 2H), 0.51-0.47 (m, 2H), 0.43-0.40 (m, 2H). LC-MS: R_T=0,904 хв, m/z=312,0 [M+H]⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,904 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 312,0.

Спосіб 56

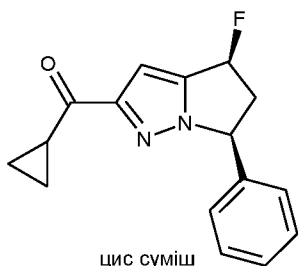


Приклад 77

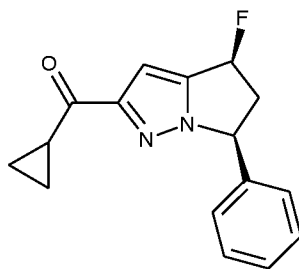
Циклопропіл-[(5S)-5-(2-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон
До охолодженого (-78 °С) розчину (5S)-5-(2-хлорфеніл)-N-метокси-N-метил-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксаміду (100 мг; 0,33 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали бромід циклопропілмагнію (0,5 М розчин в тетрагідрофурані; 4,24 мл; 2,12 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш перемішували при -78 °С протягом 1 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 38-68 %/0,2 % мурашиної кислоти у воді), одержуючи, як умовно позначено, циклопропіл-[(5S)-5-(2-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (23,5 мг; 25 %) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.51 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7.49-7.33 (m, 2H), 6.96 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6.00-5.96 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 1.20-1.15 (m, 2H), 1.11-1.07 (m, 2H). LCMS: R_T=1,187 хв, m/z=288,1 [M+H]⁺.

LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 1,187 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 288,1.

Спосіб 57

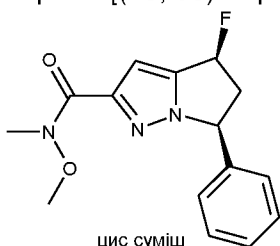


цис суміш



Приклад 78

Циклопропіл-[рац-(4S, 6S)-4-фтор-6-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл]метанон і циклопропіл-[(4S, 6S)-4-фтор-6-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл]метанон

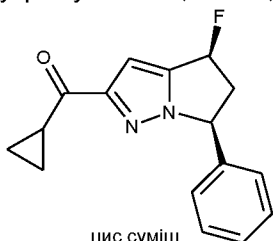


цис суміш

Стадія 1: рац-(4S, 6S)-4-фтор-N-метокси-N-метил-6-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-карбоксамід

Суміш рац-(4S, 6S)-4-фтор-6-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-карбонової кислоти (800 мг; 3,25 ммоль), N, O-диметилгідроксиаміну гідрохлориду (412 мг; 4,22 ммоль), N, N-діізопропілетиламіну (1,34 мл; 8,12 ммоль) і 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-іл)-1,1,3,3-тетраметилізоуронію гексафторфосфату(V) (1,6 г; 4,22 ммоль) в N, N-диметилформаміді (20 мл) перемішували при 25 °C протягом 3 г. Суміш розбавляли водою (30 мл) і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (10 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 50 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи рац-(4S, 6S)-4-фтор-N-метокси-N-метил-6-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-карбоксамід (800 мг; 85 %) у вигляді білої твердої речовини. LCMS: RT=0,707 хв, m/z=290,1 [M+H]⁺.

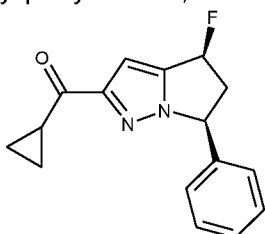
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,707 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 290,1.



Стадія 2: циклопропіл-[рац-(4S, 6S)-4-фтор-6-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл]метанон

До охолодженого (0 °C) розчину рац-(4S, 6S)-4-фтор-N-метокси-N-метил-6-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-карбоксаміду (40 мг; 2,77 ммоль) додавали бромід циклопропілмагнію (0,5 М розчин в тетрагідрофурані; 1,5 мл; 0,75 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (5 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (2×15 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи, як умовно позначено, циклопропіл-[рац-(4S, 6S)-4-фтор-6-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл]метанон (28,6 мг; 75 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.41-7.36 (m, 3H), 7.27-6.90 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.09-5.92 (m, 1H), 5.53-5.49 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 1H), 2.97-2.79 (m, 2H), 1.22-1.19 (m, 2H), 0.99-0.96 (m, 2H). LCMS: RT=0,870 хв, m/z=270,9 [M+H]⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,870 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 270,9.



Стадія 3: циклопропіл-[(4S, 6S)-4-фтор-6-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл]метанон (G03280299)

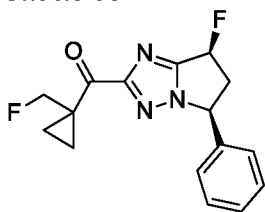
Циклопропіл-[рац-(4S, 6S)-4-фтор-6-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл]метанон (600 мг; 2,22 ммоль, з іншої партії в збільшеному масштабі) далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено, циклопропіл-[(4S, 6S)-4-фтор-6-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл]метанон (під 1, час утримування = 3,306 хв) (250 мг; 41,7 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.39-7.37 (m, 3H), 7.23-7.21 (m, 2H), 6.93 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6.09-6.07 (m, 0,5H), 5.95-5.93 (m, 0,5H), 5.51-5.49 (m, 1H), 3.54-3.45 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.85-2.82 (m, 1H), 1.23-1.20 (m, 2H), 0.99-0.96 (m, 2H). LCMS: RT=0,883 хв, m/z=271,0 [M+H]⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,883 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 271,0.

Умови SFC: колонка: OD-H (250 мм x 30 мм, 5 мкм); середовище: 0,1 % NH₃H₂O в EtOH; на

початку В 30 %, в кінці В 30 %; швидкість потоку 60 мл/хв; температура колонки 40 °С.

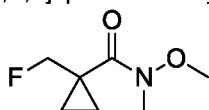
Спосіб 58



Приклад 79

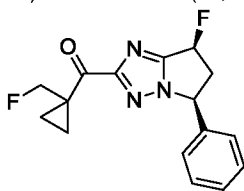
5 [1-(Фторметил)циклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-



Стадія 1: 1-(фторметил)-N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксамід

Суміш 1-(фторметил)циклопропанкарбонової кислоти (543 мг; 4,60 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (1057 мг; 5,52 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (372 мг; 2,76 ммоль), N, O-диметилгідроксиаміну гідрохлориду (897 мг; 9,19 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (594 мг; 4,60 ммоль) в дихлорметані (15 мл) перемішували при 30 °С протягом 18 г і гасили шляхом додавання води (10 мл). Відокремлений органічний шар промивали розсолон (30 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 50 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 1-(фторметил)-N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксамід (135 мг; 18 %) у вигляді коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.63-4.47 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.30-1.23 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 2H).

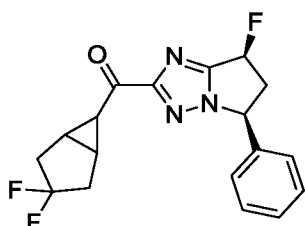


20 Стадія 2: [1-(фторметил)циклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До розчину 1-(фторметил)-N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (80 мг; 0,50 ммоль) і (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (70 мг; 0,25 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) по краплях додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 0,3 мл; 0,75 ммоль) при -78 °С. Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °С протягом 1 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною TLC (50 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, R_f=0,4), одержуючи, як умовно позначено, [1-(фторметил)циклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (15,6 мг; 20 %) у вигляді коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.43-7.33 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.17-6.12 (m, 0,5H), 6.01-5.98 (m, 0,5H), 5.62-5.60 (m, 1H), 4.83-4.76 (m, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.23-1.16 (m, 2H). LC-MS: R_t=1,188 хв, m/z=304,2 [M+H]⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 1,188 хв, ESI⁺: виявлено [M+H]⁺ = 304,2.

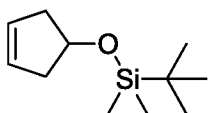
Спосіб 59



Приклад 80

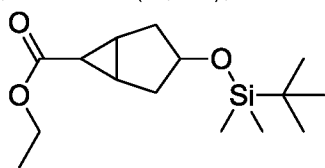
(3,3-Дифторбіцикло[3.1.0]гексан-6-іл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-



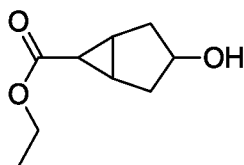
Стадія 1: трет-бутил(циклопент-3-ен-1-ілокси)диметилсилан

До розчину 3-циклопентен-1-олу (10,0 г; 118,88 ммоль) в тетрагідрофурані (130 мл) додавали імідазол (16,0 г; 237,76 ммоль) і трет-бутилдиметилхлорсилан (23,0 г; 154,54 ммоль). Після закінчення додавання реакційну суміш перемішували при 30 °С протягом 16 г і гасили, додаючи воду (100 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (2×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 3 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи трет-бутил-циклопент-3-ен-1-ілокси-диметил-силан (22,0 г; 93 %) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5.61 (s, 2H), 4.49-4.44 (m, 1H), 2.54-2.48 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).



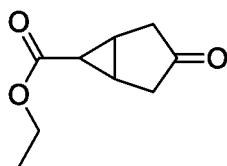
Стадія 2: етил-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)біцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат

До розчину трет-бутил-циклопент-3-ен-1-ілокси-диметил-силану (20,0 г; 100,82 ммоль) в дихлорметані (160 мл) додавали етилдiазоацетат (13,8 г; 120,98 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 12 г при 25 °С і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 5 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-3-[трет-бутил(диметил)силіл]оксибіцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат (15,0 г; 52 %) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.49-4.44 (m, 2H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 2H), 1.65-1.24 (m, 2H), 1.25-1.22 (m, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).



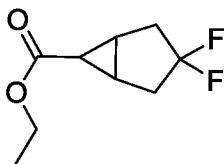
Стадія 3: етил-3-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат

До розчину етил-3-[трет-бутил(диметил)силіл]оксибіцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилату (15,0 г; 52,73 ммоль) в тетрагідрофурані (200 мл) додавали фторид тетрабутиламонію (20,7 г; 79,09 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 12 г і розбавляли водою (200 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений етил-3-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат (8,8 г; 98 %) у вигляді жовтого масла.



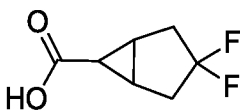
Стадія 4: етил-3-оксобіцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат

До розчину періодинану Десса-Мартіна (32,9 г; 77,55 ммоль) в дихлорметані (200 мл) додавали етил-3-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат (8,8 г; 51,70 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 12 г і розбавляли водою (200 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×80 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-3-оксобіцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат (8,0 г; 92 %) у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.15-4.12 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.17-2.15 (m, 2H), 1.27-1.24 (m, 4H).



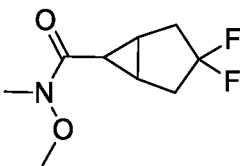
Стадія 5: етил-3, 3-дифторбіцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат

До розчину етил-3-оксобіцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилату (2,0 г; 11,89 ммоль) в дихлорметані (20 мл) додавали трифторид діетиламіносірки (19,2 г; 118,91 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 12 г і гасили, додаючи воду (100 мл) при 0 °С. Суміш екстрагували дихлорметаном (3×40 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (40 мл), розсолем (40 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 20 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-3,3-дифторбіцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат (1,7 г; 75 %) у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.12-4.07 (m, 2H), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.29-2.20 (m, 2H), 1.93-1.92 (m, 2H), 1.63-1.62 (m, 1H), 1.25-1.22 (m, 3H).



Стадія 6: 3,3-дифторбіцикло[3.1.0]гексан-6-карбонова кислота

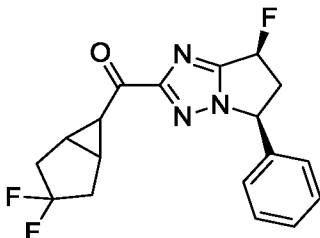
До розчину етил-3,3-дифторбіцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилату (500 мг; 2,63 ммоль) в тетрагідрофурані (24 мл) додавали розчин гідроксиду літію моногідрату (330 мг; 7,89 ммоль) у воді (7 мл). Суміш перемішували при 25 °С протягом 16 г і концентрували при зниженому тиску. Значення pH водного залишку підводили до 3, додаючи водну соляну кислоту (4 М розчин) при 0 °С. Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (10 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищену 3,3-дифторбіцикло[3.1.0]гексан-6-карбонову кислоту (250 мг; 59 %) у вигляді безбарвного масла.



Стадія 7: 3,3-дифтор-N-метокси-N-метилбіцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамід

Суміш 1-гідроксибензотриазолу (250 мг; 1,85 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімиду гідрохлориду (426 мг; 2,22 ммоль), 3,3-дифторбіцикло[3.1.0]гексан-6-карбонової кислоти (300 мг; 1,85 ммоль), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (271 мг; 2,78 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (598 мг; 4,63 ммоль) в дихлорметані (40 мл) перемішували при 25 °С протягом 16 г і розбавляли водою (20 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 20 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 3,3-дифтор-N-метокси-N-метил-біцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамід (102 мг; 27 %) у вигляді безбарвного масла. LCMS: R_T=0.522 хв, m/z=206,1 [M+H]⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,522 хв, ESI⁺: виявлено [M+H]⁺ = 206,1.

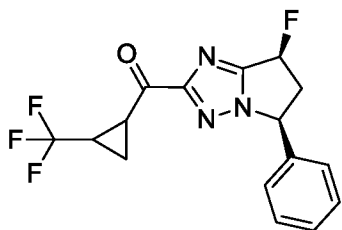


Стадія 8: (3,3-дифтор-6-біцикло[3.1.0]гексаніл)-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До розчину 3,3-дифтор-N-метокси-N-метил-біцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксаміду (102 мг; 0,50 ммоль) і (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (70 мг; 0,25 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) по краплях додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в

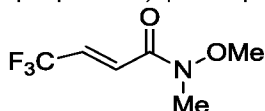
тетрагідрофурані; 0,37 мл; 0,74 ммоль) при -78 °С в атмосфері азоту. Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °С протягом 2 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (25 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×25 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 20-45 %/0,225 % соляна кислота у воді), одержуючи, як умовно позначено, (3,3-дифтор-6-біцикло[3.1.0]гексаніл)-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (11 мг; 13 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.44-7.40 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 2H), 6.19-6.16 (m, 0,5H), 6.05-6.02 (m, 0,5H), 5.65-5.64 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.03-3.02 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.54-2.30 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.20-2.18 (m, 2H). LCMS: R_T=1,255 хв, m/z=348,2 [M+H]⁺. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 1,255 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 348,2.

Спосіб 60



Приклад 81

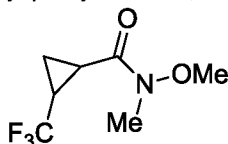
[(5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[2-(трифторметил)циклопропіл]метанон



Стадія 1: (E)-4,4,4-трифтор-N-метокси-N-метилбут-2-енамід

Суміш N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (4,42 г; 45,30 ммоль), N, N-діізопропілетиламіну (10,2 мл; 56,94 ммоль), 4,4,4-трифторбут-2-енової кислоти (5,00 г; 35,70 ммоль) і 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (8,21 г; 42,84 ммоль) в дихлорметані (50 мл) перемішували при 0 °С протягом 5 г. Суміш промивали розсолон (2×50 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 20 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи (E)-4,4,4-трифтор-N-метокси-N-метил-бут-2-енамід (2,50 г; 38 %) у вигляді безбарвного масла. LC-MS: R_T=0,522 хв, m/z=184,1 [M+H]⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,522 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 184,1.

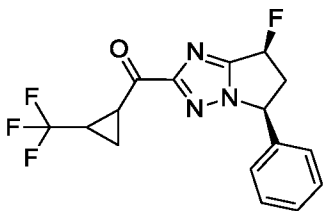


Стадія 2: N-метокси-N-метил-2-(трифторметил)-циклопропанкарбоксамід

До розчину йодиду триметилсульфоксонію (6,01 г; 27,30 ммоль) в диметилсульфоксиді (50 мл) додавали гідрид натрію (60 %-ий; 1,09 г; 27,30 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 г і додавали розчин (E)-4,4,4-трифтор-N-метокси-N-метил-бут-2-енаміду (2,50 г; 13,65 ммоль) в диметилсульфоксиді (20 мл). Одержану суміш перемішували при 25 °С протягом 16 г і розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію (100 мл). Розчин екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон (150 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (35-65 % ацетонітрилу/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи N-метокси-N-метил-2-(трифторметил)циклопропанкарбоксамід (700 мг; 26 %) у вигляді жовтого масла. LC-MS: R_T=0,722 хв, m/z=197,9 [M+H]⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,722 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 197,9.



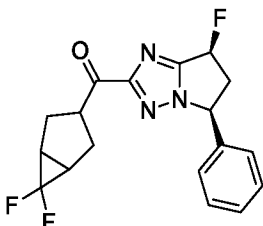


Стадія 3: [(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[2-(трифторметил)циклопропіл]метанон

До розчину N-метокси-N-метил-2-(трифторметил)циклопропанкарбоксаміду (98 мг; 0,50 ммоль) і (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (100 мг; 0,35 ммоль) в тетрагідрофурані (2 мл) додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в тетрагідрофурані; 1,06 мл; 2,13 ммоль) при 0 °C в атмосфері азоту. Після закінчення додавання суміш перемішували при 25 °C протягом 16 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (3×10 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; 0-40 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи [(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[2-(трифторметил)циклопропіл]метанон (30 мг, 24 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.45-7.39 (m, 3H), 7.32-7.29 (m, 2H), 6.22-6.05 (m, 1H), 5.70-5.65 (m, 1H), 3.84-3.71 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 2H). LC-MS: R_T=0,904 хв, m/z=339,9 [M+H]⁺.

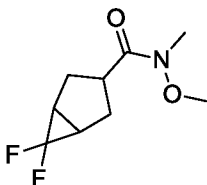
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,904 хв, ESI⁺: виявлено [M+H]⁺ = 339,9.

Спосіб 61



Приклад 82

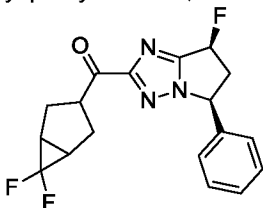
(6,6-Дифтор-3-біцикло[3.1.0]гексаніл)-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон



Стадія 1: 6,6-дифтор-N-метокси-N-метилбіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамід

Суміш 6,6-дифторбіцикло[3.1.0]гексан-3-карбонової кислоти (150 мг; 0,93 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїміді гідрохлориду (355 мг; 1,85 ммоль), N, N-діізопропілетиламіну (359 мг; 2,78 ммоль), N, O-диметилгідроксиаміну гідрохлориду (180 мг; 1,85 ммоль) і 1-гідроксибензотриазолу (125 мг; 0,93 ммоль) в дихлорметані (10 мл) перемішували при 25 °C протягом 18 г. Суміш розбавляли водою (15 мл) і екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×10 мл), розсолем (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; 0-30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 6,6-дифтор-N-метокси-N-метил-біцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамід (100 мг; 53 %) у вигляді безбарвного масла. LCMS: R_T=0,540 і 0,572 хв, m/z=206,0 [M+H]⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,540 і 0,572 хв, ESI⁺: виявлено [M+H]⁺ = 206,0.

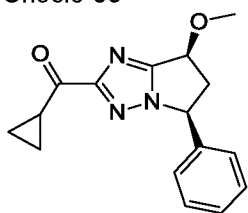


Стадія 2: (6,6-дифтор-3-біцикло[3.1.0]гексаніл)-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До розчину 6,6-дифтор-N-метокси-N-метил-біцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксаміду (33 мг; 0,16 ммоль) і (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (30 мг; 0,11 ммоль) в тетрагідрофурані (6 мл) додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в тетрагідрофурані; 0,16 мл; 0,32 ммоль) в атмосфері азоту при -78 °С. Суміш перемішували при -78 °С протягом 2 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (15 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (30 мл), розсоллом (30 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 40 %-70 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи, як умовно позначено, (6,6-дифтор-3-біцикло[3.1.0]гексаніл)-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (3,9 мг; 11 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.42-7.39 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.12-5.94 (m, 1H), 5.52-5.48 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 0,5H), 3.88-3.85 (m, 0,5H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 4H), 2.08-2.04 (m, 2H). LCMS: R_T=0,896 хв, m/z=347,9 [M+H]⁺.

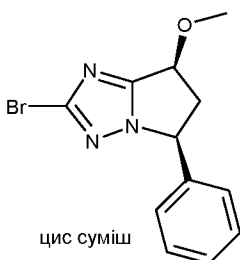
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,896 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 347,9.

Спосіб 63



Приклад 84

Циклопропіл-[(5S, 7S)-7-метокси-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

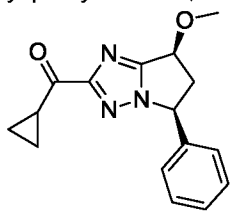


цис суміш

Стадія 1: цис-2-бром-7-метокси-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол

До розчину 2-бром-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-олу (1,20 г; 4,28 ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл) додавали гідрід натрію (60 %-ий; 342 мг; 8,57 ммоль). Суміш перемішували протягом 20 хв і по краплях додавали йодметан (3,00 г; 21,14 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували протягом 2 г і виливали в льодяну воду (70 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×80 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом (2×70 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 8 до 12 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи цис-2-бром-7-метокси-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол (330 мг; 26 %) у вигляді білої твердої речовини. LCMS: R_T=0,748 хв, m/z=294,0 [M+H]⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,748 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 294,0.



Стадія 2: циклопропіл-[(5S, 7S)-7-метокси-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До розчину цис-2-бром-7-метокси-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (220 мг; 0,75 ммоль) і N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (193 мг; 1,50 ммоль) в

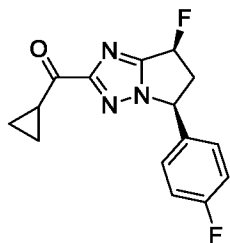
тетрагідрофурані (6 мл) додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в тетрагідрофурані; 2,24 мл; 4,49 ммоль) в атмосфері азоту при 0 °С. Суміш перемішували при 25 °С протягом 2 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (25 мл). Розчин екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 40 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи циклопропіл(цис-7-метокси-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)метанон (180 мг; 85 %) у вигляді коричневого масла.

Цю цис-суміш далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено, циклопропіл-[(5S, 7S)-7-метокси-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 1, час утримування = 4,247 хв) (29,8 мг; 16 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.40-7.31 (m, 5H), 5.56-5.52 (m, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 4H), 3.02-3.01 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 1.17-1.15 (m, 2H), 1.10-1.07 (m, 2H). LCMS: R_T=0,709 хв, m/z=284,1 [M+H]⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,709 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 284,1.

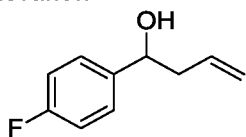
Умови SFC: колонка: Lux Cellulose-2, 150×4,6 мм (внутр. діам.), 3 мкм; рухома фаза: 40 %-ий етанол (з 0,05 % DEA) в CO₂; швидкість потоку: 2,5 мл/хв; температура колонки: 40 °С.

Спосіб 64



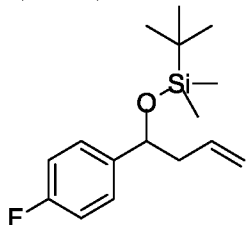
Приклад 85

Циклопропіл-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]метанон



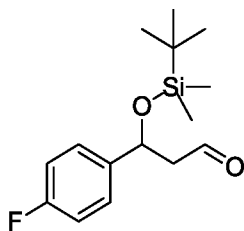
Стадія 1: 1-(4-фторфеніл)бут-3-ен-1-ол

До розчину 4-фторбензальдегіду (50,0 г; 402,87 ммоль) в тетрагідрофурані (500 мл) додавали хлорид алілмагнію (1,82 М розчин в тетрагідрофурані; 288,0 мл; 523,73 ммоль) при 0 °С в атмосфері азоту. Реакційну суміш залишали нагріватися до 25 °С і перемішували протягом 2 г, потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (200 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×300 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений 1-(4-фторфеніл)бут-3-ен-1-ол (66,8 г; 99 %) у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.32-7.28 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 5.80-5.73 (m, 1H), 5.17-5.12 (m, 2H), 4.70-4.67 (m, 1H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.44-2.31 (m, 1H).



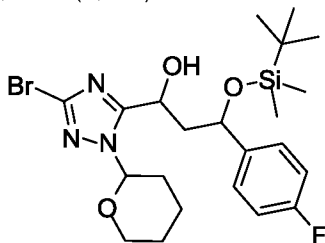
Стадія 2: трет-бутил((1-(4-фторфеніл)бут-3-ен-1-іл)окси)диметилсилан

До розчину 1-(4-фторфеніл)бут-3-ен-1-олу (66,8 г; 401,95 ммоль) в дихлорметані (500 мл) додавали імідазол (54,7 г; 803,9 ммоль) і трет-бутилхлордиметилсилан (72,7 г; 482,34 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 16 г і розбавляли водою (500 мл). Одержану суміш екстрагували дихлорметаном (2×300 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом (500 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений трет-бутил-[1-(4-фторфеніл)бут-3-енокси]-диметил-силан (111,0 г; 98 %) у вигляді світлого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.41-7.37 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 2H), 5.92-5.85 (m, 1H), 5.15-5.11 (m, 2H), 4.81-4.79 (m, 1H), 2.58-2.45 (m, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).



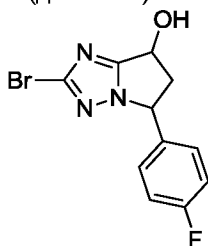
Стадія 3: 3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-(4-фторфеніл)пропаналь

До розчину трет-бутил-[1-(4-фторфеніл)бут-3-єнокси]-диметил-силану (110,0 г; 392,23 ммоль) у воді (500 мл) і тетрагідрофурані (500 мл) додавали тетраоксид осмію (0,5 г; 1,97 ммоль). Після закінчення перемішування протягом 30 хв при 25 °С додавали невеликими порціями протягом 2 г періодат натрію (335,6 г; 1568,90 ммоль) і одержану суміш перемішували протягом ще 2 г при 25 °С. Суміш гасили шляхом додавання холодного насиченого водного розчину тіосульфату натрію (500 мл). Суміш перемішували протягом 30 хв і потім екстрагували етилацетатом (3×500 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (500 мл), розсолем (500 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 2 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(4-фторфеніл)пропаналь (70,0 г; 63 %) у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР (400 Гц, CDCl₃) δ 9.95-9.90 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 2H), 5.37-5.34 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.79-2.77 (m, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.19 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).



Стадія 4: 1-(3-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-(4-фторфеніл)пропан-1-ол

До охолодженого (-78 °С) розчину 3,5-дибром-1-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазолу (70,1 г; 225,32 ммоль) в тетрагідрофурані (500 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 98,2 мл; 245,37 ммоль). Суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хв і по краплях додавали розчин 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(4-фторфеніл)пропаналю (63,0 г; 223,06 ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл). Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °С протягом 1,5 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (500 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (2×500 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 12 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 1-(5-бром-2-тетрагідропіран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-іл)-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(4-фторфеніл)пропан-1-ол (95,0 г; 83 %) у вигляді жовтого масла.

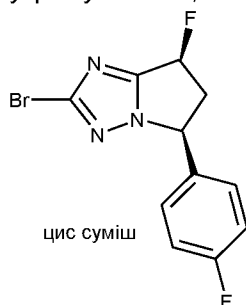


Стадія 5: 2-бром-5-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-7-ол

Суміш 1-(5-бром-2-тетрагідропіран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-іл)-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(4-фторфеніл)пропан-1-олу (40,0 г; 77,75 ммоль) і 2,2,2-трифтороцтової кислоти (150 мл; 1554,9 ммоль) перемішували при 55 °С протягом 8 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли етилацетатом (300 мл) і значення рН підводили до 9, додаючи насичений водний розчин бікарбонату натрію. Одержану суміш екстрагували етилацетатом (2×300 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (150 мл), розсолем (150 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 20 до 33 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 2-бром-5-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-7-ол (23,5 г;

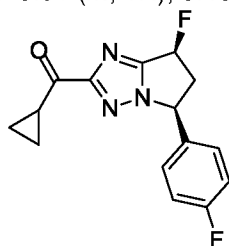
100 %) у вигляді жовтої твердої речовини. LCMS: $R_T=0,679$ хв, $m/z=300,0$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,679 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 300,0$.



5 Стадія 6: цис-2-бром-7-фтор-5-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол

До охолодженого (0 °C) розчину 2-бром-5-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-7-олу (6,0 г; 20,13 ммоль) в дихлорметані (50 мл) додавали трифторид діетиламіносірки (10,7 мл; 80,51 ммоль) в дихлорметані (8 мл). Після закінчення перемішування протягом 30 хв суміш виливали в льодяну воду (100 мл). Одержану суміш екстрагували дихлорметаном (2×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 12 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи цис-2-бром-7-фтор-5-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол (2,1 г; 35 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.26-7.23 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.07-5.91 (m, 1H), 5.45-5.42 (m, 1H), 3.64-3.52 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H).



Стадія 7: циклопропіл-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До розчину N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (378 мг; 2,94 ммоль) і цис-2-бром-7-фтор-5-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазолу (400 мг; 1,34 ммоль) в тетрагідрофурані (15 мл) додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в тетрагідрофурані; 2,66 мл; 5,34 ммоль) при 0 °C в атмосфері азоту. Суміш перемішували при 0 °C протягом 8 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною TLC (30 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, $R_f=0,25$), одержуючи циклопропіл-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (180 мг; 47 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. LCMS: $R_T=0,733$ хв, $m/z=290,1$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,733 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 290,1$.

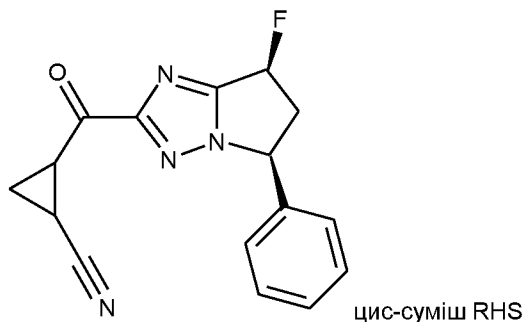
Цю цис-суміш далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено, циклопропіл-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 2, час утримування = 3,981 хв) (71 мг; 39 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.36-7.32 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.20-6.04 (m, 1H), 5.65-5.65 (m, 1H), 3.83-3.69 (m, 1H), 3.10-2.97 (m, 1H), 2.89-2.77 (m, 1H), 1.20-1.09 (m, 4H). LCMS: $R_T=0,833$ хв, $m/z=289,9$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,833 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 289,9$.

Також збирали (5R, 7R)-ізомер (пік 1, час утримування = 3,439 хв) (65 мг; 36 %) у вигляді білої твердої речовини.

Умови SFC: колонка: Chiralpak AD-3, 150×4,6 мм (внутр. діам.), 3 мкм; рухома фаза: А: CO_2 , В: етанол (з 0,05 % DEA); градієнт: від 5 % до 40 % В за 5,5 хв і витримання при 40 % протягом 3 хв, потім при 5 % В протягом 1,5 хв; швидкість потоку: 2,5 мл/хв, температура колонки: 40 °C.

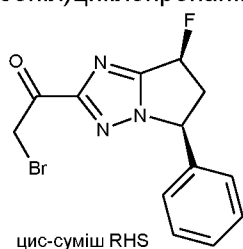
Спосіб 65



Приклад 86

2-(рац-(5S,
карбоніл)циклопропанкарбонітрил

7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-



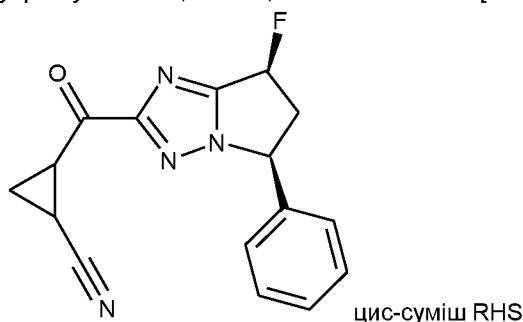
5

Стадія 1: 2-бром-1-(рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)етанон

До суміші 1-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]етанону (250 мг; 1,02 ммоль) в оцтовій кислоті (3 мл) додавали бромідат перброміду піридинію (370 мг; 1,16 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 3 г і розбавляли етилацетатом (40 мл). Розчин промивали водою (2×20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силикагель, 100-200 меш; від 0 до 50 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 2-бром-1-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]етанон (185 мг; 56 %) у вигляді жовтого масла. LCMS: $R_T=0,771$ хв, $m/z=326,0$ $[M+H]^+$.

15

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримання 0,771 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 326,0$.



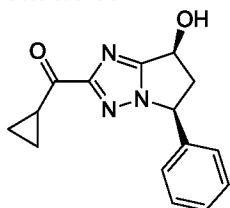
Стадія 2: 2-(рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоніл)циклопропанкарбонітрил

До суміші 2-бром-1-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]етанону (120 мг; 0,37 ммоль) в тетрагідрофурані (2 мл) і диметилсульфоксиді (0,5 мл) додавали 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (53 мг; 0,48 ммоль). Після закінчення перемішування протягом 30 хв при 20 °C в суміш додавали карбонат натрію (76 мг; 0,72 ммоль) і акрилонітрил (6,2 мл; 94,23 ммоль). Одержану суміш перемішували при 90 °C протягом 20 г і розбавляли етилацетатом (40 мл). Розчин промивали водою (2×20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (вода (з 0,05 % гідроксиду амонію, об./об.)/ацетонітрил, 30-60 %), одержуючи, як умовно позначено, 2-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоніл]циклопропан-карбонітрил (3 мг; 3 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.46-7.42 (m, 3H), 7.31-7.27 (m, 2H), 6.15-5.99 (m, 1H), 5.56-5.53 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 2H), 3.07-3.03 (m,

30

1H), 2.21-2.08 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 1H). LCMS: $R_T=0,818$ хв, $m/z=296,9$ $[M+H]^+$.
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв):
час утримування 0,771 хв, ESI+: виявлено $[M+H]^+ = 296,9$.

Спосіб 66



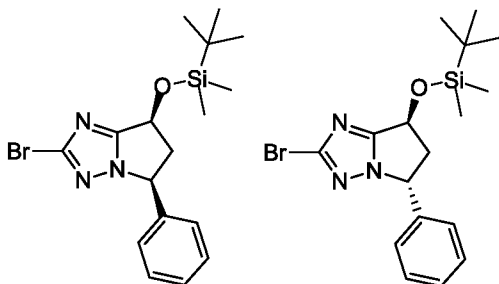
5

Циклопропіл-[(5S,

Приклад 87

7S)-7-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-

іл]метанон

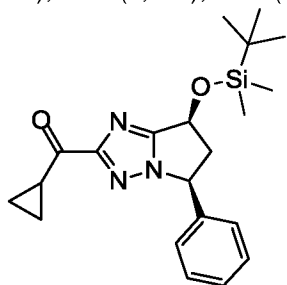


Стадія 1: (цис)-2-бром-7-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол і (транс)-2-бром-7-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол

До суміші 2-бром-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-олу (1000 мг; 3,57 ммоль) і триетиламіну (1083 мг; 10,71 ммоль) в дихлорметані (50 мл) додавали трет-бутилдиметилсиліл-трифторметансульфонат (1415 мг; 5,35 ммоль). Суміш перемішували протягом 14 г при 25 °C і розбавляли водою (50 мл). Одержаний розчин екстрагували дихлорметаном (2×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи:

(транс)-2-бром-7-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол (870 мг; 62 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.41-7.36 (m, 5H), 5.31-5.28 (m, 1H), 5.26-5.23 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 0.99 (s, 9H), 0.23 (s, 3H), 0.20 (s, 3H);

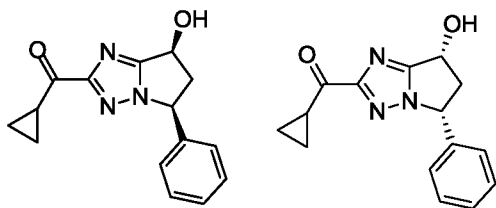
(цис)-2-бром-7-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол (430 мг; 31 %) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.49-7.35 (m, 3H), 7.11-7.10 (m, 2H), 5.61-5.58 (m, 1H), 5.33-5.30 (m, 1H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.23 (s, 3H), 0.19 (s, 3H).



Стадія 2: [цис-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-циклопропіл-метанон

До розчину N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (242 мг; 1,88 ммоль) і (цис)-2-бром-7-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (370 мг; 0,94 ммоль) в тетрагідрофурані (2 мл) додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в тетрагідрофурані; 1,41 мл; 2,81 ммоль) при 0 °C в атмосфері азоту. Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (50 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 40 % етилацетату в петролейному ефірі),

одержуючи [цис-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-циклопропіл-метанон (220 мг; 61 %) у вигляді жовтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.36-7.34 (m, 5H), 5.39-5.36 (m, 1H), 5.29-5.28 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.08-3.05 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 1H), 1.30-1.28 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.22 (s, 3H).



Стадія 3: циклопропіл-[(5S, 7S)-7-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон і циклопропіл-[(5R, 7R)-7-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До розчину [цис-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-циклопропіл-метанону (200 мг; 0,52 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали фторид тетрабутиламонію (1,0 М розчин в тетрагідрофурані; 2,09 мл; 2,09 ммоль) при 25 °C. Суміш перемішували при 25 °C протягом 14 г і розбавляли дихлорметаном (30 мл). Одержану суміш промивали водою (20 мл), розсолем (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 90 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи циклопропіл-[(5S, 7S)-7-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (95 мг; 67 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.42-7.36 (m, 5H), 5.46-5.40 (m, 2H), 4.79-4.78 (d, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.00-2.98 (m, 1H), 2.81-2.76 (m, 1H), 1.31-1.27 (m, 2H), 1.07-1.03 (m, 2H).

Цю цис-суміш далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено:

циклопропіл-[(5S, 7S)-7-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 1, час утримування = 3,345 хв) (22,2 мг; 24 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.43-7.36 (m, 5H), 5.44-5.41 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 1.30-1.29 (m, 2H), 1.06-1.03 (m, 2H). LCMS: R_T =2,061 хв, m/z =270,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

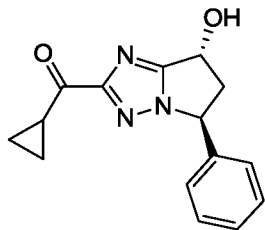
LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 7,0 хв): час утримування 2,061 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 270,2$;

циклопропіл-[(5R, 7R)-7-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 2, час утримування = 3,975 хв) (32,2 мг; 35 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.43-7.34 (m, 5H), 5.44-5.39 (m, 2H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 1.31-1.28 (m, 2H), 1.07-1.04 (m, 2H). LCMS: R_T =0,896 хв, m/z =270,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 0,896 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 270,2$.

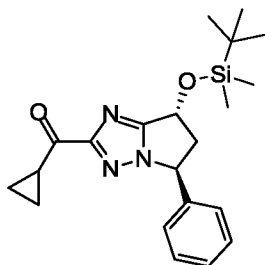
Умови SFC: колонка: OD (250 мм x 30 мм, 5 мкм) рухома фаза: A: CO_2 , B: 0,1 % $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ в EtOH, градієнт: 40 % B; швидкість потоку: 60 мл/хв; температура колонки: 40 °C.

Спосіб 67



Приклад 88

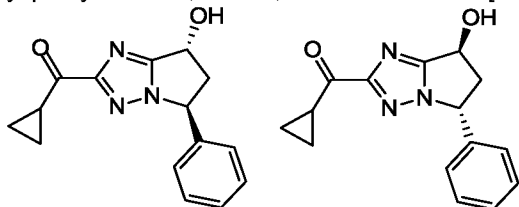
Циклопропіл-[(5S, 7R)-7-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон



Стадія 1: [транс-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-циклопропіл-метанон

До розчину N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (47 мг; 0,36 ммоль) і [транс-2-бром-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-іл]окси-трет-бутил-диметил-силану (100 мг; 0,25 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в тетрагідрофурані; 0,3 мл; 0,60 ммоль) при 0 °С в атмосфері азоту. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (50 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною TLC (30 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, $R_f=0,5$), одержуючи [транс-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-циклопропіл-метанон (50 мг; 51 %) у вигляді безбарвного масла. LCMS: $R_t=1,008$ хв, $m/z=384,2$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 1,008 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 384,2$.



Стадія 2: циклопропіл-[(5S, 7R)-7-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон і циклопропіл-[(5R, 7S)-7-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До розчину [транс-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-циклопропіл-метанону (50 мг; 0,13 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) додавали фторид тетрабутиламонію (1,0 М розчин в тетрагідрофурані; 0,52 мл; 0,52 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 14 г і розбавляли дихлорметаном (20 мл). Розчин промивали водою (10 мл), розсолем (10 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною TLC (2,5 %-ий метанол в дихлорметані, $R_f=0,5$), одержуючи циклопропіл-[(транс)-7-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (20 мг; 57 %) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.43-7.38 (m, 3H), 7.19-7.17 (m, 2H), 5.76-5.73 (m, 1H), 5.54-5.52 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.03-3.00 (m, 2H), 1.31-1.28 (m, 2H), 1.06-1.03 (m, 2H).

Цю транс-суміш (70 мг з другої партії) далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено:

циклопропіл-[(5S, 7R)-7-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 1, час утримування = 3,515 хв) (10,5 мг; 15 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.44-7.38 (m, 3H), 7.20-7.18 (m, 2H), 5.76-5.73 (m, 1H), 5.70-5.62 (m, 1H), 5.52-5.49 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.01-2.96 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 2H), 1.06-1.04 (m, 2H). LCMS: $R_t=0,906$ хв, $m/z=270,2$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 0,906 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 270,2$;

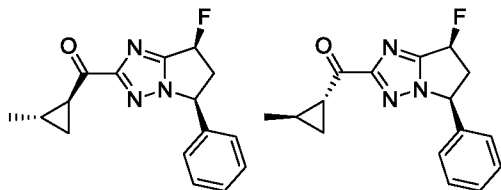
циклопропіл-[(5R, 7S)-7-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 2, час утримування = 3,729 хв) (17,0 мг; 24 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.44-7.38 (m, 3H), 7.20-7.18 (m, 2H), 5.76-5.73 (m, 1H), 5.65 (brs, 1H), 5.51-5.50 (m, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.01-2.96 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 2H), 1.06-1.04 (m, 2H). LCMS: $R_t=0,905$ хв, $m/z=270,2$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 0,905 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 270,2$.

Умови SFC: колонка: Chiralpak AD-3, 150×4,6 мм (внутр. діам.), 3 мкм; рухома фаза: А: CO_2 , В: IPA (ізопропіловий спирт) (з 0,05 % DEA); градієнт: від 5 % до 40 % В за 5,5 хв і витримання

при 40 % протягом 3 хв, потім при 5 % В протягом 1,5 хв; швидкість потоку: 25 мл/хв; температура колонки: 40 °С.

Спосіб 68



Приклад 89

5 [(5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]-[(1S, 2S)-2-метилциклопропіл]метанон і [(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]-[(1R, 2R)-2-метилциклопропіл]метанон

10 Рацемічний [(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(1S, 2S)-2-метилциклопропіл]метанон (транс-суміш LHS (обертання в ліву сторону)) (80 мг) далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено:

15 [(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]-[(1S, 2S)-2-метилциклопропіл]метанон (пік 1, час утримування = 3,714 хв) (28 мг; 35 %; ее: 96,1 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.45-7.38 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 2H), 6.19-6.17 (m, 0,5H), 6.05-6.03 (m, 0,5H), 5.67-5.62 (m, 1H), 3.81-3.71 (m, 1H), 2.89-2.75 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.45-1.39 (m, 1H), 1.18 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0.99-0.96 (m, 1H). LC-MS: R_T=0,756 хв, m/z=286,1 [M+H]⁺.

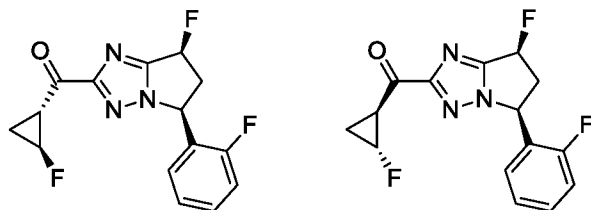
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,756 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 286,1;

20 [(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]-[(1R, 2R)-2-метилциклопропіл]метанон (пік 2, час утримування = 3,901 хв) (48 мг; 60 %; ее: 86 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.44-7.40 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 2H), 6.20-6.16 (m, 0,5H), 6.06-6.02 (m, 0,5H), 5.67-5.61 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 2.89-2.74 (m, 2H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.44-1.39 (m, 1H), 1.17 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1.00-0.95 (m, 1H). LC-MS: R_T=0,757 хв, m/z=286,1 [M+H]⁺.

25 LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,757 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 286,1.

Умови SFC: колонка: AD (250 мм x 30 мм, 5 мкм); рухома фаза: А: CO₂, В: 0,1 % NH₃H₂O в EtOH; градієнт: від 25 % до 25 % В; швидкість потоку: 50 мл/хв; температура колонки: 40 °С.

Спосіб 69



Приклад 90

30 [(1R, 2S)-2-Фторциклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]метанон і [(1S, 2R)-2-фторциклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

35 До розчину транс-2-фтор-N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (транс-суміш) (245 мг; 1,65 ммоль) і (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазолу (250 мг; 0,85 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали хлорид ізопропілмагнію (2,1 мл; 4,15 ммоль; 2 М в розчин тетрагідрофурані) при 0 °С в атмосфері азоту. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години. Реакційну суміш гасили шляхом додавання води (10 мл) і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною TLC (33 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, R_f=0,6), одержуючи [(1S, 2R)-2-фторциклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (транс-суміш) (105 мг; 41 %) у вигляді білої твердої речовини. LCMS: R_T=0,739 хв, m/z=308,1 [M+H]⁺.

45 LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,739 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 308,1.

Зазначену вище транс-суміш далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено, [(1R, 2S)-2-фторциклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 1, час утримування = 2,773 хв) (48,1 мг; 45 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.48-7.42 (m, 1H), 7.25-7.13 (m, 3H),

6.22-6.06 (m, 1H), 5.93-5.89 (m, 1H), 5.01-4.87 (m, 0,5H), 4.85-4.82 (m, 0,5H), 3.88-3.75 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H). LC-MS: $R_t=0,852$ хв, $m/z=308,0$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,852 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 308,0$.

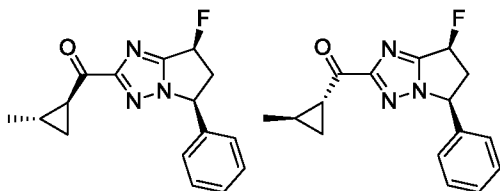
Умови SFC: колонка: Chiralcel OD-3, 150×4,6 мм (внутр. діам.), 3 мкм; рухома фаза: А: CO₂, В: етанол (з 0,05 % DEA); градієнт: від 5 % до 40 % В за 5 хв і витримувannya при 40 % протягом 2,5 хв, потім при 5 % В протягом 2,5 хв; швидкість потоку: 2,5 мл/хв; температура колонки: 35 °С.

Більш крупну партію транс-суміші (215 мг; 0,70 ммоль) розділяли хіральною SFC, одержуючи [(1S, 2R)-2-фторциклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 1, час утримування = 2,445 хв) (19,5 мг; 9 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.40-7.38 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.98-6.97 (m, 1H), 6.13-6.11 (m, 0,5H), 5.99-5.98 (m, 0,5H), 5.87-5.85 (m, 1H), 5.05-5.04 (m, 0,5H), 4.89-4.88 (m, 0,5H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.01-2.95 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 2H). LC-MS: $R_t=1,763$ хв, $m/z=308,1$ (M+H)⁺.

LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % водного аміаку протягом 3 хв): час утримування 1,763 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 308,1$. Примітка: (1R, 2S)-ізомеру відповідав пік 2 (час утримування = 2,728 хв) в умовах SFC на AD-колонці.

Умови SFC: колонка: Daicel Chiralpak AD-H (250 мм x 30 мм, 5 мкм); рухома фаза: А: CO₂, В: етанол (0,1 % NH₃H₂O в метанолі); градієнт: від 15 % до 15 % В за 5 хв і витримувannya при 40 % протягом 2,5 хв, потім при 5 % В протягом 2,5 хв; швидкість потоку: 2,5 мл/хв; температура колонки: 35 °С.

Спосіб 70



Приклад 91

[(5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]-[(1S, 2S)-2-метилциклопропіл]метанон і [(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]-[(1R, 2R)-2-метилциклопропіл]метанон

Рацемічний [(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(1S, 2S)-2-метилциклопропіл]метанон (транс-суміш LHS) (80 мг) далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено:

[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]-[(1S, 2S)-2-метилциклопропіл]метанон (пік 1, час утримування = 3,714 хв) (28 мг; 35 %; ее: 96,1 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.45-7.38 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 2H), 6.19-6.17 (m, 0,5H), 6.05-6.03 (m, 0,5H), 5.67-5.62 (m, 1H), 3.81-3.71 (m, 1H), 2.89-2.75 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.45-1.39 (m, 1H), 1.18 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0.99-0.96 (m, 1H). LC-MS: $R_t=0,756$ хв, $m/z=286,1$ $[M+H]^+$.

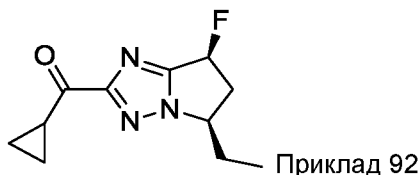
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,756 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 286,1$;

[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]-[(1R, 2R)-2-метилциклопропіл]метанон (пік 2, час утримування = 3,901 хв) (48 мг; 60 %; ее: 86 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.44-7.40 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 2H), 6.20-6.16 (m, 0,5H), 6.06-6.02 (m, 0,5H), 5.67-5.61 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 2.89-2.74 (m, 2H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.44-1.39 (m, 1H), 1.17 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1.00-0.95 (m, 1H). LC-MS: $R_t=0,757$ хв, $m/z=286,1$ $[M+H]^+$.

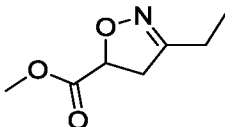
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,757 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 286,1$.

Умови SFC: колонка: AD (250 мм x 30 мм, 5 мкм); рухома фаза: А: CO₂, В: 0,1 % NH₃H₂O в EtOH; градієнт: від 25 % до 25 % В; швидкість потоку: 50 мл/хв; температура колонки: 40 °С.

Спосіб 71

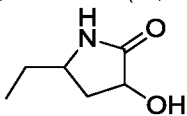


Циклопропіл-[(5R, 7S)-5-етил-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]тріазол-2-іл]метанон



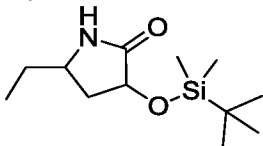
Стадія 1: етил-3-етил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат

5 До розчину етилакрилату (89,6 мл; 841,85 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (58,0 мл; 252,55 ммоль) і 4-диметиламінопіридину (2,1 г; 16,84 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл) додавали розчин 1-нітропропану (15,1 мл; 168,37 ммоль) при 25 °С. Суміш перемішували при 25 °С протягом 5 г і гасили шляхом додавання насиченого розчину хлориду амонію (80 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 10 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-3-етил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат (25,5 г; 88 %) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.94-4.86 (m, 1H), 4.24-4.13 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 3H), 1.16-1.11(m, 3H).



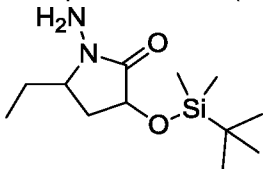
Стадія 2: 5-етил-3-гідрокси-піролідін-2-он

15 Суміш етил-3-етил-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилату (15,0 г; 87,62 ммоль) і паладію (10 %-ого на вугіллі; 6,7 г) в етанолі (300 мл) перемішували в атмосфері водню (50 ф/кв. дюйм (344,7 кПа)) при 40 °С протягом 16 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений 5-етил-3-гідрокси-піролідін-2-он (11,0 г; 97 %) у вигляді безбарвного масла.



Стадія 3: 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-етил-піролідін-2-он

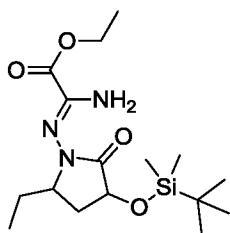
25 До розчину 5-етил-3-гідрокси-піролідін-2-ону (11,0 г; 85,17 ммоль) в дихлорметані (200 мл) додавали імідазол (11,6 г; 170,33 ммоль) і трет-бутилдиметилхлорсилан (19,2 г; 127,75 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 16 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-етил-піролідін-2-он (10,0 г; 48 %) у вигляді безбарвного масла.



Стадія 4: 1-аміно-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-етил-піролідін-2-он

30 До розчину 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-етил-піролідін-2-ону (10,0 г; 41,08 ммоль) в N, N-диметилформаміді (200 мл) додавали гідрід натрію (60 %-ий; 2,5 г; 61,62 ммоль). Після закінчення перемішування при 0 °С протягом 20 хв до суміші додавали O-(дифенілфосфорил)гідроксиамін (14,4 г; 61,62 ммоль) і перемішували при 25 °С протягом 16 г. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений (1-аміно-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-етил-піролідін-2-он (10,0 г; 94 %) у вигляді жовтого масла. LCMS: R_T=1,130 хв, m/z=259,2 [M+H]⁺.

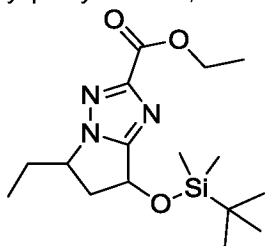
40 LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 1,130 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 259,2.



Стадія 5: етил-2-[[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-етил-2-оксо-піролідін-1-іл]аміно]-2-іміно-ацетат

Суміш 1-аміно-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-етил-піролідін-2-ону (10,0 г; 38,7 ммоль) і етил-2-етокси-2-іміно-ацетату (14,0 г; 96,74 ммоль) в етанолі (250 мл) перемішували при 90 °С протягом 16 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений етил-2-[[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-етил-2-оксо-піролідін-1-іл]аміно]-2-іміно-ацетат (13,0 г; 94 %) у вигляді жовтого масла. LCMS: $R_T=1,148$ хв, $m/z=358,3$ $[M+H]^+$.

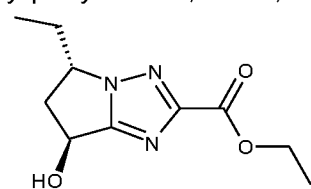
LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 1,148 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 358,3$.



Стадія 6: етил-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-етил-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

Суміш етил-2-[[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-етил-2-оксо-піролідін-1-іл]аміно]-2-іміно-ацетату (13,0 г; 36,36 ммоль) і п-толуолсульфонової кислоти (7,5 г; 43,63 ммоль) в толуолі (250 мл) перемішували при 120 °С протягом 16 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений етил-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-етил-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (12,0 г; 97 %) у вигляді жовтого масла. LCMS: $R_T=0,823$ хв, $m/z=340,2$ $[M+H]^+$.

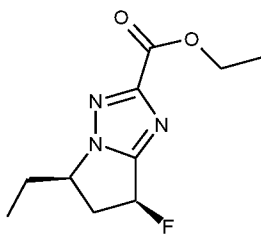
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,823 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 340,2$.



транс суміш

Стадія 7: етил-транс-5-етил-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

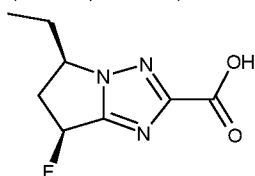
До розчину етил-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-етил-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (12,0 г; 35,35 ммоль) в тетрагідрофурані (200 мл) додавали фторид тетрабутиламонію (1,0 М розчин в тетрагідрофурані; 35,35 мл; 35,35 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом 16 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою (70 мл) і екстрагували етилацетатом (3×70 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 100 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-транс-5-етил-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (2,3 г; 29 %) у вигляді блідо-червоного масла (разом з цис-ізомером (2,8 г; 35 %)). ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5.32-5.27 (m, 1H), 4.49-4.43 (m, 3H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.36 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 1.03 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).



транс суміш

Стадія 8: етил-цис-5-етил-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

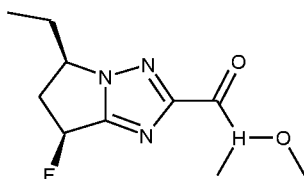
До розчину етил-транс-5-етил-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (2,3 г; 10,21 ммоль) в дихлорметані (50 мл) по краплях додавали трифторид діетиламіносірки (6,6 г; 40,85 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 г і гасили шляхом додавання насиченого розчину бікарбонату натрію (20 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон (50 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 50 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-цис-5-етил-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (800 мг; 34 %) у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.00-5.78 (m, 1H), 4.53-4.37 (m, 3H), 3.35-3.16 (m, 1H), 2.69-2.54 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.43 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1.02 (t, J=7,6 Гц, 3H).



цис суміш

Стадія 9: цис-5-етил-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбонова кислота

До суміші етил-цис-5-етил-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (200 мг; 0,88 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл), воді (2 мл) і метанолі (1 мл) додавали гідроксиду літію моногідрат (148 мг; 3,52 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 16 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли льодяною водою (20 мл) і значення рН підводили до 3, додаючи водну соляну кислоту (4 М розчин). Суміш екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищену цис-5-етил-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбонову кислоту (150 мг; 86 %) у вигляді жовтого масла.



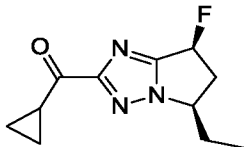
цис суміш

Стадія 10: цис-5-етил-7-фтор-N-метокси-N-метил-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксамід, цис-суміш

Суміш цис-5-етил-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбонової кислоти (100 мг; 0,50 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (34 мг; 0,25 ммоль), N, N-діізопропілетиламіну (0,21 мл; 1,26 ммоль), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (74 мг; 0,75 ммоль) і 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїміді гідрохлориду (116 мг; 0,60 ммоль) в дихлорметані (5 мл) перемішували при 25 °C протягом 16 г. Суміш розбавляли водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 60 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи цис-5-етил-7-фтор-N-метокси-N-метил-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксамід (120 мг; 99 %) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5.99-5.79 (m, 1H), 4.40-4.39 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.36-3.16 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.07-1.03 (m, 3H) LCMS: R_T=0,481 хв, m/z=243,1 [M+H]⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв):

час утримування 0,481 хв, ESI+: виявлено $[M+H]^+ = 243,1$.



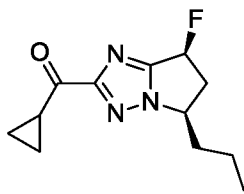
Стадія 11: циклопропіл-[(5R, 7S)-5-етил-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До розчину цис-5-етил-7-фтор-N-метокси-N-метил-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксаміду (100 мг; 0,41 ммоль) додавали бромід циклопропілмагнію (0,5 М розчин в тетрагідрофурані; 2,0 мл; 1,0 ммоль) в атмосфері азоту при 0 °C. Після закінчення додавання суміш перемішували при 0 °C протягом 1 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною TLC (50 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, $R_f=0,4$), одержуючи циклопропіл-[(5R, 7S)-5-етил-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (80 мг; 87 %) у вигляді жовтого масла. Цю цис-суміш далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено, циклопропіл-[(5R, 7S)-5-етил-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 1, час утримування = 3,928 хв) (22,5 мг; 28 %) у вигляді оранжевої твердої речовини (також збирали (5S, 7R)-ізомер у вигляді піка 2 (час утримування = 4,391 хв, 18,8 мг; 22 %)). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6.09-5.89 (m, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.09-1.93 (m, 2H), 1.23-1.18 (m, 2H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.05 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). LCMS: $R_T=0,770$ хв, $m/z=224,0$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,770 хв, ESI+: виявлено $[M+H]^+ = 224,0$.

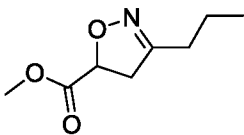
Умови SFC: колонка: Chiralcel IC, 100×4,6 мм (внутр. діам.), 3 мкм; рухома фаза: А: CO_2 , В: метанол (з 0,05 % DEA); градієнт: від 5 % до 40 % В за 3,5 хв і витримування при 40 % протягом 2,5 хв, потім при 5 % В протягом 1,5 хв; швидкість потоку: 3 мл/хв; температура колонки: 40 °C.

Спосіб 72



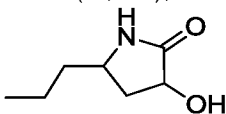
Приклад 93

Циклопропіл-[(5R, 7S)-7-фтор-5-пропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон



Стадія 1: етил-3-пропіл-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат

До розчину етилакрилату (10,32 мл; 96,97 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (6,68 мл; 29,09 ммоль) і 4-диметиламінопіридину (0,24 г; 1,94 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) додавали розчин 1-нітробутану (2,01 мл; 19,39 ммоль) при 25 °C. Після закінчення додавання суміш перемішували при 25 °C протягом 5 г і гасили, додаючи насичений розчин хлориду амонію (80 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (силікагель, 100-200 меш) з елюванням 0-10 % етилацетату в петролейному ефірі, одержуючи етил-3-пропіл-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат (3,2 г; 89 %) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.98-4.93 (m, 1H), 4.27-4.20 (m, 2H), 3.21-3.18 (m, 2H), 2.37-2.33 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.33-1.28 (m, 3H), 0.98-0.94 (m, 3H).

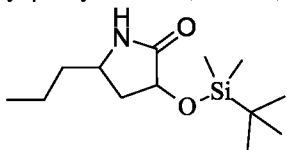


Стадія 2: гідрокси-5-пропіл-піролідин-2-он

Суміш етил-3-пропіл-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилату (8,0 г; 43,19 ммоль) і паладію (10 %-ого на вугіллі; 3,3 г) в етанолі (200 мл) перемішували в атмосфері водню (50 ф/кв. дюйм

(344,7 кПа) при 40 °С протягом 16 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений 3-гідрокси-5-пропіл-піролідін-2-он (6,1 г; 99 %) у вигляді світло-жовтого масла. LCMS: $R_T=0,263$ хв, $m/z=144,3$ $[M+H]^+$.

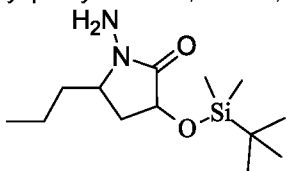
LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв):
 5 час утримування 0,263 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 144,3$.



Стадія 3: 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-пропіл-піролідін-2-он

До розчину 3-гідрокси-5-пропіл-піролідін-2-ону (6,1 г; 42,60 ммоль) в дихлорметані (200 мл) додавали імідазол (5,8 г; 85,21 ммоль) і трет-бутилдиметилхлорсилан (9,6 г; 63,91 ммоль).
 10 Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 16 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 20 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-пропіл-піролідін-2-он (7,5 г; 68 %) у вигляді жовтого масла. LCMS: $R_T=1,474$ хв, $m/z=258,2$ $[M+H]^+$.

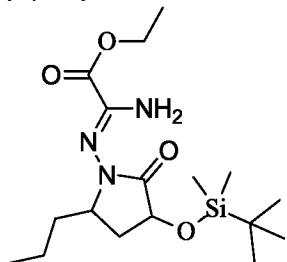
LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв):
 15 час утримування 1,474 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 258,2$.



Стадія 4: 1-аміно-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-пропіл-піролідін-2-он

До розчину 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-пропіл-піролідін-2-ону (7,0 г; 27,19 ммоль) в N, N-диметилформаміді (200 мл) додавали гідрид натрію (60 %-ий; 1,6 г; 40,79 ммоль; 60 %).
 20 Після закінчення перемішування при 0 °С протягом 20 хв до суміші додавали O-(дифенілфосфорил)гідроксиамін (9,5 г; 40,79 ммоль) і перемішували при 25 °С протягом 16 г. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений 1-аміно-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-пропіл-піролідін-2-он (6,8 г; 92 %) у вигляді жовтого масла. Це неочищене масло використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: $R_T=0,766$ хв, $m/z=273,3$ $[M+H]^+$.

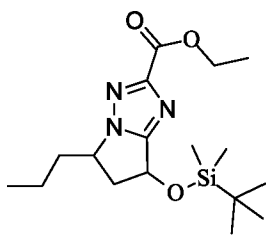
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв):
 25 час утримування 0,766 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 273,3$.



Стадія 5: етил-2-[[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-оксо-5-пропіл-піролідін-1-іл]аміно]-2-іміно-ацетат

Суміш 1-аміно-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-пропіл-піролідін-2-ону (6,6 г; 24,22 ммоль) і етил-2-етокси-2-іміно-ацетату (8,8 г; 60,56 ммоль) в етанолі (100 мл) перемішували при 90 °С протягом 16 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений етил-2-[[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-оксо-5-пропіл-піролідін-1-іл]аміно]-2-іміно-ацетат (9,0 г; 100 %) у вигляді жовтого масла. LCMS: $R_T=1,192$ хв, $m/z=372,3$ $[M+H]^+$.

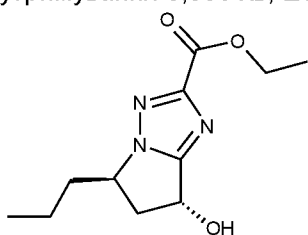
LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв):
 35 час утримування 1,192 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 372,3$.



Стадія 6: етил-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-пропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

Суміш етил-2-[[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-оксо-5-пропіл-піролідін-1-іл]аміно]-2-іміно-ацетату (9,0 г; 24,22 ммоль) і п-толуолсульфонові кислоти (6,3 г; 36,33 ммоль) в толуолі (150 мл) перемішували при 120 °С протягом 16 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений етил-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-пропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (8,3 г; 97 %) у вигляді жовтого масла. LCMS: $R_T=0,803$ хв, $m/z=240,2$ [M-TBS (трет-бутилдиметилсиліл)]⁺.

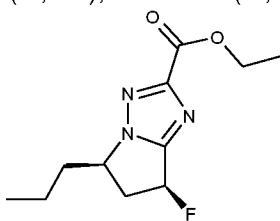
LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 0,803 хв, ESI⁺: виявлено [M-TBS] = 240,2.



транс-суміш

Стадія 7: етил-транс-7-гідрокси-5-пропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

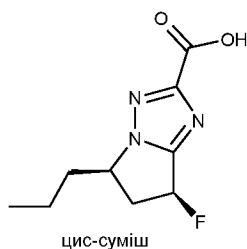
До розчину етил-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-пропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (8,30 г; 23,48 ммоль) в тетрагідрофурані (150 мл) додавали фторид тетрабутиламонію в тетрагідрофурані (11,74 мл; 11,74 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом 15 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою (70 мл) і екстрагували етилацетатом (3×70 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 60 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-транс-7-гідрокси-5-пропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (1,0 г; 18 %) у вигляді жовтого масла (разом з такою ж кількістю цис-продукту): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5.33-5.31 (m, 1H), 4.64-4.63 (m, 1H), 4.46-4.40 (m, 2H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.66-2.06 (m, 1H), 1.63-1.33 (m, 6H), 0.96-0.92 (m, 3H).



цис-суміш

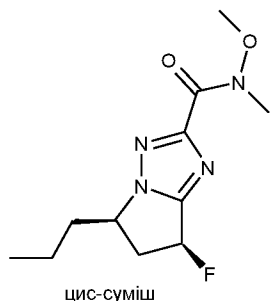
Стадія 8: етил-цис-7-фтор-5-пропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

До розчину етил-транс-7-гідрокси-5-пропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (800 мг; 3,34 ммоль) в дихлорметані (30 мл) додавали трифторид діетиламіносірки (2,2 г; 13,37 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 г і гасили шляхом додавання насиченого розчину бікарбонату натрію (20 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (50 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 60 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-цис-7-фтор-5-пропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (270 мг; 34 %) у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5.99-5.78 (m, 1H), 4.53-4.40 (m, 3H), 3.34-3.15 (m, 1H), 2.70-2.54 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 1H), 1.46-1.41 (m, 4H), 0.98 (t, J=7,2 Гц, 3H).



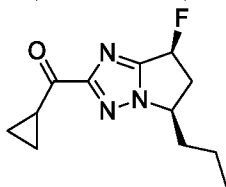
Стадія 9: цис-7-фтор-5-пропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбонова кислота

Суміш етил-цис-7-фтор-5-пропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (260 мг; 1,08 ммоль) і гідроксиду літію моногідрату (135 мг; 3,23 ммоль) в тетрагідрофурані (2 мл), воді (1 мл) і метиловому спирті (0,5 мл) перемішували при 25 °С протягом 4 г і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли льодяною водою (20 мл) і значення рН підводили до 3, додаючи водну соляну кислоту (4 М розчин). Суміш екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищену цис-7-фтор-5-пропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбонову кислоту (225 мг; 98 %) у вигляді жовтої твердої речовини.



Стадія 10: циклопропіл-[цис-7-фтор-5-пропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

Суміш цис-7-фтор-5-пропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбонової кислоти (200 мг; 0,94 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (63 мг; 0,47 ммоль), N, O-диметилгідроксиаміну гідрохлориду (137 мг; 1,41 ммоль), N, N-діізопропілетиламіну (0,39 мл; 2,35 ммоль) і 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (215 мг; 1,13 ммоль) перемішували при 25 °С протягом 3 г. Суміш розбавляли водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 60 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи цис-7-фтор-N-метокси-N-метил-5-пропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксамід (180 мг; 75 %) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.00-5.76 (m, 1H), 4.51-4.37 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.33-3.17 (m, 1H), 2.70-2.53 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 1H), 1.51-1.38 (m, 1H), 0.98 (t, J=7,2 Гц, 3H).



Стадія 11: циклопропіл-[(5R, 7S)-7-фтор-5-пропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До розчину цис-7-фтор-N-метокси-N-метил-5-пропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксаміду (170 мг; 0,66 ммоль) додавали бромід циклопропілмагнію (0,5 М розчин в тетрагідрофурані; 3,21 мл; 1,61 ммоль) в атмосфері азоту при 0 °С. Після закінчення додавання суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною TLC (50 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, R_f=0,4), одержуючи циклопропіл-[цис-7-фтор-5-пропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (100 мг; 64 %) у вигляді безбарвного масла.

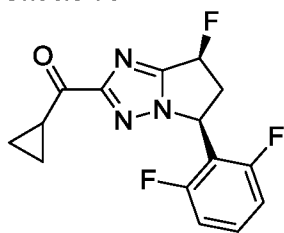
Цю цис-суміш далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено, циклопропіл-[(5R, 7S)-7-фтор-5-пропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 1, час утримування = 3,997 хв) (40,0 мг; 40 %) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 6.07-5.91 (m, 1H), 4.59-4.53 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.67-2.52 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 1H), 1.52-1.38 (m, 1H), 1.23-1.11 (m, 4H), 1.01 (t, J=7,2 Гц, 3H). LCMS: R_T=0,972 хв, m/z=238,2 [M+H]⁺.

LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 0,972 хв, ESI⁺: виявлено [M+H]⁺ = 238,2.

Умови SFC: колонка: Chiralcel IC, 100×4,6 мм (внутр. діам.), 3 мкм; рухома фаза: А: CO₂, В: метанол (з 0,05 % DEA); градієнт: від 5 % до 40 % В протягом 3,5 хв і витримування при 40 % протягом 2,5 хв, потім при 5 % В протягом 1,5 хв; швидкість потоку: 3 мл/хв; температура колонки: 40 °С.

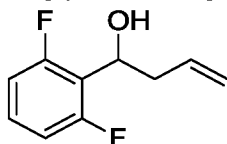
Примітка: також збирали (5S, 7R)-ізомер у вигляді безбарвного масла (пік 2, час утримування = 4,420 хв) (42,0 мг; 42 %).

Спосіб 73



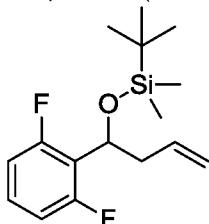
Приклад 94

Циклопропіл-[(5S, 7S)-5-(2,6-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон



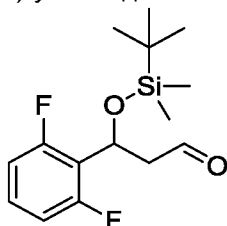
Стадія 1: 1-(2,6-дифторфеніл)бут-3-ен-1-ол

До розчину 2,6-дифторбензальдегіду (90,0 г; 633,36 ммоль) в тетрагідрофурані (2000 мл) по краплях додавали бромід алілмагнію (1,0 М розчин в тетрагідрофурані; 760,0 мл; 760,0 ммоль) при 0 °С в атмосфері азоту. Суміш залишали нагріватися до 25 °С і перемішували протягом 2 г, потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (2000 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (2×2000 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (1000 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений 1-(2,6-дифторфеніл)бут-3-ен-1-ол (116 г; 99 %) у вигляді безбарвного масла.



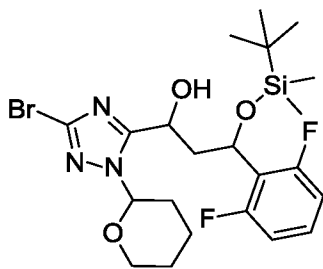
Стадія 2: трет-бутил((1-(2,6-дифторфеніл)бут-3-ен-1-іл)окси)диметилсилан

До розчину 1-(2,6-дифторфеніл)бут-3-ен-1-олу (116,0 г; 629,82 ммоль) в дихлорметані (2000 мл) додавали імідазол (85,8 г; 1259,60 ммоль) і трет-бутилдиметилхлорсилан (113,9 г; 755,78 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 4 г і фільтрували. Фільтрат промивали водою (2×2000 мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2×2000 мл), розсолем (500 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений трет-бутил-[1-(2,6-дифторфеніл)бут-3-енокси]-диметил-силан (180,0 г; 96 %) у вигляді світло-жовтого масла.



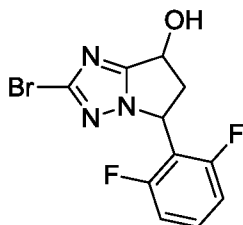
Стадія 3: 3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-(2,6-дифторфеніл)пропаналь

До розчину трет-бутил-[1-(2,6-дифторфеніл)бут-3-єнокси]-диметил-силану (180,0 г; 603,14 ммоль) у воді (1000 мл) і тетрагідрофурані (1000 мл) додавали тетраоксид осмію (0,88 г; 3,45 ммоль). Після закінчення перемішування протягом 30 хв при 15 °С невеликими порціями додавали періодат натрію (516,0 г; 2412,6 ммоль) протягом 2 г. Одержану суміш перемішували протягом ще 2 г при 25 °С і гасили шляхом додавання холодного насиченого водного розчину тіосульфату натрію (300 мл). Суміш перемішували протягом 30 хв і екстрагували етилацетатом (3×2000 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2000 мл), розсолем (2000 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений продукт 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2,6-дифторфеніл)пропаналь (180,0 г; 99 %) у вигляді жовтого масла.



Стадія 4: 1-(3-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-(2,6-дифторфеніл)пропан-1-ол

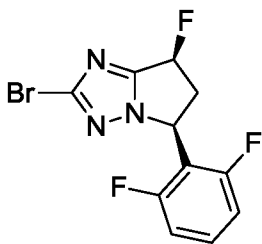
До охолодженого (-78 °С) розчину 3,5-дибром-1-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазолу (190,0 г; 610,99 ммоль) в тетрагідрофурані (2000 мл) повільно додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 268,8 мл; 672,09 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хв, потім по краплях додавали розчин 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2,6-дифторфеніл)пропаналю (177,0 г; 589,17 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл). Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °С протягом 1,5 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (500 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×2000 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (сілікагель, 100-200 меш; від 0 до 12 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 1-(5-бром-2-тетрагідропіран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-іл)-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2,6-дифторфеніл)пропан-1-ол (160 г; 49 %) у вигляді жовтого масла.



Стадія 5: 2-бром-5-(2,6-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-ол

Суміш 1-(5-бром-2-тетрагідропіран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-іл)-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2,6-дифторфеніл)пропан-1-олу (80,0 г; 150,24 ммоль), трифтороцтової кислоти (400 мл; 6009,5 ммоль) і трифторметансульфонової кислоти (40 мл; 600,95 ммоль) перемішували при 50 °С протягом 12 г і концентрували при зниженому тиску. Значення рН залишку підводили до 9, додаючи насичений водний розчин бікарбонату натрію, і екстрагували дихлорметаном (2×700 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×300 мл), розсолем (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок промивали метил-трет-бутиловим ефіром (80 мл), одержуючи неочищений 2-бром-5-(2,6-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-ол (40 г; 84 %) у вигляді білої твердої речовини. LCMS: R_T =0,694 і 0,711 хв, m/z =317,9 $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,694 і 0,711 хв, ESI+: виявлено $[M+H]^+$ = 317,9.



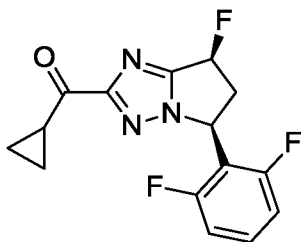
Стадія 6: (5S, 7S)-2-бром-5-(2,6-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-
b][1,2,4]триазол

До охолодженого (0 °C) розчину 2-бром-5-(2,6-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-
b][1,2,4]триазол-7-олу (1,5 г; 4,75 ммоль) в дихлорметані (30 мл) додавали трифторид
діетиламіносірки (2,5 мл; 18,98 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 г і гасили
шляхом додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію (100 мл) при 0 °C. Суміш
екстрагували дихлорметаном (2×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (100 мл),
розсолем (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску.
Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 12 %
етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи цис-2-бром-5-(2,6-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-
дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол (0,25 г; 16 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.
LCMS: $R_T=0,808$ хв, $m/z=319,9$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв):
час утримування 0,808 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 319,9$.

Цю цис-суміш далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено, (5S, 7S)-2-
бром-5-(2,6-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол (пік 2, час
утримувannya = 3,293 хв) (115 мг; 46 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

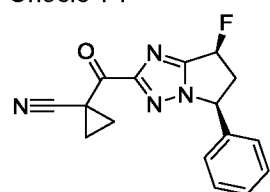
Умови SFC: Chiralpak AD-3, 150×4,6 мм (внутр. діам.), 3 мкм; рухома фаза: А: CO₂, В: етанол
(з 0,05 % DEA); градієнт: від 5 % до 40 % В за 5,5 хв і витримувannya при 40 % протягом 3 хв,
потім при 5 % В протягом 1,5 хв; швидкість потоку: 2,5 мл/хв; температура колонки: 40 °C.



Стадія 7: циклопропіл-[(5S, 7S)-5-(2,6-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-
b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

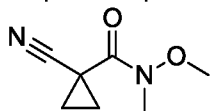
До розчину (5S, 7S)-2-бром-5-(2,6-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-
b][1,2,4]триазолу (115 мг; 0,36 ммоль) і N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (93 мг;
0,72 ммоль) в тетрагідрофурані (6 мл) додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин
в тетрагідрофурані; 0,36 мл; 0,72 ммоль) при 0 °C в атмосфері азоту. Суміш перемішували при
0 °C протягом 1 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Суміш
екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (20 мл),
розсолем (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску.
Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 37-67 %/0,05 % гідроксиду амонію у
воді), одержуючи циклопропіл-[(5S, 7S)-5-(2,6-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-
b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (32,6 мг; 29 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц,
CD₃OD) δ 7.54-7.48 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 6.24-6.21 (m, 0,5H), 6.10-6.07 (m, 0,5H), 5.98-5.94
(m, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.03-2.91 (m, 2H), 1.18-1.16 (m, 2H), 1.11-1.08 (m, 2H). LCMS: $R_T=0,740$
хв, $m/z=308,1$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв):
час утримування 0,740 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 308,1$.



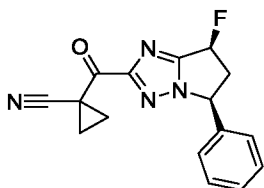
Приклад 95

1-[(5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоніл]циклопропанкарбонітрил



Стадія 1: 1-ціано-N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксамід

Суміш 1-ціаноциклопропанкарбонової кислоти (500 мг; 4,5 ммоль), 1-гідроксизензотриазолу (365 мг; 2,7 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїміду гідрохлориду (1,0 г; 5,4 ммоль), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (878 мг; 9,0 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (0,8 мл; 4,5 ммоль) в дихлорметані (40 мл) перемішували при 25 °C протягом 16 г і гасили, додаючи воду (100 мл). Одержану суміш екстрагували дихлорметаном (2×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 50 % до 60 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 1-ціано-N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксамід (410 мг; 59 %) у вигляді жовтого масла.

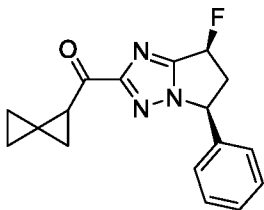


Стадія 2: 1-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоніл]циклопропанкарбонітрил

До охолодженої (0 °C) суміші (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (200 мг; 0,71 ммоль) і 1-ціано-N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (164 мг; 1,06 ммоль) в тетрагідрофурані (2 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в тетрагідрофурані; 1,06 мл; 2,13 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при 25 °C протягом 3 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 35-65 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи, як умовно позначено, 1-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоніл]циклопропанкарбонітрил (20 мг; 9,2 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.43-7.40 (m, 3H), 7.78-7.27 (m, 2H), 6.15-5.99 (m, 1H), 5.57-5.55 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H). LCMS: R_T=0,813 хв, m/z=296,9 [M+H]⁺.

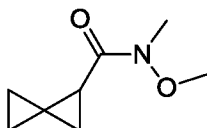
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,813 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 296,9.

Спосіб 75



Приклад 96

[(5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-спіро[2.2]пентан-2-іл-метанон



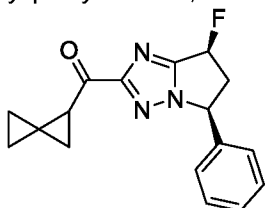
Стадія 1: N-метокси-N-метилспіро[2.2]пентан-1-карбоксамід

Суміш спіро[2.2]пентан-2-карбонової кислоти (0,5 г; 4,46 ммоль), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (0,65 г; 6,69 ммоль), 1-[біс(диметиламіно)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридин-3-оксиду гексафторфосфату (1,70 г; 4,46 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (1,44 г; 11,15 ммоль) в N, N-диметилформаміді (10 мл) перемішували при 25 °C протягом 5 г. Реакційну суміш виливали в воду (30 мл) і екстрагували дихлорметаном (2×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон (20 мл) і концентрували при

зниженому тиску, одержуючи неочищений N-метокси-N-метил-спіро[2.2]пентан-2-карбоксамід (690 мг; 100 %) у вигляді безбарвного масла. Неочищене масло використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

LC-MS: $R_t=0,638$ хв, $m/z=156,1$ $[M+H]^+$.

- 5 LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,638 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 156,1$.

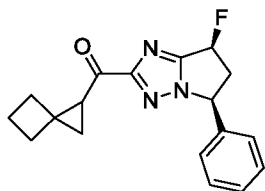


Стадія 2: [(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-спіро[2.2]пентан-2-іл-метанон

- 10 До суміші (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (100 мг; 0,35 ммоль) і N-метокси-N-метил-спіро[2.2]пентан-2-карбоксаміду (110 мг; 0,71 ммоль) в тетрагідрофурані (2 мл) додавали бромід ізопропілмагнію (3,0 М в 2-метилтетрагідрофурані; 0,71 мл; 2,13 ммоль) в атмосфері азоту при 0 °C. Після закінчення додавання суміш перемішували при 0 °C протягом 2 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (2×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон (10 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при
- 15 зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 40-70 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи, як умовно позначено, [(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-спіро[2.2]пентан-2-іл-метанон (18,6 мг; 18 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.41-7.33 (m, 3H), 7.29-7.23 (m, 2H), 6.09-5.93 (m, 1H), 5.52-5.44 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.01-2.89 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.63-1.61 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.95-0.89 (m, 1H), 0.88-0.83 (m, 1H). LC-MS:
- 20 $R_t=0,786$ хв, $m/z=298,1$ $[M+H]^+$.

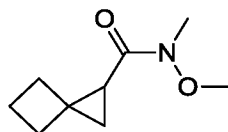
- 25 LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,786 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 298,1$.

Спосіб 76



Приклад 97

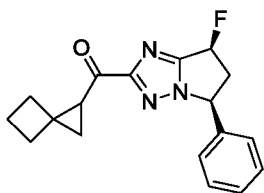
[(5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-спіро[2.3]гексан-2-іл-метанон



- 30 Стадія 1: N-метокси-N-метилспіро[2.3]гексан-1-карбоксамід

- Суміш спіро[2.3]гексан-2-карбонової кислоти (300 мг; 2,38 ммоль), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (464 мг; 4,76 ммоль), N, N-діізопропілетиламіну (922 мг; 7,13 ммоль), 1-[біс(диметиламіно)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридиній-3-оксиду гексафторфосфату (949 мг; 2,5 ммоль) в N, N-диметилформаміді (10 мл) перемішували при
- 35 20 °C протягом 2 г. Суміш виливали в воду (60 мл) і екстрагували дихлорметаном (2×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений N-метокси-N-метил-спіро[2.3]гексан-2-карбоксамід (400 мг; 99 %) у вигляді світло-жовтого масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LC-MS: $R_t=0,725$ хв, $m/z=170,2$ $[M+H]^+$.
- 40

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,725 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 170,2$.

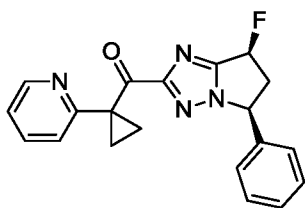


Стадія 2: [(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]-спіро[2.3]гексан-2-іл-метанон

До розчину (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-б][1,2,4]триазолу (100 мг; 0,35 ммоль) і N-метокси-N-метил-спіро[2.3]гексан-2-карбоксаміду (120 мг; 0,71 ммоль) в тетрагідрофурані (2 мл) по краплях додавали бромід ізопропілмагнію (3,0 М розчин в 2-метилтетрагідрофурані; 0,71 мл; 2,13 ммоль) в атмосфері азоту при 0 °С. Після закінчення додавання суміш перемішували при 0 °С протягом 2 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (2×5 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 45-75 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи, як умовно позначено, [(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]-спіро[2.3]гексан-2-іл-метанон (21,6 мг; 19 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.42-7.38 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 2H), 6.11-5.95 (m, 1H), 5.51-5.48 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.38-2.13 (m, 4H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 1H). LC-MS: R_T=0,821 хв, m/z=312,1 [M+H]⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,821 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 312,1.

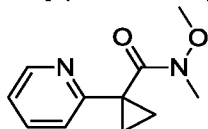
Спосіб 77



Приклад 98

[1-(2-Піридил)циклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

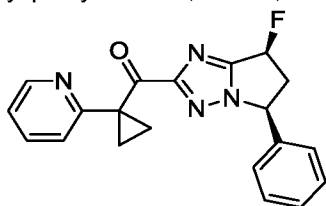
(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]-спіро[2.3]гексан-2-іл-метанон



Стадія 1: N-метокси-N-метил-1-(2-піридил)циклопропанкарбоксамід

Суміш 1-(2-піридил)циклопропанкарбонової кислоти (200 мг; 1,23 ммоль), N, N-діізопропілетиламіну (475 мг; 3,68 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (198 мг; 1,47 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (282 мг; 1,47 ммоль) і N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (179 мг; 1,84 ммоль) в дихлорметані (10 мл) перемішували при 30 °С протягом 18 г і розбавляли водою (30 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×10 мл), розсолон (20 мл) і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 20 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи N-метокси-N-метил-1-(2-піридил)циклопропанкарбоксамід (200 мг; 79 %) у вигляді білої твердої речовини. LC-MS: R_T=0,733 хв, m/z=207 (M+H)⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,733 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 207.

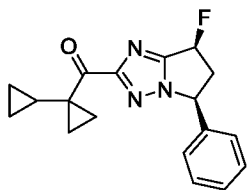


Стадія 2: [1-(2-піридил)циклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До розчину N-метокси-N-метил-1-(2-піридил)циклопропанкарбоксаміду (55 мг; 0,27 ммоль), (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (50 мг; 0,18 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) по краплях при 0 °C додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в тетрагідрофурані; 0,4 мл; 0,80 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (5 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (вода (з 0,05 % гідроксиду амонію, об./об.)/ацетонітрил, 35-65 %), одержуючи, як умовно позначено, [1-(2-піридил)циклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (15,4 мг; 24 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.42-8.40 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 3H), 7.26-7.10 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 3H), 6.00-5.83 (m, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H). LCMS: R_T=1,678 хв, m/z=349,2 [M+H]⁺.

LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % водного аміаку протягом 3 хв): час утримування 1,678 хв, ESI⁺: виявлено [M+H]⁺ = 349,2.

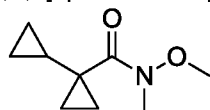
Спосіб 78



Приклад 99

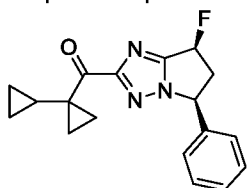
(1-Циклопропілциклопропіл)-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

(1-Циклопропілциклопропіл)-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон



Стадія 1: 1-циклопропіл-N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксамід

Суміш 1-циклопропілциклопропанкарбонової кислоти (500 мг; 3,96 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (321 мг; 2,38 ммоль), N, O-диметилгідроксиаміну гідрохлориду (773 мг; 7,93 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (912 мг; 4,76 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (512 мг; 3,96 ммоль) в дихлорметані (10 мл) перемішували при 25 °C протягом 18 г і гасили, додаючи воду (10 мл). Відокремлений органічний шар промивали розсолон (10 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 50 до 60 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 1-циклопропіл-N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксамід (370 мг; 55 %) у вигляді жовтого масла.



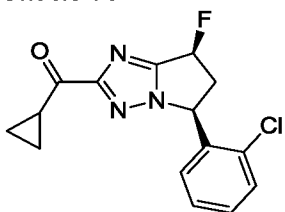
Стадія 2: (1-циклопропілциклопропіл)-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До розчину 1-циклопропіл-N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (340 мг; 2,01 ммоль), (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (288 мг; 1,02 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) по краплях при 0 °C додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в тетрагідрофурані; 3,57 мл; 7,15 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною TLC (20 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, R_f=0,6), одержуючи, як умовно позначено, (1-циклопропілциклопропіл)-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (100 мг; 31 %) у вигляді коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.40-7.36 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.09-5.91 (m, 1H), 5.52-5.45 (m, 1H), 3.69-3.54 (m, 1H), 2.99-2.86 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.54-1.50 (m, 2H), 0.78-0.76 (m, 2H), 0.43-0.39 (m, 2H), 0.07-0.03 (m, 2H). LC-MS: R_T=0,816 хв, m/z=312,1 [M+H]⁺.

LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % бікарбонату амонію протягом 3 хв): час

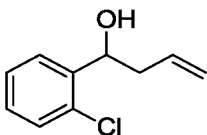
утримування 1,935 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 312,2$.

Спосіб 79



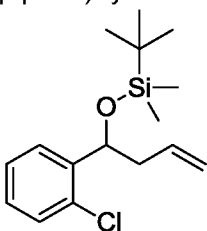
Приклад 100

Циклопропіл-[(5S, 7S)-5-(2-хлорфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон



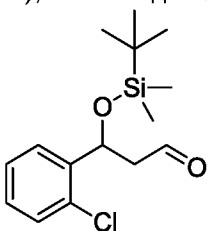
Стадія 1: 1-(2-хлорфеніл)бут-3-ен-1-ол

До розчину 2-хлорбензальдегіду (90,0 г; 640,25 ммоль) в тетрагідрофурані (1000 мл) додавали хлорид алілмагнію (2,0 М розчин в тетрагідрофурані; 448,1 мл; 896,35 ммоль) при -78 °C в атмосфері азоту. Одержану суміш залишали нагріватися до 25 °C і перемішували протягом 1 г, потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (100 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (2×500 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений 1-(2-хлорфеніл)бут-3-ен-1-ол (116,0 г; 99 %) у вигляді жовтого масла.



Стадія 2: трет-бутил-[1-(2-хлорфеніл)бут-3-енокси]-диметил-силан

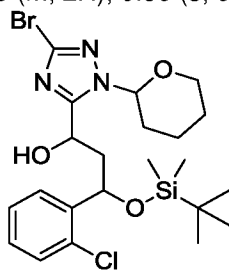
До розчину 1-(2-хлорфеніл)бут-3-ен-1-олу (116,0 г; 634,55 ммоль) в дихлорметані (1,5 л) додавали імідазол (86,4 г; 1269,1 ммоль) і трет-бутилдиметилхлорсилан (124,3 г; 824,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 16 г і гасили, додаючи воду (1 л). Суміш екстрагували етилацетатом (2×1 л). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (1 л), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений трет-бутил-[1-(2-хлорфеніл)бут-3-енокси]-диметил-силан (188,0 г; 99 %) у вигляді жовтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 7.59-7.54 (m, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 5.92-5.79 (m, 1H), 5.17-5.12 (m, 1H), 5.07-5.00 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), от -0.10 до -0.13 (m, 3H).



Стадія 3: 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2-хлорфеніл)пропаналь

До розчину трет-бутил-[1-(2-хлорфеніл)бут-3-енокси]-диметил-силану (188,0 г; 633,19 ммоль) у воді (1,0 л) і тетрагідрофурані (1,0 л) додавали тетраоксид осмію (0,04 %-ий розчин у воді; 41,55 мл; 6,65 ммоль). Після закінчення перемішування протягом 30 хв при 15 °C додавали невеликими порціями протягом 2 г періодат натрію (541,7 г; 2532,8 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ще 2 г при 30 °C і гасили шляхом додавання холодного насиченого водного розчину тіосульфату натрію (500 мл). Суміш перемішували протягом 30 хв і екстрагували етилацетатом (3×500 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (500 мл), розсолем (500 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 5 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2-хлорфеніл)пропаналь (189,0 г; 99 %) у вигляді забарвленого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3)

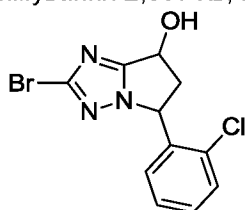
9.84-9.81 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 5.66-5.62 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), -0.10 (s, 3H).



Стадія 4: 1-(5-бром-2-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазол-3-іл)-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2-хлорфеніл)пропан-1-ол

До охолодженого (-78 °C) розчину 3,5-дибром-1-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазолу (194,6 г; 626,04 ммоль) в тетрагідрофурані (1100 мл) повільно додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 278,2 мл; 695,6 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш перемішували при -78 °C протягом 30 хв, потім по краплях додавали розчин 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2-хлорфеніл)пропанолу (189,0 г; 632,4 ммоль) в тетрагідрофурані (400 мл). Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °C протягом 2 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (200 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (2×800 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 10 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 1-(5-бром-2-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазол-3-іл)-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2-хлорфеніл)пропан-1-ол (202,0 г; 60 %) у вигляді жовтого масла. LC-MS: R_T=2,657 хв, m/z=446,1 [M+H]⁺.

LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % бікарбонату амонію протягом 3 хв): час утримування 2,657 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 446,1.

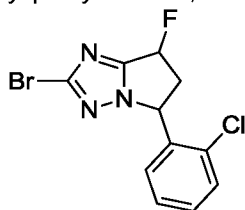


Стадія 5: 2-бром-5-(2-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-7-ол

Суміш 1-(5-бром-2-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазол-3-іл)-3-[трет-

бутил(диметил)силіл]окси-3-(2,3,6-трифторфеніл)пропан-1-олу (50,0 г; 94,17 ммоль) і трифтороцтової кислоти (280,7 мл; 3766,8 ммоль) перемішували при 55 °C протягом 16 г і концентрували при зниженому тиску. Значення pH залишку підводили до 9, додаючи насичений водний розчин бікарбонату натрію, і екстрагували етилацетатом (3×300 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (100 мл), розсолем (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 50 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 2-бром-5-(2-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-7-ол (9,2 г; 31 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃Cl) δ 7.48-7.41 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.10-6.79 (m, 1H), 6.08-5.83 (m, 1H), 5.70-5.53 (m, 1H), 5.41 (br s, 1H), 3.74-3.57 (m, 0,5H), 3.35-3.21 (m, 0,5H), 2.99-2.84 (m, 1H), 2.67-2.52 (m, 0,5H). LC-MS: R_T=0,614 хв, m/z=314,0 [M+H]⁺.

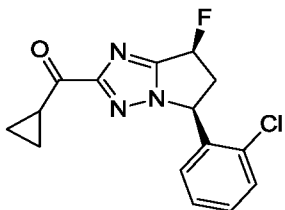
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,614 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 314,0.



Стадія 6: 2-бром-5-(2-хлорфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол

До охолодженого (0 °C) розчину 2-бром-5-(2-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-7-олу (5,2 г; 16,53 ммоль) в дихлорметані (80 мл) додавали трифторид діетиламіносірки (8,8 мл; 66,12 ммоль) в дихлорметані (20 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 г і гасили шляхом додавання насиченого водного розчину бікарбонату

натрію (300 мл) при 0 °С. Суміш екстрагували дихлорметаном (2×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (200 мл), розсолем (200 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 12 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 2-бром-5-(2-хлорфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол (3,9 г; 75 %) у вигляді густого жовтого масла.



Стадія 7: циклопропіл-[(5*S*, 7*S*)-5-(2-хлорфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До суміші *N*-метокси-*N*-метил-циклопропанкарбоксаміду (402 мг; 3,11 ммоль), 2-бром-5-(2-хлорфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазолу (500 мг; 1,58 ммоль) в тетрагідрофурані (30 мл) по краплях при 0 °С додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в тетрагідрофурані; 5,5 мл; 11,06 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г і гасили, додаючи воду (30 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною TLC (20 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, $R_f=0,5$), одержуючи [5-(2-хлорфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл]-циклопропіл-метанон (250 мг; 52 %) у вигляді білої твердої речовини. LC-MS: $R_t=0,685$ хв, $m/z=306,1$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,685 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 306,1$.

Зазначену вище цис-/транс-суміш далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено:

циклопропіл-[(5*S*, 7*S*)-5-(2-хлорфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пик 2, час утримування = 2,509 хв) (50,6 мг; 12 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.45-7.43 (м, 1H), 7.34-7.28 (м, 1H), 7.26-7.24 (м, 1H), 6.76-6.72 (м, 1H), 6.10-6.06 (м, 0,5H), 6.01-5.95 (м, 1H), 5.95-5.93 (м, 0,5H), 3.78-3.62 (м, 1H), 3.12-3.04 (м, 1H), 2.93-2.80 (м, 1H), 1.37-1.32 (м, 2H), 1.14-1.09 (м, 2H). LC-MS: $R_t=1,049$ хв, $m/z=306,1$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 1,049 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 306,1$;

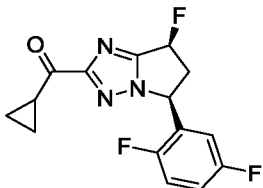
циклопропіл-[(5*R*, 7*R*)-5-(2-хлорфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пик 4, час утримування = 3,571 хв) (65,6 мг; 15 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.47-7.43 (м, 1H), 7.34-7.26 (м, 1,5H), 7.25-7.22 (м, 0,5H), 6.76-6.72 (м, 1H), 6.10-6.06 (м, 0,5H), 6.01-5.96 (м, 1H), 5.95-5.93 (м, 0,5H), 3.78-3.62 (м, 1H), 3.12-3.04 (м, 1H), 2.93-2.80 (м, 1H), 1.37-1.32 (м, 2H), 1.14-1.08 (м, 2H). LC-MS: $R_t=0,776$ хв, $m/z=306,1$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,776 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 306,1$.

Примітка: в пікі 1 і пікі 3 представлені транс-ізомери.

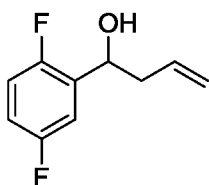
Метод SFC: колонка: Chiralcel OJ-3, 150×4,6 мм (внутр. діам.), 3 мкм; рухома фаза: А: CO_2 , В: етанол (з 0,05 % DEA); градієнт: від 5 % до 40 % В за 5 хв і витримування при 40 % протягом 2,5 хв, потім при 5 % В протягом 2,5 хв; швидкість потоку: 2,5 мл/хв; температура колонки: 35 °С.

Спосіб 80



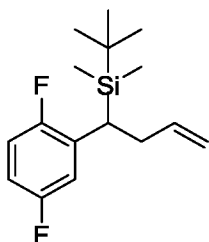
Приклад 101

Циклопропіл-[(5*S*, 7*S*)-5-(2,5-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл]метанон



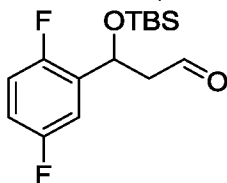
Стадія 1: 1-(2,5-дифторфеніл)бут-3-ен-1-ол

До розчину 2,5-дифторбензальдегіду (10,0 г; 70,4 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) додавали бромід алілмагнію (2,0 М розчин в тетрагідрофурані; 49,3 мл; 98,5 ммоль) при 0 °С в атмосфері азоту. Після закінчення додавання реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 2 г. Суміш гасили шляхом додавання насиченого водного розчину хлориду амонію (10 мл) і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений 1-(2,5-дифторфеніл)бут-3-ен-1-ол (11,0 г; 85 %) у вигляді жовтого масла.



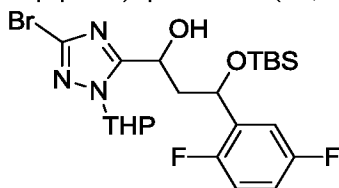
Стадія 2: трет-бутил((1-(2,5-дифторфеніл)бут-3-ен-1-іл)окси)диметилсилан

До розчину 1-(2,5-дифторфеніл)бут-3-ен-1-олу (11,0 г; 59,7 ммоль) в дихлорметані (200 мл) додавали імідазол (8,1 г; 119,5 ммоль) і трет-бутилдиметилхлорсилан (11,7 г; 77,6 ммоль). Після закінчення додавання реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 16 г і гасили, додаючи воду (100 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (2×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений трет-бутил-[1-(2,5-дифторфеніл)бут-3-енокси]-диметил-силан (17,0 г; 95 %) у вигляді світлого масла.



Стадія 3: 3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-(2,5-дифторфеніл)пропаналь

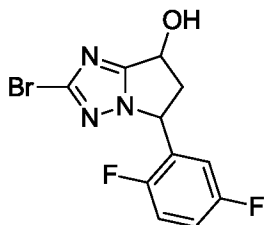
До розчину трет-бутил-[1-(2,5-дифторфеніл)бут-3-енокси]-диметил-силану (17,0 г; 57,0 ммоль) в суміші тетрагідрофуран/вода (100 мл; 1:1) додавали тетраоксид осмію (80,0 мг; 0,33 ммоль). Після закінчення перемішування протягом 30 хв при 15 °С додавали невеликими порціями протягом 2 г періодат натрію (48,7 г; 227,9 ммоль) і одержану суміш перемішували протягом ще 2 г при 30 °С. Суміш гасили шляхом додавання холодного насиченого водного розчину тіосульфату натрію (100 мл). Суміш перемішували протягом 30 хв і потім екстрагували етилацетатом (3×150 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (100 мл), розсоллом (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 10 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2,5-дифторфеніл)пропаналь (10,8 г; 63 %) у вигляді світло-жовтого масла.



Стадія 4: 1-(3-бром-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-(2,5-дифторфеніл)пропан-1-ол

До охолодженого (-78 °С) розчину 3,5-дібром-1-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазолу (11,4 г; 36,6 ммоль) в тетрагідрофурані (80 мл) повільно додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 16,1 мл; 40,3 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш перемішували при -78 °С протягом 30

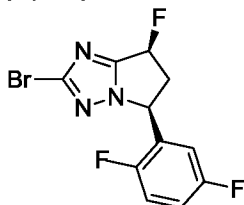
хв, потім по краплях додавали розчин 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2,3-дифторфеніл)пропаналю (10,8 г; 36,0 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл). Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °С протягом 1,5 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (100 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×100 мл).
 5 Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 10 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 1-(5-бром-2-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазол-3-іл)-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2,5-дифторфеніл)пропан-1-ол (10,0 г; 52 %) у вигляді жовтого масла.



10 Стадія 5: 2-бром-5-(2,3,6-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-7-ол

До розчину 1-(3-бром-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2,5-дифторфеніл)пропан-1-олу (3,96 г; 8,83 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (25 мл; 88,3 ммоль) додавали трифторметансульфонову кислоту (2,5 мл; 8,83 ммоль). Одержану суміш нагрівали при 60 °С протягом 2 г і концентрували при зниженому тиску. Значення рН залишку підводили до 9, додаючи насичений водний розчин бікарбонату натрію, і екстрагували дихлорметаном (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (100 мл), розсолем (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 50 до 60 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи неочищений продукт, який промивали метил-трет-бутиловим ефіром (20 мл), одержуючи 2-бром-5-(2,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-7-ол (1,1 г; 39 %) у вигляді коричневої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.11-7.03 (m, 1H), 6.98-6.75 (m, 1H), 5.84-5.68 (m, 1H), 5.47-5.30 (m, 2H), 3.64-3.18 (m, 1H), 3.02-2.63 (m, 1H). LCMS: R_T=0,727 хв, m/z=318,0 [M+H]⁺.

25 LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,727 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 318,0.



Стадія 6: (5*S*, 7*S*)-2-бром-5-(2,5-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол

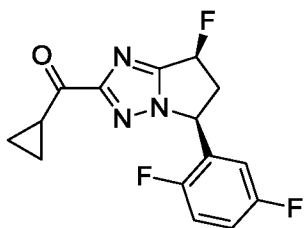
30 До розчину 2-бром-5-(2,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-7-олу (5,0 г; 15,8 ммоль) в толуолі (50 мл) по краплях додавали трифторид діетиламіносірки (10,2 г; 63,3 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 16 г і потім повільно додавали в насичений водний розчин бікарбонату натрію (100 мл) при 0 °С. Суміш екстрагували дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (100 мл), розсолем (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 15 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи рац-(5*S*, 7*S*)-2-бром-5-(2,5-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол (1,3 г; 26 %) у вигляді коричневої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.15-7.05 (m, 2H), 6.72-6.68 (m, 1H), 6.07-5.91 (m, 1H), 5.78-5.74 (m, 1H), 3.68-3.55 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H). LCMS: R_T=0,821 хв, m/z=317,9 [M+H]⁺.

40 LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,821 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 317,9.

Цю цис-суміш (500 мг; 1,7 ммоль) далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено, (5*S*, 7*S*)-2-бром-5-(2,5-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4] триазол (пік 2, час утримування = 2,600 хв) (220 мг; 44 %) у вигляді коричневої твердої речовини (разом з (5*R*, 7*R*)-ізомером (пік 1, час утримування = 2,295 хв) (220 мг; 44 %)).

45 Умови SFC: колонка: Chiralpak IC-3, 150×4,6 мм (внутр. діам.), 3 мкм. Рухома фаза: А: CO₂, В: етанол (з 0,05 % DEA). Градієнт: від 5 % до 40 % В за 5,5 хв і витримання при 40 %

протягом 3 хв, потім при 5 % В протягом 1,5 хв; швидкість потоку: 2,5 мл/хв; температура колонки: 40 °С.

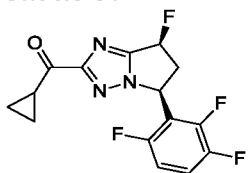


Стадія 7: циклопропіл-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(2,3,6-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-
b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До суміші (5S, 7S)-2-бром-5-(2,5-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-
b][1,2,4]триазолу (100 мг; 0,31 ммоль), N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (81 мг;
0,63 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) по краплях додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0 М
розчин в тетрагідрофурані; 0,31 мл; 0,63 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С
протягом 0,5 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Суміш
екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (20 мл),
розсоллом (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску.
Залишок очищали препаративною TLC, одержуючи циклопропіл-[(5S, 7S)-5-(2,5-дифторфеніл)-
7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (22,1 мг; 23 %) у вигляді білої
твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.28-7.17 (m, 2H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.22-6.06 (m,
1H), 5.90-5.86 (m, 1H), 3.88-3.74 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 1.21-1.18 (m, 2H),
1.15-1.11 (m, 2H). LCMS: R_T=1,007 хв, m/z=308,1 [M+H]⁺.

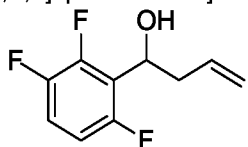
LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв):
час утримування 1,007 хв, ESI⁺: виявлено [M+H]⁺ = 308,1.

Спосіб 81



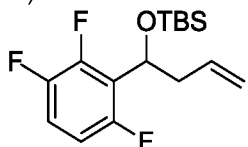
Приклад 102

Циклопропіл-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(2,3,6-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-
b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон



Стадія 1: 1-(2,3,6-трифторфеніл)бут-3-ен-1-ол

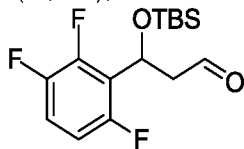
До розчину 2,3,6-трифторбензальдегіду (25,0 г; 156,2 ммоль) в тетрагідрофурані (350 мл)
додавали бромід алілмагнію (2,5 М розчин в гексані; 93,7 мл; 187,4 ммоль) при 0 °С в атмосфері
азоту. Одержану суміш залишали нагріватися до 25 °С і перемішували протягом 1 г, потім
гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (100 мл). Одержану суміш
екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію
і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений 1-(2,3,6-трифторфеніл)бут-3-ен-
1-ол (30 г; 95 %) у вигляді світло-жовтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.01-7.17 (m, 1H),
6.79-6.92 (m, 1H), 5.72-5.91 (m, 1H), 5.07-5.26 (m, 3H), 2.74-2.88 (m, 1H), 2.65-2.69 (m, 1H), 2.44
(s, 1H).



Стадія 2: трет-бутилдиметил((1-(2,3,6-трифторфеніл)бут-3-ен-1-іл)окси)силан

До розчину 1-(2,3,6-трифторфеніл)бут-3-ен-1-олу (30,0 г; 148,4 ммоль) в дихлорметані (250
мл) додавали імідазол (20,2 г; 296,8 ммоль) і трет-бутилдиметилхлорсилан (29,1 г; 192,9
ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 16 г і потім гасили, додаючи воду
(100 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (2×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали
розсоллом (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску,

одержуючи неочищений трет-бутил-диметил-[1-(2,3,6-трифторфеніл)бут-3-енокси]силан (46,0 г; 98 %) у вигляді світло-жовтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.26 (s, 1H), 7.07-6.95 (m, 1H), 6.97-6.77 (m, 1H), 5.58-5.82 (m, 1H), 4.97-5.11 (m, 3H), 2.84-2.64 (m, 1H), 2.62-2.44 (m, 1H), 0.83-0.86 (m, 9H), 0.03-0.07 (m, 3H), -0.17--0.13 (m, 3H).



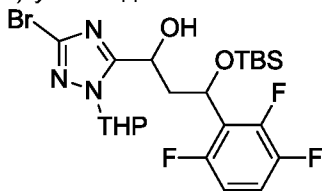
5

Стадія 3: 3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-(2,3,6-трифторфеніл)пропаналь

До розчину трет-бутил-диметил-[1-(2,3,6-трифторфеніл)бут-3-енокси]силану (5,0 г; 15,8 ммоль) у воді (30 мл) і тетрагідрофурані (30 мл) додавали тетраоксид осмію (0,5 г; 1,97 ммоль). Після закінчення перемішування протягом 30 хв при 15 °С, невеликими порціями додавали періодат натрію (13,5 г; 63,2 ммоль) протягом 2 г. Одержану суміш перемішували протягом ще 2 г при 30 °С і потім гасили шляхом додавання холодного насиченого водного розчину тіосульфату натрію (300 мл). Суміш перемішували протягом 30 хв і потім екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (200 мл), розсолем (200 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений продукт, 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2,3,6-трифторфеніл)пропаналь (5 г; 99 %) у вигляді жовтого масла.

10

15



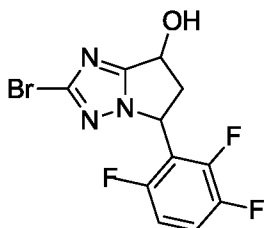
Стадія 4: 1-(3-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-(2,3,6-трифторфеніл)пропан-1-ол

20

До охолодженого (-78 °С) розчину 3,5-дибром-1-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазолу (26,9 г; 86,4 ммоль) в тетрагідрофурані (300 мл) додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 38,0 мл; 95,0 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хв, потім по краплях додавали розчин 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2,3,6-трифторфеніл)пропаналю (27,0 г; 84,8 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл). Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °С протягом 1,5 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (100 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 10 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 1-(3-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-(2,3,6-трифторфеніл)пропан-1-ол (23 г; 49 %) у вигляді жовтого масла.

25

30



Стадія 5: 2-бром-5-(2,3,6-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-7-ол

Суміш

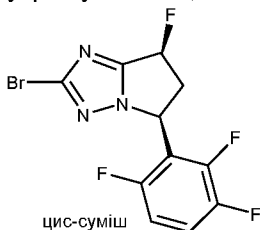
1-(5-бром-2-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазол-3-іл)-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2,3,6-трифторфеніл)пропан-1-олу (22,9 г; 41,6 ммоль) і трифторметансульфонової кислоти (12,2 мл; 138,4 ммоль) в дихлорметані (200 мл) нагрівали при 55 °С протягом 4 діб і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою (100 мл) і значення pH підводили до 9 насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Суміш екстрагували дихлорметаном (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (100 мл), розсолем (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 2-бром-5-(2,3,6-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-7-ол (9,2 г; 66 %) у вигляді жовтої твердої речовини. LCMS: R_t =0,873 і 0,897 хв, m/z =334,0/336,0 $[M+H]^+$.

40

45

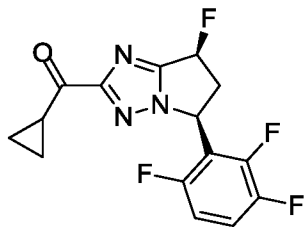
LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв):

час утримування 0,873 і 0,897 хв, ESI+: виявлено $[M+H]^+ = 334,0/336,0$.



Стадія 6: рац-(5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-(2,3,6-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-
b][1,2,4]триазол

До охолодженого (0 °C) розчину 2-бром-5-(2,3,6-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-
b][1,2,4]триазол-7-олу (9,2 г; 27,5 ммоль) в толуолі (100 мл) додавали трифторид
діетиламіносірки (14,6 мл; 110,2 ммоль) в толуолі (4 мл). Реакційну суміш перемішували при
0 °C протягом 1 г і потім повільно додавали в насичений водний розчин бікарбонату натрію (100
мл) при 0 °C. Суміш екстрагували дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднані органічні шари
промивали водою (100 мл), розсолем (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували
при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш;
від 0 до 12 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи рац-(5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-
(2,3,6-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол (1,8 г; 19 %) у вигляді світло-
жовтої твердої речовини.



Стадія 7: циклопропіл-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(2,3,6-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-
b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До охолодженого (0 °C) розчину N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (188 мг; 1,47
ммоль) і рац-(5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-(2,3,6-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-
b][1,2,4]триазолу (150 мг; 0,72 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали хлорид
ізопропілмагнію (2,0 М розчин в тетрагідрофурані; 0,73 мл; 1,46 ммоль). Суміш перемішували
при 0 °C протягом 1 г і гасили, додаючи воду (30 мл). Одержану суміш екстрагували
етилацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і
концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією
(силікагель, 100-200 меш; від 0 до 5 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи
циклопропіл-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(2,3,6-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-
b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (95 мг; 40 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц,
 CDCl_3) δ 7.25-7.16 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.23-5.96 (m, 1H), 5.91-5.77 (m, 1H), 3.87-3.72 (m,
1H), 3.14-2.97 (m, 2H), 1.37-1.27 (m, 2H), 1.14-1.03 (m, 2H). LCMS: $R_T=0,655$ хв, $m/z=326,1$ $[M+H]^+$.

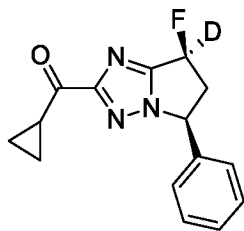
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв):
час утримування 0,655 хв, ESI+: виявлено $[M+H]^+ = 326,1$.

Цю цис-суміш далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено,
циклопропіл-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(2,3,6-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-
2-іл]метанон (пік 1, час утримування = 2,856 хв) (40 мг; 42 %) у вигляді білої твердої речовини.
 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.24-7.20 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.19-6.03 (m, 1H), 5.86-5.83 (m,
1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 2H), 1.34-1.31 (m, 2H), 1.13-1.08 (m, 2H). LCMS: $R_T=0,864$ хв,
 $m/z=325,9$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв):
час утримування 0,864 хв, ESI+: виявлено $[M+H]^+ = 325,9$.

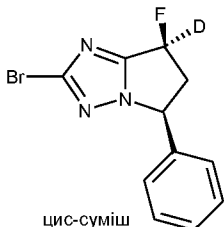
Умови SFC: колонка: Chiralcel OJ-3, 150×4,6 мм (внутр. діам.), 3 мкм. Рухома фаза: А: CO_2 ,
В: етанол (з 0,05 % DEA). Градієнт: від 5 % до 40 % В за 5 хв і витримування при 40 % протягом
2,5 хв, потім при 5 % В протягом 2,5 хв; швидкість потоку: 2,5 мл/хв; температура колонки:
35 °C.

Спосіб 82



Приклад 103

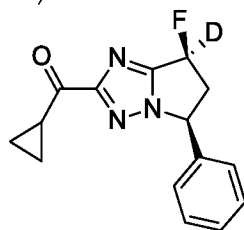
Циклопропіл-[(5S, 7S)-7-дейтеро-7-фтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл]метанон



цис-суміш

5 Стадія 1: цис-2-бром-7-дейтеро-7-фтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол

До охолодженого (0 °C) розчину транс-2-бром-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-7-олу (400 мг; 1,42 ммоль) в толуолі (10 мл) додавали трифторид діетиламіносірки (917 мг; 5,69 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 г і гасили шляхом додавання насиченого розчину бікарбонату натрію (30 мл) при 0 °C. Суміш екстрагували дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (50 мл), розсолем (50 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, від 0 до 12 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи цис-2-бром-7-дейтеро-7-фтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол (0,22 г; 55 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.43-7.38 (m, 3H), 7.27-7.24 (m, 2H), 5.47-5.42 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H).



Стадія 2: циклопропіл-[(5S, 7S)-7-дейтеро-7-фтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

20 До розчину цис-2-бром-7-дейтеро-7-фтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-*b*][1,2,4]триазолу (210 мг; 0,74 ммоль) і N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (192 мг; 1,48 ммоль) в тетрагідрофурані (6 мл) додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в тетрагідрофурані; 0,74 мл; 1,48 ммоль) при 0 °C в атмосфері азоту. Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (20 мл), розсолем (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 44-74 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи циклопропіл-[цис-7-дейтеро-7-фтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (55 мг; 27 %) у вигляді білої твердої речовини. LCMS: R_T=0,646 хв, m/z=273,2 [M+H]⁺.

30 LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування: 0,646 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 273,2.

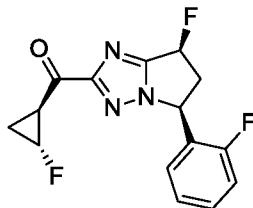
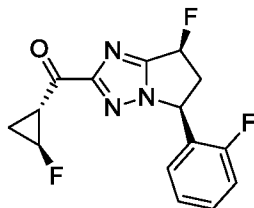
Зазначену вище цис-суміш далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено, циклопропіл-[(5S, 7S)-7-дейтеро-7-фтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-*b*][1,2,4] триазол-2-іл]метанон (пик 2, час утримування = 4,354 хв) (16,6 мг; 29 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.45-7.38 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 2H), 5.67-5.63 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 1.19-1.16 (m, 2H), 1.12-1.09 (m, 2H). LCMS: R_T=0,738 хв, m/z=273,1 [M+H]⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування: 0,738 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 273,1.

40 Умови SFC: колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 250 мм x 30 мм (внутр. діам.), 5 мкм; рухома

фаза: А: CO₂, В: етанол (0,1 % NH₃H₂O в IPA). Градієнт: від 30 % до 30 % В за 5 хв і витримання при 40 % протягом 2,5 хв, потім при 5 % В протягом 2,5 хв; швидкість потоку: 2,5 мл/хв; температура колонки: 35 °С.

Спосіб 83



Приклад 104

[(1R, 2S)-2-фторциклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-
b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон і [(1S, 2R)-2-фторциклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(2-фторфеніл)-
6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-
b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До розчину транс-2-фтор-N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (транс-суміші) (245
мг; 1,65 ммоль) і (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-
b][1,2,4]триазолу (250 мг; 0,85 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали хлорид
ізопропілмагнію (2,1 мл; 4,15 ммоль; 2 М розчин в тетрагідрофурані) при 0 °С в атмосфері азоту.
Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години. Реакційну суміш гасили шляхом додавання
води (10 мл) і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Органічні шари сушили над сульфатом
натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною TLC (33 %-ий
етилацетат в петролейному ефірі, R_f=0,6), одержуючи [(1S, 2R)-2-фторциклопропіл]-[(5S, 7S)-7-
фтор-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-
b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (транс-суміш) (105
мг; 41 %) у вигляді білої твердої речовини. LCMS: R_T=0,739 хв, m/z=308,1 [M+H]⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв):
час утримання 0,739 хв, ESI⁺: виявлено [M+H]⁺ = 308,1.

Зазначену вище транс-суміш додатково розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно
позначено, [(1R, 2S)-2-фторциклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-
піроло[1,2-
b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 1, час утримання = 2,773 хв) (48,1 мг; 45 %) у
вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.48-7.42 (m, 1H), 7.25-7.13 (m, 3H),
6.22-6.06 (m, 1H), 5.93-5.89 (m, 1H), 5.01-4.87 (m, 0,5H), 4.85-4.82 (m, 0,5H), 3.88-3.75 (m, 1H),
3.51-3.42 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H). LC-MS: R_T=0,852 хв,
m/z=308,0 [M+H]⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв):
час утримання 0,852 хв, ESI⁺: виявлено [M+H]⁺ = 308,0.

(1S, 2R)-Ізомер не виділяли.

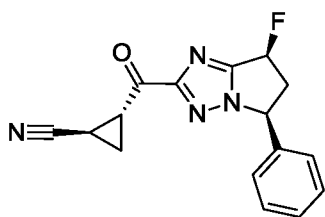
Умови SFC: колонка: Chiralcel OD-3, 150×4,6 мм (внутр. діам.), 3 мкм; рухома фаза: А: CO₂,
В: етанол (з 0,05 % DEA); градієнт: від 5 % до 40 % В за 5 хв і витримання при 40 % протягом
2,5 хв, потім при 5 % В протягом 2,5 хв; швидкість потоку: 2,5 мл/хв; температура колонки:
35 °С.

Більш крупну партію транс-суміші (215 мг; 0,70 ммоль) розділяли хіральною SFC,
одержуючи, як умовно позначено, [(1S, 2R)-2-фторциклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(2-
фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-
b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 1, час утримання =
2,445 хв) (19,5 мг; 9 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.40-7.38
(m, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.98-6.97 (m, 1H), 6.13-6.11 (m, 0,5H), 5.99-5.98 (m, 0,5H), 5.87-5.85 (m,
1H), 5.05-5.04 (m, 0,5H), 4.89-4.88 (m, 0,5H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.01-2.95 (m,
1H), 1.72-1.65 (m, 2H). LC-MS: R_T=1,763 хв, m/z=308,1 (M+H)⁺.

LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % водного аміаку протягом 3 хв): час
утримання 1,763 хв, ESI⁺: виявлено [M+H]⁺ = 308,1. Примітка: (1R, 2S)-ізомеру відповідав пік 2
(час утримання = 2,728 хв) в умовах SFC на AD-колонці.

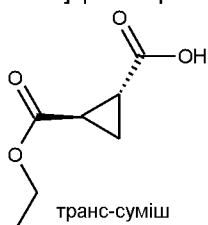
Умови SFC: колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 250 мм x 30 мм, 5 мкм; рухома фаза: А: CO₂, В:
етанол (0,1 % NH₃H₂O в метанолі). Градієнт: від 15 % до 15 % В за 5 хв і витримання при 40 %
протягом 2,5 хв, потім при 5 % В протягом 2,5 хв; швидкість потоку: 2,5 мл/хв; температура
колонки: 35 °С.

Спосіб 84



Приклад 105

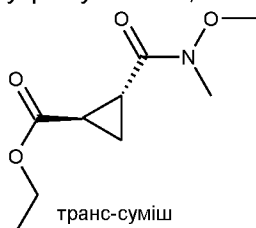
рац-(1R, 2R)-2-((5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоніл)циклопропанкарбонітрил



5 Стадія 1: транс-2-(етоксикарбоніл)циклопропанкарбонова кислота

До розчину діетил-транс-циклопропан-1,2-дикарбоксилату (2000 мг; 10,74 ммоль) в етанолі (26 мл) додавали розчин гідроксиду натрію (429 мг; 10,74 ммоль) у воді (3 мл). Суміш перемішували при 25 °С протягом 16 г і концентрували при зниженому тиску. Значення pH водного залишку підводили до 3, додаючи водну соляну кислоту (4 М розчин) при 0 °С. Суміш екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (10 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи транс-2-етоксикарбонілциклопропанкарбонову кислоту (820 мг; 48 %) у вигляді білої твердої речовини. LCMS: R_T=0,430 хв, m/z=159,1 [M+H]⁺.

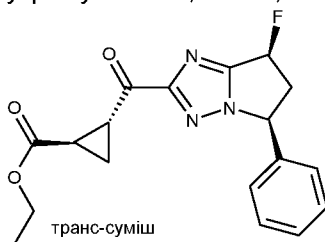
15 LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,430 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 159,1.



Стадія 2: етил-транс-2-(метокси(метил)карбамоїл)-циклопропанкарбоксилат

Суміш 1-гідроксибензотриазолу (684 мг; 5,06 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (1164 мг; 6,07 ммоль), транс-2-етоксикарбонілциклопропанкарбонової кислоти (800 мг; 5,06 ммоль), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (740 мг; 7,59 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (1634 мг; 12,65 ммоль) в дихлорметані (20 мл) перемішували при 25 °С протягом 16 г і розбавляли водою (20 мл). Реакційну суміш екстрагували дихлорметаном (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (сілікагель, 100-200 меш; від 0 до 20 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-транс-2-[метокси(метил)карбамоїл]циклопропанкарбоксилат (600 мг; 59 %) у вигляді світло-жовтого масла. LCMS: R_T=0,525 хв, m/z=202,2 [M+H]⁺.

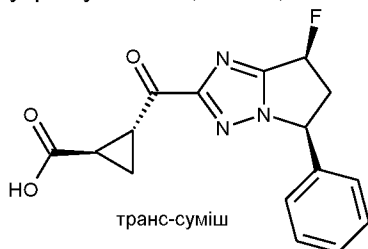
30 LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,525 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 202,2.



Стадія 3: етил-транс-2-((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоніл)циклопропанкарбоксилат

До розчину етил-транс-2-[метокси(метил)карбамоїл]циклопропан-карбоксилату (571 мг; 2,84 ммоль) і (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (400 мг; 1,42 ммоль) в тетрагідрофурани (13 мл) по краплях додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в тетрагідрофурани; 2,84 мл; 5,67 ммоль) при 0 °С в атмосфері азоту. Після закінчення додавання суміш перемішували при 0 °С протягом 2 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×25 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 40 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-транс-2-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоніл]-циклопропанкарбоксилат (350 мг; 72 %) у вигляді світло-жовтого масла. LCMS: $R_T=0,693$ хв, $m/z=344,1$ $[M+H]^+$.

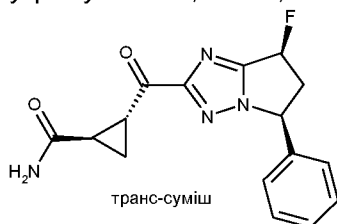
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,693 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 344,1$.



Стадія 4: транс-2-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоніл]циклопропанкарбонова кислота

До розчину етил-транс-2-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоніл]циклопропанкарбоксилату (100 мг; 0,29 ммоль) в тетрагідрофурани (10 мл) додавали розчин гідроксиду літію (42 мг; 1,75 ммоль) у воді (2 мл). Суміш перемішували при 25 °С протягом 16 г і концентрували при зниженому тиску. Значення рН водного залишку підводили до 3, додаючи водну соляну кислоту (4 М розчин) при 0 °С. Потім суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (10 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищену транс-2-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоніл]циклопропанкарбонову кислоту (90 мг; 98 %) у вигляді білої твердої речовини. LCMS: $R_T=0,590$ хв, $m/z=316,2$ $[M+H]^+$.

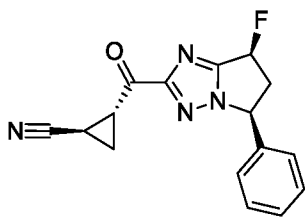
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,590 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 316,2$.



Стадія 5: транс-2-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоніл]циклопропанкарбоксамід

Суміш 1-гідроксибензотриазолу (34 мг; 0,25 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїміді гідрохлориду (49 мг; 0,25 ммоль), хлориду амонію (27 мг; 0,51 ммоль), N, N-діізопропілетиламіну (98 мг; 0,76 ммоль) і транс-2-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоніл]циклопропанкарбонової кислоти (80 мг; 0,25 ммоль) в N, N-диметилформаміді (3 мл) перемішували при 25 °С протягом 18 г і розбавляли водою (10 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 10 % етилацетата в метанолі), одержуючи транс-2-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоніл]циклопропанкарбоксамід (75 мг; 94 %) у вигляді білої твердої речовини. LCMS: $R_T=0,555$ хв, $m/z=315,1$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,555 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 315,1$.

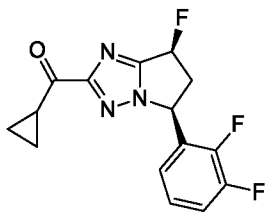


Стадія 6: рац-(1R, 2R)-2-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоніл]циклопропанкарбонітрил

До розчину транс-2-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоніл]циклопропанкарбоксаміду (65 мг; 0,21 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) додавали триетиламін (62 мг; 0,62 ммоль) і трифтороцтовий ангідрид (87 мг; 0,41 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 2 г і розбавляли водою (15 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 15-45 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи, як умовно позначено, рац-(1R, 2R)-2-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоніл]циклопропанкарбонітрил (24,0 мг; 38 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.45-7.39 (m, 3H), 7.32-7.30 (m, 2H), 6.22-6.20 (m, 0,5H), 6.08-6.06 (m, 0,5H), 5.70-5.67 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.62-3.31(m, 1H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 2H). LCMS: R_T=0,957 хв, m/z=297,2 [M+H]⁺.

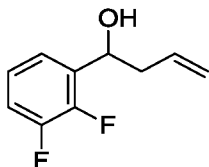
LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % бікарбонат амонію протягом 2 хв): час утримування 0,957 хв, ESI⁺: виявлено [M+H]⁺ = 297,2.

Спосіб 85



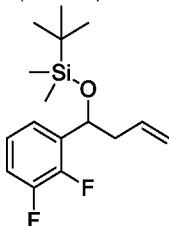
Приклад 106

Циклопропіл-[(5S, 7S)-5-(2,3-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон



Стадія 1: 1-(2,3-дифторфеніл)бут-3-ен-1-ол

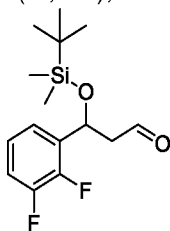
До охолодженого (0 °C) розчину 2,3-дифторбензальдегіду (10,0 г; 70,4 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл) додавали хлорид алілмагнію (2,0 М розчин в тетрагідрофурані; 46,0 мл; 92,0 ммоль) протягом 30 хв. Після закінчення додавання реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 2 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (100 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений 1-(2,3-дифторфеніл)бут-3-ен-1-ол (12,9 г; 99 %) у вигляді світло-жовтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.27-7.24 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 5.87-5.77 (m, 1H), 5.20-5.08 (m, 3H), 2.62-2.47 (m, 2H).



Стадія 2: трет-бутил((1-(3,4-дифторфеніл)бут-3-ен-1-іл)окси)диметилсилан

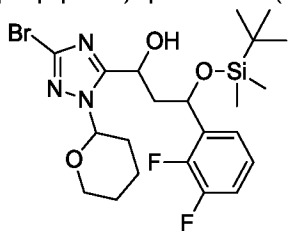
До перемішаного розчину 1-(2,3-дифторфеніл)бут-3-ен-1-олу (12,9 г; 70,6 ммоль) в дихлорметані (20 мл) додавали імідазол (9,6 г; 141,2 ммоль) і трет-бутилдиметилхлорсилан (12,8 г; 84,7 ммоль). Після закінчення додавання реакційну суміш перемішували при 25 °C

протягом 16 г і гасили, додаючи воду (100 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (2×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений трет-бутил-[1-(2,3-дифторфеніл)бут-3-єнокси]-диметилсилан (21,0 г; 99 %) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.25-7.22 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 5.82-5.75 (m, 1H), 5.10-4.99 (m, 3H), 2.49-2.42 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.67 (s, 3H), -0.08 (s, 3H).



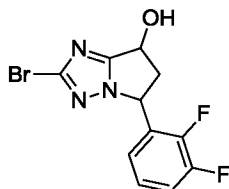
Стадія 3: 3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-(3,4-дифторфеніл)пропаналь

До розчину трет-бутил-[1-(2,3-дифторфеніл)бут-3-єнокси]-диметилсилану (21,0 г; 70,4 ммоль) в суміші тетрагідрофуран/вода (200 мл; 1:1) додавали тетраоксид осмію (0,1 г; 0,39 ммоль). Після закінчення перемішування протягом 30 хв при 15 °С до суміші невеликими порціями додавали періодат натрію (60,2 г; 281,5 ммоль) протягом 2 г. Одержану суміш перемішували протягом ще 2 г при 30 °С і потім гасили шляхом додавання холодного насиченого водного розчину тіосульфату натрію (300 мл). Суміш перемішували протягом 30 хв і потім екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (200 мл), розсолем (200 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (сілікагель, 100-200 меш, від 0 до 3 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2,3-дифторфеніл)пропаналь (15,0 г; 71 %) у вигляді жовтого масла.



Стадія 4: 1-(3-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-(3,4-дифторфеніл)пропан-1-ол

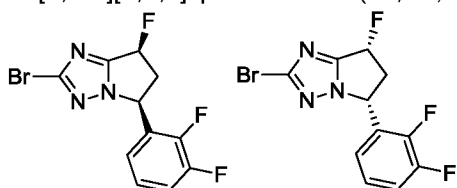
До охолодженого (-78 °С) розчину 3,5-дибром-1-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазолу (15,7 г; 50,4 ммоль) в тетрагідрофурані (150 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексанах; 22,0 мл; 54,9 ммоль). Суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хв, потім по краплях додавали розчин 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2,3-дифторфеніл)пропаналь (15,0 г; 49,9 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл). Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °С протягом 1,5 г і потім гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (100 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (сілікагель, 100-200 меш; від 0 до 12 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 1-(5-бром-2-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазол-3-іл)-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2,3-дифторфеніл)пропан-1-ол (12,0 г; 45 %) у вигляді жовтого масла.



Стадія 5: 2-бром-5-(2,3-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-ол

Розчин 1-(5-бром-2-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазол-3-іл)-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(3,4-дифторфеніл)пропан-1-олу (56,0 г; 105,2 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (150 мл) нагрівали при 55 °С протягом 16 г і концентрували при зниженому тиску. Значення рН залишку підводили до 9, додаючи насичений водний розчин бікарбонату натрію, і екстрагували дихлорметаном (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (100 мл), розсолем (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували

при зниженому тиску, одержуючи неочищений 2-бром-5-(2,3-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-ол (22,0 г; 66 %) у вигляді білої твердої речовини.

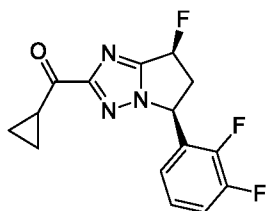


Стадія 6: (5S, 7S)-2-бром-5-(2,3-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол і (5R, 7R)-2-бром-5-(2,3-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол

До перемішаного розчину 2-бром-5-(2,3-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-олу (30,0 г; 94,9 ммоль) в толуолі (200 мл) повільно додавали трифторид діетиламіносірки (45,9 г; 284,7 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 16 г і потім повільно додавали в перемішуваний насичений водний розчин бікарбонату натрію (200 мл) при 0 °C. Суміш екстрагували дихлорметаном (3×150 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (100 мл), розсолем (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 15 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи цис-2-бром-5-(2,3-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол. Цей цис-продукт далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено:

(5S, 7S)-2-бром-5-(2,3-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол (пік 1, час утримання = 2,828 хв) (1,1 г; 3,7 %) у вигляді білої твердої речовини і (5R, 7R)-2-бром-5-(2,3-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол (пік 2, час утримання = 2,935 хв) (1,1 г; 3,7 %) у вигляді білої твердої речовини.

Умови SFC: колонка: Chiral Cel OJ-H, 150×4,6 мм (внутр. діам.), 5 мкм. Рухома фаза: А: CO₂, В: етанол (з 0,05 % DEA); градієнт: від 5 % до 40 % В за 5,5 хв і витримання при 40 % протягом 3 хв, потім при 5 % В протягом 1,5 хв; швидкість потоку: 2,5 мл/хв; температура колонки: 40 °C.

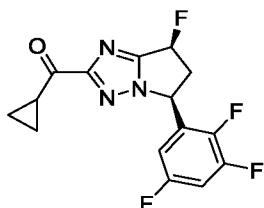


Стадія 7: циклопропіл-[(5S, 7S)-5-(2,3-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До розчину (5S, 7S)-2-бром-5-(2,3-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (150 мг; 0,47 ммоль), N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (122 мг; 0,94 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) по краплях додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в тетрагідрофурані; 0,47 мл; 0,94 ммоль) при 0 °C. Після закінчення додавання суміш перемішували при 0 °C протягом 0,5 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (20 мл), розсолем (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 40-70 %/0,225 % мурашиної кислоти у воді), одержуючи, як умовно позначено, циклопропіл-[(5S, 7S)-5-(2,3-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (49,1 мг; 34 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.22-7.16 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.13-6.10 (m, 0,5H), 5.99-5.96 (m, 0,5H), 5.88-5.84 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 1H), 1.36-1.31 (m, 2H), 1.14-1.09 (m, 2H). LC-MS: R_T=0,666 хв, m/z=308,1 [M+H]⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримання 0,666 хв, ESI⁺: виявлено [M+H]⁺ = 308,1.

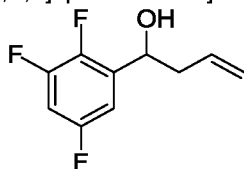
Спосіб 86



Приклад 107

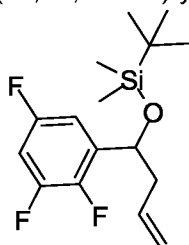
Циклопропіл-[(5S,
b)[1,2,4]триазол-2-іл]метанон

7S)-7-фтор-5-(2,3,5-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-



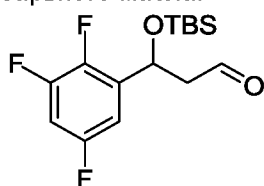
5 Стадія 1: 1-(2,3,5-трифторфеніл)бут-3-ен-1-ол

До розчину 2,3,5-трифторбензальдегіду (20,0 г; 124,93 ммоль) в дихлорметані (120 мл) і воді (120 мл) додавали йодид тетрабутиламонію (4,6 г; 12,49 ммоль) і алілтрифторборат калію (40,7 г; 137,42 ммоль) при 25 °С. Суміш перемішували протягом 2 г при 25 °С і екстрагували дихлорметаном (2×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (50 мл) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений 1-(2,3,5-трифторфеніл)бут-3-ен-1-ол (29,0 г; 100 %) у вигляді жовтого масла.



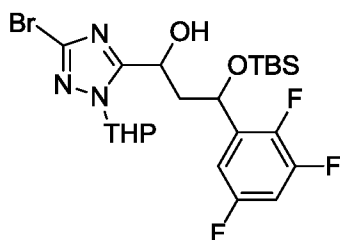
Стадія 2: трет-бутилдиметил((1-(2,3,5-трифторфеніл)бут-3-ен-1-іл)окси)силан

15 До суміші 1-(2,3,5-трифторфеніл)бут-3-ен-1-олу (20,5 г; 101,4 ммоль) та імідазолу (13,8 г; 202,7 ммоль) в дихлорметані (120 мл) додавали трет-бутилдиметилхлорсилан (19,9 г; 131,9 ммоль). Суміш перемішували при 35 °С протягом 16 г і розбавляли дихлорметаном (50 мл). Суміш промивали водою (2×50 мл), розсолем (50 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силикагель, 100-200 меш; від 0 до 10 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи трет-бутилдиметил((1-(2,3,5-трифторфеніл)бут-3-ен-1-іл)окси)силан (28,0 г; 87 %) у вигляді безбарвного масла.



Стадія 3: 3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-(2,3,5-трифторфеніл)пропаналь

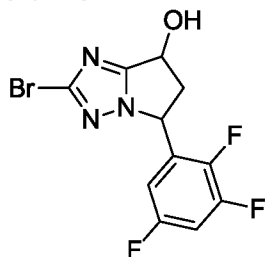
25 Суміш трет-бутил-диметил-[1-(2,3,5-трифторфеніл)бут-3-єнокси]силану (5,0 г; 15,8 ммоль) і тетраоксиду осмію (5,0 г; 19,7 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) і воді (20 мл) перемішували при 20 °С протягом 0,5 г і потім додавали періодат натрію (13,5 г; 63,2 ммоль) у вигляді 3 порцій протягом 0,5 г. Після закінчення додавання реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 3 г і гасили, додаючи насичений водний розчин тіосульфату натрію (30 мл). Тверду речовину видаляли фільтруванням. Фільтрат екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силикагель, 100-200 меш; від 0 до 5 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2,3,5-трифторфеніл)пропаналь (1,6 г; 32 %) у вигляді коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.78 (t, J=2,2 Гц, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 5.56-5.53 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.71-2.66 (m, 1H), 0.89 (s, 1H), 0.11 (s, 1H), -0.05 (s, 1H).



Стадія 4: 1-(3-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-(2,3,5-трифторфеніл)пропан-1-ол

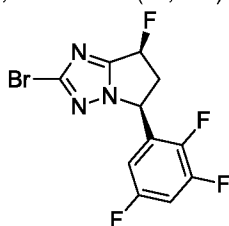
До суміші 3,5-дибром-1-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазолу (1,6 г; 5,2 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) по краплях додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в гексані; 2,1 мл; 5,2 ммоль) в атмосфері азоту при -78 °С. Після закінчення додавання суміш перемішували при -78 °С протягом 0,5 г і по краплях додавали розчин 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2,3,5-трифторфеніл)пропанолу (1,5 г; 4,71 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл). Одержану суміш перемішували при -78 °С протягом 4 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 15 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 1-(5-бром-2-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазол-3-іл)-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2,3,5-трифторфеніл)пропан-1-ол (1,78 г; 69 %) у вигляді жовтої смолоподібної речовини. LCMS: $R_T=1,056$ хв, $m/z=466,0$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 1,056 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 466,0$.



Стадія 5: 2-бром-5-(2,3,5-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-ол

Розчин 1-(5-бром-2-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазол-3-іл)-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(2,3,5-трифторфеніл)пропан-1-олу (1,8 г; 3,2 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (250 мл; 32,3 ммоль) перемішували при 50 °С протягом 1 г і потім додавали трифторметансульфонову кислоту (1 мл; 3,2 ммоль). Одержану суміш перемішували при 50 °С протягом 3 г і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли етилацетатом (50 мл) і значення рН підводили до 8, додаючи водний розчин гідроксиду натрію (20 %-ий). Відокремлений органічний шар промивали водою (2×50 мл), розсолем, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 40 до 60 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи неочищений продукт. Цей неочищений продукт промивали метил-трет-бутиловим ефіром (20 мл), одержуючи 2-бром-5-(2,3,5-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-ол (0,55 г; 51 %) у вигляді коричневої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.01-6.94 (m, 1H), 6.980-6.56 (m, 1H), 5.88-5.60 (m, 2H), 5.47-5.40 (m, 1H), 3.66-3.22 (m, 1H), 3.01-3.64 (m, 1H).



Стадія 6: (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-(2,3,5-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол

До суміші 2-бром-5-(2,3,5-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-олу (550 мг; 1,65 ммоль) в толуолі (10 мл) по краплях додавали трифторид діетиламіносірки (1,06 г; 6,6 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 16 г і потім гасили

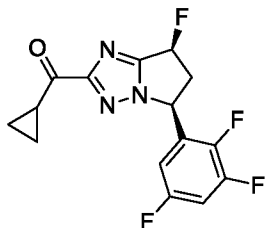
шляхом додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію (50 мл). Одержану суміш екстрагували дихлорметаном (3×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (20 мл), розсолон (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 15 до 20 %

5 етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи рац-(5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-(2,3,5-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол (197 мг; 36 %) у вигляді коричневої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.00-6.95 (m, 1H), 6.52-6.48 (m, 1H), 6.08-5.92 (m, 1H), 5.81-5.77 (m, 1H), 3.71-3.57 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H).

Цей рацемат далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено, (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-(2,3,5-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол (пік 2, час утримування = 2,866 хв) (80 мг; 41 %) у вигляді коричневої твердої речовини (разом з (5R, 7R)-ізомером (пік 1, час утримування = 2,345 хв) (80 мг; 41 %)).

Умови SFC: колонка: Chiralpak IC-3, 150×4,6 мм (внутр. діам.), 3 мкм. Рухома фаза: А: CO₂, В: ізопропанол (з 0,05 % DEA). Градієнт: від 5 % до 40 % В за 5 хв і витримування при 40 %

15 протягом 2,5 хв, потім при 5 % В протягом 2,5 хв; швидкість потоку: 2,5 мл/хв; температура колонки: 35 °C.



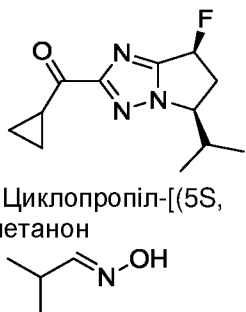
Стадія 7: циклопропіл-((5S, 7S)-7-фтор-5-(2,3,5-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон

20 До суміші (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-(2,3,5-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (80 мг; 0,24 ммоль), N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (62 мг; 0,48 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) по краплях додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в тетрагідрофурані; 0,24 мл; 0,48 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 г і

25 гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон (15 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 40-70 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи, як умовно позначено, циклопропіл-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(2,3,5-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (11 мг; 14 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.29-7.26 (m, 1H), 6.78-6.75 (m, 1H), 6.23-6.06 (m, 1H), 5.96-5.93 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.96-2.89 (m, 1H), 1.22-1.11 (m, 4H). LCMS: R_T=1,029 хв, m/z=326,2 [M+H]⁺.

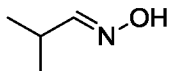
30 LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 1,029 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 326,2.

Спосіб 87



Приклад 109

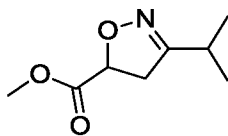
35 Циклопропіл-[(5S, 7S)-7-фтор-5-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон



Стадія 1: (1E)-2-метилпропаналю оксим

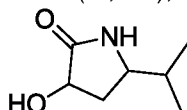
40 До розчину ізобутиральдегіду (200,0 г; 2773,5 ммоль) у воді (2,0 л) додавали гідроксиламіну гідрохлорид (231,3 г; 3328,3 ммоль) і карбонат натрію (587,9 г; 5547,1 ммоль). Після закінчення додавання реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 4 г і фільтрували. Фільтрат екстрагували етилацетатом (3×1 л). Об'єднані органічні шари промивали розсолон (2×1 л), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений

45 (1E)-2-метилпропаналю оксим (220 г; 91 %) у вигляді безбарвного масла.



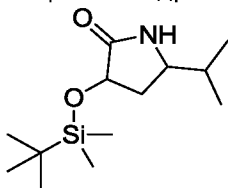
Стадія 2: метил-3-ізопропіл-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат

До розчину н-хлорсукциніміду (268,2 г; 2008,7 ммоль) в хлороформі (1500 мл) додавали піридин (9,73 мл; 120,5 ммоль) і (1E)-2-метилпропаналь оксим (175,0 г; 2008,7 ммоль) при 25 °С. Після закінчення перемішування протягом 0,5 г при 25 °С додавали по краплях розчин метилакрилату (227,2 мл; 2506,9 ммоль) і триетиламіну (292,4 мл; 2109,2 ммоль) в хлороформі (100 мл) протягом 30 хв при 25 °С. Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 16 г і розбавляли дихлорметаном (1000 мл). Відокремлений органічний шар промивали водою (3×500 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 20 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи метил-3-ізопропіл-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат (240 г; 70 %) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.98-4.93 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.21-3.19 (m, 2H), 2.75-2.66 (m, 1H), 1.16 (d, J=6,8 Гц, 6H).



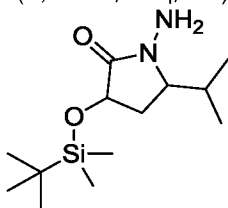
Стадія 3: 3-гідрокси-5-ізопропіл-піролідін-2-он

Суміш метил-3-ізопропіл-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилату (240,0 г; 1402 ммоль) і паладію (10 %-ого на вугіллі; 14,9 г) в етанолі (2 л) гідрували (50 ф/кв. дюйм (344,7 кПа)) при 45 °С протягом 16 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений 3-гідрокси-5-ізопропіл-піролідін-2-он (70 г; 35 %) у вигляді білої твердої речовини.



Стадія 4: 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-ізопропіл-піролідін-2-он

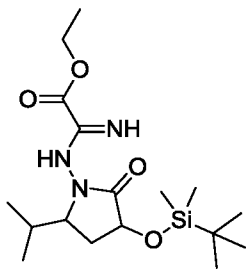
До охолодженої (0 °С) суміші 3-гідрокси-5-ізопропіл-піролідін-2-ону (49,0 г; 342,2 ммоль) і імідазолу (69,9 г; 1026,7 ммоль) в дихлорметані (1120 мл) додавали трет-бутилдиметилхлорсилан (77,4 г; 513,3 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при 25 °С протягом 16 г і виливали в воду (1000 мл). Відокремлений органічний шар промивали розсолон (500 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 10 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-ізопропіл-піролідін-2-он (35,0 г; 40 %) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.63 (s, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 2H), 0.92-0.89 (m, 14H), 0.15 (d, J=10,4 Гц, 6H).



Стадія 5: 1-аміно-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-ізопропіл-піролідін-2-он

До охолодженого (0 °С) розчину 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-ізопропіл-піролідін-2-ону (5,0 г; 19,42 ммоль) в N, N-диметилформаміді (200 мл) додавали гідрид натрію (60 %-ий; 1,2 г; 29,13 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв, потім додавали о-(дифенілфосфорил)гідроксиламін (6,8 г; 29,13 ммоль). Одержану суміш перемішували при 20 °С протягом 16 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений (1-аміно-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-ізопропіл-піролідін-2-он (5,3 г; 100 %) у вигляді жовтого масла. LCMS: R_t=1,178 хв, m/z=273,3 [M+H]⁺.

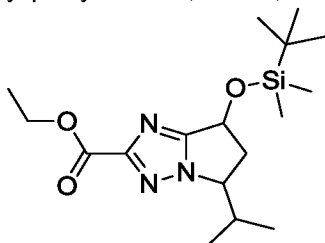
LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 1,178 хв, ESI⁺: виявлено [M+H]⁺ = 273,3.



Стадія 6: етил-2-[[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-ізопропіл-2-оксо-піролідин-1-іл]аміно]-2-іміно-ацетат

До розчину 1-аміно-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-ізопропіл-піролідин-2-ону (5,28 г; 19,38 ммоль) в етанолі (250 мл) додавали етил-2-етокси-2-іміно-ацетат (8,44 г; 58,14 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 16 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи етил-2-[[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-ізопропіл-2-оксо-піролідин-1-іл]аміно]-2-іміно-ацетат (7,10 г; 98 %) у вигляді жовтого масла. LCMS: $R_T=0,948$ хв, $m/z=372,2$ $[M+H]^+$.

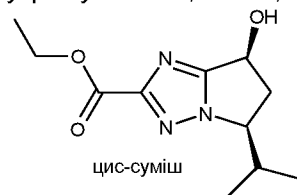
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,948 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 372,2$.



Стадія 7: етил-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-ізопропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

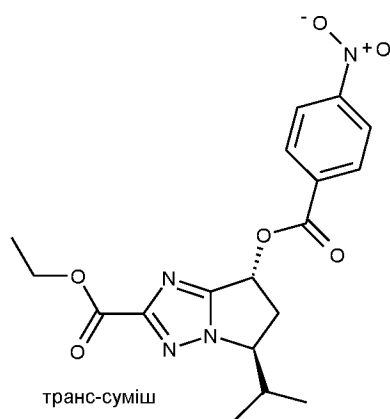
До розчину етил-2-[[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-ізопропіл-2-оксо-піролідин-1-іл]аміно]-2-іміно-ацетату (7,1 г; 19,11 ммоль) в толуолі (140 мл) додавали *p*-толуолсульфонової кислоти моногідрат (4,4 г; 22,93 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 120 °С протягом 16 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи етил-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-ізопропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (6,6 г; 98 %) у вигляді жовтого масла. LCMS: $R_T=0,952$ хв, $m/z=354,2$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,952 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 354,2$.



Стадія 7: етил-цис-7-гідрокси-5-ізопропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

До розчину етил-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-ізопропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (6,6 г; 18,67 ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл) додавали фторид тетрабутиламонію (1,0 М розчин в тетрагідрофурані; 18,67 мл; 18,67 ммоль) при 25 °С. Реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом 16 г і концентрували. Залишок розбавляли водою (100 мл) і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 70 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-цис-7-гідрокси-5-ізопропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (2,8 г; 62,7 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5.34-5.31 (m, 1H), 4.47-4.43 (m, 2H), 4.26-4.24 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 2H), 1.43-1.39 (m, 3H), 1.07 (d, $J=7,2$ Гц, 3H), 0.92 (d, $J=7,2$ Гц, 3H).



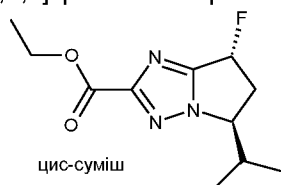
Стадія 8: етил-транс-5-ізопропіл-7-(4-нітробензоил)окси-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-
b][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

До суміші етил-цис-7-гідрокси-5-ізопропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-
5 карбоксилату (2,0 г; 8,36 ммоль), 4-нітробензойної кислоти (2,1 г; 12,54 ммоль) і
трифенілфосфіну (6,6 г; 25,08 ммоль) в тетрагідрофурани (40 мл) додавали
діізопропілазодикарбоксилат (5,0 мл; 25,08 ммоль) при 0 °С в атмосфері азоту. Суміш
перемішували при 25 °С протягом 16 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали
10 колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 17 % етилацетату в
петролейному ефірі), одержуючи етил-транс-5-ізопропіл-7-(4-нітробензоил)окси-6,7-дигідро-5Н-
піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (2,5 г; 77 %) у вигляді жовтої твердої речовини.



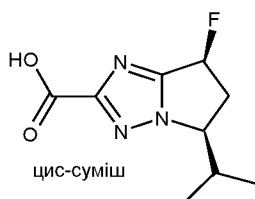
Стадія 9: етил-транс-7-гідрокси-5-ізопропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-
карбоксилат

15 Суміш карбонату калію (1,23 г; 8,88 ммоль) і етил-транс-5-ізопропіл-7-(4-нітробензоил)окси-
6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (2,3 г; 5,92 ммоль) в суміші етанол (10
мл)/тетрагідрофуран (5 мл)/вода (5 мл) перемішували при 25 °С протягом 1 г і концентрували
при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою (50 мл) і екстрагували етилацетатом (2×30
мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому
20 тиску, одержуючи неочищений етил-транс-7-гідрокси-5-ізопропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-
b][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (1,10 г; 78 %) у вигляді безбарвного масла.



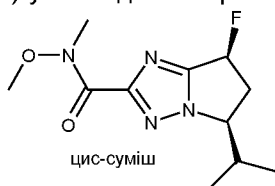
Стадія 10: етил-цис-7-фтор-5-ізопропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-
карбоксилат

25 До суміші етил-транс-7-гідрокси-5-ізопропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-
карбоксилату (1,0 г; 4,18 ммоль) в дихлорметані (20 мл) додавали трифторид діетиламіносірки
(2,23 мл; 16,72 ммоль) при 0 °С в атмосфері азоту. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г і
гасили шляхом додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію (200 мл). Розчин
екстрагували дихлорметаном (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (2×100
30 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали
колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 7 % етилацетату в
петролейному ефірі), одержуючи етил-цис-7-фтор-5-ізопропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-
b][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (550 мг; 55 %) у вигляді безбарвного масла.



Стадія 11: цис-7-фтор-5-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,4]триазол-2-карбонова кислота

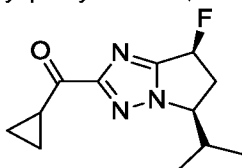
Суміш етил-цис-7-фтор-5-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,4]триазол-2-карбоксилату (550 мг; 2,28 ммоль) і гідроксиду літію гідрату (191 мг; 4,56 ммоль) в суміші метанол (10 мл)/тетрагідрофуран (5 мл)/вода (5 мл) перемішували при 20 °C протягом 1 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою (20 мл) і промивали етилацетатом (20 мл). Значення pH водної фази підводили до 6 шляхом додавання розчину соляної кислоти (1 М) і потім екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищену цис-7-фтор-5-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,4]триазол-2-карбонову кислоту (420 мг; 86 %) у вигляді безбарвного масла.



Стадія 12: цис-7-фтор-5-ізопропіл-N-метокси-N-метил-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,4]триазол-2-карбоксамід

Суміш цис-7-фтор-5-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,4]триазол-2-карбонової кислоти (420 мг; 1,97 ммоль), N, N-діізопропілетиламіну (1,05 мл; 5,91 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїміді гідрохлориду (453 мг; 2,36 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (160 мг; 1,18 ммоль) і N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (384 мг; 3,94 ммоль) в дихлорметані (10 мл) перемішували при 25 °C протягом 16 г і гасили, додаючи воду (20 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (2×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (2×50 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 50 до 60 %), одержуючи цис-7-фтор-5-ізопропіл-N-метокси-N-метил-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,4]триазол-2-карбоксамід (200 мг; 40 %) у вигляді жовтого масла. LCMS: $R_T=0,692$ хв, $m/z=257,1$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,692 хв, ESI+: виявлено $[M+H]^+ = 257,1$.



Стадія 13: циклопропіл-[(5S, 7S)-7-фтор-5-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,4]триазол-2-іл]метанон

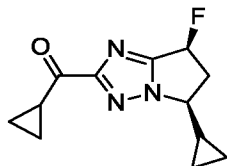
До охолодженого (0 °C) розчину цис-7-фтор-5-ізопропіл-N-метокси-N-метил-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,4]триазол-2-карбоксаміду (200 мг; 0,78 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) додавали бромід циклопропілмагнію (0,5 М розчин в тетрагідрофурані; 1,0 мл; 0,50 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш перемішували при 25 °C протягом 1 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (2×10 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 40 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи циклопропіл-[(5S, 7S)-7-фтор-5-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,4]триазол-2-іл]метанон (100 мг; 52 %) у вигляді білої твердої речовини. Цю цис-суміш далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено, циклопропіл-[(5S, 7S)-7-фтор-5-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,4]триазол-2-іл]метанон (пік 2, час утримування = 5,136 хв) (24 мг; 23 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5.99-5.83 (m, 1H), 4.39-4.34 (m, 1H), 3.22-3.18 (m, 1H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.42-2.38 (m, 1H), 1.34-1.33 (m, 2H), 1.13-

1.10 (m, 2H), 1.08 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0.94 (d, J=6,8 Гц, 3H). LCMS: $R_T=0,822$ хв, $m/z=238,0$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,822 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 238,0$.

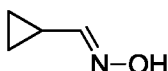
Умови SFC: колонка: Lux 3u Cellulose-2, 150×4,6 мм; рухома фаза: А: CO₂, В: метанол (з 0,05 % DEA); градієнт: від 5 % до 40 % В за 5 хв і витримання при 40 % протягом 2,5 хв, потім при 5 % В протягом 2,5 хв; швидкість потоку: 2,5 мл/хв; температура колонки 35 °С.

Спосіб 88



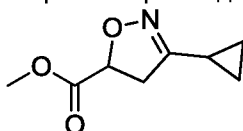
Приклад 110

Циклопропіл-[(5S, 7S)-5-циклопропіл-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон



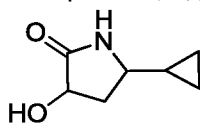
Стадія 1: (Е)-циклопропанкарбальдегіду оксим

До розчину циклопропанкарбосальдегіду (50,0 г; 713,37 ммоль) в етанолі (500 мл) додавали карбонат натрію (166,3 г; 1569,4 ммоль) і гідроксиаміну гідрохлорид (59,5 г; 856,04 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 3 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою (1000 мл) і екстрагували етилацетатом (3×600 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (1000 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений (Е)-циклопропанкарбальдегіду оксим (40 г; 66 %) у вигляді безбарвного масла.



Стадія 2: метил-3-циклопропіл-4, 5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат

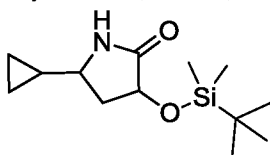
Суміш піридину (2,85 мл; 35,25 ммоль), N-хлорсукциніміду (78,5 г; 587,54 ммоль) і (Е)-циклопропанкарбальдегіду оксиму (50 г; 587,54 ммоль) в хлороформі (500 мл) перемішували при 25 °С протягом 2 г, потім додавали розчин метилакрилату (66,45 мл; 733,25 ммоль) і триетиламіну (85,35 мл; 615,75 ммоль) в хлороформі (100 мл). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 12 г і гасили, додаючи воду (200 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (2×200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 50 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи метил-3-циклопропіл-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат (75,0 г; 76 %) у вигляді безбарвного масла.



Стадія 3: 5-циклопропіл-3-гідрокси-піролідин-2-он

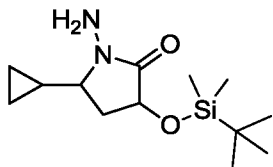
Суміш метил-3-циклопропіл-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилату (35,0 г; 206,88 ммоль) і оксиду платини (6,1 г; 26,89 ммоль) в етиленгліколі (300 мл) перемішували при 25 °С в атмосфері водню (30 ф/кв. дюйм (206,8 кПа)) протягом 48 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 100 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 5-циклопропіл-3-гідрокси-піролідин-2-он (15,5 г; 53 %) у вигляді безбарвного масла. LCMS: $R_T=0,297$ хв, $m/z=142,1$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % водного аміаку протягом 3 хв): час утримування 0,297 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 142,1$.



Стадія 4: 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-циклопропіл-піролідин-2-он

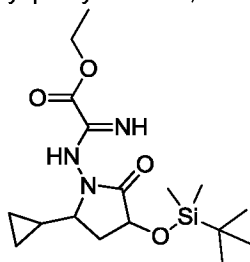
До охолодженої (0 °C) суміші 5-циклопропіл-3-гідрокси-піролідин-2-ону (13,0 г; 92,09 ммоль) та імідазолу (18,8 г; 276,26 ммоль) в дихлорметані (150 мл) додавали трет-бутилдиметилхлорсилан (20,8 г; 138,13 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 16 г і потім промивали водою (2×50 мл), розсолем (50 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 20 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-циклопропіл-піролідин-2-он (10,2 г; 43 %) у вигляді безбарвного масла.



Стадія 5: 1-аміно-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-циклопропіл-піролідин-2-он

До охолодженого (0 °C) розчину 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-циклопропіл-піролідин-2-ону (10,2 г; 39,93 ммоль) в N, N-диметилформаміді (150 мл) додавали гідрид натрію (60 %-ий в мінеральному маслі; 2,4 г; 59,9 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв і потім додавали О-(дифенілфосфорил)гідроксиламін (14,0 г; 59,9 ммоль). Одержану суміш перемішували при 10 °C протягом 16 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений 1-аміно-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-циклопропіл-піролідин-2-он (10,5 г; 97 %) у вигляді жовтого масла. LCMS: $R_T=0,810$ хв, $m/z=271,2$ $[M+H]^+$.

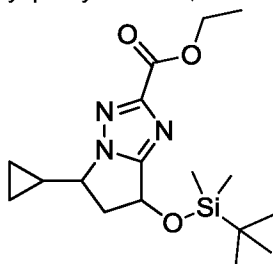
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,810 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 271,2$.



Стадія 6: етил-2-[[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-циклопропіл-2-оксо-піролідин-1-іл]аміно]-2-іміно-ацетат

Суміш 1-аміно-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-циклопропіл-піролідин-2-ону (10,5 г; 38,83 ммоль) і етил-2-етокси-2-іміно-ацетату (14,1 г; 97,06 ммоль) в етанолі (150 мл) перемішували при 90 °C протягом 12 г і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений етил-2-[[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-циклопропіл-2-оксо-піролідин-1-іл]аміно]-2-іміно-ацетат (10,0 г; 70 %) у вигляді жовтого масла. LCMS: $R_T=0,804$ хв, $m/z=370,2$ $[M+H]^+$.

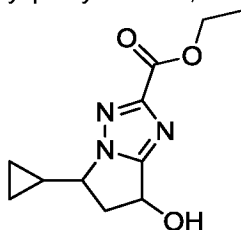
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,804 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 370,2$.



Стадія 7: етил-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-циклопропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

До розчину етил-(2Z)-2-аміно-2-[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-циклопропіл-2-оксо-піролідин-1-іл]іміно-ацетату (10,0 г; 27,06 ммоль) в толуолі (120 мл) додавали п-толуолсульфонову кислоту (5,6 г; 32,47 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 120 °C протягом 16 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою (200 мл) і екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений етил-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-циклопропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (9,5 г; 99 %) у вигляді червоного масла. LCMS: $R_T=0,928$ хв, $m/z=352,2$ $[M+H]^+$.

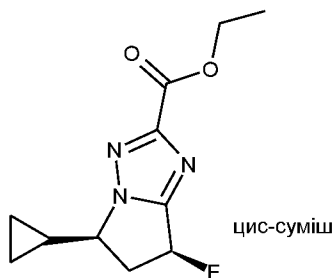
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,928 хв, ESI+: виявлено $[M+H]^+$ = 352,2.



Стадія 8: етил-5-циклопропіл-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

До розчину етил-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-циклопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (9,5 г; 27,03 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл) додавали фторид тетрабутиламонію (1,0 М розчин в тетрагідрофурані; 27,0 мл; 27,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом 12 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою (200 мл) і екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 100 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-5-циклопропіл-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (2,2 г; 34 %) у вигляді жовтого масла. LCMS: R_t =0,521 хв, m/z =238,1 $[M+H]^+$.

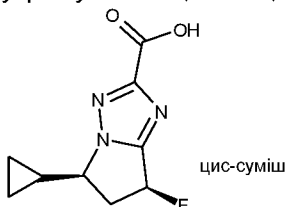
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,521 хв, ESI+: виявлено $[M+H]^+$ = 238,1.



Стадія 9: етил-цис-5-циклопропіл-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

До охолодженого (0 °C) розчину етил-5-циклопропіл-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (2,0 г; 8,43 ммоль) в дихлорметані (20 мл) додавали трифторид діетиламіносірки (3,26 мл; 25,29 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 12 г при 0 °C і гасили, додаючи воду (5,0 мл). Одержану суміш екстрагували дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (50 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 50 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-цис-5-циклопропіл-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (220 мг; 11 %) у вигляді жовтого масла. LCMS: R_t =0,701 хв, m/z =240,1 $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,701 хв, ESI+: виявлено $[M+H]^+$ = 240,1.

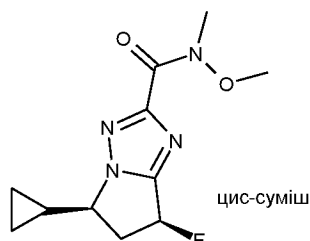


Стадія 10: цис-5-циклопропіл-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбонова кислота

Суміш гідроксиду літію моногідрату (105 мг; 2,51 ммоль) і етил-цис-5-циклопропіл-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (200 мг; 0,84 ммоль) в суміші етанол (0,50 мл)/вода (0,50 мл)/тетрагідрофуран (0,50 мл) перемішували при 25 °C протягом 2 г і концентрували при зниженому тиску. Значення рН водного залишку підводили до 7, додаючи водну соляну кислоту (1 М розчин), і залишок концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищену цис-5-циклопропіл-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбонову

кислоту (175 мг; 99 %) у вигляді жовтого масла. LCMS: $R_T=0,452$ хв, $m/z=212,1$ $[M+H]^+$.

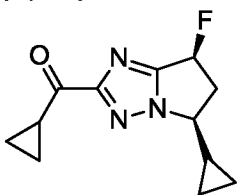
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,452 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 212,1$.



5 Стадія 11: цис-5-циклопропіл-7-фтор-N-метокси-N-метил-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксамід

Суміш цис-5-циклопропіл-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбонової
кислоти (175 мг; 0,83 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (56 мг; 0,41 ммоль), N, O-
диметилгідроксиламіну гідрохлориду (121 мг; 1,24 ммоль), N, N-діізопропілетиламіну (0,34 мл;
10 2,07 ммоль) і 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (190,6 мг; 0,99 ммоль)
в дихлорметані (5 мл) перемішували при 25 °C протягом 16 г і гасили, додаючи воду (10 мл).
Суміш екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (10
мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали
15 колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 60 % етилацетату в
петролейному ефірі), одержуючи цис-5-циклопропіл-7-фтор-N-метокси-N-метил-6,7-дигідро-5H-
піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксамід (75 мг; 36 %) у вигляді безбарвного масла. LCMS:
 $R_T=0,604$ хв, $m/z=255,1$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв):
час утримування 0,604 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 255,1$.



20 Стадія 12: циклопропіл-[(5S, 7S)-5-циклопропіл-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До охолодженого (0 °C) розчину цис-5-циклопропіл-7-фтор-N-метокси-N-метил-6,7-дигідро-
5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксаміду (65 мг; 0,26 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл)
25 додавали бромід циклопропілмагнію (0,5 М розчин в тетрагідрофурані; 1,24 мл; 0,62 ммоль) в
атмосфері азоту. Після закінчення додавання суміш перемішували при 0 °C протягом 1 г і
гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (3 мл). Одержану суміш
екстрагували етилацетатом (3×5 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (5 мл),
сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали
30 препаративною TLC (50 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, $R_f=0,4$), одержуючи
циклопропіл-[(5S, 7S)-5-циклопропіл-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон
(50 мг; 83 %) у вигляді жовтого масла. LCMS: $R_T=0,676$ хв, $m/z=236,1$ $[M+H]^+$.

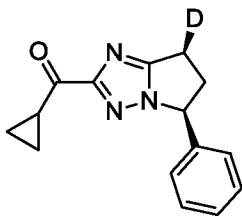
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв):
час утримування 0,676 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 236,1$.

35 Цю цис-суміш далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено,
циклопропіл-[(5S, 7S)-5-циклопропіл-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-
іл]метанон (під 1, час утримування = 2,841 хв) (3,1 мг; 6 %) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР
(400 МГц, CD_3OD) δ 6.05-5.89 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.51-3.35 (m, 1H), 3.14-3.10 (m, 1H),
2.78-2.70 (m, 1H), 1.26-1.12 (m, 5H), 0.79-0.67 (m, 3H), 0.58-0.52 (m, 1H). LCMS: $R_T=0,677$ хв,
40 $m/z=236,1$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв):
час утримування 0,677 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 236,1$.

Умови SFC: колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм x 30 мм, 5 мкм); рухома фаза: A: CO_2 ,
B: 0,1 % NH_3H_2O в IPA; на початку B 40 %, в кінці B 40 %; режим градієнтного елювання:
45 градієнт: від 40 % до 40 % B за 5 хв і витримання при 40 % протягом 2,5 хв; швидкість потоку:
60 мл/хв; температура колонки: 35 °C.

Спосіб 89



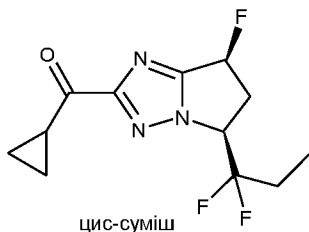
Приклад 111

Циклопропіл-[(5S, 7S)-7-дейтеро-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

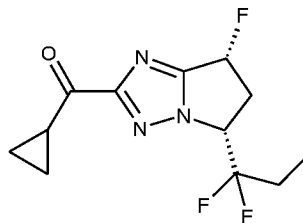
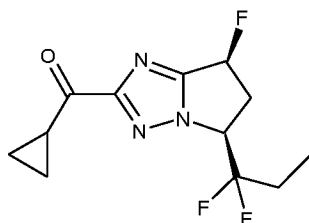
До розчину циклопропіл-[(5S, 7S)-7-хлор-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону (50 мг; 0,17 ммоль) в метанолі (2,0 мл) додавали нікель (10 мг; 0,17 ммоль). Суміш перемішували при 20 °C в атмосфері водню (15 ф/кв. дюйм (103,4 кПа)) протягом 2 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (вода (з 0,05 % гідроксиду амонію, об./об.)/ацетонітрил: 33-63 %), одержуючи, як умовно позначено, циклопропіл-[(5S, 7S)-7-дейтеро-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (14,8 мг; 33 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.41-7.36 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 2H), 5.52-5.48 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.70-2.65 (m, 1H), 1.30-1.27 (m, 2H), 1.06-1.03 (m, 2H). LCMS: R_T=1,551 хв, m/z=255,1 [M+H]⁺.

LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % водного аміаку протягом 3 хв): час утримування 1,551 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 255,1.

Спосіб 90

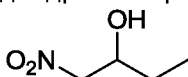


цис-суміш



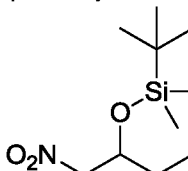
Приклад 112

Циклопропіл-[рац-(5S, 7S)-5-(1,1-дифторпропіл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон, циклопропіл-[(5S, 7S)-5-(1,1-дифторпропіл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон і циклопропіл-[(5R, 7R)-5-(1,1-дифторпропіл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон



Стадія 1: 1-нітробутан-2-ол

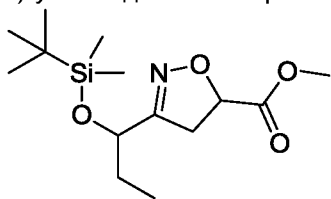
До суміші нітрометану (52,6 г; 860,9 ммоль), гексадецилтриметилхлориду амонію (27,6 г; 86,1 ммоль), гідроксиду натрію (34,4 г; 860,9 ммоль) у воді (2,5 л) додавали пропіональдегід (50,0 г; 860,9 ммоль) при 25 °C. Суміш перемішували при 25 °C протягом 4 г, потім додавали хлорид натрію (700 г) і екстрагували етилацетатом (2×300 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений 1-нітробутан-2-ол (80,0 г; 78 %) у вигляді світло-коричневого масла. Неочищене масло використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення.



Стадія 2: трет-бутилдиметил((1-нітробутан-2-іл)окси)силан

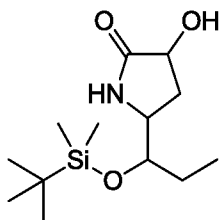
До перемішаного розчину 1-нітробутан-2-олу (40,0 г; 335,8 ммоль) та імідазолу (48,0 г; 705,2 ммоль) в N, N-диметилформаміді (300 мл) додавали трет-бутилдиметилхлорсилан (53,2 г; 352,6 ммоль) в атмосфері азоту при 25 °C. Після закінчення додавання реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 15 г. Потім суміш розбавляли водою (400 мл) і екстрагували етилацетатом (2×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (200 мл), розсоллом (200 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 10 % етилацетату в

петролейному ефірі), одержуючи трет-бутил-диметил-[1-(нітрометил)пропокси]силан (28,0 г; 36 %) у вигляді світло-коричневого масла.

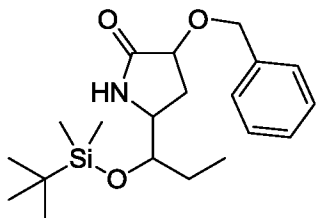


5 Стадія 3: метил-3-(1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)пропіл)-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат

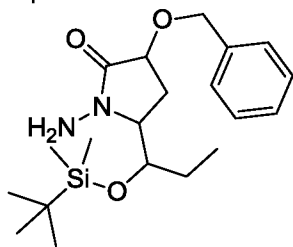
До суміші метилакрилату (54,4 мл; 599,9 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (39,3 г; 179,9 ммоль) і 4-диметиламінопіридину (1,5 г; 12,0 ммоль) в ацетонітрилі (500 мл) додавали розчин трет-бутил-диметил-[1-(нітрометил)пропокси]силану (28,0 г; 119,9 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл). Суміш перемішували при 25 °С протягом 5 г і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 10 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи метил-3-[1-трет-бутил(диметил)силіл]оксипропіл]-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат (17,0 г; 47 %) у вигляді коричневого масла.



15 Стадія 4: 5-(1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)пропіл)-3-гідроксипіролідін-2-он
Суміш етил-3-[1-трет-бутил(диметил)силіл]оксипропіл]-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилату (17,0 г; 53,89 ммоль) і паладію (10 %-ого на вугіллі; 3,0 г) в етанолі (500 мл) перемішували при 40 °С в атмосфері водню (50 ф/кв. дюйм (344,7 кПа)) протягом 48 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений 5-[1-трет-бутил(диметил)силіл]оксипропіл]-3-гідрокси-піролідін-2-он (12,0 г; 82 %) у вигляді білої твердої речовини.



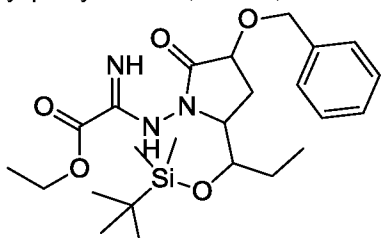
25 Стадія 5: 3-(бензилокси)-5-(1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)пропіл)піролідін-2-он
До розчину 5-[1-трет-бутил(диметил)силіл]оксипропіл]-3-гідрокси-піролідін-2-ону (8,8 г; 32,2 ммоль) в дихлорметані (440 мл) додавали бромід тетрабутиламонію (519 мг; 1,6 ммоль), водний розчин гідроксиду натрію (30 %-ий, 60 мл) і бензилбромід (8,3 г; 48,3 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при 40 °С протягом 18 г. Потім суміш виливали в воду (200 мл) і екстрагували дихлорметаном (2×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 80 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 3-бензилокси-5-[1-трет-бутил(диметил)силіл]оксипропіл]піролідін-2-он (6,8 г; 58 %) у вигляді безбарвного масла.



35 Стадія 6: 1-аміно-3-(бензилокси)-5-(1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси) пропіл)піролідін-2-он
До розчину 3-бензилокси-5-[1-трет-бутил(диметил)силіл]оксипропіл]-піролідін-2-ону (6,80 г;

18,7 ммоль) в N, N-диметилформаміді (150 мл) додавали гідрид натрію (60 %-ий в мінеральному маслі; 1,12 г; 28,1 ммоль) при 0 °C. Після закінчення перемішування при 25 °C протягом 20 хв до суміші додавали о-(дифенілфосфорил)гідроксиамін (6,50 г; 28,1 ммоль) і перемішували протягом ще 18 г при 25 °C. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували при
 5 зниженому тиску, одержуючи неочищений 1-аміно-3-бензилокси-5-[1-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипропіл]піролідін-2-он (7,10 г; 100 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LC-MS: $R_T=0,876$ хв, $m/z=379,3$ $[M+H]^+$.

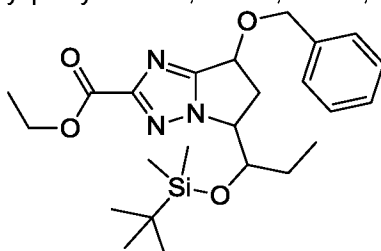
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,876 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 379,3$.



10 Стадія 7: етил-2-((3-(бензилокси)-5-(1-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)пропіл)-2-оксопіролідін-1-іл)аміно)-2-іміноацетат

Суміш 1-аміно-3-бензилокси-5-[1-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипропіл]піролідін-2-ону (1,87 г; 4,94 ммоль) і етил-2-етокси-2-іміно-ацетату (1,79 г; 12,35 ммоль) в етанолі (25 мл) перемішували при 90 °C протягом 33 г і концентрували при зниженому тиску, одержуючи
 15 неочищений етил-2-((3-(бензилокси)-5-(1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)пропіл)-2-оксопіролідін-1-іл)аміно)-2-іміноацетат (2,36 г; 99 %) у вигляді жовтого масла. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LC-MS: $R_T=1,037$ і 1,061 хв, $m/z=478,2$ $[M+H]^+$.

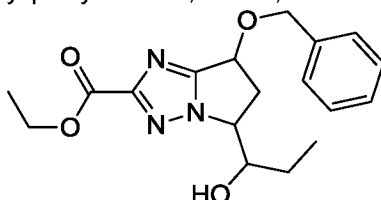
20 LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 1,037 і 1,061 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 478,2$.



25 Стадія 8: етил-7-(бензилокси)-5-(1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-пропіл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]тріазол-2-карбоксилат

До розчину етил-2-[[3-бензилокси-5-[1-[трет-бутил(диметил)силіл]-оксипропіл]-2-оксо-піролідін-1-іл]аміно)-2-іміно-ацетату (2,2 г; 4,61 ммоль) в толуолі (50 мл) додавали п-толуолсульфонову кислоту (моногідрат; 1,1 г; 5,53 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 120 °C протягом 16 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (сілікагель, 100-200 меш; від 0 до 50 % етилацетату в
 30 петролейному ефірі), одержуючи етил-7-бензилокси-5-[1-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипропіл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]тріазол-2-карбоксилат (0,9 г; 43 %) у вигляді безбарвного масла. LC-MS: $R_T=0,935$ хв, $m/z=460,3$ $[M+H]^+$.

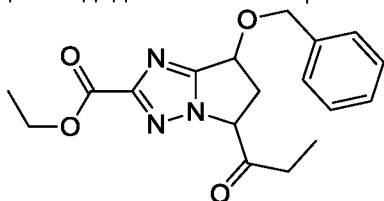
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,935 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 460,3$.



35 Стадія 9: етил-7-(бензилокси)-5-(1-гідроксипропіл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]тріазол-2-карбоксилат

До розчину етил-7-бензилокси-5-[1-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипропіл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]тріазол-2-карбоксилату (800 мг; 1,74 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали фторид тетрабутиламонію (1,0 М розчин в тетрагідрофурані; 5,22 мл; 5,22 ммоль).

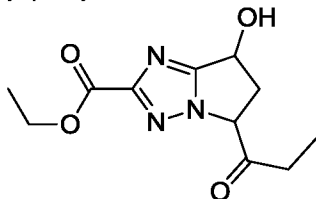
Суміш перемішували при 25 °С протягом 18 г і розбавляли водою (20 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (50 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений етил-7-бензилокси-5-(1-гідроксипропіл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (70 мг; 93 %) у вигляді коричневого масла. Це неочищене масло використовували на наступній стадії без додаткового очищення.



Стадія 10: етил-7-(бензилокси)-5-пропионил-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

До суміші етил-7-бензилокси-5-(1-гідроксипропіл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (600 мг; 1,74 ммоль) і бікарбонату натрію (584 мг; 6,95 ммоль) в дихлорметані (20 мл) додавали періодинан Десса-Мартіна (1473 мг; 3,47 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 40 хв і потім гасили шляхом додавання насиченого водного розчину сульфату натрію (20 мл). Відокремлений органічний шар промивали розсолем (10 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною TLC (50 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, $R_f=0,3$), одержуючи етил-7-бензилокси-5-пропаноїл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (590 мг; 99 %) у вигляді світло-коричневого масла. LC-MS: $R_t=0,834$ хв, $m/z=344,1$ $[M+H]^+$.

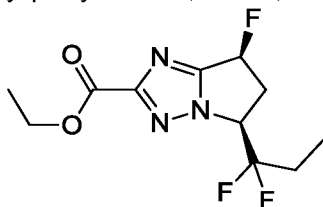
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,834 хв, ESI+: виявлено $[M+H]^+ = 344,1$.



Стадія 11: етил-7-гідрокси-5-пропионил-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

Суміш етил-7-бензилокси-5-пропаноїл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (450 мг; 1,31 ммоль) в 2,2,2-трифтороцтовій кислоті (20 мл) нагрівали при 120 °С протягом 3 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок перерозчиняли в дихлорметані (30 мл), промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (15 мл) і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною TLC (60 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, $R_f=0,3$), одержуючи етил-7-гідрокси-5-пропаноїл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (220 мг; 66 %) у вигляді коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5.43-5.39 (m, 1H), 5.25-5.21 (m, 1H), 4.50-4.43 (m, 2H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 2H), 1.44-1.40 (m, 3H), 1.13-1.08 (m, 3H). LC-MS: $R_t=0,530$ і 0,564 хв, $m/z=254,1$ $[M+H]^+$.

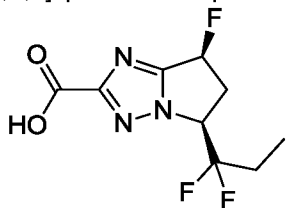
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,530 і 0,564 хв, ESI+: виявлено $[M+H]^+ = 254,1$.



Стадія 12: етил-цис-5-(1,1-дифторпропіл)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

Суміш етил-7-гідрокси-5-пропаноїл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (220 мг; 0,87 ммоль) і трифториду діетиламіносірки (140 мг; 0,87 ммоль) перемішували при 10 °С протягом 2 г і потім гасили шляхом додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію (15 мл). Одержану суміш екстрагували дихлорметаном (2×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною TLC (50 %-ий

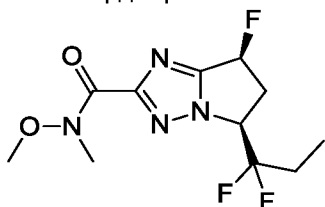
етилацетат в петролейному ефірі, $R_f=0,4$ для цис-ізомера і $R_f=0,6$ для транс-ізомера), одержуючи етил-транс-5-(1,1-дифторпропіл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (60 мг; 25 %) і етил-цис-5-(1,1-дифторпропіл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (60 мг; 25 %), обидва у вигляді коричневого масла.



5

Стадія 13: цис-5-(1,1-дифторпропіл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбонова кислота

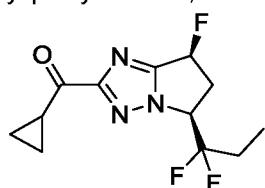
До розчину етил-цис-5-(1,1-дифторпропіл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (55 мг; 0,20 ммоль) в тетрагідрофурані (2 мл), етанолі (2 мл) і воді (0,5 мл) додавали гідроксиду літію моногідрат (83 мг; 1,98 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 2 г і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли льодяною водою (20 мл) і значення pH підводили до 3, додаючи водну соляну кислоту (4 M розчин). Суміш екстрагували етилацетатом (2×5 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищену цис-5-(1,1-дифторпропіл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбонову кислоту (40 мг; 81 %) у вигляді світло-рожевої твердої речовини.



Стадія 14: цис-5-(1,1-дифторпропіл)-7-фтор-N-метокси-N-метил-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксамід

Суміш цис-5-(1,1-дифторпропіл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбонової кислоти (40 мг; 0,16 ммоль), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (31 мг; 0,32 ммоль), 1-[біс(диметиламіно)метиле]н-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридин-3-оксиду гексафторфосфату (64 мг; 0,17 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (0,08 мл; 0,48 ммоль) в N, N-диметилформаміді (1 мл) перемішували при 20 °C протягом 2 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною TLC (50 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, $R_f=0,3$), одержуючи цис-5-(1,1-дифторпропіл)-7-фтор-N-метокси-N-метил-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксамід (27 мг; 58 %) у вигляді безбарвного масла. LC-MS: $R_T=0,714$ хв, $m/z=293,1$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримання 0,714 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 293,1$

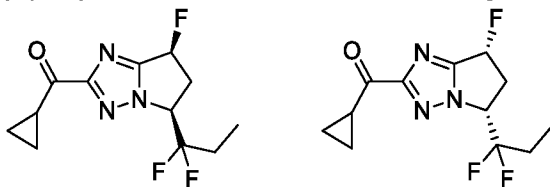


Стадія 15: циклопропіл-[рац-(5S, 7S)-5-(1,1-дифторпропіл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До розчину цис-5-(1,1-дифторпропіл)-7-фтор-N-метокси-N-метил-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксаміду (27 мг; 0,09 ммоль) в тетрагідрофурані (0,5 мл) додавали бромід циклопропілмагнію (0,5 M розчин в тетрагідрофурані; 0,92 мл; 0,46 ммоль) в атмосфері азоту. Після закінчення додавання суміш перемішували при 0 °C протягом 1 г і гасили, додаючи метанол (10 мл). Одержану суміш концентрували при зниженому тиску і залишок очищали препаративною TLC (50 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, $R_f=0,6$), одержуючи циклопропіл-[рац-(5S, 7S)-5-(1,1-дифторпропіл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (цис-суміш) (9,9 мг; 35 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 5.97-5.80 (m, 1H), 4.90-4.78 (m, 1H), 3.45-3.25 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.95-2.75 (m, 1H), 2.28-2.00 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.07-0.98 (m, 5H). LC-MS: $R_T=0,766$ хв, $m/z=274,1$

[M+H]⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,766 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 274,1.



5 Стадія 16: циклопропіл-[(5S, 7S)-5-(1,1-дифторпропіл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон і циклопропіл-[(5R, 7R)-5-(1,1-дифторпропіл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

10 Циклопропіл-[рац-(5S, 7S)-5-(1,1-дифторпропіл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (58 мг) розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено:

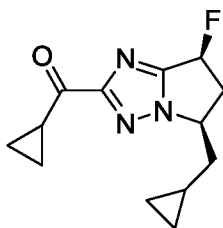
15 циклопропіл-[(5S, 7S)-5-(1,1-дифторпропіл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 2, час утримування = 5,085 хв) (8,2 мг; 14 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.02-5.84 (m, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 3.33-3.23 (m, 1H), 3.19-3.07 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.18-2.01 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.18 (s, 1H), 1.17-1.15 (m, 2H), 1.14-1.11 (m, 2H). LC-MS: R_T=0,818 хв, m/z=273,9 [M+H]⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,818 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 273,9;

20 циклопропіл-[(5R, 7R)-5-(1,1-дифторпропіл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 1, час утримування = 3,815 хв) (13,9 мг; 23 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.04-5.81 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 3.43-3.23 (m, 1H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.43-2.22 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.18 (s, 1H), 1.16-1.15 (m, 2H), 1.15-1.12 (m, 2H). LC-MS: R_T=0,815 хв, m/z=273,9 [M+H]⁺.

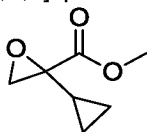
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,815 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 273,9.

25 Спосіб 91



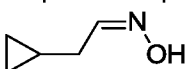
Приклад 113

Циклопропіл-[(5R, 7S)-5-(циклопропілметил)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон



30 Стадія 1: метил-2-циклопропілоксиран-2-карбоксилат

35 До суміші метилату натрію (40,5 г; 749,04 ммоль) в метанолі (250 мл) додавали циклопропанкарбосальдегід (35,0 г; 499,36 ммоль) при -10 °С, потім по краплях протягом 2 г додавали метилхлорацетат (81,3 г; 749,04 ммоль). Після закінчення додавання суміш перемішували при 25 °С протягом 16 г і гасили, додаючи оцтову кислоту. Одержану суміш розбавляли водою (300 мл) і екстрагували етилацетатом (3×300 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (500 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений метил-2-циклопропілоксиран-2-карбоксилат у вигляді коричневого масла. Масло піддавали дистиляції при зниженому тиску, одержуючи метил-2-циклопропілоксиран-2-карбоксилат (38 г; 53 %) у вигляді безбарвного масла.

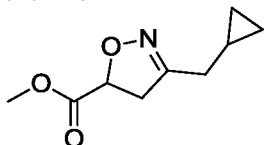


40 Стадія 2: (Z)-2-циклопропілацетальдегіду оксим

До розчину гідроксиду натрію (19,9 г; 498,07 ммоль) у воді (70 мл) додавали метил-2-циклопропілоксиран-2-карбоксилат (59,0 г; 415,05 ммоль) при 25 °С протягом 2 г. Реакційну

суміш перемішували при 25 °С протягом 1 г і додавали гідроксиламіну сульфат (37,5 г; 228,28 ммоль) протягом 30 хв при 25 °С. Суміш перемішували при 25 °С протягом 2 г і розбавляли водою (300 мл). Розчин екстрагували етилацетатом (3×300 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (300 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; 50 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи (Z)-2-циклопропілацетальдегіду оксим (23,5 г; 57 %) у вигляді білої твердої речовини. LC-MS: $R_T=0,265$ хв, $m/z=100,1$ $[M+H]^+$.

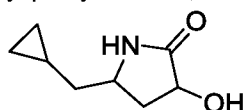
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,265 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 100,1$.



Стадія 3: метил-3-(циклопропілметил)-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат

Розчин піридину (0,85 мл; 10,59 ммоль), N-хлорсукциніміду (28,3 г; 211,84 ммоль) і (Z)-2-циклопропілацетальдегіду оксиму (21,0 г; 211,84 ммоль) в хлороформі (200 мл) перемішували при 25 °С протягом 2 г і потім додавали розчин метилакрилату (23,96 мл; 264,38 ммоль) і триетиламіну (30,77 мл; 222,01 ммоль) в хлороформі (30 мл). Суміш перемішували при 25 °С протягом 16 г і розбавляли водою (300 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; 0-50 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи метил-3-(циклопропілметил)-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат (21,0 г; 54 %) у вигляді безбарвного масла. LC-MS: $R_T=0,565$ хв, $m/z=184,1$ $[M+H]^+$.

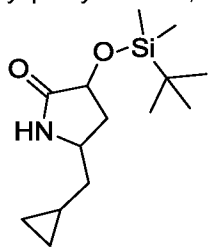
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,565 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 184,1$.



Стадія 4: 5-(циклопропілметил)-3-гідроксипіролідін-2-он

Суміш метил-3-(циклопропілметил)-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилату (18,0 г; 98,25 ммоль) в метанолі і паладій (10 %-ий на вугіллі; 10,5 г,) перемішували при 25 °С в атмосфері водню (15 ф/кв. дюйм (103,4 кПа)) протягом 16 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; 0-100 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 5-(циклопропілметил)-3-гідроксипіролідін-2-он (6,2 г; 41 %) у вигляді безбарвного масла. LC-MS: $R_T=0,272$ хв, $m/z=165,2$ $[M+H]^+$.

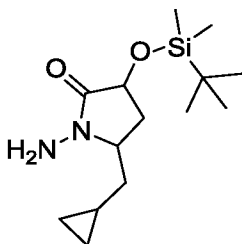
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,272 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 165,2$.



Стадія 5: 3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-(циклопропілметил)піролідін-2-он

До розчину 5-(циклопропілметил)-3-гідроксипіролідін-2-ону (5,7 г; 36,73 ммоль) і імідазолу (5,5 г; 80,80 ммоль) в дихлорметані (50 мл) додавали трет-бутилдиметилхлорсилан (11,1 г; 73,46 ммоль). Суміш перемішували при 20 °С протягом 16 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; 0-50 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 3-трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-(циклопропілметил)піролідін-2-он (7,7 г; 78 %) у вигляді білої твердої речовини. LC-MS: $R_T=0,872$ хв, $m/z=270,2$ $[M+H]^+$.

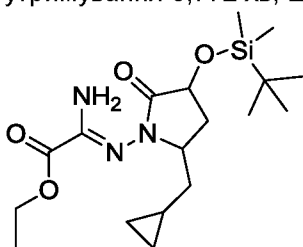
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,872 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 270,2$.



Стадія 6: 1-аміно-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-(циклопропілметил) піролідін-2-он

До розчину 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-(циклопропілметил)піролідін-2-ону (7,2 г; 26,72 ммоль) в N, N-диметилформаміді (10 мл) додавали гідрид натрію (60 %-ий; 1,6 г; 40,08 ммоль) при 0 °С. Після закінчення перемішування при 0 °С протягом 30 хв додавали О-(дифенілфосфорил)гідроксиламін (9,3 г; 40,08 ммоль) і суміш перемішували при 10 °С протягом 16 г. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений 1-аміно-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-(циклопропілметил)піролідін-2-он (7,5 г; 99 %) у вигляді жовтого масла. LC-MS: $R_T=0,772$ хв, $m/z=285,2$ $[M+H]^+$.

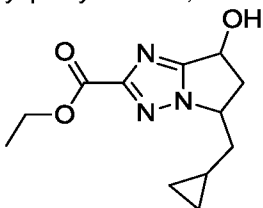
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,772 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 285,2$.



Стадія 7: (Z)-етил-2-аміно-2-((3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-(циклопропілметил)-2-окспіролідін-1-іл)іміно)ацетат

Суміш 1-аміно-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-(циклопропілметил)піролідін-2-ону (7,1 г; 24,96 ммоль) і етил-2-етокси-2-іміно-ацетату (9,1 г; 62,4 ммоль) в етанолі (150 мл) перемішували при 90 °С протягом 12 г і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений (Z)-етил-2-аміно-2-((3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-(циклопропілметил)-2-окспіролідін-1-іл)іміно)ацетат (9,2 г; 96 %) у вигляді жовтого масла. LC-MS: $R_T=0,783$ хв, $m/z=384,3$ $[M+H]^+$.

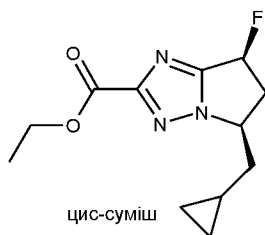
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,783 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 384,3$.



Стадія 8: етил-5-(циклопропілметил)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

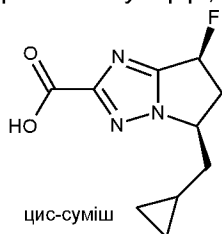
Суміш (Z)-етил-2-аміно-2-[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-(циклопропілметил)-2-окспіролідін-1-іл]іміно-ацетату (9,2 г; 23,99 ммоль) і п-толуолсульфонової кислоти (5,0 г; 28,78 ммоль) в толуолі (100 мл) перемішували при 120 °С протягом 16 г і розбавляли водою (200 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений етил-5-(циклопропілметил)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (4,9 г; 82 %) у вигляді червоного масла. LC-MS: $R_T=0,540$ хв, $m/z=252,2$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,540 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 252,2$.



Стадія 9: етил-цис-5-(циклопропілметил)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

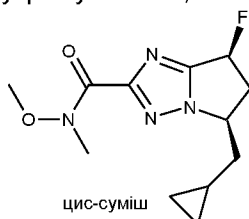
До розчину етил-5-(циклопропілметил)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (3,0 г; 11,98 ммоль) в дихлорметані (150 мл) додавали трифторид діетиламіносірки (5,8 г; 35,94 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 16 г і гасили шляхом додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію (200 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш, 0-30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-транс-5-(циклопропілметил)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (650 мг; 21 %) і етил-цис-5-(циклопропілметил)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (850 мг; 28 %), обидва у вигляді жовтого масла (TLC: 33 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, $R_f=0,35$ для цис-ізомера і $R_f=0,85$ для транс-ізомера).



Стадія 10: цис-5-(циклопропілметил)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбонова кислота

Суміш етил-цис-5-(циклопропілметил)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (750 мг; 2,96 ммоль) і гідроксиду літію моногідрату (1,2 г; 29,61 ммоль) в етанолі (3 мл) і воді (1 мл) перемішували при 20 °С протягом 16 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли льодяною водою (2 мл) і значення рН підводили до 3 шляхом додавання соляної кислоти (2 М розчину). Суміш екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищену цис-5-(циклопропілметил)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбонову кислоту (660 мг; 99 %) у вигляді прозорого масла. LC-MS: $R_t=0,491$ хв, $m/z=226,2$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,491 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 226,2$.

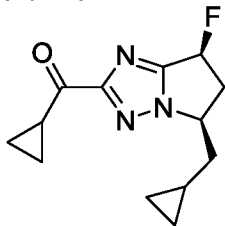


Стадія 11: цис-5-(циклопропілметил)-7-фтор-N-метокси-N-метил-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксамід

Суміш цис-5-(циклопропілметил)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбонової кислоти (660 мг; 3,11 ммоль), N, N-діізопропілетиламіну (3,32 мл; 18,65 ммоль), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (606 мг; 6,22 ммоль) і 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]піридиній-3-оксиду гексафторфосфату (1536 мг; 4,04 ммоль) в N, N-диметилформаміді (10 мл) перемішували при 25 °С протягом 3 г і розбавляли водою (50 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (2×50 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений цис-5-(циклопропілметил)-7-фтор-N-метокси-N-метил-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксамід (670 мг; 80 %) у вигляді коричневої твердої речовини.

LC-MS: $R_T=0,706$ хв, $m/z=269,2$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,706 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 269,2$.



5 Стадія 12: циклопропіл-[(5R, 7S)-5-(циклопропілметил)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До розчину цис-5-(циклопропілметил)-7-фтор-N-метокси-N-метил-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксаміду (150 мг; 0,56 ммоль) в тетрагідрофурані (1 мл) додавали бромід циклопропілмагнію (0,5 М розчин в тетрагідрофурані; 3,35 мл; 1,68 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 5 г і гасили, додаючи воду (5 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×5 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали RP-HPLC (ацетонітрилу 30-60 %/0,225 % мурашиної кислоти у воді) і далі очищали хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено: циклопропіл-[(5R, 7S)-5-(циклопропілметил)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 2, час утримування = 3,498 хв) (13,6 мг; 9,5 %) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6.02-6.00 (m, 0,5H), 5.88-5.86 (m, 0,5H), 4.60-4.55 (m, 1H), 3.37-3.23 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.68-1.65 (m, 1H), 1.16-1.06 (m, 4H), 0.90-0.77 (m, 1H), 0.49-0.47 (m, 2H), 0.10-0.02 (m, 2H). LC-MS: $R_T=0,635$ хв, $m/z=250,2$ $[M+H]^+$.

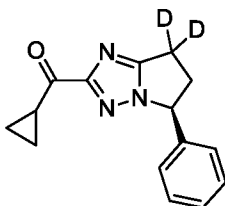
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,635 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 250,2$.

(5S, 7R)-Ізомер (пік 1, час утримування = 3,041 хв) (13,5 мг; 9 %) також одержували у вигляді безбарвного масла.

Умови SFC: колонка: Chiralpak AD-3, 150×4,6 мм (внутр. діам.), 3 мкм; рухома фаза: А: CO_2 , В: етанол (з 0,05 % DEA); градієнт: від 5 % до 40 % В за 5,5 хв і витримання при 40 % протягом 3 хв, потім при 5 % В протягом 1,5 хв; швидкість потоку: 25 мл/хв; температура колонки: 40 °C.

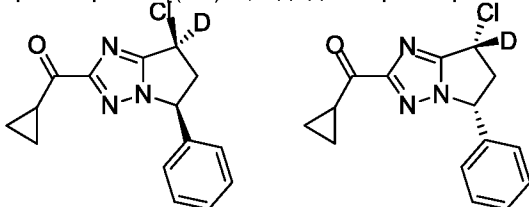
Умови SFC: колонка: Lux Cellulose-2, 150×4,6 мм (внутр. діам.), 3 мкм; рухома фаза: А: CO_2 , В: етанол (з 0,05 % DEA); градієнт: від 5 % до 40 % В за 5,5 хв і витримання при 40 % протягом 3 хв, потім при 5 % В протягом 1,5 хв; швидкість потоку: 2,5 мл/хв; температура колонки: 40 °C.

Спосіб 92



Приклад 114

Циклопропіл-[(5S)-7,7-дидейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон



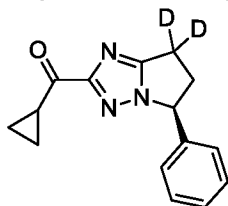
35 Стадія 1: циклопропіл-[(5S, 7S)-7-хлор-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон і циклопропіл-[(5R, 7R)-7-хлор-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

Циклопропіл-[рац-(5S, 7S)-7-хлор-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4] триазол-2-іл]метанон (350 мг; з партії другого масштабу) розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено:

циклопропіл-[(5R, 7R)-7-хлор-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 1: час утримування = 3,132 хв, 100 мг; 10 %) і циклопропіл-[(5S, 7S)-7-хлор-7-

дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 2: час утримування = 4,124 хв, 100 мг; 10 %), обидва у вигляді білих твердих речовин.

Умови SFC: колонка: OJ-H (250 мм x 30 мм; 10 мкм); середовище: 0,1 % $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ в EtOH; на початку В 30 %, в кінці В 30 %; швидкість потоку (80 мл/хв); температура колонки 40 °C.



5

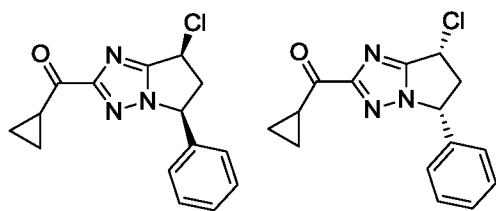
Стадія 2: циклопропіл-[(5S)-7,7-дидейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

Розчин циклопропіл-[(5S, 7S)-7-хлор-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону (40 мг; 0,14 ммоль) і цинку (40 мг; 0,61 ммоль) в мурашиній кислоті- D_2 (2,0 мл; 0,14 ммоль) перемішували при 20 °C протягом 48 г. Суміш розбавляли етилацетатом (20 мл), промивали водою (2x10 мл) і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (вода (з 0,05 % гідроксиду амонію, об./об.)/ацетонітрил, 36-66 %), одержуючи, як умовно позначено, циклопропіл-[(5S)-7,7-дидейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (13,2 мг; 36 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.41-7.36 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 2H), 5.52-5.48 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 1.30-1.27 (m, 2H), 1.06-1.03 (m, 2H). LCMS: R_t =1,549 хв, m/z =256,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,1 %-ий водного аміаку протягом 3 хв): час утримування 1,549 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 256,2$.

20

Спосіб 93



Приклад 115

Циклопропіл-[(5S, 7S)-7-хлор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон і циклопропіл-[(5R, 7R)-7-хлор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

Суміш тіонілхлориду (441 мг; 3,71 ммоль) і циклопропіл-[транс-7-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону (400 мг; 1,49 ммоль) перемішували при 0 °C протягом 0,5 г і гасили, додаючи воду (100 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (2x200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (сілікагель, 100-200 меш; від 0 до 20 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи циклопропіл-[цис-7-хлор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (220 мг; 52 %) у вигляді жовтої твердої речовини. LC-MS: R_t =0,692 хв, m/z =288,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,692 хв, $[\text{M}+\text{H}] = 288,1$.

35

Цю цис-суміш далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено:

циклопропіл-[(5S, 7S)-7-хлор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 1, час утримування = 3,711 хв) (72,9 мг; 33 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.43-7.39 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 3H), 5.56-5.51 (m, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 2H), 1.34-1.31 (m, 2H), 1.11-1.07 (m, 2H). LCMS: R_t =1,034 хв, m/z =288,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 1,034 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 288,2$;

циклопропіл-[(5R, 7R)-7-хлор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 2, час утримування = 3,949 хв) (84,6 мг; 38 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.43-7.39 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 3H), 5.56-5.51 (m, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.10-2.99 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 2H), 1.10-1.06 (m, 2H). LCMS: R_t =1,033 хв, m/z =288,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

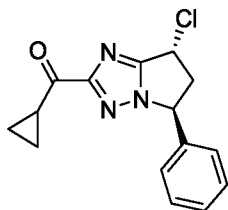
45

LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв):

час утримування 1,033 хв, ESI+: виявлено $[M+H]^+ = 288,2$.

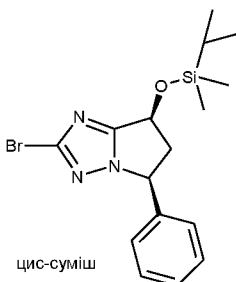
SFC спосіб: колонка: Chiralcel OJ-3, 150×4,6 мм (внутр. діам.), 3 мкм; рухома фаза: А: CO₂, В: етанол (з 0,05 % DEA); градієнт: від 5 % до 40 % В за 5 хв і витримування при 40 % протягом 2,5 хв, потім при 5 % В протягом 2,5 хв; швидкість потоку: 2,5 мл/хв; температура колонки: 35 °С.

5 Спосіб 94



Приклад 117

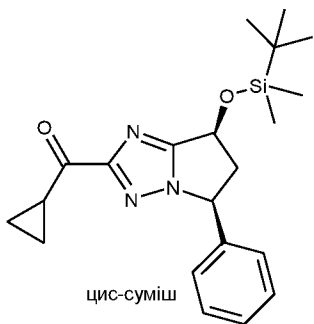
Циклопропіл-[(5S, 7R)-7-хлор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]метанон



цис-суміш

10 Стадія 1: [рац-(5S, 7S)-2-бром-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-7-іл]окси-трет-бутил-диметил-силан

Суміш рац-(5S, 7S)-2-бром-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-7-олу (800 мг; 2,86 ммоль), імідазолу (389 мг; 5,71 ммоль) і трет-бутилдиметилхлорсилану (646 мг; 4,28 ммоль) в дихлорметані (20 мл) перемішували при 15 °С протягом 1,5 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 10 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи [рац-(5S, 7S)-2-бром-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-7-іл]окси-трет-бутил-диметил-силан (900 мг; 80 %) у вигляді безбарвного масла.

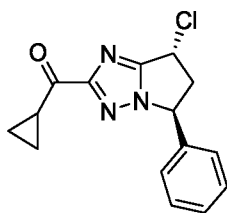


цис-суміш

20 Стадія 2: циклопропіл-[(рац-5S, 7S)-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До розчину N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (589 мг; 4,56 ммоль) і [рац-(5S, 7S)-2-бром-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-7-іл]окси-трет-бутил-диметил-силану (900 мг; 2,28 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) по краплях додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в тетрагідрофурані; 3,42 мл; 6,85 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г і розбавляли етилацетатом (100 мл). Відокремлений органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (50 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 20 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи циклопропіл-[(рац-5S, 7S)-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (450 мг; 51 %) у вигляді безбарвного масла. LCMS: R_T=1,016 хв, m/z=384,3 $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 1,016 хв, ESI+: виявлено $[M+H]^+ = 384,3$.



Стадія 3: циклопропіл-[(5S, 7R)-7-хлор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До розчину циклопропіл-[(рац-5S, 7S)-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону (450 мг; 1,17 ммоль) в дихлорметані (10 мл) додавали тіонілхлорид (0,43 мл; 5,87 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 40 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 20 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи циклопропіл-[(рац-(5S, 7R)-7-хлор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (200 мг; 59 %) у вигляді безбарвного масла. LCMS: $R_t=0,803$ хв, $m/z=288,2$ $[M+H]^+$.

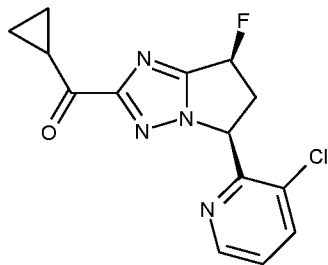
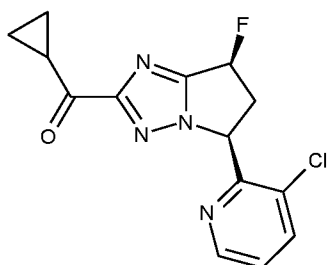
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,803 хв, ESI+: виявлено $[M+H]^+ = 288,2$.

Цей рацемат далі розділяли хіральною SFC, одержуючи, як умовно позначено, циклопропіл-[(5S, 7R)-7-хлор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (пік 2, час утримування = 4,690 хв) (60 мг; 40 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.45-7.38 (m, 3H), 7.34-7.32 (m, 2H), 5.85 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 5.69-5.67 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 2H), 3.03-3.00 (m, 1H), 1.19-1.16 (m, 2H), 1.11-1.08 (m, 2H). LCMS: $R_t=1,028$ хв, $m/z=288,2$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 1,028 хв, ESI+: виявлено $[M+H]^+ = 288,2$.

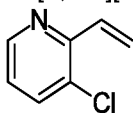
Умови SFC: колонка: Chiralcel OJ-H, 100×4,6 мм (внутр. діам.), 3 мкм; рухома фаза: A: CO_2 , B: метанол (з 0,05 % DEA); градієнт: від 30 % до 30 % B; температура: 40 °C.

Спосіб 95



Приклад 118

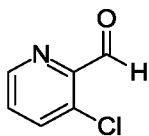
Циклопропіл-[(рац-(5S, 7S)-5-(3-хлор-2-піридил)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон і циклопропіл-[(5S, 7S)-5-(3-хлор-2-піридил)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон



Стадія 1: етил-3-хлор-2-вінілпіридин

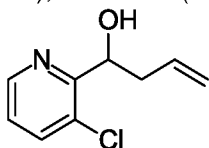
Суміш 2-бром-3-хлорпіридину (62,5 г; 324,78 ммоль), вінілтрифторборату калію (47,9 г; 357,25 ммоль), $[1,1'$ -біс(дифенілфосфіно)фероцен]-дихлорпаладію(II) (13,2 г; 16,24 ммоль) і бікарбонату натрію (68,2 г; 811,94 ммоль) в 1,4-діоксані (600 мл) і воді (150 мл) перемішували при 100 °C протягом 24 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли петролейним ефіром (500 мл) і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 10 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 3-хлор-2-вініл-піридин (40,0 г; 88 %) у вигляді зеленого масла. LCMS: $R_t=0,554$ хв, $m/z=140,1/142,1$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,554 хв, ESI+: виявлено $[M+H]^+ = 140,1$ і 142,1.



Стадія 2: 3-хлорпіколінальдегід

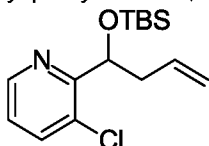
До розчину 3-хлор-2-вініл-піридину (35,0 г; 250,75 ммоль) у воді (200 мл) і тетрагідрофурані (200 мл) додавали тетраоксид осмію (0,89 г; 3,51 ммоль). Чорний розчин перемішували протягом 30 хв при 25 °С і додавали періодат натрію (214,5 г; 1003 ммоль). Одержану суміш перемішували при 25 °С протягом 2 г і гасили шляхом додавання насиченого водного сульфату натрію (200 мл). Розчин екстрагували етилацетатом (2×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 10 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 3-хлорпіридин-2-карбальдегід (18,5 г; 52 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10.45-10.18 (m, 1H), 8.73-8.70 (m, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H).



Стадія 3: 1-(3-хлорпіридин-2-іл)бут-3-ен-1-ол

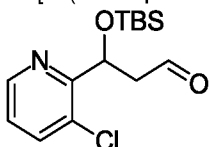
До розчину 3-хлорпіридин-2-карбоксальдегіду (18,5 г; 130,7 ммоль) в тетрагідрофурані (200 мл) по краплях протягом 30 хв додавали бромід алілмагнію (1,0 М розчин в н-гексані; 162,2 мл; 162,2 ммоль) при 0 °С. Після закінчення додавання реакційну суміш залишали нагріватися до 20 °С і перемішували протягом 2 г. Суміш гасили шляхом додавання насиченого водного розчину хлориду амонію (100 мл) і екстрагували етилацетатом (2×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 1-(3-хлор-2-піридил)бут-3-ен-1-ол (10,0 г; 42 %) у вигляді безбарвного масла. LCMS: R_T=0,524 хв, m/z=184,1/186,1 [M+H]⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,524 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 184,1 і 186,1.



Стадія 4: 2-(1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)бут-3-ен-1-іл)-3-хлорпіридин

До розчину 1-(3-хлор-2-піридил)бут-3-ен-1-олу (10,0 г; 54,46 ммоль) в дихлорметані (100 мл) додавали імідазол (7,4 г; 108,91 ммоль) і трет-бутилдиметилхлорсилан (12,3 г; 81,69 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 10 °С протягом 16 г і розбавляли водою (50 мл). Відокремлений органічний шар промивали розсолем (50 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 10 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи трет-бутил-[1-(3-хлор-2-піридил)бут-3-енокси]-диметил-силан (10 г; 62 %) у вигляді світлого масла.

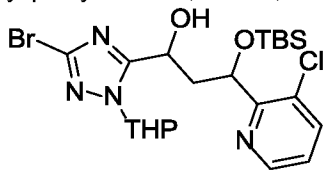


Стадія 5: 3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-(3-хлорпіридин-2-іл)пропаналь

До розчину трет-бутил-[1-(3-хлор-2-піридил)бут-3-енокси]-диметил-силану (10,0 г; 33,57 ммоль) у воді (100 мл) і тетрагідрофурані (100 мл) додавали тетраоксид осмію (0,11 г; 0,44 ммоль). Після закінчення перемішування протягом 30 хв при 15 °С до суміші невеликими порціями протягом 30 хв додавали періодат натрію (28,7 г; 134,27 ммоль) і перемішували при 25 °С протягом ще 2 г. Суміш гасили шляхом додавання насиченого водного розчину сульфату натрію (1,50 л) і екстрагували етилацетатом (3×300 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (300 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 20 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(3-хлор-2-

піридил)пропаналь (6,5 г; 65 %) у вигляді жовтого масла. LCMS: $R_T=0,719$ хв, $m/z=300,1/302,1$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,719 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 300,1$ і $302,1$.



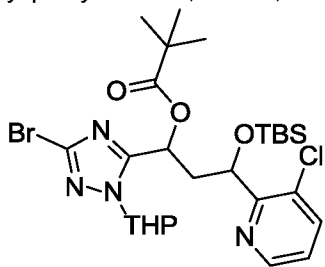
5

Стадія 6: 1-(3-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-(3-хлорпіридин-2-іл)пропан-1-ол

До охолодженого (-78 °C) розчину 3,5-дибром-1-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазолу (8,1 г; 26,01 ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали н-бутиллітій (2,5 М розчин в н-гексані; 9,97 мл; 24,93 ммоль). Суміш перемішували при -78 °C протягом 30 хв і потім додавали розчин 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(3-хлор-2-піридил)пропаналю (6,5 г; 21,68 ммоль) в тетрагідрофурані (15 мл). Одержану суміш перемішували при -78 °C протягом 1,5 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (50 мл). Розчин екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 50 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 1-(5-бром-2-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазол-3-іл)-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(3-хлор-2-піридил)пропан-1-ол (10,0 г; 87 %) у вигляді жовтого масла. LCMS: $R_T=0,941$ хв; $m/z=533,2$ $[M+H]^+$.

20

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,941 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 533,2$.

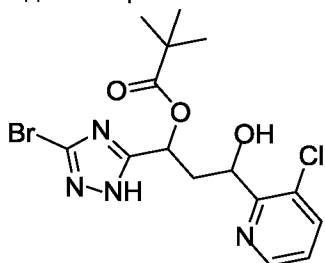


Стадія 7: [1-(3-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-(3-хлорпіридин-2-іл)пропіл]-2,2-диметилпропаноат

25

До суміші 4-диметиламінопіридину (321 мг; 2,63 ммоль), 1-(5-бром-2-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазол-3-іл)-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(3-хлор-2-піридил)пропан-1-олу (14,0 г; 26,32 ммоль) і триетиламіну (7,01 мл; 52,64 ммоль) в дихлорметані (100 мл) додавали півалоїлхлорид (4,8 г; 39,48 ммоль). Суміш перемішували при 20 °C протягом 2 г і гасили, додаючи воду (50 мл). Розчин екстрагували дихлорметаном (2×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 20 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи [1-(5-бром-2-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазол-3-іл)-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(3-хлор-2-піридил)пропіл]-2,2-диметилпропаноат (12,5 г; 77 %) у вигляді безбарвного масла.

30



35

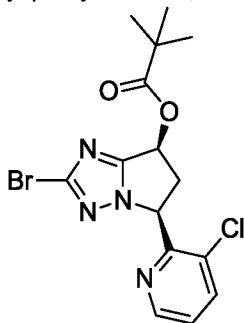
Стадія 8: 1-(3-бром-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-3-(3-хлорпіридин-2-іл)-3-гідроксипропіл-2,2-диметилпропаноат

Суміш [1-(5-бром-2-тетрагідропіран-2-іл-1,2,4-триазол-3-іл)-3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-3-(3-хлор-2-піридил)пропіл]-2,2-диметилпропаноату (12,0 г; 19,48 ммоль) і п-толуолсульфонової кислоти (4,0 г; 23,37 ммоль) в метанолі (100 мл) перемішували при 50 °C

40

протягом 2 г і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 17-47 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи [1-(3-бром-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-3-(3-хлор-2-піридил)-3-гідрокси-пропіл]-2,2-диметилпропаноат (6,8 г; 83 %) у вигляді білої твердої речовини. LCMS: $R_T=0,760$ і $0,768$ хв, $m/z=417,1/419,0$ $[M+H]^+$.

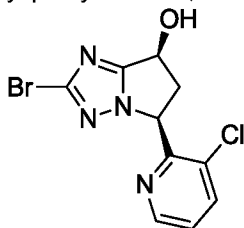
5 LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,760 і 0,768 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 417,1$ і $419,0$.



Стадія 9: рац-[(5S, 7S)-2-бром-5-(3-хлорпіридин-2-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-іл]-2,2-диметилпропаноат

10 До суміші [1-(3-бром-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-3-(3-хлор-2-піридил)-3-гідрокси-пропіл]-2,2-диметилпропаноату (6,2 г; 14,84 ммоль), трифенілфосфіну (4,7 г; 17,81 ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл) додавали розчин діізопропілазодикарбоксилату (3,6 г; 17,81 ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл). Суміш перемішували при 25 °C протягом 12 г і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи рац-[(5S, 7S)-2-бром-5-(3-хлор-2-піридил)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-іл]-2,2-диметилпропаноат (2,3 г; 39 %) у вигляді безбарвного масла. LCMS: $R_T=0,753$ і $0,781$ хв, $m/z=399,0/401,0$ $[M+H]^+$.

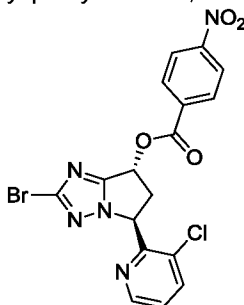
15 LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,753 і 0,781 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 399,0$ і $401,0$.



20 Стадія 10: рац-(5S, 7S)-2-бром-5-(3-хлорпіридин-2-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-ол

Суміш рац-[(5S, 7S)-2-бром-5-(3-хлор-2-піридил)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-іл]-2,2-диметилпропаноату (2,3 г; 5,75 ммоль), гідроксиду літію моногідрату (2,4 г; 57,55 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) і воді (10 мл) перемішували при 25 °C протягом 12 г і потім екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи рац-(5S, 7S)-2-бром-5-(3-хлор-2-піридил)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-ол (1,7 г; 94 %) у вигляді білої твердої речовини. LCMS: $R_T=0,639$ хв, $m/z=315,0/317,0$ $[M+H]^+$.

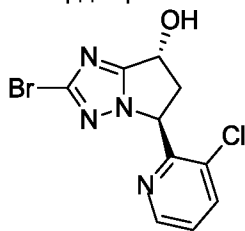
30 LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,639 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 315,0$ і $317,0$.



Стадія 11: рац-(5S, 7R)-2-бром-5-(3-хлорпіридин-2-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-іл-4-нітробензоат

35 До суміші трифенілфосфіну (1,25 г; 4,75 ммоль), рац-(5S, 7S)-2-бром-5-(3-хлор-2-піридил)-

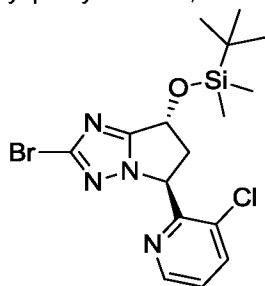
6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-7-олу (1,2 г; 3,80 ммоль) і 4-нітробензойної кислоти (790 мг; 4,75 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) по краплях при 0 °С додавали діізопропілазодикарбоксилат (0,77 мл; 4,75 ммоль) в атмосфері азоту. Розчин перемішували при 0 °С протягом 12 г і фільтрували, одержуючи неочищений рац-[(5*S*, 7*R*)-2-бром-5-(3-хлор-2-піридил)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-7-іл]-4-нітробензоат (1,6 г; 91 %) у вигляді білої твердої речовини.



Стадія 12: рац-(5*S*, 7*R*)-2-бром-5-(3-хлорпіридин-2-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-7-ол

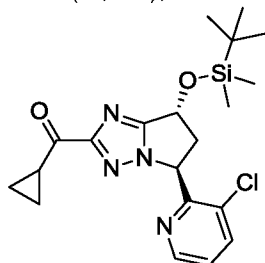
Суміш карбонату калію (713 мг; 5,16 ммоль) і рац-[(5*S*, 7*R*)-2-бром-5-(3-хлор-2-піридил)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-7-іл]-4-нітробензоату (1,6 г; 3,44 ммоль) в метанолі (5 мл) і воді (5 мл) перемішували при 70 °С протягом 1 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою (10 мл) і фільтрували. Твердий продукт промивали ацетонітрилом (5 мл), одержуючи неочищений рац-(5*S*, 7*R*)-2-бром-5-(3-хлор-2-піридил)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-7-ол (800 мг; 74 %) у вигляді білої твердої речовини. LCMS: $R_t=0,649$ хв, $m/z=315,0/317,0$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,649 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 315,0$ і 317,0.



Стадія 13: рац-(5*S*, 7*R*)-2-бром-7-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-(3-хлорпіридин-2-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол

До суміші рац-(5*S*, 7*R*)-2-бром-5-(3-хлор-2-піридил)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-7-олу (350 мг; 1,11 ммоль), імідазолу (151 мг; 2,22 ммоль) в дихлорметані (20 мл) додавали трет-бутилдиметилхлорсилан (251 мг; 1,66 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 50 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи рац-(5*S*, 7*R*)-2-бром-7-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-(3-хлорпіридин-2-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол (450 мг; 94 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.43-8.41(m, 1H), 7.73 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.22-6.19 (m, 1H), 5.49-5.46(m, 1H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.97-2.93 (m, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.24-0.19 (m, 6H).

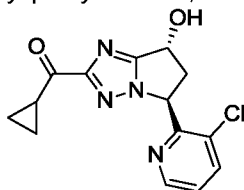


Стадія 14: рац-(5*S*, 7*R*)-7-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-(3-хлорпіридин-2-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл(циклопропіл)метанон

До розчину рац-(5*S*, 7*R*)-2-бром-7-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-(3-хлорпіридин-2-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазолу (450 мг; 1,05 ммоль) і *N*-метокси-*N*-метилциклопропанкарбоксаміду (270 мг; 2,09 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в тетрагідрофурані; 2,62 мл; 5,23 ммоль) при 0 °С. Після закінчення додавання реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г і гасили, додаючи

воду (20 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (сілікагель, 100-200 меш; від 0 до 50 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи рац-((5S, 7R)-7-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-(3-хлорпіридин-2-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(циклопропіл)метанон (125 мг; 28 %) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.41-8.40 (m, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.28-6.25 (m, 1H), 5.53-5.50 (m, 1H), 3.15-3.12 (m, 1H), 3.10-3.06 (m, 1H), 3.04-3.02 (m, 1H), 1.06-1.04 (m, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.91-0.86 (m, 2H), 0.25 (d, J=6,8 Гц, 6H). LCMS: R_T=0,857 хв, m/z=419,1 [M+H]⁺.

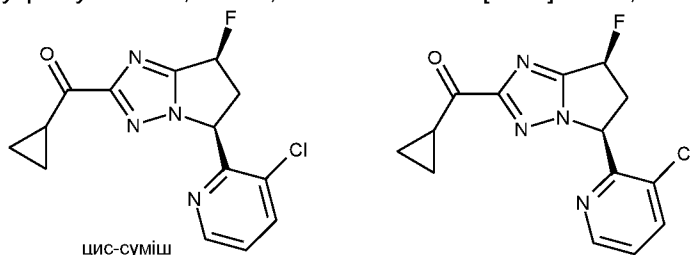
LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,857 хв, ESI⁺: виявлено [M+H]⁺ = 419,1.



Стадія 15: рац-((5S, 7R)-5-(3-хлорпіридин-2-іл)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(циклопропіл)метанон

Суміш рац-((5S, 7R)-7-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-(3-хлорпіридин-2-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(циклопропіл)метанону (120 мг; 0,29 ммоль) і соляної кислоти (4,0 М розчину в метанолі; 3,60 мл; 14,40 ммоль) в метанолі (10 мл) перемішували при 20 °C протягом 1 г і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою (10 мл) і значення pH підводили до 7, додаючи насичений водний розчин бікарбонату натрію. Суміш екстрагували дихлорметаном (2×20 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений рац-((5S, 7R)-5-(3-хлорпіридин-2-іл)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(циклопропіл)метанон (52 мг; 60 %) у вигляді жовтої твердої речовини. LCMS: R_T=0,567 хв, m/z=305,0 [M+H]⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,567 хв, ESI⁺: виявлено [M+H]⁺ = 305,0.



цис-суміш

Стадія 16: циклопропіл-[рац-(5S, 7S)-5-(3-хлор-2-піридил)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон і циклопропіл-[(5S, 7S)-5-(3-хлор-2-піридил)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До суміші рац-((5S, 7R)-5-(3-хлорпіридин-2-іл)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(циклопропіл)метанону (90 мг; 0,28 ммоль) в дихлорметані (2 мл) додавали трифторид діетиламіносірки (40 мг; 0,25 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували протягом 1 г і потім гасили, додаючи воду (5 мл). Одержану суміш екстрагували дихлорметаном (3×5 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (5 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 32-62/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи циклопропіл-[рац-(5S, 7S)-5-(3-хлор-2-піридил)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (G03345456) (15,0 мг; 28,7 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.45 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.24-6.03 (m, 2H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.04-2.89 (m, 2H), 1.18-1.15 (m, 2H), 1.11-1.08 (m, 2H). LCMS: R_T=0,780 хв, m/z=306,9 [M+H]⁺.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,780 хв, ESI⁺: виявлено [M+H]⁺ = 306,9.

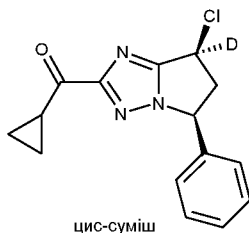
цис-Суміш далі розділяли SFC, одержуючи, як умовно позначено, циклопропіл-[(5S, 7S)-5-(3-хлор-2-піридил)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (G03348054) (пік 1, час утримування = 3,920 хв) (5,2 мг; 34 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.47 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 6.14-6.12 (m, 1H), 6.11-6.10 (m, 0,5H), 5.99-5.98 (m, 0,5H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 2H), 1.34-1.32 (m, 2H), 1.11-1.08 (m,

2H). LCMS: $R_T=0,617$ хв, $m/z=307,0$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,617 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 307,0$.

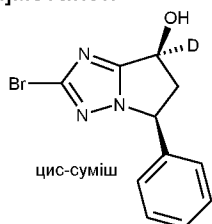
Умови SFC: колонка: OJ-H (250 мм x 30 мм, 5 мкм); середовище: 0,1 % NH_3H_2O в EtOH; на початку В 35 %, в кінці В 35 %; швидкість потоку (50 мл/хв); температура колонки 40 °С.

Спосіб 96



Приклад 119

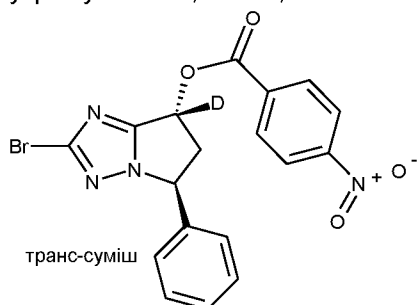
Циклопропіл-[рац-(5S, 7S)-7-хлор-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон



Стадія 1: цис-2-бром-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-ол

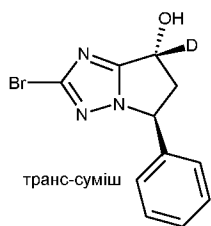
До розчину 2-бром-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-ону (3,0 г; 10,79 ммоль) в метанолі (100 мл) додавали бородейтерид натрію (1,4 г; 32,36 ммоль). Суміш перемішували при 20 °С протягом 1 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою (50 мл), водною соляною кислотою (1,0 М розчином; 2 мл) і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (40 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений цис-2-бром-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-ол (3,0 г; 99 %) у вигляді жовтої твердої речовини. LCMS: $R_T=0,681$ хв, $m/z=283,0$ $[M+H]^+$.

LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,681 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 283,0$.



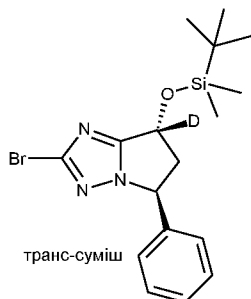
Стадія 2: [транс-2-бром-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-іл]-4-нітробензоат

До суміші 4-нітробензойної кислоти (1,0 г; 6,24 ммоль), трифенілфосфіну (1,9 г; 7,21 ммоль) і цис-2-бром-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-олу (1,4 г; 4,8 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали діізопропілазодикарбоксилат (1,5 г; 7,21 ммоль) при 0 °С. Цю суміш перемішували протягом 1,5 г і фільтрували. Тверду речовину промивали тетрагідрофураном (10 мл) і метил-трет-бутиловим ефіром (10 мл), одержуючи [транс-2-бром-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-іл]-4-нітробензоат (800 мг; 39 %) у вигляді білої твердої речовини. LCMS: $R_T=0,904$ хв, $m/z=432,0$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,904 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 432,0$.



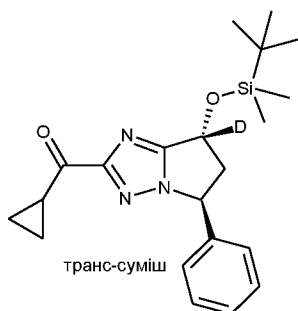
Стадія 3: транс-2-бром-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-7-ол

Суміш карбонату калію (514 мг; 3,72 ммоль) і [транс-2-бром-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-7-іл]-4-нітробензоату (800 мг; 1,86 ммоль) в суміші метанол (10 мл)/вода (5 мл) перемішували при 25 °С протягом 16 г і розбавляли водою (20 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон (2×20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 35 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи транс-2-бром-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-7-ол (300 мг; 57 %) у вигляді тьмяно-жовтої твердої речовини. LCMS: $R_t=0,689$ хв, $m/z=281,0$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,689 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 281,0$.



Стадія 4: [транс-2-бром-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-7-іл]окси-трет-бутил-диметил-силан

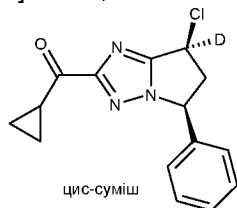
До розчину транс-2-бром-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-7-олу (300 мг; 1,07 ммоль) та імідазолу (145 мг; 2,13 ммоль) в дихлорметані (20 мл) додавали трет-бутилдиметилхлорсилан (241 мг; 1,6 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 18 г і розбавляли водою (30 мл). Розчин екстрагували дихлорметаном (2×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 10 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи [транс-2-бром-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-7-іл]окси-трет-бутил-диметил-силан (350 мг; 83 %) у вигляді жовтого масла. LCMS: $R_t=0,931$ хв, $m/z=397,1$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,931 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 397,1$.



Стадія 5: [транс-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл]-циклопропіл-метанон

До розчину N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (457 мг; 3,54 ммоль) і [транс-2-бром-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-7-іл]окси-трет-бутил-диметил-силану (350 мг; 0,89 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в тетрагідрофурані; 1,33 мл; 2,66 ммоль) при 0 °С в атмосфері азоту. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані органічні

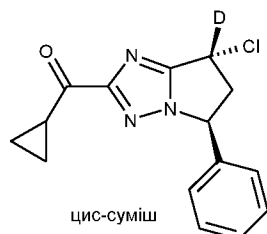
шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи [транс-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-циклопропіл-метанон (200 мг; 59 %) у вигляді жовтого масла. LCMS: $R_t=0,935$ хв, $m/z=385,3$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,935 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 385,3$.



Стадія 6: циклопропіл-[рац-(5S, 7S)-7-хлор-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

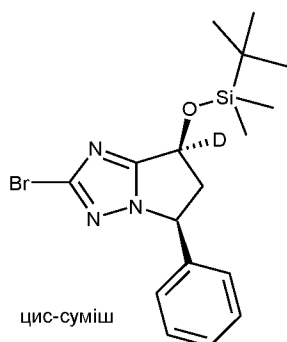
До суміші [транс-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-циклопропіл-метанону (200 мг; 0,52 ммоль) в дихлорметані (3 мл) додавали тіонілхлорид (0,19 мл; 2,6 ммоль) і 2 краплі диметилформаміду. Суміш перемішували при 25 °C протягом 16 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою (30 мл) і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (30 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали спочатку колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 30 % етилацетату в петролейному ефірі), потім RP-HPLC (ацетонітрилу 54-84 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи циклопропіл-[рац-(5S, 7S)-7-хлор-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (35,0 мг; 23 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.46-7.38 (m, 3H), 7.33-7.31 (m, 2H), 5.69-5.65 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 1.21-1.16 (m, 2H), 1.13-1.09 (m, 2H). LCMS: $R_t=1,033$ хв, $m/z=289,1$ $[M+H]^+$. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2 хв): час утримування 1,033 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 289,1$.

Спосіб 97



Приклад 120

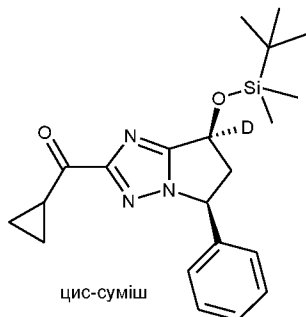
Циклопропіл-[рац-(5S, 7R)-7-хлор-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон



Стадія 1: [цис-2-бром-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-іл]окси-трет-бутил-диметил-силан

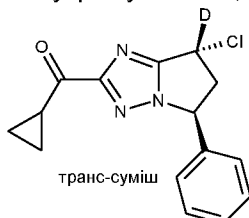
До розчину цис-2-бром-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-олу (1,5 г; 5,34 ммоль) та імідазолу (726 мг; 10,67 ммоль) в дихлорметані (50 мл) додавали трет-бутилдиметилхлорсилан (1,2 г; 8,00 ммоль). Суміш перемішували при 15 °C протягом 16 г і розбавляли водою (20 мл). Одержану суміш екстрагували дихлорметаном (2×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при

зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 10 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи [цис-2-бром-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-іл]окси-трет-бутил-диметил-силан (1,8 г; 85 %) у вигляді безбарвного масла. LCMS: $R_t=1,029$ хв, $m/z=395,1$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 1,029 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 395,1$.



Стадія 2: [цис-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-циклопропіл-метанон

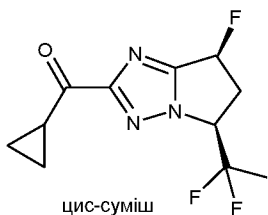
До розчину N-метокси-N-метил-циклопропанкарбоксаміду (1,2 г; 9,10 ммоль) і [цис-2-бром-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-іл]окси-трет-бутил-диметил-силану (1,8 г; 4,55 ммоль) в тетрагідрофурані (40 мл) по краплях при 0 °C додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в тетрагідрофурані; 6,83 мл; 13,66 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1,5 г і гасили, додаючи насичений водний розчин хлориду амонію (50 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 20 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи [цис-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-циклопропіл-метанон (450 мг; 26 %) у вигляді безбарвного масла. LCMS: $R_t=1,030$ хв, $m/z=384,2$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 1,030 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 384,2$.



Стадія 3: циклопропіл-[рац-(5S, 7R)-7-хлор-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До суміші [цис-7-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-циклопропіл-метанону (450 мг; 1,17 ммоль) в дихлорметані (4 мл) додавали тіонілхлорид (1,47 мл; 20,23 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 25 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою (50 мл) і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон (40 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали спочатку колоночною хроматографією на діоксиді кремнію (градієнт розчинників: 0-30 % етилацетату в петролейному ефірі), потім RP-HPLC (ацетонітрилу 40-70 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи, як умовно позначено, циклопропіл-[рац-(5S, 7R)-7-хлор-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (110 мг; вихід 32,2 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.74-7.69 (m, 3H), 7.63-7.61 (m, 2H), 6.14 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3.73-3.62 (m, 2H), 3.61-3.59 (m, 1H), 1.48-1.45 (m, 2H), 1.40-1.37 (m, 2H). LCMS: $R_t=1,033$ хв, $m/z=289,2$ $[M+H]^+$. LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 2,0 хв): час утримування 1,033 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 289,2$.

Спосіб 98

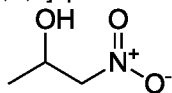


цис-суміш

Приклад 122

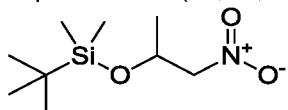
Циклопропіл-[рац-(5S,
b)][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

7S)-5-(1,1-дифторетил)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-



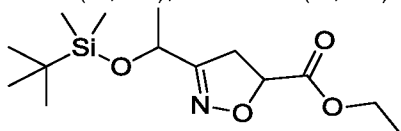
5 Стадія 1: 1-нітропропан-2-ол

До охолодженого (0 °C) розчину ацетальдегіду (45,9 мл; 819,13 ммоль) і нітрометану (44,4 мл; 819,13 ммоль) в гідроксиді натрію (32,8 г; 819,13 ммоль) у воді (1000 мл) додавали гексадецилтриметилхлорид амонію (26,2 г; 81,91 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 15 °C протягом 16 г і значення pH підводили до 7, додаючи оцтову кислоту. Суміш екстрагували етилацетатом (2×500 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений 1-нітропропан-2-ол (61,0 г; 71 %) у вигляді світло-коричневого масла.



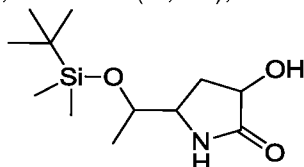
15 Стадія 2: трет-бутил-диметил-(1-метил-2-нітро-етокси)силан

До суміші імідазолу (83,0 г; 1219 ммоль) і 1-нітропропан-2-олу (61,0 г; 580,45 ммоль) в дихлорметані (1,00 л) додавали трет-бутилдиметилхлорсилан (104,9 г; 696,55 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при 20 °C протягом 16 г і розбавляли водою (200 мл). Розчин екстрагували дихлорметаном (2×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон (200 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силикагель, 100-200 меш; від 0 до 10 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи трет-бутил-диметил-(1-метил-2-нітро-етокси)силан (115,0 г; 90 %) у вигляді світло-жовтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.53-4.68 (m, 1H), 4.24-4.53 (m, 2H), 1.25-1.32 (m, 3H), 0.87-0.90 (m, 9H), 0.07-0.12 (m, 6H).



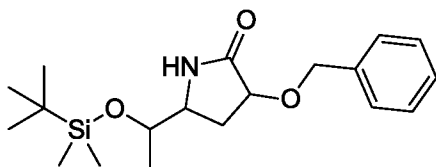
25 Стадія 3: етил-3-[1-[трет-бутил(диметил)силіл]оксіетил]-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат

До суміші етилакрилату (242,6 мл; 2279,5 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (157,1 мл; 683,84 ммоль) і 4-диметиламінопіридину (5,6 г; 45,59 ммоль) в ацетонітрилі (1 л) додавали трет-бутил-диметил-(1-метил-2-нітро-етокси)силан (100,0 г; 455,89 ммоль) при 20 °C. Суміш перемішували при 20 °C протягом 16 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силикагель, 100-200 меш; від 0 до 10 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-3-[1-[трет-бутил(диметил)силіл]оксіетил]-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат (40,0 г; 29 %) у вигляді коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.89-5.07 (m, 1H), 4.66-4.84 (m, 1H), 4.16-4.33 (m, 2H), 3.21-3.41 (m, 2H), 1.32-1.37 (m, 3H), 1.26-1.30 (m, 3H), 0.86-0.87 (m, 9H), 0.03-0.10 (m, 6H).



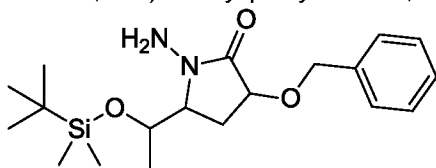
35 Стадія 4: 5-[1-[трет-бутил(диметил)силіл]оксіетил]-3-гідрокси-піролідін-2-он

Суміш етил-3-[1-[трет-бутил(диметил)силіл]оксіетил]-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилату (40,0 г; 132,69 ммоль) і паладію (10 %-ого на вугіллі; 7,06 г) в етанолі (1,0 л) гідрували (50 ф/кв. дюйм (344,7 кПа)) при 40 °C протягом 48 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений 5-[1-[трет-бутил(диметил)силіл]оксіетил]-3-гідрокси-піролідін-2-он (37,0 г; 92 %) у вигляді білої твердої речовини.



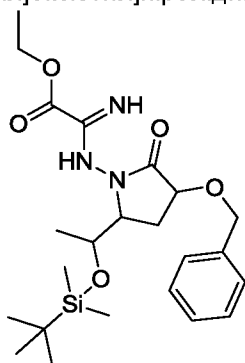
Стадія 5: 3-бензилокси-5-[1-[трет-бутил(диметил)силіл]оксіетил]піролідин-2-он

До розчину 5-[1-[трет-бутил(диметил)силіл]оксіетил]-3-гідрокси-піролідин-2-ону (31,2 г; 120,27 ммоль) в дихлорметані (500 мл) додавали бромід тетрабутиламонію (1,94 г; 6,01 ммоль), гідроксид натрію (30 %-ий розчин у воді; 80,2 г; 601,34 ммоль) і бензилбромід (30,9 г; 180,4 ммоль). Суміш перемішували при 40 °С протягом 18 г і охолоджували до 25 °С. Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 80 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи 3-бензилокси-5-[1-[трет-бутил(диметил)силіл]оксіетил]піролідин-2-он (22,0 г; 52 %) у вигляді безбарвного масла. LC-MS: $R_t=0,957$ хв, $m/z=350,2$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,957 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 350,2$.



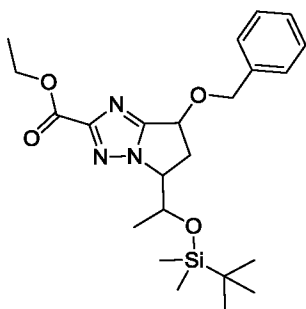
Стадія 6: 1-аміно-3-бензилокси-5-[1-[трет-бутил(диметил)силіл]оксіетил] піролідин-2-он

До розчину 3-бензилокси-5-[1-[трет-бутил(диметил)силіл]оксіетил]-піролідин-2-ону (22,0 г; 62,94 ммоль) в N, N-диметилформаміді (400 мл) додавали гідрид натрію (60 %-ий в мінеральному маслі; 3,78 г; 94,41 ммоль) при 0 °С. Після закінчення перемішування при 20 °С протягом 30 хв додавали о-(дифенілфосфорил)гідроксиамін (19,1 г; 81,82 ммоль). Суміш перемішували при 20 °С протягом 18 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений 1-аміно-3-бензилокси-5-[1-[трет-бутил(диметил)силіл]оксіетил]піролідин-2-он (22,9 г; 99 %) у вигляді коричневого масла.



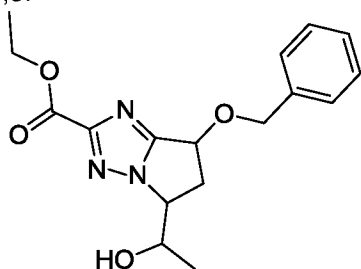
Стадія 7: етил-2-((3-(бензилокси)-5-(1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил)-2-оксопіролідин-1-іл)аміно)-2-іміноацетат

Суміш 1-аміно-3-бензилокси-5-[1-[трет-бутил(диметил)силіл]оксіетил]-піролідин-2-ону (22,0 г; 60,4 ммоль) і етил-2-етокси-2-іміно-ацетату (20,3 мл; 150,9 ммоль) в етанолі (220 мл) перемішували при 90 °С протягом 33 г і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений етил-2-((3-(бензилокси)-5-(1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил)-2-оксопіролідин-1-іл)аміно)-2-іміноацетат (27,9 г; 99 %) у вигляді жовтого масла. LC-MS: $R_t=0,840$ хв, $m/z=365,3$ $[M+15]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,840 хв, ESI+: виявлено $[M+15] = 365,3$.



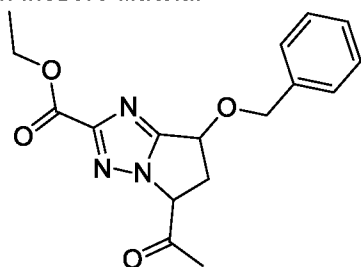
Стадія 8: етил-7-бензилокси-5-[1-[трет-бутил(диметил)силіл]оксіетил]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

До розчину етил-2-[[3-бензилокси-5-[1-[трет-бутил(диметил)силіл]оксіетил]-2-оксо-піролідин-1-іл]аміно]-2-іміно-ацетату (27,0 г; 58,2 ммоль) в толуолі (500 мл) додавали п-толуолсульфонову кислоту моногідрат (13,3 г; 69,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 130 °С протягом 16 г і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колоночною хроматографією (силікагель, 100-200 меш; від 0 до 50 % етилацетату в петролейному ефірі), одержуючи етил-7-бензилокси-5-[1-[трет-бутил(диметил)силіл]оксіетил]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (11,2 г; 43 %) у вигляді жовтого масла. LC-MS: $R_t=1,029$ хв, $m/z=446,3$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 1,029 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 446,3$.



Стадія 9: етил-7-бензилокси-5-(1-гідроксіетил)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

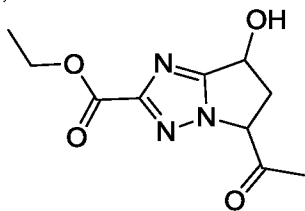
До розчину етил-7-бензилокси-5-[1-[трет-бутил(диметил)силіл]оксіетил]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (5,1 г; 11,44 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл) додавали фторид тетрабутиламонію (1,0 М розчин в тетрагідрофурані; 34,33 мл; 34,33 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 18 г і розбавляли водою (50 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водною соляною кислотою (1 н. розчином, 15 мл) і розсолем (50 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений етил-7-бензилокси-5-(1-гідроксіетил)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (3,8 г; 100 %) у вигляді коричневого масла.



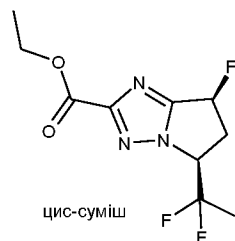
Стадія 10: етил-5-ацетил-7-бензилокси-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

До охолодженого (0 °С) розчину етил-7-бензилокси-5-(1-гідроксіетил)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (3,8 г; 11,44 ммоль) в дихлорметані (25 мл) додавали бікарбонат натрію (3,8 г; 45,75 ммоль) і періодинан Десса-Мартіна (9,7 г; 22,87 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 2 г і фільтрували. Фільтрат розбавляли водою (20 мл) і екстрагували дихлорметаном (3×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною TLC (50 %-ий етилацетат в петролейному ефірі; $R_f=0,5$), одержуючи етил-5-ацетил-7-бензилокси-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (1,5 г; 40 %) у вигляді світло-коричневого масла.

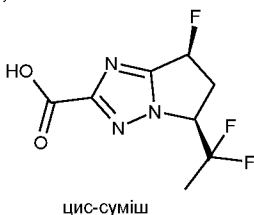
LC-MS: $R_T=0,655$ хв, $m/z=330,2$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,655 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 330,2$.



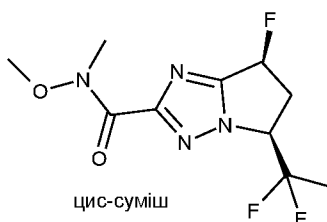
- 5 Стадія 11: етил-5-ацетил-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат
Суміш етил-5-ацетил-7-бензилокси-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (1,5 г; 4,6 ммоль) в 2,2,2-трифтороцтовій кислоті (3 мл) нагрівали при 120 °С протягом 3 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною TLC (розчин 5 % метанолу і 45 % етилацетату в петролейному ефірі, $R_f=0,2$), одержуючи етил-5-ацетил-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (350 мг; 32 %) у вигляді світло-коричневого масла. LC-MS: $R_T=0,278$ хв; $m/z=240,2$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,278 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 240,2$.



- 15 Стадія 12: етил-цис-5-(1,1-дифторетил)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат
Суміш етил-5-ацетил-7-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (350 мг; 1,46 ммоль) і трифториду діетиламіносірки (5,0 мл; 1,46 ммоль) в дихлорметані (10 мл) перемішували при 10 °С протягом 2 г і гасили шляхом додавання охолодженого у льоді насиченого водного розчину бікарбонату натрію (20 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон (20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною TLC (50 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, $R_f=0,4$), одержуючи етил-цис-5-(1,1-дифторетил)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (37 мг; 10 %) у вигляді безбарвного масла. LC-MS: $R_T=0,694$ хв, $m/z=264,1$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,694 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 264,1$.

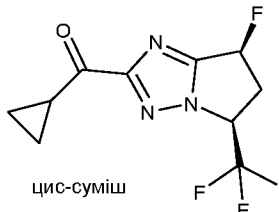


- 30 Стадія 13: цис-5-(1,1-дифторетил)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбонова кислота
Суміш етил-цис-5-(1,1-дифторетил)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилату (27 мг; 0,10 ммоль), гідроксиду літію моногідрату (22 мг; 0,51 ммоль) в суміші метанол (0,7 мл)/вода (0,7 мл)/тетрагідрофуран (0,7 мл) перемішували при 10 °С протягом 2 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли льодяною водою (2 мл) і значення рН підводили до 4, додаючи водну соляну кислоту (1 М розчин). Суміш концентрували насухо при зниженому тиску, одержуючи неочищену цис-5-(1,1-дифторетил)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбонову кислоту разом із сіллю хлориду літію (28 мг; 98 %).



Стадія 14: цис-5-(1,1-дифторетил)-7-фтор-N-метокси-N-метил-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксамід

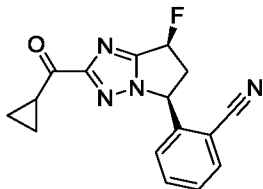
Суміш цис-5-(1,1-дифторетил)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбонової кислоти (28 мг; 0,12 ммоль), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (23 мг; 0,24 ммоль), 1-[біс(диметиламіно)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридиній-3-оксиду гексафторфосфату (48 мг; 0,13 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (62 мг; 0,48 ммоль) в N, N-диметилформаміді (2 мл) перемішували при 20 °C протягом 3 г і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною TLC (70 %-ий етилацетат в петролейному ефірі, $R_f=0,3$), одержуючи цис-5-(1,1-дифторетил)-7-фтор-N-метокси-N-метил-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксамід (15 мг; 45 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.05-5.73 (m, 1H), 4.62 (br s, 1H), 3.86-3.82 (m, 3H), 3.54-3.21 (m, 5H), 3.14-2.99 (m, 1H), 1.96-1.75 (m, 3H).



Стадія 15: циклопропіл-[рац-(5S, 7S)-5-(1,1-дифторетил)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон

До охолодженого (0 °C) розчину цис-5-(1,1-дифторетил)-7-фтор-N-метокси-N-метил-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксаміду (10 мг; 0,04 ммоль) в тетрагідрофурані (1 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали бромід циклопропілмагнію (0,5 М розчин в тетрагідрофурані; 0,5 мл; 0,25 ммоль). Після закінчення перемішування при 0 °C протягом 1 г суміш гасили шляхом додавання насиченого водного розчину хлориду амонію (0,5 мл) і концентрували при зниженому тиску. Залишок перерозчиняли в дихлорметані (50 мл), фільтрували для видалення твердих речовин, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 36-66 %/0,05 % гідроксиду амонію у воді), одержуючи циклопропіл-[рац-(5S, 7S)-5-(1,1-дифторетил)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (2,2 мг; 23 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.00-5.84 (m, 1H), 4.75-4.55 (m, 1H), 3.38-3.29 (m, 1H), 3.18-2.99 (m, 2H), 1.86 (t, $J=19,2$ Гц, 3H), 1.36-1.33 (m, 2H), 1.16-1.12 (m, 2H). LC-MS: $R_t=0,828$ хв, $m/z=259,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % трифтороцтової кислоти протягом 1,5 хв): час утримування 0,828 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 259,9$.

Спосіб 99



Приклад 124

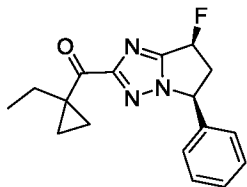
2-[(5S, 7S)-2-(Циклопропанкарбоніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-5-іл]бензонітрил

Суміш [(5S, 7S)-5-(2-хлорфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-циклопропіл-метанону (40 мг; 0,13 ммоль), гексаціаноферату(II) калію тригідрату (28 мг; 0,07 ммоль), ацетату калію (2 мг; 0,02 ммоль), *t*-BuXPhos-Phos-біфеніл-2-амін-паладію(II) мезилату (10 мг; 0,01 ммоль) і 2-ди-трет-бутилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфенілу (6 мг; 0,01 ммоль) у воді (5 мл) і 1,4-діоксані (5 мл) перемішували при 100 °C протягом 6 г в атмосфері азоту. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC (ацетонітрилу 40-70 %/0,04 % $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10 mM NH_4HCO_3 у воді), одержуючи 2-[(5S, 7S)-2-(циклопропанкарбоніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-

b][1,2,4]триазол-5-іл]бензонітрил (6,1 мг; 16 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.79-7.76 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.01 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6.15-6.12 (m, 0,5H), 6.00-5.98 (m, 1.5H), 3.90-3.74 (m, 1H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.99-2.85 (m, 1H), 1.39-1.33 (m, 2H), 1.17-1.09 (m, 2H). LC-MS: $R_T=0,915$ хв, $m/z=397,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

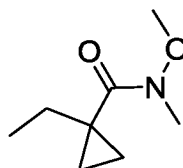
5 LCMS (від 10 до 80 % ацетонітрилу у воді + 0,03 % бікарбонату амонію протягом 3,0 хв): час утримування 0,915 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 397,2$.

Спосіб 100



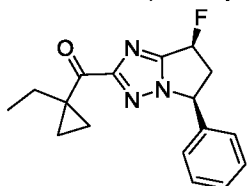
Приклад 125

(1-Етилциклопропіл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон



Стадія 1: 1-етил-N-метокси-N-метилциклопропан-1-карбоксамід

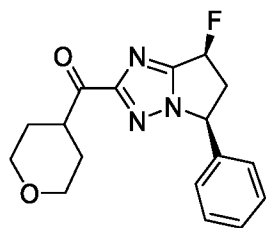
Одержували з 1-етилциклопропанкарбонової кислоти, використовуючи спосіб 5. Неочищену реакційну суміш очищали колоночною флеш-хроматографією (силікагель, 0-100 % ізопропілацетата/гептан), одержуючи 1-етил-N-метокси-N-метилциклопропан-1-карбоксамід (435 мг; вихід 63 %). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3.71 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.60 (q, $J=7,4$ Гц, 2H), 0.97 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 0.96 (t, $J=7,4$ Гц, 3H), 0.59-0.52 (m, 2H). LCMS: $R_T=0,92$ хв, $m/z=157,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. LCMS (від 5 до 100 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 1,6 хв): час утримування 0,92 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 157,9$.



Стадія 2: (1-етилциклопропіл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон

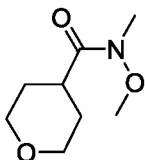
Одержували з 1-етил-N-метокси-N-метилциклопропан-1-карбоксаміду, використовуючи спосіб 2. Неочищену реакційну суміш очищали за допомогою RP-HPLC (30-70 % ацетонітрилу/0,1 % мурашиної кислоти у воді; 10 хв), одержуючи (1-етилциклопропіл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон (134 мг; вихід 72 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.46-7.34 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.20 (ddd, $J=56,5$; 7,1; 1,9 Гц, 1H), 5.69 (ddd, $J=8,5$; 6,6; 3,0 Гц, 1H), 3.72 (dddd, $J=26,1$; 15,4; 8,5; 7,1 Гц, 1H), 2.68 (dddd, $J=26,6$; 15,3; 3,1; 1,9 Гц, 1H), 1.73 (qd, $J=7,2$; 1,7 Гц, 2H), 1.58 (dq, $J=4,4$; 1,7; 1,2 Гц, 2H), 0.93 (q, $J=3,2$; 2,6 Гц, 2H), 0.86 (t, $J=7,3$ Гц, 3H). LCMS: $R_T=5,29$ хв, $m/z=300,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. LCMS (від 2 до 98 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 7 хв): час утримування 5,29 хв, ESI+: виявлено $[\text{M}+\text{H}] = 300,1$.

Спосіб 101



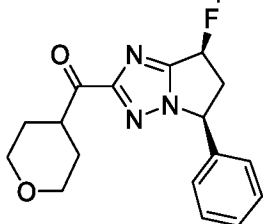
Приклад 126

((5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанон



Стадія 1: N-метокси-N-метилтетрагідро-2H-піран-4-карбоксамід

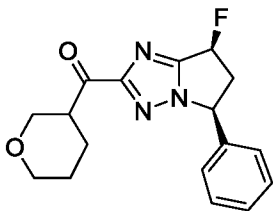
Одержували з тетрагідропіран-4-карбонової кислоти, використовуючи спосіб 5. Неочищену реакційну суміш очищали колоночною флеш-хроматографією (силікагель, 0-100 % ізопропілацетата/гептан), одержуючи N-метокси-N-метилтетрагідро-2H-піран-4-карбоксамід (721 мг; кількісний вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4.08-3.95 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.46 (td, J=11,8; 2,3 Гц, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.91 (tt, J=11,4; 3,8 Гц, 1H), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 2H). LCMS: R_T=0,70 хв, m/z=173,9 [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 100 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 1,6 хв): час утримування 0,70 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 173,9.



Стадія 2: ((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанон

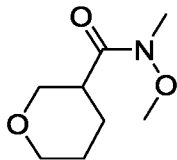
Одержували з N-метокси-N-метилтетрагідро-2H-піран-4-карбоксаміду, використовуючи спосіб 2. Неочищену реакційну суміш очищали за допомогою RP-HPLC (20-60 % ацетонітрилу/0,1 % NH₄OH у воді; 10 хв), одержуючи ((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанон (167 мг; вихід 85 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.47-7.35 (m, 3H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.23 (ddd, J=56,4; 7,2; 1,9 Гц, 1H), 5.73 (ddd, J=8,9; 6,5; 3,0 Гц, 1H), 3.88 (ddt, J=11,0; 4,6; 2,4 Гц, 2H), 3.74 (dddd, J=26,1; 15,5; 8,6; 7,2 Гц, 1H), 3.60 (tt, J=11,5; 3,8 Гц, 1H), 3.42 (tdd, J=11,4; 3,6; 2,2 Гц, 2H), 2.70 (dddd, J=26,7; 15,2; 3,1; 1,9 Гц, 1H), 1.76 (tdt, J=10,8; 4,5; 2,2 Гц, 2H), 1.58 (dtdd, J=13,3; 11,7; 8,8; 4,5 Гц, 2H). LCMS: R_T=4,22 хв, m/z=316,1 [M+H]⁺. LCMS (від 2 до 98 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 7 хв): час утримування 4,22 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 316,1.

Спосіб 102



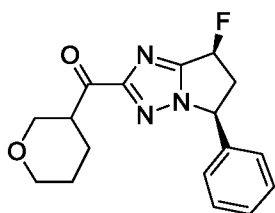
Приклад 127

((5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(тетрагідро-2H-піран-3-іл)метанон



Стадія 1: N-метокси-N-метилтетрагідро-2H-піран-3-карбоксамід

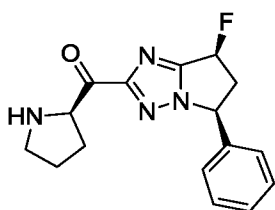
Одержували з тетрагідропіран-3-карбонової кислоти, використовуючи спосіб 5. Неочищену реакційну суміш очищали колоночною флеш-хроматографією (силікагель, 0-100 % ізопропілацетата/гептан), одержуючи N-метокси-N-метилтетрагідро-2H-піран-3-карбоксамід (697 мг; кількісний вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4.03-3.96 (m, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.49 (t, J=10,9 Гц, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.07-2.94 (m, 1H), 1.94 (dtd, J=11,1; 3,7; 1,9 Гц, 1H), 1.86-1.61 (m, 3H). LCMS: R_T=0,73 хв, m/z=173,9 [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 100 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 1,6 хв): час утримування 0,73 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 173,9.



Стадія 2: ((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(тетрагідро-2H-піран-3-іл)метанон

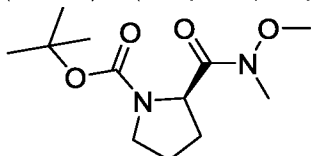
Одержували з N-метокси-N-метилтетрагідро-2H-піран-3-карбоксаміду, використовуючи спосіб 2. Неочищену реакційну суміш очищали за допомогою RP-HPLC (20-60 % ацетонітрилу/0,1 % NH₄OH у воді; 10 хв), одержуючи ((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(тетрагідро-2H-піран-3-іл)метанон (169 мг; вихід 86 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.49-7.34 (m, 3H), 7.25 (dt, J=7,8; 1,4 Гц, 2H), 6.23 (dddd, J=56,4; 7,2; 2,0; 0,9 Гц, 1H), 5.73 (ddd, J=8,8; 6,4; 3,0 Гц, 1H), 4.01 (tdd, J=10,5; 3,9; 1,8 Гц, 1H), 3.84-3.65 (m, 2H), 3.57 (tdd, J=9,8; 3,8; 1,9 Гц, 1H), 3.45 (ddd, J=10,9; 9,5; 2,6 Гц, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.79-2.62 (m, 1H), 2.05-1.89 (m, 1H), 1.78-1.47 (m, 3H). LCMS: R_T=4,42 хв, m/z=316,1 [M+H]⁺. LCMS (від 2 до 98 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 7 хв): час утримування 4,42 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 316,1.

Спосіб 103



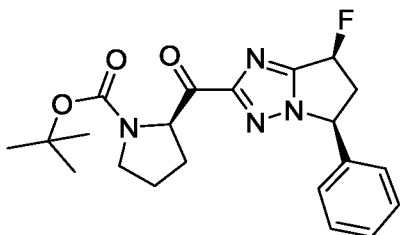
Приклад 128

(5S, 7S)-2-(D-Пролін)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол



Стадія 1: трет-бутил-(R)-2-(метокси(метил)карбамоїл)піролідін-1-карбоксилат

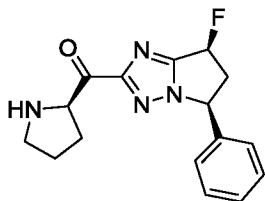
Одержували з N-Вос-D-проліну, використовуючи спосіб 1 (1,23 г; кількісний вихід). Продукт використовували без очищення. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4.65 (ddd, J=42,4; 8,5; 3,5 Гц, 1H), 3.74 (d, J=25,4 Гц, 3H), 3.57 (dddd, J=15,0; 10,5; 7,8; 5,0 Гц, 1H), 3.44 (ddt, J=28,9; 10,3; 6,9 Гц, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.27-2.08 (m, 1H), 2.08-1.74 (m, 3H), 1.43 (d, J=17,9 Гц, 9H). LCMS: R_T=1,03 хв, m/z=158,9 [(M-Вос)+H]⁺. LCMS (від 5 до 100 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 1,6 хв): час утримування 1,03 хв, ESI⁺: виявлено [(M-Вос)+H] = 158,9.



Стадія 2: трет-бутил-(R)-2-((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоніл)піролідін-1-карбоксилат

Одержували з трет-бутил-(R)-2-(метокси(метил)карбамоїл)піролідін-1-карбоксилату, використовуючи спосіб 3. Продукт використовували без очищення. LCMS: R_T=1,30 хв, m/z=300,9 [(M-Вос)+H]⁺.

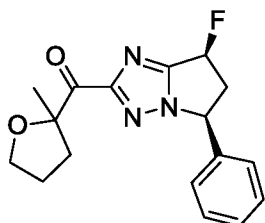
LCMS (від 5 до 100 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 1,6 хв): час утримування 1,30 хв, ESI⁺: виявлено [(M-Вос)+H] = 300,9.



Стадія 3: (5S, 7S)-2-(D-пролін)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-карбонілпіролідін-1-карбоксилат розчиняли в дихлорметані (2 мл) і охолоджували до 0 °С. Додавали трифтороцтову кислоту (2 мл) і реакційну суміш перемішували при 0 °С. Реакційну суміш концентрували і очищали з використанням SFC (5-60 % метанолу в двоокису вуглецю; колонка Pyridyl Amide; 12 хв), одержуючи (5S, 7S)-2-(D-пролін)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол (3,7 мг; вихід 3 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.48-7.29 (m, 3H), 7.23 (ddt, J=11,8; 6,1; 1,6 Гц, 2H), 6.35-5.99 (m, 1H), 5.82-5.52 (m, 1H), 4.37-3.89 (m, 1H), 3.88-3.45 (m, 1H), 3.12-2.51 (m, 3H), 2.40-0.29 (m, 4H). LCMS: R_T=0,88 хв, m/z=300,9 [M+H]⁺.

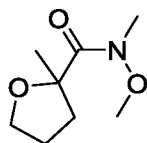
LCMS (від 5 до 100 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 1,6 хв): час утримування 0,88 хв, ESI⁺: виявлено [M+H]⁺ = 300,9.

Спосіб 104



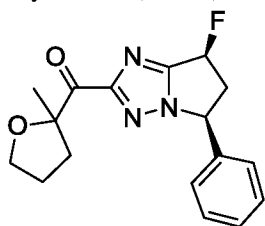
Приклад 129

((5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)(2-метилтетрагідрофуран-2-іл)метанон



Стадія 1: N-метокси-N, 2-диметилтетрагідрофуран-2-карбоксамід

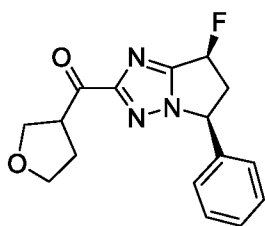
Одержували з 2-метилтетрагідрофуран-2-карбонової кислоти, використовуючи спосіб 2 (76 мг; вихід 38 %). Продукт використовували без очищення. LCMS: R_T=0,82 хв, m/z=174,0 [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 100 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 1,6 хв): час утримування 0,82 хв, ESI⁺: виявлено [M+H]⁺ = 174,0.



Стадія 2: ((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)(2-метилтетрагідрофуран-2-іл)метанон

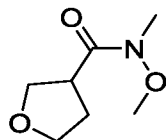
Одержували з N-метокси-N, 2-диметилтетрагідрофуран-2-карбоксаміду, використовуючи спосіб 3. Неочищену реакційну суміш очищали за допомогою RP-HPLC (20-60 % ацетонітрилу/0,1 % мурашиної кислоти у воді; 10 хв), одержуючи ((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)(2-метилтетрагідрофуран-2-іл)метанон (24 мг; вихід 17 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.48-7.35 (m, 3H), 7.28-7.19 (m, 2H), 6.23 (ddt, J=56,5; 7,2; 2,0 Гц, 1H), 5.72 (ddt, J=8,9; 6,3; 2,8 Гц, 1H), 3.93-3.82 (m, 1H), 3.82-3.65 (m, 2H), 2.71 (dddd, J=26,6; 15,2; 3,1; 1,9 Гц, 1H), 2.52 (m, 1H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.53 (d, J=3,6 Гц, 3H). LCMS: R_T=4,66 хв, m/z=316,1 [M+H]⁺. LCMS (від 2 до 98 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 7 хв): час утримування 4,66 хв, ESI⁺: виявлено [M+H]⁺ = 316,1.

Спосіб 105



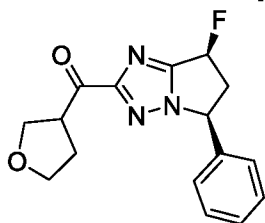
Приклад 130

((5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(тетрагідрофуран-3-іл)метанон



5 Стадія 1: N-метокси-N-метилтетрагідрофуран-3-карбоксамід

Одержували з тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти, використовуючи спосіб 3 (97 мг; вихід 47 %). Продукт використовували без очищення. LCMS: $R_T=0,80$ хв, $m/z=160,0$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 100 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 1,6 хв): час утримування 0,80 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 160,0$.



10

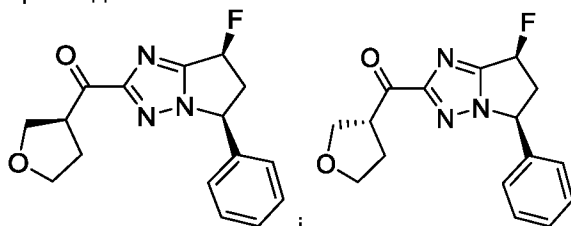
Стадія 2: ((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(тетрагідрофуран-3-іл)метанон

Одержували з N-метокси-N-метилтетрагідрофуран-3-карбоксаміду, використовуючи спосіб 3. Неочищену реакційну суміш очищали за допомогою RP-HPLC (20-60 % ацетонітрилу/0,1 % мурашиної кислоти у воді; 10 хв), одержуючи діастереомерну суміш ((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(тетрагідрофуран-3-іл)метанону (49 мг; вихід 37 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.49-7.35 (m, 3H), 7.30-7.21 (m, 2H), 6.24 (ddd, $J=56,2$; 7,1; 1,9 Гц, 1H), 5.74 (ddd, $J=9,2$; 6,6; 3,1 Гц, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.93 (dt, $J=11,3$; 8,4 Гц, 1H), 3.87-3.65 (m, 4H), 2.72 (dddd, $J=26,7$; 15,3; 3,1; 1,9 Гц, 1H), 2.19-2.00 (m, 2H). LCMS: $R_T=4,33$ хв, $m/z=302,2$ $[M+H]^+$. LCMS (від 2 до 98 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 7 хв): час утримування 4,33 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 302,2$.

20

Спосіб 106

Приклади 131 і 132

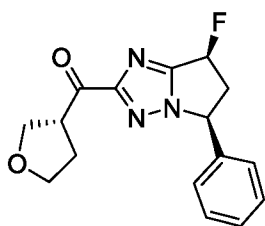


25

((5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)((S)-тетрагідрофуран-3-іл)метанон

Діастереомерну суміш ((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(тетрагідрофуран-3-іл)метанону очищали хіральною SFC (час утримування = 1,241 хв), одержуючи, як умовно позначено, ((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)((S)-тетрагідрофуран-3-іл)метанон (15 мг; вихід 11 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.49-7.35 (m, 3H), 7.30-7.21 (m, 2H), 6.24 (ddd, $J=56,2$; 7,1; 1,9 Гц, 1H), 5.74 (ddd, $J=9,2$; 6,6; 3,1 Гц, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.93 (dt, $J=11,3$; 8,4 Гц, 1H), 3.87-3.65 (m, 4H), 2.72 (dddd, $J=26,7$; 15,3; 3,1; 1,9 Гц, 1H), 2.19-2.00 (m, 2H). LCMS: $R_T=4,33$ хв, $m/z=302,2$ $[M+H]^+$. LCMS (від 2 до 98 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 7 хв): час утримування 4,33 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 302,2$.

35

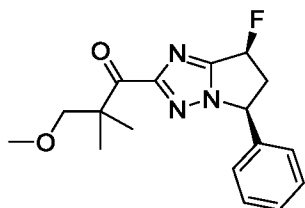


((5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл)((*R*)-тетрагідрофуран-3-іл)метанон

Діастереомерну суміш ((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл)((*R*)-тетрагідрофуран-3-іл)метанону очищали хіральною SFC (час утримування = 1,627 хв), одержуючи, як умовно позначено, ((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл)((*R*)-тетрагідрофуран-3-іл)метанон (23 мг; вихід 17 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.49-7.35 (m, 3H), 7.30-7.21 (m, 2H), 6.24 (ddd, *J*=56,2; 7,1; 1,9 Гц, 1H), 5.74 (ddd, *J*=9,2; 6,6; 3,1 Гц, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.93 (dt, *J*=11,3; 8,4 Гц, 1H), 3.87-3.65 (m, 4H), 2.72 (dddd, *J*=26,7; 15,3; 3,1; 1,9 Гц, 1H), 2.19-2.00 (m, 2H). LCMS: *R*_T=4,33 хв, *m/z*=302,2 [M+H]⁺. LCMS (від 2 до 98 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 7 хв): час утримування 4,33 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 302,2.

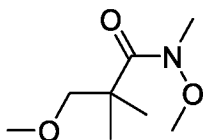
Умови SFC: колонка: Chiralpak IA (150 мм x 21,2 мм, 5 мкм); середовище: 0,1 % NH₄OH в MeOH; на початку В 10 %, в кінці В 10 %; швидкість потоку 70 мл/хв; температура колонки 40 °С.

Умови SFC: колонка: Chiralpak IA (150 мм x 21,2 мм, 5 мкм); середовище: 0,1 % NH₄OH в MeOH; на початку В 10 %, в кінці В 10 %; швидкість потоку 70 мл/хв; температура колонки 40 °С. Спосіб 107



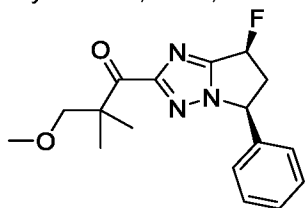
Приклад 133

1-((5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл)-3-метокси-2,2-диметилпропан-1-он



Стадія 1: N, 3-диметокси-N, 2,2-триметилпропанамід

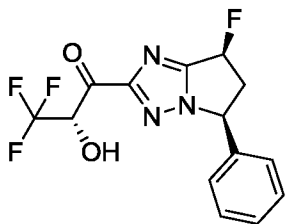
Одержували з 3-метокси-2,2-диметилпропанової кислоти, використовуючи спосіб 2 (184 мг; вихід 46 %). Продукт використовували без очищення. LCMS: *R*_T=0,93 хв, *m/z*=176,0 [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 100 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 1,6 хв): час утримування 0,93 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 176,0.



Стадія 2: 1-((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл)-3-метокси-2,2-диметилпропан-1-он

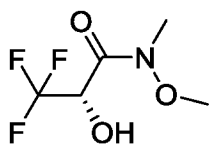
Одержували з N, 3-диметокси-N, 2,2-триметилпропанаміду, використовуючи спосіб 3. Неочищену реакційну суміш очищали за допомогою RP-HPLC (20-60 % ацетонітрилу/0,1 % мурашиної кислоти у воді, 10 хв), одержуючи 1-((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл)-3-метокси-2,2-диметилпропан-1-он (16 мг; вихід 18 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.48-7.34 (m, 3H), 7.25-7.18 (m, 2H), 6.23 (ddd, *J*=56,5; 7,1; 1,9 Гц, 1H), 5.74 (ddd, *J*=8,9; 6,5; 2,9 Гц, 1H), 3.84-3.71 (m, 2H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.71 (dddd, *J*=26,6; 15,2; 3,14; 1,9 Гц, 1H), 1.25 (d, *J*=6,0 Гц, 6H). LCMS: *R*_T=5,44 хв, *m/z*=318,2 [M+H]⁺. LCMS (від 2 до 98 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 7 хв): час утримування 5,44 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 318,2.

Спосіб 108



Приклад 134

(S)-3,3,3-Трифтор-1-((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-2-гідроксипропан-1-он

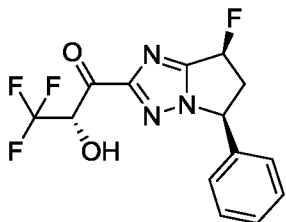


5

Стадія 1: (S)-3,3,3-трифтор-2-гідрокси-N-метокси-N-метилпропанамід

Одержували з (S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропанової кислоти, використовуючи спосіб 2 (52 мг; вихід 13 %). Продукт використовували без очищення. LCMS: $R_T=0,72$ хв, $m/z=187,9$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 100 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 1,6 хв): час утримування 0,72 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 187,9$.

10



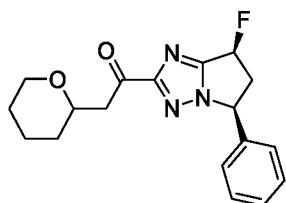
Стадія 2: (S)-3,3,3-трифтор-1-((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-2-гідроксипропан-1-он

Одержували з (S)-3,3,3-трифтор-2-гідрокси-N-метокси-N-метилпропанаміду, використовуючи спосіб 3. Неочищену реакційну суміш очищали за допомогою RP-HPLC (20-60 % ацетонітрилу/0,1 % мурашиної кислоти у воді; 10 хв), одержуючи, як умовно позначено, (S)-3,3,3-трифтор-1-((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-2-гідроксипропан-1-он (7,5 мг; вихід 9 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.42 (dddd, $J=9,2$; 7,4; 6,3; 3,3 Гц, 3H), 7.26 (td, $J=8,3$; 7,8; 1,6 Гц, 2H), 6.27 (dddd, $J=56,3$; 7,3; 3,5; 2,0 Гц, 1H), 5.77 (ddd, $J=9,0$; 6,3; 3,1 Гц, 1H), 5.62 (dd, $J=10,2$; 4,0 Гц, 1H), 3.77 (dddd, $J=25,7$; 15,5; 8,5; 7,2 Гц, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H). LCMS: $R_T=4,82$ хв, $m/z=330,1$ $[M+H]^+$. LCMS (від 2 до 98 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 7 хв): час утримування 4,82 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 330,1$.

15

20

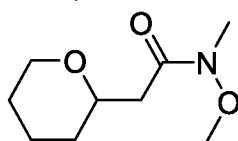
Спосіб 109



25

Приклад 135

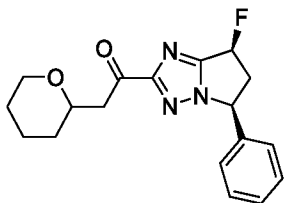
1-((5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-2-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)етан-1-он



30

Стадія 1: N-метокси-N-метил-2-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)ацетамід

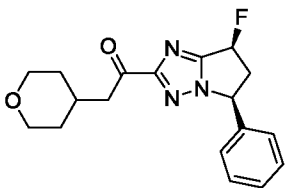
Одержували з 2-тетрагідропіран-2-ілоцтової кислоти, використовуючи спосіб 2 (200 мг; вихід 77 %). Продукт використовували без очищення. LCMS: $R_T=0,84$ хв, $m/z=188,0$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 100 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 1,6 хв): час утримування 0,84 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 188,0$.



Стадія 2: 1-((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)етан-1-он

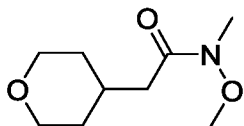
Одержували з N-метокси-N-метил-2-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)ацетаміду, використовуючи спосіб 3. Неочищену реакційну суміш очищали за допомогою RP-HPLC (5-85 % ацетонітрилу/0,1 % мурашиної кислоти у воді; 10 хв), одержуючи 1-((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)етан-1-он (2,5 мг; вихід 3 %). LCMS: $R_T=4,94$ хв, $m/z=330,2$ $[M+H]^+$. LCMS (від 2 до 98 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 7 хв): час утримування 4,94 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 330,2$.

Спосіб 110



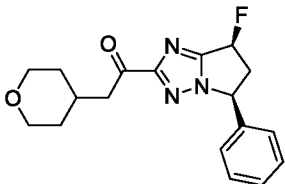
Приклад 136

1-((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етан-1-он



Стадія 1: N-метокси-N-метил-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)ацетамід

Одержували з 2-тетрагідропіран-4-ілоцтової кислоти, використовуючи спосіб 2 (154 мг; вихід 59 %). Продукт використовували без очищення. LCMS: $R_T=0,78$ хв, $m/z=188,0$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 100 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 1,6 хв): час утримування 0,78 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 188,0$.



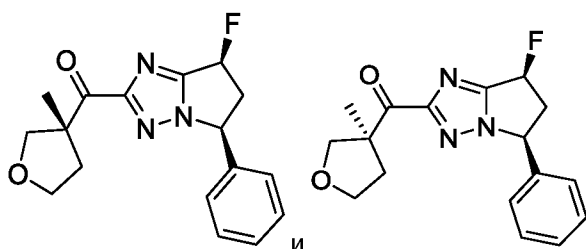
Стадія 2: 1-((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етан-1-он

Одержували з N-метокси-N-метил-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)ацетаміду, використовуючи спосіб 3. Неочищену реакційну суміш очищали за допомогою RP-HPLC (20-60 % ацетонітрилу/0,1 % мурашиної кислоти у воді; 10 хв), одержуючи 1-((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етан-1-он (46 мг; вихід 52 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.46-7.34 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 2H), 6.22 (ddd, $J=56,4; 7,2; 1,9$ Гц, 1H), 5.71 (ddd, $J=8,5; 6,5; 3,1$ Гц, 1H), 3.84-3.63 (m, 3H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.94 (dd, $J=6,8; 2,1$ Гц, 2H), 2.71 (dddd, $J=26,7; 15,2; 3,2; 2,0$ Гц, 1H), 2.10 (ttt, $J=11,0; 7,1; 3,9$ Гц, 1H), 1.55 (ddd, $J=12,9; 4,2; 2,0$ Гц, 2H), 1.23 (qd, $J=12,4; 4,4$ Гц, 2H), 0.87-0.65 (m, 1H). LCMS: $R_T=2,51$ хв, $m/z=330,2$ $[M+H]^+$.

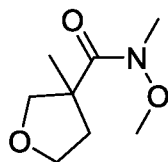
LCMS (від 2 до 98 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 7 хв): час утримування 2,51 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 330,2$.

Спосіб 111

Приклади 137 і 138



((5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)((R)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл)метанон і ((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)((S)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл)метанон

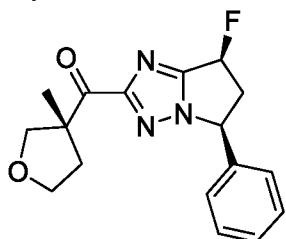


5

Стадія 1: N-метокси-N, 3-диметилтетрагідрофуран-3-карбоксамід

Одержували з 3-метилтетрагідрофуран-3-карбонової кислоти, використовуючи спосіб 2 (386 мг; вихід 58 %). Продукт використовували без очищення. LCMS: $R_t=0,89$ хв, $m/z=173,9$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 100 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 1,6 хв): час утримування 0,89 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 173,9$.

10



((5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)((R)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл)метанон

15

Одержували з N-метокси-N, 3-диметилтетрагідрофуран-3-карбоксаміду, використовуючи спосіб 3. Неочищену реакційну суміш очищали за допомогою RP-HPLC (20-60 % ацетонітрилу/0,1 % мурашиної кислоти у воді; 10 хв), одержуючи діастереомерну суміш ((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(3-метилтетрагідрофуран-3-іл)метанона (31 мг; вихід 28 %). Діастереомерну суміш ((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(3-метилтетрагідрофуран-3-іл)метанону очищали хіральною SFC (час утримування = 0,785 хв), одержуючи, як умовно позначено, ((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)((R)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл)метанон (11 мг; 10 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.46-7.35 (m, 3H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.24 (ddd, $J=56,4$; 7,1; 2,0 Гц, 1H), 5.73 (ddd, $J=8,9$; 6,4; 3,1 Гц, 1H), 4.18 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 3.84-3.66 (m, 3H), 3.64 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 2.71 (dddd, $J=26,6$; 15,2; 3,1; 2,0 Гц, 1H), 2.56 (ddd, $J=12,6$; 8,2; 6,8 Гц, 1H), 1.85 (ddd, $J=13,0$; 7,6; 5,6 Гц, 1H), 1.48 (s, 3H). LCMS: $R_t=4,68$ хв, $m/z=316,2$ $[M+H]^+$. LCMS (від 2 до 98 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 7 хв): час утримування 4,68 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 316,2$.

20

25

Умови SFC: колонка: Chiralpak IG (150 мм x 21,2 мм, 5 мкм); середовище: 0,1 % NH_4OH в MeOH; спочатку В 20 %, в кінці В 20 %; швидкість потоку (70 мл/хв); температура колонки 40 °C.

30

((5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)((S)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл)метанон

Діастереомерну суміш ((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(3-метилтетрагідрофуран-3-іл)метанону очищали хіральною SFC (час утримування = 0,966 хв), одержуючи, як умовно позначено, ((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)((S)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл)метанон (12 мг; вихід 11 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.47-7.34 (m, 3H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.24 (ddd, $J=56,3$; 7,1; 1,9 Гц, 1H), 5.73 (ddd, $J=8,9$; 6,5; 3,1 Гц, 1H), 4.21 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 3.83-3.64 (m, 3H), 3.67 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 2.71 (dddd, $J=26,6$; 15,2; 3,1; 2,0 Гц, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 1.82 (ddd, $J=12,6$; 7,6; 5,7 Гц, 1H), 1.47 (s, 3H). LCMS: $R_t=4,68$ хв, $m/z=316,2$ $[M+H]^+$. LCMS (від 2 до 98 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 7 хв): час утримування 4,68 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 316,2$.

35

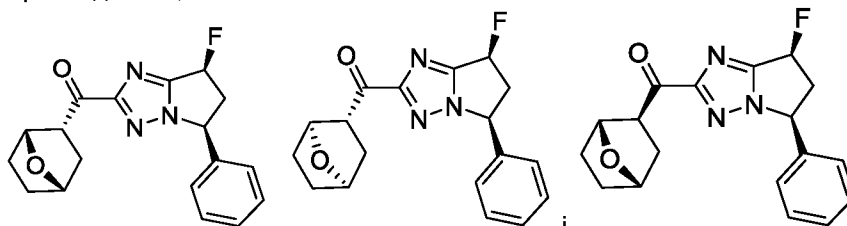
40

Умови SFC: колонка: Chiralpak IG (150 мм x 21,2 мм, 5 мкм); середовище: 0,1 % NH_4OH в

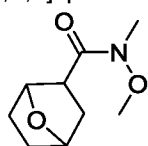
MeOH; на початку В 25 %, в кінці В 25 %; швидкість потоку (70 мл/хв); температура колонки 40 °С.

Спосіб 112

Приклади 139, 140 і 141

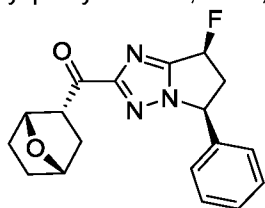


5
((1R, 2R, 4S)-7-Оксабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон, ((1S, 2R, 4R)-7-оксабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон і ((1R, 2S, 4S)-7-оксабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон



Стадія 1: N-метокси-N-метил-7-оксабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід

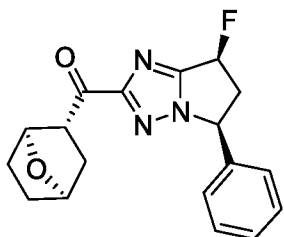
Одержували з 7-оксабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти, використовуючи спосіб 2 (184 мг; вихід 70 %). Продукт використовували без очищення. LCMS: $R_t=0,76$ хв, $m/z=185,8$ [M+H]⁺. LCMS (від 5 до 100 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 1,6 хв): час утримування 0,76 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 185,8.



Стадія 2: ((1R, 2R, 4S)-7-оксабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон

Одержували з N-метокси-N-метил-7-оксабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксаміду, використовуючи спосіб 3. Неочищену реакційну суміш очищали за допомогою RP-HPLC (20-60 % ацетонітрилу/0,1 % мурашиної кислоти у воді; 10 хв), одержуючи діастереомерну суміш (7-оксабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанону (41 мг; вихід 31 %). Діастереомерну суміш (7-оксабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанону очищали хіральною SFC (час утримування = 0,442 хв), одержуючи, як умовно позначено, ((1R, 2R, 4S)-7-оксабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон (3 мг; вихід 2 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.47-7.35 (m, 3H), 7.29-7.22 (m, 2H), 6.25 (ddd, J=56,4; 7,2; 2,0 Гц, 1H), 5.74 (ddd, J=9,1; 6,4; 3,1 Гц, 1H), 4.91 (t, J=4,9 Гц, 1H), 4.59 (t, J=5,2 Гц, 1H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.75 (dddd, J=25,8; 15,5; 8,5; 7,2 Гц, 1H), 2.72 (dddd, J=26,7; 15,1; 3,1; 2,0 Гц, 1H), 2.00 (dd, J=11,9; 4,6 Гц, 1H), 1.75 (dddd, J=12,0; 10,9; 5,3; 2,8 Гц, 1H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.50-1.36 (m, 2H), 1.29-1.17 (m, 1H). LCMS: $R_t=4,61$ хв, $m/z=328,2$ [M+H]⁺. LCMS (від 2 до 98 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 7 хв): час утримування 4,61 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 328,2.

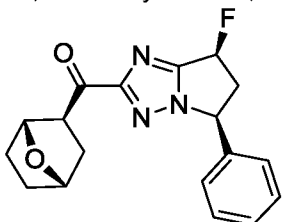
Умови SFC: колонка: Chiralpak ID (250 мм x 21,2 мм, 5 мкм); середовище: 0,1 % NH₄OH в MeOH; на початку В 25 %, в кінці В 25 %; швидкість потоку (70 мл/хв); температура колонки 40 °С.



((1S, 2R, 4R)-7-Оксабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]тріазол-2-іл)метанон

Діастереомерну суміш (7-оксабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]тріазол-2-іл)метанону очищали хіральною SFC (час утримування = 0,523 хв), одержуючи, як умовно позначено, ((1S, 2R, 4R)-7-оксабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]тріазол-2-іл)метанон (3 мг; вихід 2 %). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.43-7.34 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.03 (ddd, J=55,8; 7,1; 1,7 Гц, 1H), 5.50 (ddd, J=8,8; 6,2; 2,8 Гц, 1H), 4.83 (d, J=4,7 Гц, 1H), 4.70 (t, J=4,8 Гц, 1H), 3.77-3.51 (m, 2H), 2.95 (dddd, J=25,0; 15,4; 2,8; 1,7 Гц, 1H), 2.32 (dtd, J=12,2; 5,0; 2,1 Гц, 1H), 1.90-1.63 (m, 5H). LCMS: R_T=4,54 хв, m/z=328,2 [M+H]⁺. LCMS (від 2 до 98 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 7 хв): час утримування 4,54 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 328,2.

Умови SFC: колонка: Chiralpak ID (250 мм x 21,2 мм, 5 мкм); середовище: 0,1 % NH₄OH в MeOH; спочатку В 25 %, в кінці В 25 %; швидкість потоку (70 мл/хв); температура колонки 40 °С.



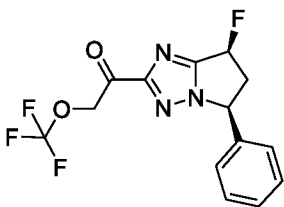
((1R, 2S, 4S)-7-Оксабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]тріазол-2-іл)метанон

Діастереомерну суміш (7-оксабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]тріазол-2-іл)метанону очищали хіральною SFC (час утримування = 1,220 хв), одержуючи, як умовно позначено, ((1R, 2S, 4S)-7-оксабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]тріазол-2-іл)метанон (21 мг; вихід 16 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.47-7.35 (m, 3H), 7.31-7.24 (m, 2H), 6.23 (ddd, J=56,3; 7,2; 1,9 Гц, 1H), 5.74 (ddd, J=8,9; 6,5; 3,1 Гц, 1H), 4.94 (t, J=4,9 Гц, 1H), 4.59 (t, J=5,2 Гц, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.75 (dddd, J=26,1; 15,5; 8,5; 7,2 Гц, 1H), 2.72 (dddd, J=26,6; 15,2; 3,1; 1,9 Гц, 1H), 1.99 (dd, J=12,0; 4,6 Гц, 1H), 1.73 (dddd, J=11,9; 10,8; 5,3; 2,8 Гц, 1H), 1.59 (ddt, J=12,8; 8,5; 4,8 Гц, 1H), 1.51-1.37 (m, 2H), 1.28-1.17 (m, 1H). LCMS: R_T=4,61 хв, m/z=328,2 [M+H]⁺.

LCMS (від 2 до 98 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 7 хв): час утримування 4,61 хв, ESI⁺: виявлено [M+H] = 328,2.

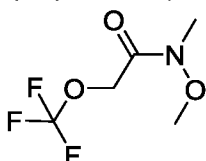
Умови SFC: колонка: Chiralpak ID (250 мм x 21,2 мм, 5 мкм); середовище: 0,1 % NH₄OH в MeOH; на початку В 25 %, в кінці В 25 %; швидкість потоку (70 мл/хв); температура колонки 40 °С.

Спосіб 113



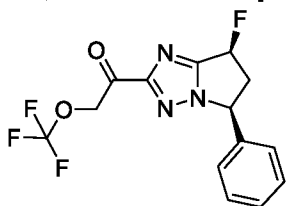
Приклад 142

1-((5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-б][1,2,4]тріазол-2-іл)-2-(трифторметокси)етан-1-он



Стадія 1: N-метокси-N-метил-2-(трифторметокси)ацетамід

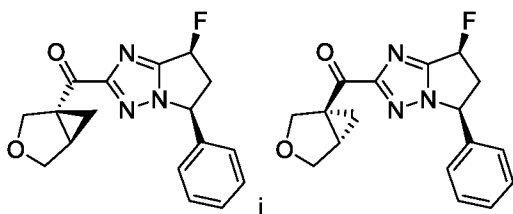
Одержували з 2-(трифторметокси)оцтової кислоти, використовуючи спосіб 2 (129 мг; вихід 20 %). Продукт використовували без очищення. LCMS: $R_t=0,88$ хв, $m/z=187,8$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 100 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 1,6 хв): час утримування 0,88 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 187,8$.



Стадія 2: 1-((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-2-(трифторметокси)етан-1-он

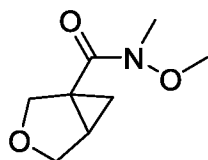
Одержували з N-метокси-N-метил-2-(трифторметокси)ацетаміду, використовуючи спосіб 3. Неочищену реакційну суміш очищали за допомогою RP-HPLC (20-60 % ацетонітрилу/0,1 % мурашиної кислоти у воді, 10 хв), одержуючи 1-((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-2-(трифторметокси)етан-1-он (2 мг; вихід 2 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.47-7.36 (m, 3H), 7.30-7.24 (m, 2H), 6.26 (ddd, $J=56,2$; 7,2; 1,9 Гц, 1H), 5.75 (ddd, $J=8,8$; 6,5; 3,1 Гц, 1H), 5.50 (d, $J=1,2$ Гц, 2H), 3.84-3.63 (m, 1H), 2.74 (dddd, $J=26,8$; 15,3; 3,2; 1,9 Гц, 1H). LCMS: $R_t=5,39$ хв, $m/z=330,1$ $[M+H]^+$. LCMS (від 2 до 98 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 7 хв): час утримування 5,39 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 330,1$.

Спосіб 114



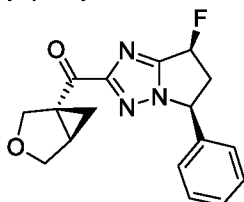
Приклади 143 і 144

((1R, 5R)-3-Оксабіцикло[3,1,0]гексан-1-іл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон і ((1S, 5S)-3-оксабіцикло[3,1,0]гексан-1-іл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон



Стадія 1: N-метокси-N-метил-3-оксабіцикло[3,1,0]гексан-1-карбоксамід

Одержували з 3-оксабіцикло[3,1,0]гексан-1-карбонової кислоти, використовуючи спосіб 3 (150 мг; вихід 56 %). Продукт використовували без очищення. LCMS: $R_t=0,72$ хв, $m/z=171,9$ $[M+H]^+$. LCMS (від 5 до 100 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 1,6 хв): час утримування 0,72 хв, ESI+: виявлено $[M+H] = 171,9$.



Стадія 2: ((1R, 5R)-3-оксабіцикло[3,1,0]гексан-1-іл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон

Одержували з N-метокси-N-метил-3-оксабіцикло[3,1,0]гексан-1-карбоксаміду, використовуючи спосіб 3. Неочищену реакційну суміш очищали за допомогою RP-HPLC (20-60 % ацетонітрилу/0,1 % мурашиної кислоти у воді; 10 хв), одержуючи діастереомерну суміш (3-оксабіцикло[3,1,0]гексан-1-іл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанону (30 мг; вихід 27 %). Діастереомерну суміш (3-оксабіцикло[3,1,0]гексан-1-іл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанону очищали хіральною SFC (час утримування = 0,736 хв),

одержуючи, як умовно позначено, ((1R, 5R)-3-оксабіцикло[3,1.0]гексан-1-іл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон (28 мг; вихід 25 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.48-7.33 (m, 3H), 7.24 (dt, J=7,8; 1,5 Гц, 2H), 6.22 (dddd, J=56,4; 7,2; 3,5; 1,9 Гц, 1H), 5.76-5.65 (m, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 4.00 (dd, J=8,7; 1,7 Гц, 1H), 3.81-3.64 (m, 3H), 2.83-2.61 (m, 2H), 1.84 (td, J=8,3; 3,9 Гц, 1H), 1.13 (dd, J=5,7; 4,0 Гц, 1H). LCMS: R_t =4,58 хв, m/z =314,1 [M+H] $^+$.

LCMS (від 2 до 98 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 7 хв): час утримування 4,58 хв, ESI+: виявлено [M+H] = 314,1.

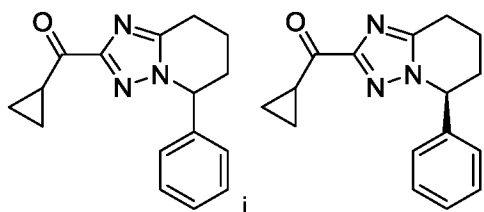
Умови SFC: колонка: Chiralcel OX (50 мм x 4,6 мм, 3 мкм); середовище: 0,1 % NH_4OH в MeOH; спочатку В 25 %, в кінці В 25 %; швидкість потоку (4 мл/хв); температура колонки 40 °С.

((1S, 5S)-3-Оксабіцикло[3,1.0]гексан-1-іл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон

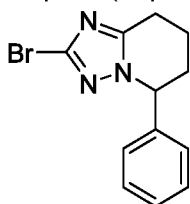
Діастереомерну суміш (3-оксабіцикло[3,1.0]гексан-1-іл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанону очищали хіральною SFC (час утримування = 0,914 хв), одержуючи, як умовно позначено, ((1S, 5S)-3-оксабіцикло[3,1.0]гексан-1-іл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон (0,5 мг; вихід 0,05 %). LCMS: R_t =4,58 хв, m/z =314,2 [M+H] $^+$. LCMS (від 2 до 98 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 7 хв): час утримування 4,58 хв, ESI+: виявлено [M+H] = 314,2.

Умови SFC: колонка: Chiralcel OX (50 мм x 4,6 мм, 3 мкм); середовище: 0,1 % NH_4OH в MeOH; спочатку В 25 %, в кінці В 25 %; швидкість потоку (4 мл/хв); температура колонки 40 °С.

Спосіб 115



Циклопропіл-(5-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)метанон і (S)-циклопропіл(5-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)метанон



Стадія 1: 2-бром-5-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин

Водень барботували через розчин 5-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-аміну (0,90 г; 4,28 ммоль) і оксиду платини(IV) (97,2 мг; 0,428 ммоль) в оцтовій кислоті (43 мл). Через 5 хв голку видаляли з розчину і реакційну суміш залишали перемішуватися в атмосфері водню протягом 48 г (конверсія приблизно на 50 %). Реакційну суміш фільтрували через набивку целіту, використовуючи метанол. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і неочищений залишок переносили на наступну стадію без додаткового очищення.

До розчину броміду міді(II) (1,72 г; 7,61 ммоль) і трет-бутилнітриду (0,750 мл; 5,71 ммоль) в ацетонітрилі (7,6 мл) при 60 °С додавали неочищений 5-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-амін (0,80 г; 3,81 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали при 75 °С протягом 1 г. Після охолодження до кімнатної температури (кт) додавали 1 М розчин HCl. Водний шар екстрагували ізопропілацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, концентрували і неочищений залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (діоксид кремнію, від 0 % до 50 % ізопропілацетату в гептані), одержуючи 2-бром-5-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (0,354 г; 1,27 ммоль; вихід 33 %). LCMS: R_t =1,15 хв, m/z =277,8 [M+H] $^+$.

Стадія 2: циклопропіл-(5-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)метанон (S)-циклопропіл(5-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)метанон

Хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в THF; 0,27 мл; 0,540 ммоль) по краплях додавали до розчину 2-бром-5-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (50 мг; 0,180 ммоль) і N-метокси-N-метилциклопропанкарбоксаміду (71 мг; 0,54 ммоль) в THF (1,8 мл) при 0 °С протягом 15 хв. Через 1 г додавали насичений водний розчин хлориду амонію. Водний шар екстрагували ізопропілацетатом (2x20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом

натрію, концентрували і неочищений залишок очищали препаративною TLC (100 %-ий ізопропілацетат), одержуючи циклопропіл-(5-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)метанон (20,9 мг; 0,078 ммоль; вихід 44 %). Неочищену речовину далі очищали препаративною SFC, одержуючи, як умовно позначено, (S)-циклопропіл(5-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)метанон.

Циклопропіл-(5-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)метанон:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.41-7.27 (m, 3H), 7.12-7.04 (m, 2H), 5.62 (t, J=5,9 Гц, 1H), 3.12-2.83 (m, 3H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.04-0.92 (m, 4H). LCMS: R_T=4,37 хв, m/z=268,1 [M+H]⁺.

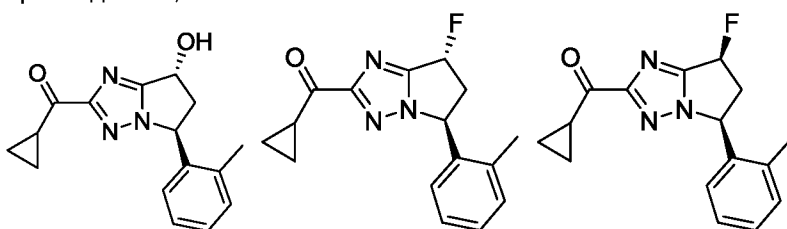
(S)-Циклопропіл(5-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)метанон:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.42-7.23 (m, 3H), 7.12-7.04 (m, 2H), 5.62 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3.12-2.85 (m, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.05-0.93 (m, 4H). LCMS: R_T=4,39 хв, m/z=268,1 [M+H]⁺.

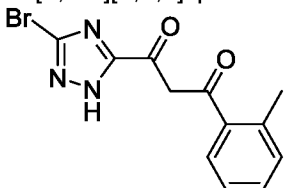
Інформація про препаративну SFC: колонка: Chiralcel OJ, 5 мкм (250×21,2 мм); рухома фаза: двоокис вуглецю (A)/0,1 % гідроксиду амонію в метанолі (B), програма елюювання: ізократичне, 15 % B; швидкість потоку: 70 мл/хв; температура колонки: 30 °C; довжина хвилі: 220 нм.

Спосіб 116

Приклади 147, 148 і 149

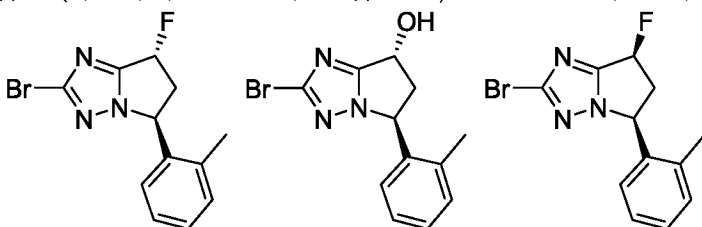


Циклопропіл((5S, 7R)-7-гідрокси-5-(о-толіл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон, циклопропіл-[рац-(5S, 7R)-7-фтор-5-(о-толіл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон і циклопропіл-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-(о-толіл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон



Стадія 1: 1-(3-бром-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-3-(о-толіл)пропан-1,3-діон

Біс(триметилсиліл)амід літію (1,0 М розчин в THF; 26 мл; 26 ммоль) додавали до розчину 1-(о-толіл)етанону (1,9 мл; 15 ммоль) і метил-3-бром-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилату (2,0 г; 9,7 ммоль) в THF (32 мл) при -78 °C. Потім реакційну суміш нагрівали до кт і перемішували протягом 1 г. Реакційну суміш розбавляли водою та ізопропілацетатом. Додавали 5 %-ий розчин лимонної кислоти (100 мл) і водний шар екстрагували ізопропілацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (діоксид кремнію, від 0 % до 80 % ізопропілацетату в гептані), одержуючи 1-(3-бром-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-3-(о-толіл)пропан-1,3-діон (2,03 г; 6,59 ммоль; вихід 68 %). LCMS: R_T=1,28 хв, m/z=307,8 [M+H]⁺.



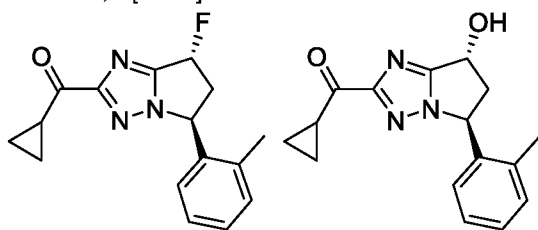
Стадія 2: (5S, 7R)-2-бром-7-фтор-5-(о-толіл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол і (5S, 7R)-2-бром-5-(о-толіл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-ол і (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-(о-толіл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол

Боргідрид натрію (3,84 г; 97,4 ммоль) додавали до розчину 1-(3-бром-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-3-(о-толіл)пропан-1,3-діону (2,00 г; 6,49 ммоль) в етанолі (130 мл) при кт. Через 1 г додавали насичений водний розчин хлориду амонію і реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок розчиняли в ізопропілацетаті і воді. Водний шар екстрагували

ізопропілацетатом (6×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, концентрували і неочищений залишок переносили на наступну стадію без додаткового очищення. LCMS: $R_T=0,96$ хв, $m/z=311,8$ $[M+H]^+$. До розчину неочищеного залишку в дихлорметані (65 мл) додавали трифтороцтову кислоту (65 мл) при кт. Через 30 хв реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок розчиняли в дихлорметані. Додавали воду і насичений водний розчин бікарбонату натрію. Водний шар екстрагували дихлорметаном (4×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, концентрували і неочищений залишок переносили на наступну стадію без додаткового очищення. LCMS: $R_T=1,08$ хв, $m/z=293,8$ $[M+H]^+$ і LCMS: $R_T=0,98$ хв, $m/z=293,8$ $[M+H]^+$. До розчину неочищеного залишку в дихлорметані (65 мл) додавали трифторид діетиламіносірки (3,60 мл; 26,0 ммоль) при кт. Через 30 хв обережно додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію. Водний шар екстрагували дихлорметаном (4×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, концентрували і неочищений залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (діоксид кремнію, від 10 % до 100 % ізопропілацетату в гептані, потім 10 %-ий метанол в дихлорметані), одержуючи суміш 2:1 (5S, 7R)-2-бром-5-(о-толіл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-олу і (5S, 7R)-2-бром-7-фтор-5-(о-толіл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (0,470 г) і (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-(о-толіл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол (0,350 г; 1,18 ммоль; вихід 18 %).

(5S, 7R)-2-Бром-7-фтор-5-(о-толіл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.30-7.18 (m, 3H), 6.88 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6.30 (ddd, $J=56,2$; 6,8; 1,6 Гц, 1H), 6.11 (td, $J=6,8$; 3,8 Гц, 1H), 3.44-3.27 (m, 1H), 2.92 (ddt, $J=27,9$; 15,2; 6,5 Гц, 1H), 2.36 (s, 3H). LCMS: $R_T=1,26$ хв, $m/z=295,8$ $[M+H]^+$.

(5S, 7S)-2-Бром-7-фтор-5-(о-толіл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.38-7.09 (m, 3H), 6.78-6.69 (m, 1H), 6.20 (ddd, $J=56,4$; 7,2; 1,9 Гц, 1H), 5.95-5.80 (m, 1H), 3.69 (dddd, $J=25,4$; 15,4; 8,5; 7,2 Гц, 1H), 2.66-2.51 (m, 1H), 2.39 (s, 3H). LCMS: $R_T=1,25$ хв, $m/z=295,7$ $[M+H]^+$.



Стадія 3: циклопропіл((5S, 7R)-7-фтор-5-(о-толіл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон і циклопропіл((5S, 7R)-7-гідрокси-5-(о-толіл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон

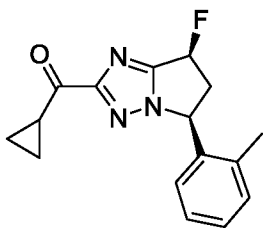
Хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в THF; 2,4 мл; 4,76 ммоль) по краплях протягом 15 хв додавали до розчину суміші 2:1 (5S, 7R)-2-бром-5-(о-толіл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-олу і (5S, 7R)-2-бром-7-фтор-5-(о-толіл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (0,470 г) і N-метокси-N-метилциклопропанкарбоксаміду (0,634 г; 4,76 ммоль) в THF (15,9 мл) при 0 °C. Через 1 г додавали насичений водний розчин хлориду амонію. Водний шар екстрагували ізопропілацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, концентрували і неочищений залишок очищали препаративною HPLC/SFC, одержуючи, як умовно позначено, циклопропіл((5S, 7R)-7-фтор-5-(о-толіл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон (137 мг; 0,480 ммоль) і циклопропіл((5S, 7R)-7-гідрокси-5-(о-толіл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон (33,8 мг; 0,119 ммоль).

Циклопропіл((5S, 7R)-7-фтор-5-(о-толіл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.33-7.14 (m, 3H), 6.89 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6.35 (ddd, $J=56,2$; 6,8; 1,6 Гц, 1H), 6.19 (td, $J=6,9$; 3,2 Гц, 1H), 3.59-3.27 (m, 1H), 3.11-2.91 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.14-1.01 (m, 4H). LCMS: $R_T=4,81$ хв, $m/z=286,1$ $[M+H]^+$.

Інформація про препаративну SFC: колонка: Torus Diol, 5 мкм (150×30 мм), рухома фаза: двоокис вуглецю (A)/0,1 % гідроксиду амонію в метанолі (B), програма елюювання: ізократичне, 5 % B; швидкість потоку: 150 мл/хв; температура колонки: 25 °C; довжина хвилі: 220 нм.

Циклопропіл((5S, 7R)-7-гідрокси-5-(о-толіл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.30-7.13 (m, 3H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.25 (bs, 1H), 5.75 (dd, $J=8,1$; 5,8 Гц, 1H), 5.23 (dd, $J=7,9$; 4,6 Гц, 1H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31-2.14 (m, 1H), 1.09-0.96 (m, 4H). LCMS: $R_T=4,08$ хв, $m/z=284,1$ $[M+H]^+$.

Інформація про препаративну HPLC: колонка: Gemini-NX C18, 5 мкм (50×30 мм), рухома фаза: 0,1 % гідроксиду амонію у воді (A)/ацетонітрил (B), програма елюювання: градієнт: від 10 % до 60 % B; швидкість потоку: 60 мл/хв; температура колонки: 25 °C; довжина хвилі: 254 нм.



Стадія 4: циклопропіл((5S, 7S)-7-фтор-5-(o-толіл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон

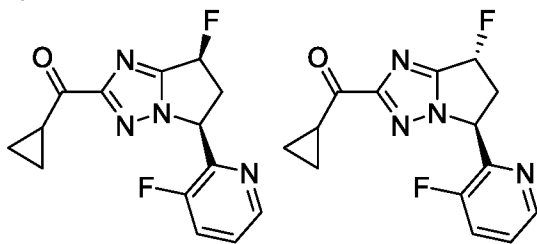
Хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в THF; 1,80 мл; 3,55 ммоль) по краплях протягом 15 хв додавали до розчину (5S, 7S)-2-бром-7-фтор-5-(o-толіл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (0,350 г; 1,18 ммоль) і N-метокси-N-метилциклопропанкарбоксаміду (0,472 г; 3,55 ммоль) в THF (11,8 мл) при 0 °C. Через 1 г додавали насичений водний розчин хлориду амонію. Водний шар екстрагували ізопропілацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, концентрували і неочищений залишок очищали препаративною SFC, одержуючи, як умовно позначено, циклопропіл((5S, 7S)-7-фтор-5-(o-толіл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон (0,179 г; 0,627 ммоль; вихід 53 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.35-7.14 (m, 3H), 6.76-6.66 (m, 1H), 6.26 (ddd, J=56,3; 7,2; 1,9 Гц, 1H), 5.94 (ddd, J=8,5; 6,6; 3,2 Гц, 1H), 3.94-3.48 (m, 1H), 3.01 (ddt, J=7,6; 6,1; 5,2 Гц, 1H), 2.66 (dddd, J=26,8; 15,1; 3,2; 2,0 Гц, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.18-0.99 (m, 4H). LCMS: R_T=4,80 хв, m/z=286,1 [M+H]⁺.

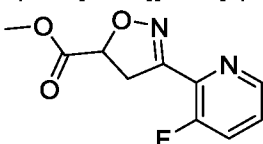
Інформація про препаративну SFC: колонка: Torus Diol, 5 мкм (150×30 мм), рухома фаза: двоокис вуглецю (A)/0,1 % гідроксиду амонію в метанолі (B), програма елювання: ізократичне, 5 % B; швидкість потоку: 150 мл/хв; температура колонки: 25 °C; довжина хвилі: 220 нм.

Спосіб 117

Приклади 150 і 151



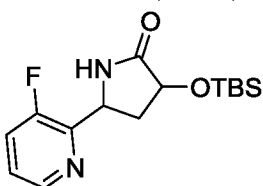
Циклопропіл((5S, 7S)-7-фтор-5-(3-фторпіридин-2-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон і циклопропіл((5S, 7R)-7-фтор-5-(3-фторпіридин-2-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон



Стадія 1: метил-3-(3-фторпіридин-2-іл)-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат

Триетиламін (9,8 мл; 70 ммоль) додавали до розчину (2Z)-3-фтор-N-гідрокси-піридин-2-карбоксимідоїлхлориду (12,0 г; 68,7 ммоль) і метилакрилату (6,3 мл; 70 ммоль) в дихлорметані (460 мл) при 0 °C. Реакційну суміш нагрівали до кт і перемішували протягом ще 4 г. Додавали воду і водний шар екстрагували дихлорметаном (3×200 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (діоксид кремнію, від 0 % до 100 % ізопропілацетату в гептані), одержуючи метил-3-(3-фтор-2-піридил)-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат (10,6 г; 47,3 ммоль; вихід 68 %).

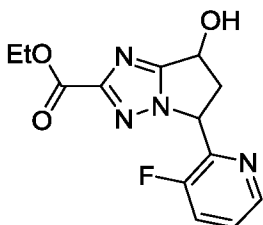
Для одержання (2Z)-3-фтор-N-гідрокси-піридин-2-карбоксимідоїлхлориду див.: WO2006/114706, 2006, A1. LCMS: R_T=0,89 хв, m/z=224,8 [M+H]⁺.



Стадія 2: 3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-(3-фторпіридин-2-іл)піролідін-2-он

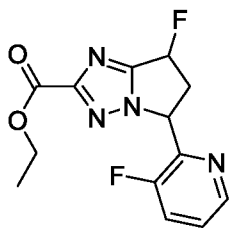
Хлориду нікелю(II) гексагідрат (21,6 г; 89,2 ммоль) і метил-3-(3-фтор-2-піридил)-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат (10,0 г; 44,6 ммоль) розчиняли в метанолі (372 мл) і охолоджували до -30 °С в атмосфері азоту. Додавали боргідрид натрію (8,79 г; 223 ммоль) у вигляді порцій протягом 10 хв. Потім реакційну суміш нагрівали до кт і перемішували протягом ще 1 г. Додавали гідроксид амонію (100 мл) і реакційну суміш залишали перемішуватися при кт протягом ночі. Осад відфільтровували. Фільтрат концентрували і неочищений залишок переносили на наступну стадію без додаткового очищення. LCMS: $R_T=0,75$ хв, $m/z=196,8$ $[M+H]^+$. До розчину неочищеного субстрату, імідазолу (9,11 г; 134 ммоль) і трет-бутилдиметилхлорсилану (13,9 г; 89,2 ммоль) в диметилсульфоксиді (89 мл) додавали 4-диметиламінопіридин (0,545 г; 4,46 ммоль) при 40 °С. Через 24 г реакційну суміш розбавляли водою та ізопропілацетатом. Водний шар екстрагували ізопропілацетатом (4×200 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (діоксид кремнію, від 0 % до 100 % ізопропілацетату в гептані), одержуючи 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-(3-фтор-2-піридил)піролідін-2-он (9,6 г; 31 ммоль; вихід 69 %).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) суміш 1:1 діастереомерів: δ 8.41-8.36 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 6.21 (s, 0,5H), 5.87 (s, 0,5H), 5.18-5.10 (m, 0,5H), 4.90 (ddd, $J=9,5$; 6,3; 1,3 Гц, 0,5H), 4.59-4.47 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 0,5H), 2.61 (ddd, $J=13,0$; 7,5; 3,7 Гц, 0,5H), 2.48 (ddd, $J=13,2$; 8,1; 6,5 Гц, 0,5H), 2.21 (dt, $J=12,3$; 9,5 Гц, 0,5H), 0.93 (s, 4.5H), 0.91 (s, 4.5H), 0.22-0.13 (m, 6H). LCMS: $R_T=1,38$ хв, $m/z=311,0$ $[M+H]^+$.



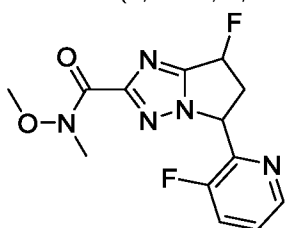
Стадія 3: етил-5-(3-фторпіридин-2-іл)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

Гідрид натрію (60 %-ий в маслі; 0,390 г; 9,7 ммоль) додавали до розчину 3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-5-(3-фтор-2-піридил)піролідін-2-ону (2,0 г; 6,4 ммоль) в N, N-диметилформаміді (64 мл) при 0 °С. Через 30 хв додавали О-дифенілфосфорилгідроксиламін (2,3 г; 9,7 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кт і перемішували протягом 16 г. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат випаровували при зниженому тиску. Неочищений залишок переносили на наступну реакційну стадію без додаткового очищення. LCMS: $R_T=1,34$ хв, $m/z=326,0$ $[M+H]^+$ і LCMS: $R_T=1,30$ хв, $m/z=326,0$ $[M+H]^+$. Етил-2-етокси-2-іміноацетат (2,50 г; 16 ммоль) і неочищений залишок розчиняли в етанолі (23 мл) і реакційну суміш нагрівали при 90 °С протягом 16 г. Після охолодження до кт реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок переносили на наступну реакційну стадію без додаткового очищення. LCMS: $R_T=1,38$ хв, $m/z=425,0$ $[M+H]^+$ і LCMS: $R_T=1,34$ хв, $m/z=425,0$ $[M+H]^+$. До розчину неочищеного залишку в толуолі (25 мл) додавали п-толуолсульфонові кислоти моногідрат (1,5 г; 7,7 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 120 °С протягом 16 г. Після охолодження до кт реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок переносили на наступну реакційну стадію без додаткового очищення. LCMS: $R_T=1,55$ хв, $m/z=407,0$ $[M+H]^+$ і LCMS: $R_T=1,50$ хв, $m/z=407,1$ $[M+H]^+$. До розчину неочищеного залишку в THF (21 мл) додавали фторид тетрабутиламонію (1,0 М розчин в THF; 6,4 мл; 6,4 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 40 °С протягом 1 г. Після охолодження до кт додавали насичений водний розчин хлориду амонію. Водний шар екстрагували ізопропілацетатом (4×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, концентрували і неочищений залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (діоксид кремнію, від 0 % до 10 % метанолу в дихлорметані), одержуючи етил-5-(3-фтор-2-піридил)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилат (0,800 г; 2,74 ммоль; вихід 42 %). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) суміш 1:1 діастереомерів: δ 8.41-8.29 (m, 1H), 7.63-7.26 (m, 2H), 6.12 (dd, $J=8,1$; 4,4 Гц, 0,5H), 6.07 (d, $J=8,2$ Гц, 0,5H), 5.64 (dd, $J=7,6$; 4,0 Гц, 0,5H), 5.21 (d, $J=6,5$ Гц, 0,5H), 4.51-4.38 (m, 2H), 3.45 (ddd, $J=14,7$; 8,3; 6,6 Гц, 0,5H), 3.29 (ddd, $J=13,8$; 7,5; 4,3 Гц, 0,5H), 3.10 (ddd, $J=13,8$; 8,1; 4,0 Гц, 0,5H), 2.74 (d, $J=14,4$ Гц, 0,5H), 1.40 (t, $J=7,1$ Гц, 3H). LCMS: $R_T=0,89$ хв, $m/z=292,9$ $[M+H]^+$.



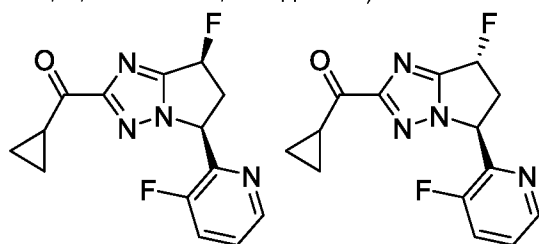
Стадія 4: етил-7-фтор-5-(3-фторпіридин-2-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,4]триазол-2-карбоксилат

Трифторид діетиламіносірки (1,53 мл; 10,9 ммоль) додавали до розчину етил-5-(3-фтор-2-піридил)-7-гідрокси-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,4]триазол-2-карбоксилату (0,800 г; 2,74 ммоль) в дихлорметані (27,4 мл) при кт. Через 20 хв додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію. Водний шар екстрагували дихлорметаном (4×30 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (діоксид кремнію; від 0 % до 10 % DCM в метанолі), одержуючи етил-7-фтор-5-(3-фтор-2-піридил)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,4]триазол-2-карбоксилат (0,800 г; 2,72 ммоль; вихід 99 %). LCMS: $R_t=1,01$ хв, $m/z=294,8$ $[M+H]^+$.



Стадія 5: 7-фтор-5-(3-фторпіридин-2-іл)-N-метокси-N-метил-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,4]триазол-2-карбоксамід

Гідроксиду літію моногідрат (1,20 г; 27 ммоль) додавали до розчину етил-7-фтор-5-(3-фтор-2-піридил)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,4]триазол-2-карбоксилату (0,80 г; 2,7 ммоль) в THF (9,1 мл), воді (4,5 мл) і метанолі (9,1 мл) при кт. Через 1 г реакційну суміш нейтралізували 1 М розчином HCl (27 мл). Реакційну суміш екстрагували ізопропілацетатом (10×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок переносили на наступну реакційну стадію без додаткового очищення. LCMS: $R_t=0,83$ хв, $m/z=266,8$ $[M+H]^+$. До розчину 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїміді гідрохлориду (0,790 г; 4,1 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (0,370 г; 2,7 ммоль), N, O-диметилгідроксиаміну гідрохлориду (0,540 г; 5,4 ммоль) і неочищеного залишку в N, N-диметилформаміді (9,1 мл) додавали триетиламін (1,5 мл; 11 ммоль) при кт. Через 2 г реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (від 0 % до 10 % метанолу в дихлорметані), одержуючи 7-фтор-5-(3-фтор-2-піридил)-N-метокси-N-метил-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,4]триазол-2-карбоксамід (0,224 г; 0,724 ммоль; вихід 27 %). LCMS: $R_t=0,85$ хв, $m/z=309,9$ $[M+H]^+$.



Стадія 6: циклопропіл((5S, 7S)-7-фтор-5-(3-фторпіридин-2-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,4]триазол-2-іл)метанон і циклопропіл((5S, 7R)-7-фтор-5-(3-фторпіридин-2-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,4]триазол-2-іл)метанон

Бромід циклопропілмагнію (0,5 М розчин в THF; 5,7 мл; 2,85 ммоль) додавали до розчину 7-фтор-5-(3-фтор-2-піридил)-N-метокси-N-метил-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,4]триазол-2-карбоксаміду (0,220 г; 0,711 ммоль) в THF (2,4 мл) при -50 °C. Через 20 хв реакційну суміш поміщали в баню при кт і вміст реакційної суміші перемішували протягом 3 хв. Додавали воду і реакційну суміш розбавляли ізопропілацетатом. Водний шар екстрагували ізопропілацетатом (4×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок очищали препаративною SFC, одержуючи, як умовно позначено, циклопропіл((5S, 7S)-7-фтор-5-(3-фторпіридин-2-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,4]триазол-2-

іл)метанон (16,59 мг; 0,057 ммоль; вихід 8 %) і циклопропіл((5S, 7R)-7-фтор-5-(3-фторпіридин-2-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон (23,7 мг; 0,082 ммоль; вихід 12 %).

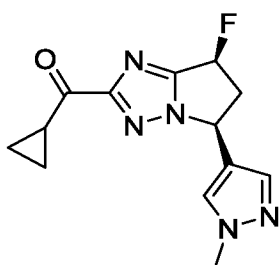
Циклопропіл((5S, 7R)-7-фтор-5-(3-фторпіридин-2-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.45 (dt, $J=4,6$; 1,5 Гц, 1H), 7.89 (ddd, $J=10,0$; 8,4; 1,3 Гц, 1H), 7.57 (dt, $J=8,6$; 4,4 Гц, 1H), 6.26 (ddd, $J=56,6$; 7,7; 2,7 Гц, 1H), 6.10-5.99 (m, 1H), 3.74 (dddd, $J=19,7$; 14,7; 8,5; 7,7 Гц, 1H), 3.16-2.84 (m, 2H), 1.18-0.93 (m, 4H). LCMS: $R_T=3,64$ хв, $m/z=291,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Інформація про препаративну SFC: колонка: Chiralcel OJ, 5 мкм (250×21,2 мм), рухома фаза: двоокис вуглецю (A)/метанол (B), програма елюювання: ізократичне, 15 % B; швидкість потоку: 70 мл/хв; температура колонки: 35 °C; довжина хвилі: 261 нм.

Циклопропіл((5S, 7R)-7-фтор-5-(3-фторпіридин-2-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.42 (dt, $J=4,6$; 1,5 Гц, 1H), 7.89 (ddd, $J=10,0$; 8,5; 1,3 Гц, 1H), 7.56 (dt, $J=8,6$; 4,4 Гц, 1H), 6.58-6.32 (m, 2H), 3.55-3.19 (m, 2H), 2.95 (tt, $J=7,5$; 4,9 Гц, 1H), 1.13-0.98 (m, 4H). LCMS: $R_T=3,82$ хв, $m/z=291,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

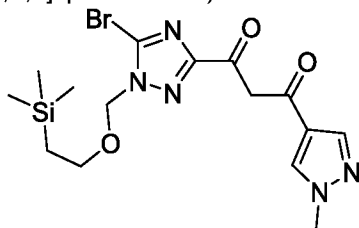
Інформація про препаративну SFC: колонка: Chiralcel OJ, 5 мкм (250×21,2 мм), рухома фаза: двоокис вуглецю (A)/метанол (B), програма елюювання: ізократичне, 15 % B; швидкість потоку: 70 мл/хв; температура колонки: 35 °C; довжина хвилі: 261 нм.

Спосіб 118



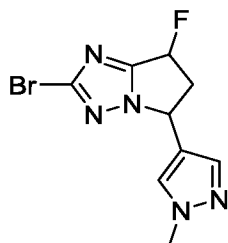
Приклад 152

Циклопропіл((5S, 7R)-7-фтор-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон



Стадія 1: 1-(5-бром-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)пропан-1,3-діон

Біс(триметилсиліл)амід літію (1,0 М розчин в THF; 9,5 мл; 9,5 ммоль) додавали до розчину метил-5-бром-1-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,2,4-триазол-3-карбоксилату (2,0 г; 5,9 ммоль) і 1-(1-метилпіразол-4-іл)етанону (1,20 г; 9,5 ммоль) в THF (40 мл) при 0 °C. Потім реакційну суміш нагрівали до кт і перемішували протягом 1 г. Реакційну суміш розбавляли водою і ізопропілацетатом. Додавали розчин 5 %-ої лимонної кислоти і водний шар екстрагували ізопропілацетатом (4×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (діоксид кремнію; від 0 % до 100 % ізопропілацетату в гептані), одержуючи 1-[5-бром-1-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,2,4-триазол-3-іл]-3-(1-метилпіразол-4-іл)пропан-1,3-діон (2,40 г; 5,60 ммоль; вихід 94 %). LCMS: $R_T=1,57$ хв, $m/z=427,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

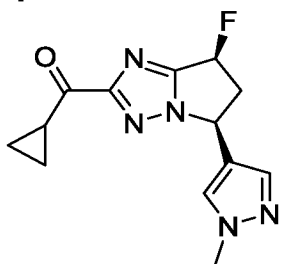


35

Стадія 2: 2-бром-7-фтор-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол

Боргідрид натрію (3,30 г; 84 ммоль) додавали до розчину 1-[5-бром-1-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,2,4-триазол-3-іл]-3-(1-метилпіразол-4-іл)пропан-1,3-діону (2,4 г;

5,6 ммоль) в етанолі (110 мл) при кт. Через 30 хв реакцію гасили насиченим водним розчином хлориду амонію і леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Неочищений залишок розчиняли в ізопропілацетаті і розбавляли водою. Водний шар екстрагували ізопропілацетатом (4×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок переносили на наступну стадію без додаткового очищення. LCMS: $R_T=1,17$ хв, $m/z=431,9$ $[M+H]^+$. До неочищеного залишку додавали трифтороцтову кислоту (56 мл) і дихлорметан (56 мл) і реакційну суміш нагрівали при 50 °C протягом 16 г. Після охолодження до кт реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок розчиняли в дихлорметані і додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію. Водний шар екстрагували дихлорметаном (4×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок переносили на наступну стадію без додаткового очищення. LCMS: $R_T=0,82$ хв, $m/z=283,8$ $[M+H]^+$. До розчину неочищеного залишку в дихлорметані (56 мл) додавали трифторид діетиламіносірки (3,1 мл; 22 ммоль) при кт. Через 20 хв до реакційної суміші додавали бікарбонат натрію (5,0 г). Реакційну суміш розбавляли водою та ізопропілацетатом. Додавали розсол і водний шар екстрагували ізопропілацетатом (4×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (від 50 % до 100 % ізопропілацетату в гептані), одержуючи 2-бром-7-фтор-5-(1-метилпіразол-4-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол (0,379 г; 1,32 ммоль; вихід 24 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) суміш 1:1 діастереомерів: δ 7.84 (s, 0,5H), 7.78 (s, 0,5H), 7.52 (d, $J=0,8$ Гц, 0,5H), 7.45 (d, $J=0,8$ Гц, 0,5H), 6.33-6.03 (m, 1H), 5.88-5.74 (m, 0,5H), 5.63-5.51 (m, 0,5H), 3.83 (s, 1.5H), 3.82 (s, 1.5H), 3.65-3.47 (m, 0,5H), 3.25-3.00 (m, 1H), 2.81-2.64 (m, 0,5H). LCMS: $R_T=0,92$ хв, $m/z=285,8$ $[M+H]^+$.

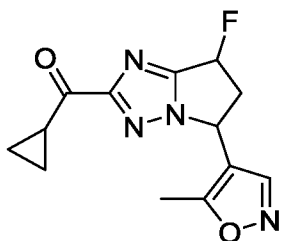


Стадія 3: циклопропіл((5S, 7S)-7-фтор-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон

Хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в THF; 2,0 мл; 3,97 ммоль) додавали до розчину 2-бром-7-фтор-5-(1-метилпіразол-4-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (0,379 г; 1,32 ммоль) і N-метокси-N-метилциклопропанкарбоксаміду (0,529 г; 3,97 ммоль) в THF (13,2 мл) при 0 °C. Через 5 хв реакційну суміш нагрівали до кт і перемішували протягом ще 1 г. Додавали воду і реакційну суміш розбавляли ізопропілацетатом. Додавали розсол і водний шар екстрагували ізопропілацетатом (4×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок очищали препаративною SFC, одержуючи, як умовно позначено, циклопропіл((5S, 7S)-7-фтор-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон (44,23 мг; 0,161 ммоль; вихід 12 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.80 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7.48 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 6.21 (ddd, $J=56,4$; 7,0; 2,4 Гц, 1H), 5.66 (ddd, $J=8,2$; 6,0; 3,6 Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73-3.55 (m, 1H), 2.99 (tt, $J=7,5$; 4,9 Гц, 1H), 2.80 (dddd, $J=26,4$; 14,9; 3,7; 2,4 Гц, 1H), 1.14-0.95 (m, 4H). LCMS: $R_T=3,10$ хв, $m/z=276,1$ $[M+H]^+$.

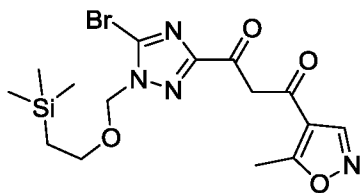
Інформація про препаративну SFC: колонка: Welk-O1, 5 мкм (150×21,2 мм), рухома фаза: двоокис вуглецю (A)/0,1 % гідроксиду амонію в метанолі (B), програма елювання: ізократичне, 35 % B; швидкість потоку: 70 мл/хв; температура колонки: 40 °C; довжина хвилі: 220 нм.

Спосіб 119



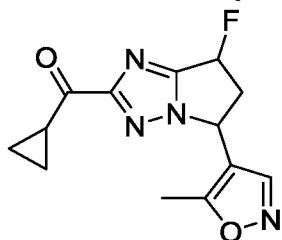
Приклад 153

Циклопропіл(7-фтор-5-(5-метилізоксазол-4-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон



Стадія 1: 1-(5-бром-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(5-метилізоксазол-4-іл)пропан-1,3-діон

Біс(триметилсиліл)амід літію (1,0 М розчин в THF; 7,1 мл; 7,1 ммоль) додавали до розчину метил-5-бром-1-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,2,4-триазол-3-карбоксилату (1,5 г; 4,5 ммоль) і 1-(5-метилізоксазол-4-іл)етанону (0,890 г; 7,1 ммоль) в THF (30 мл) при 0 °C. Через 5 хв реакційну суміш нагрівали до кт і перемішували протягом ще 30 хв. Додавали воду і реакційну суміш розбавляли ізопропілацетатом. Додавали 10 %-ий водний розчин лимонної кислоти для підведення значення pH до 2. Водний шар екстрагували ізопропілацетатом (2×200 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (діоксид кремнію, від 0 % до 100 % ізопропілацетату в гептані), одержуючи 1-[5-бром-1-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,2,4-триазол-3-іл]-3-(5-метилізоксазол-4-іл)пропан-1,3-діон (1,6 г; 3,7 ммоль; вихід 84 %). LCMS: $R_t=1,35$ хв, $m/z=428,9$ $[M+H]^+$.



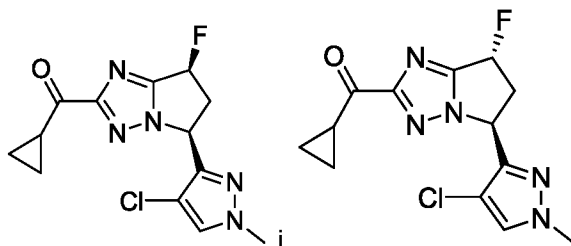
Стадія 2: циклопропіл(7-фтор-5-(5-метилізоксазол-4-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон

Боргідрид натрію (3,30 г; 84 ммоль) додавали до розчину 1-[5-бром-1-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,2,4-триазол-3-іл]-3-(5-метилізоксазол-4-іл)пропан-1,3-діону (2,4 г; 5,6 ммоль) в етанолі (110 мл) при кт. Через 30 хв реакцію гасили насиченим водним розчином хлориду амонію. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Неочищений залишок розчиняли в ізопропілацетаті і розбавляли водою. Водний шар екстрагували ізопропілацетатом (4×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок переносили на наступну стадію без додаткового очищення. LCMS: $R_t=1,27$ хв, $m/z=432,9$ $[M+H]^+$. До неочищеного залишку додавали сірчану кислоту (10 мл) і реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом 2 г. Після охолодження до кт реакційну суміш розбавляли водою. Додавали гідроксид натрію (3 М розчин у воді) до тих пір, поки водний шар не ставав основним. Водний шар екстрагували ізопропілацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок переносили на наступну стадію без додаткового очищення. До розчину неочищеного залишку в дихлорметані (8,4 мл) додавали трифторид діетиламіносірки (0,470 мл; 3,37 ммоль) при кт. Через 20 хв додавали бікарбонат натрію (2,0 г). Реакційну суміш розбавляли водою та ізопропілацетатом. Додавали розсол і водний шар екстрагували ізопропілацетатом (4×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок (0,110 г; 0,383 ммоль) переносили на наступну реакційну стадію без додаткового очищення. LCMS: $R_t=1,02$ хв, $m/z=286,8$ $[M+H]^+$. До розчину неочищеного залишку і N-метокси-N-метилциклопропанкарбоксаміду (0,153 г; 1,15 ммоль) в THF (3,8 мл) додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0 М в THF; 0,38 мл; 0,766 ммоль) при 0 °C. Через 5 хв реакційну суміш нагрівали до кт і перемішували протягом додаткових 20 хв. Додавали воду і реакційну суміш розбавляли ізопропілацетатом. Водний шар екстрагували ізопропілацетатом (4×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок очищали препаративною SFC, одержуючи діастереомерну суміш циклопропіл(7-фтор-5-(5-метилізоксазол-4-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанону (1,26 мг; 0,0046 ммоль). LCMS: $R_t=3,63$ хв, $m/z=277,1$ $[M+H]^+$.

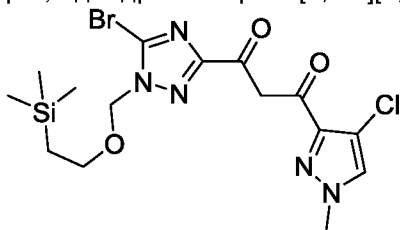
Інформація про препаративну SFC: колонка: Chiracel OX, 5 мкм (150×21,2 мм), рухома фаза: двоокис вуглецю (A)/метанол (B), програма елюювання: ізократичне, 20 % B; швидкість потоку: 70 мл/хв; температура колонки: 40 °C; довжина хвилі: 220 нм.

Спосіб 120

Приклади 154 і 155

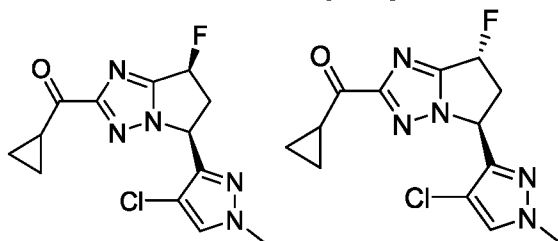


5 ((5S, 7S)-5-(4-Хлор-1-метил-1Н-піразол-3-іл)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(циклопропіл)метанон і ((5S, 7R)-5-(4-хлор-1-метил-1Н-піразол-3-іл)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(циклопропіл)метанон



Стадія 1: 1-(5-бром-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(4-хлор-1-метил-1Н-піразол-3-іл)пропан-1,3-діон

10 Біс(триметилсиліл)амід літію (1,0 М розчин в THF; 5,9 мл; 5,9 ммоль) додавали до розчину метил-5-бром-1-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,2,4-триазол-3-карбоксилату (2,0 г; 5,9 ммоль) і 1-(4-хлор-1-метил-піразол-3-іл)етанону (0,940 г; 5,9 ммоль) в THF (40 мл) при 0 °С. Через 5 хв реакційну суміш нагрівали до кт і перемішували протягом ще 30 хв. Додавали воду і реакційну суміш розбавляли ізопропілацетатом. Додавали 10 %-ий водний розчин лимонної кислоти для підведення значення рН до 2. Водний шар екстрагували ізопропілацетатом (2×200 мл).
15 Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (діоксид кремнію, від 0 % до 100 % ізопропілацетату в гептані), одержуючи 1-[5-бром-1-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,2,4-триазол-3-іл]-3-(4-хлор-1-метил-піразол-3-іл)пропан-1,3-діон (2,40 г; 5,19 ммоль; вихід 87 %). LCMS: R_T=1,68 хв, m/z=461,9 [M+H]⁺.



20 Стадія 2: ((5S, 7S)-5-(4-хлор-1-метил-1Н-піразол-3-іл)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(циклопропіл)метанон і ((5S, 7R)-5-(4-хлор-1-метил-1Н-піразол-3-іл)-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(циклопропіл)метанон

25 Боргідрид натрію (3,10 г; 78 ммоль) додавали до розчину 1-[5-бром-1-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,2,4-триазол-3-іл]-3-(4-хлор-1-метил-піразол-3-іл)пропан-1,3-діону (2,4 г; 5,2 ммоль) в етанолі (100 мл) при кт. Через 30 хв реакцію гасили насиченим водним розчином хлориду амонію. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ізопропілацетаті і розбавляли водою. Водний шар екстрагували ізопропілацетатом (4×100 мл).
30 Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок переносили на наступну стадію без додаткового очищення. До неочищеного залишку додавали сірчану кислоту (10 мл) і реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом 2 г. Після охолодження до кт реакційну суміш розбавляли водою. Додавали гідроксид натрію (3 М розчин у воді) до тих пір, поки водний шар не ставав основним. Водний шар екстрагували ізопропілацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок переносили на наступну стадію без
35 додаткового очищення.

До розчину неочищеного залишку в дихлорметані (26 мл) додавали трифторид діетиламіносірки (1,5 мл; 10 ммоль) при кт. Через 20 хв додавали бікарбонат натрію (2,0 г). Реакційну суміш розбавляли водою та ізопропілацетатом. Додавали розсол і водний шар

екстрагували ізопропілацетатом (4×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок (0,40 г; 1,25 ммоль) переносили на наступну реакційну стадію без додаткового очищення. До розчину неочищеного залишку і N-метокси-N-метилциклопропанкарбоксаміду (0,498 г; 3,74 ммоль) в THF (12,5 мл) додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в THF; 1,2 мл; 2,50 ммоль) при 0 °C. Через 5 хв реакційну суміш нагрівали до кт і перемішували протягом ще 20 хв. Додавали воду і реакційну суміш розбавляли ізопропілацетатом. Водний шар екстрагували ізопропілацетатом (4×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок очищали препаративною SFC, одержуючи, як умовно позначено, ((5S, 7S)-5-(4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(циклопропіл) метанон (8,4 мг; 0,027 ммоль) і ((5S, 7R)-5-(4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(циклопропіл)метанон (38,8 мг; 0,125 ммоль).

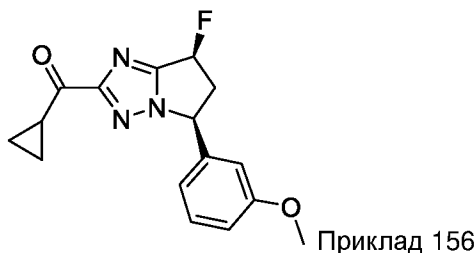
((5S, 7S)-5-(4-Хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4] триазол-2-іл)(циклопропіл)метанон. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.03 (s, 1H), 6.23 (ddd, J=56,8; 7,8; 3,3 Гц, 1H), 5.70 (ddd, J=8,4; 6,5; 5,0 Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (ddt, J=16,3; 14,6; 8,1 Гц, 1H), 3.02-2.82 (m, 2H), 1.14-0.99 (m, 4H). LCMS: R_T=3,86 хв, m/z=310,0 [M+H]⁺.

Інформація про препаративну SFC: колонка: Chiralpak IB-N, 5 мкм (150×21,2 мм), рухома фаза: двоокис вуглецю (A)/0,1 % гідроксиду амонію в метанолі (B), програма елювання: ізократичне, 20 % B; швидкість потоку: 70 мл/хв; температура колонки: 40 °C; довжина хвилі: 225 нм.

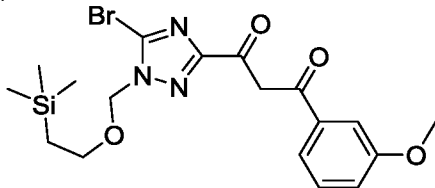
((5S, 7R)-5-(4-Хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4] триазол-2-іл)(циклопропіл)метанон. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.03 (s, 1H), 6.58-6.22 (m, 1H), 6.04 (ddd, J=7,4; 6,1; 3,1 Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.46-3.21 (m, 2H), 2.97 (tt, J=7,6; 4,8 Гц, 1H), 1.14-1.00 (m, 4H). LCMS: R_T=4,01 хв, m/z=310,0 [M+H]⁺.

Інформація про препаративну SFC: колонка: Chiralpak IB-N, 5 мкм (150×21,2 мм), рухома фаза: двоокис вуглецю (A)/0,1 % гідроксиду амонію в метанолі (B), програма елювання: ізократичне, 20 % B; швидкість потоку: 70 мл/хв; температура колонки: 40 °C; довжина хвилі: 225 нм.

Спосіб 121

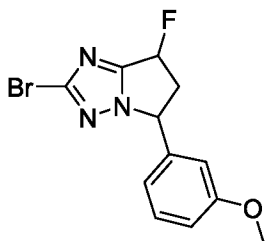


Циклопропіл((5S, 7S)-7-фтор-5-(3-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон



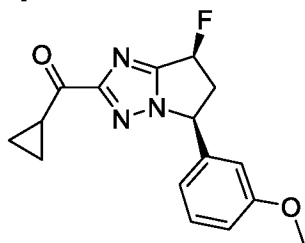
Стадія 1: 1-(5-бром-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(3-метоксифеніл)пропан-1,3-діон

Біс(триметилсиліл)амід літію (1,0 М розчин в THF; 14 мл; 14 ммоль) додавали до розчину метил-5-бром-1-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,2,4-триазол-3-карбоксилату (3,00 г; 8,9 ммоль) і 1-(3-метоксифеніл)етанону (2,0 мл; 14 ммоль) в THF (59 мл) при 0 °C. Через 5 хв реакційну суміш нагрівали до кт і перемішували протягом ще 30 хв. Додавали воду і реакційну суміш розбавляли ізопропілацетатом. Додавали 10 %-ий водний розчин лимонної кислоти для підведення значення pH до 2. Водний шар екстрагували ізопропілацетатом (2×200 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (діоксид кремнію; від 0 % до 100 % ізопропілацетату в гептані), одержуючи 1-[5-бром-1-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,2,4-триазол-3-іл]-3-(3-метоксифеніл)пропан-1,3-діон (4,10 г; 9,02 ммоль; вихід 100 %; продукт містив домішку 1-(3-метоксифеніл)етенону). LCMS: R_T=1,80 хв, m/z=453,9 [M+H]⁺.



Стадія 2: 2-бром-7-фтор-5-(3-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол

Боргідрид натрію (5,30 г; 140 ммоль) додавали до розчину 1-[5-бром-1-(2-триметилсилілетоксиметил)-1,2,4-триазол-3-іл]-3-(3-метоксифеніл)пропан-1,3-діону (4,1 г; 9,0 ммоль) в етанолі (180 мл) при кт. Через 30 хв додавали насичений водний розчин хлориду амонію. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Неочищений залишок розчиняли в ізопропілацетаті і розбавляли водою. Водний шар екстрагували ізопропілацетатом (4×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок переносили на наступну стадію без додаткового очищення. LCMS: $R_T=1,40$ хв, $m/z=357,9$ $[M+H]^+$. До розчину неочищеного залишку додавали сірчану кислоту (10 мл) і реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом 2 г. Після охолодження до кт реакційну суміш розбавляли водою. Додавали гідроксид натрію (3 М розчин у воді) до тих пір, поки водний шар не ставав основним. Водний шар екстрагували ізопропілацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок переносили на наступну стадію без додаткового очищення. LCMS: $R_T=1,02$ хв, $m/z=309,8$ $[M+H]^+$. До розчину неочищеного залишку в дихлорметані (89 мл) додавали трифторид діетиламіносірки (2,50 мл; 17,9 ммоль) при кт. Через 20 хв додавали бікарбонат натрію (5,0 г). Реакційну суміш розбавляли водою та ізопропілацетатом. Додавали розсол і водний шар екстрагували ізопропілацетатом (4×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (діоксид кремнію; від 0 % до 100 % ізопропілацетату в гептані), одержуючи 2-бром-7-фтор-5-(3-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол (50 мг; 0,160 ммоль; вихід 1,79 %). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.35-7.26 (m, 1H), 6.90 (ddd, $J=8,3$; 2,5; 0,9 Гц, 1H), 6.83 (dd, $J=7,6$; 1,6 Гц, 1H), 6.76 (t, $J=2,1$ Гц, 1H), 5.97 (ddd, $J=56,0$; 7,14 1,8 Гц, 1H), 5.39 (t, $J=9,1$ Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.64-3.46 (m, 1H), 2.96-2.80 (m, 1H). LCMS: $R_T=1,16$ хв, $m/z=311,8$ $[M+H]^+$.

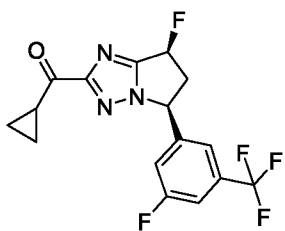


Стадія 3: циклопропіл((5*S*, 7*S*)-7-фтор-5-(3-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл)метанон

Хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в THF; 0,24 мл; 0,481 ммоль) по краплях протягом 15 хв додавали до розчину (5*S*, 7*S*)-2-бром-7-фтор-5-(3-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазолу (50 мг; 0,160 ммоль) і *N*-метокси-*N*-метилциклопропанкарбоксаміду (64 мг; 0,481 ммоль) в THF (1,6 мл) при 0 °C. Потім реакційну суміш залишали перемішуватися при такій температурі протягом 1 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію. Водний шар екстрагували ізопропілацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, концентрували і неочищений залишок очищали препаративною SFC, одержуючи, як умовно позначено, циклопропіл-[(5*S*, 7*S*)-7-фтор-5-(3-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (2,35 мг; 0,0078 ммоль; вихід 5 %). LCMS: $R_T=4,92$ хв, $m/z=302,1$ $[M+H]^+$.

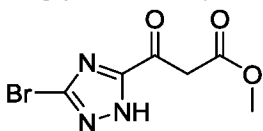
Інформація про препаративну SFC: колонка: Cellulose-1, 5 мкм (150×21,2 мм), рухома фаза: двоокис вуглецю (A)/метанол (B), програма елюювання: ізократичне, 15 % B; швидкість потоку: 70 мл/хв; температура колонки: 40 °C; довжина хвилі: 220 нм.

Спосіб 122



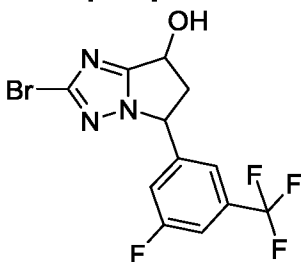
Приклад 157

Циклопропіл((5S, 7S)-7-фтор-5-(3-фтор-5-(трифторметил)феніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон



5 Стадія 1: метил 3-(3-бром-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)-3-оксо-пропаноат

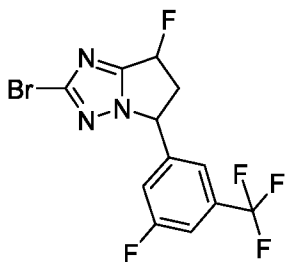
Біс(триметилсиліл)амід літію (1,0 М розчин в THF; 194 мл; 194 ммоль) додавали до розчину метил-3-бром-1Н-1,2,4-триазол-5-карбоксилату (20,0 г; 97,1 ммоль) і метилацетату (15,5 мл; 194 ммоль) в THF (324 мл) при -20 °С. Після закінчення додавання реакційну суміш залишали нагріватися до кт і перемішували протягом ночі. Значення рН реакційної суміші підводили до рН 1, додаючи 10 %-ий водний розчин лимонної кислоти. Водний шар екстрагували ізопропілацетатом (3×200 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (діоксид кремнію; від 0 % до 100 % ізопропілацетату в гептані), одержуючи метил-3-(3-бром-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)-3-оксо-пропаноат (15,4 г; 62,1 ммоль; вихід 64,0 %). LCMS: R_T=0,91 хв, m/z=247,7 [M+H]⁺.



Стадія 2: 2-бром-5-(3-фтор-5-(трифторметил)феніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-ол

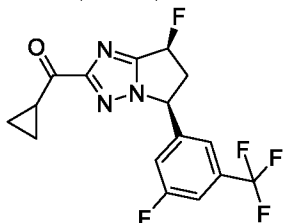
Піперидинію ацетат (0,250 г; 1,6 ммоль) додавали до розчину метил-3-(3-бром-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)-3-оксо-пропаноату (2,00 г; 8,1 ммоль) і 3-фтор-5-(трифторметил)бензальдегіду (1,2 мл; 8,1 ммоль) в бензолі (8,1 мл). Реакційна посудина була обладнана пасткою Діна-Старка і зворотним холодильником, і реакційну суміш нагрівали при температурі дефлегмації протягом 3 г. Після охолодження до кт реакційну суміш розбавляли водою та ізопропілацетатом. Водний шар екстрагували ізопропілацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (діоксид кремнію; від 0 % до 100 % ізопропілацетату в гептані), одержуючи метил-2-бром-5-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-7-гідрокси-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-6-карбоксилат (0,60 г; 1,4 ммоль; вихід 18 %), який відразу використовували на наступній реакційній стадії. LCMS: R_T=1,28 хв, m/z=421,8 [M+H]⁺.

До розчину неочищеного залишку в диметилсульфоксиді (4,7 мл) і воді (0,47 мл) додавали хлорид натрію (0,830 г; 14 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали при 120 °С протягом 15 хв, після чого реакційну посудину поміщали у водяну баню при кт і додавали боргідрід натрію (0,270 г; 7,1 ммоль). Через 10 хв додавали насичений водний розчин хлориду амонію і реакційну суміш розбавляли водою та ізопропілацетатом. Водний шар екстрагували ізопропілацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (діоксид кремнію; від 0 % до 100 % ізопропілацетату в гептані), одержуючи 2-бром-5-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-ол (0,320 г; 0,874 ммоль; вихід 61 %). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) суміш 3:1 діастереомерів: δ 7.45 (s, 1H), 7.39-7.25 (m, 2H), 5.46-5.35 (m, 2H), 3.63-3.49 (m, 0,75H), 3.18 (ddd, J=14,3; 7,5; 2,5 Гц, 0,25 H), 2.90 (ddd, J=14,2; 7,1; 6,1 Гц, 0,25H), 2.66 (ddd, J=14,5; 3,9; 3,0 Гц, 0,75H). LCMS: R_T=1,19 хв, m/z=365,8 [M+H]⁺.



Стадія 3: 2-бром-7-фтор-5-(3-фтор-5-(трифторметил)феніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол

Трифторид діетиламіносірки (0,230 мл; 1,75 ммоль) додавали до розчину 2-бром-5-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-7-олу (0,320 г; 0,874 ммоль) в дихлорметані (17,5 мл) при 40 °С. Через 10 хв додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію. Реакційну суміш розбавляли водою і дихлорметаном. Водний шар екстрагували дихлорметаном (3×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили з використанням сульфату натрію, концентрували і неочищений залишок очищали колоночною флеш-хроматографією (діоксид кремнію; від 0 % до 100 % ізопропілацетату в гептані), одержуючи 2-бром-7-фтор-5-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол (0,250 г; 0,679 ммоль; вихід 78 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) суміш 3:1 діастереомерів: δ 7.42-7.33 (m, 1H), 7.27 (d, J=12,2 Гц, 1H), 7.15-7.04 (m, 1H), 6.14-5.88 (m, 1H), 5.72 (td, J=6,8; 3,6 Гц, 0,75H), 5.60-5.44 (m, 0,25H), 3.70-3.52 (m, 0,25H), 3.41 (dddd, J=22,4; 15,3; 7,0; 1,3 Гц, 0,75H), 3.01-2.80 (m, 1H). LCMS: R_T=1,35 хв, m/z=367,7 [M+H]⁺.

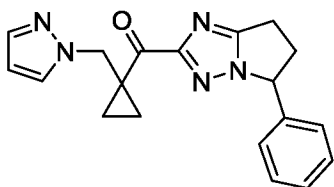


Стадія 4: циклопропіл((5S, 7S)-7-фтор-5-(3-фтор-5-(трифторметил)феніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон

Хлорид ізопропілмагнію (2,0 М розчин в THF; 1,0 мл; 2,04 ммоль) по краплях протягом 15 хв додавали до розчину N-метокси-N-метилциклопропанкарбоксаміду (0,271 г; 2,04 ммоль) і 2-бром-7-фтор-5-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазолу (0,250 г; 0,679 ммоль) в THF (6,8 мл) при 0 °С. Через 1 г додавали насичений водний розчин хлориду амонію. Водний шар екстрагували ізопропілацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, концентрували і неочищений залишок очищали препаративною SFC, одержуючи, як умовно позначено, циклопропіл-[7-фтор-5-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (3,47 мг; 0,0097 ммоль; вихід 1,4 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.76 (dt, J=8,8; 2,1 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (dt, J=9,4; 1,9 Гц, 1H), 6.26 (ddd, J=56,2; 7,0; 2,1 Гц, 1H), 5.89 (ddd, J=8,9; 6,2; 3,4 Гц, 1H), 3.86-3.66 (dddd, J=25,2; 15,4; 8,5; 7,1 Гц, 1H), 3.09-2.93 (m, 1H), 2.83 (dddd, J=26,1; 15,2; 3,4; 2,2 Гц, 1H), 1.16-0.99 (m, 4H). LCMS: R_T=5,51 хв, m/z=358,1 [M+H]⁺.

Інформація про препаративну SFC: колонка: Welk-O1, 5 мкм (150×21,2 мм), рухома фаза: двоокис вуглецю (A)/метанол (B), програма елюювання: ізократичне, 20 % B; швидкість потоку: 70 мл/хв; температура колонки: 40 °С; довжина хвилі: 220 нм.

Спосіб 123



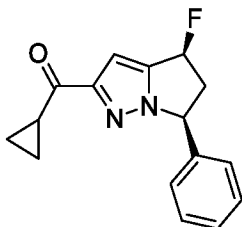
Приклад 158

(1-((1H-Піразол-1-іл)метил)циклопропіл)(5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон

(1-((1H-Піразол-1-іл)метил)циклопропіл)(5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b][1,2,4] триазол-2-іл)метанон одержували з (1R, 2R)-2-(1-метилпіразол-4-іл)циклопропанкарбонової кислоти у відповідності із способами 2 і 3. Неочищений залишок далі очищали препаративною HPLC (Gemini-NX C18, 50×30 мм, 5 мкм; 20-60 % суміші 0,1 % мурашиної кислоти у воді/ацетонітрил),

одержуючи кінцевий продукт (20,2 мг; 32 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.57 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7.44-7.30 (m, 4H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.16 (d, J=2,2 Гц, 1H), 5.60 (dd, J=8,3; 5,8 Гц, 1H), 4.63 (q, J=14,4 Гц, 2H), 3.22-2.81 (m, 2H), 2.61-2.28 (m, 1H), 1.70-1.53 (m, 2H), 1.35-1.13 (m, 3H). LCMS: R_T=4,31 хв, m/z=334,2 (M+H)⁺. LCMS (від 5 до 95 % ацетонітрилу у воді + 0,1 % мурашиної кислоти протягом 10 хв): час утримування 4,31 хв, ESI⁺: виявлено [M+H]⁺ = 334,2.

Додаткові умови для очищення шляхом SFC і аналізу:
SFC 1

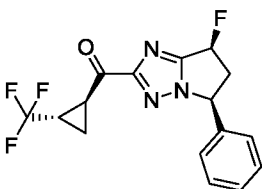


Приклад 159

Циклопропіл((4S, 6S)-4-фтор-6-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл)метанон

Для умовно позначеного як циклопропіл((4S, 6S)-4-фтор-6-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл)метанон (7,9 мг; вихід 55 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.46-7.28 (m, 3H), 7.28-7.07 (m, 2H), 6.94 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6.34-5.96 (m, 1H), 5.88-5.51 (m, 1H), 2.94-2.75 (m, 1H), 2.76-2.55 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.04-0.74 (m, 4H). LC-MS: R_T=5,11 хв, m/z=271,1 (M+H)⁺.

SFC 2

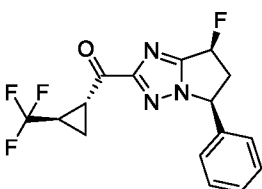


Приклад 160

[рац-(5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(1S, 2S)-2-(трифторметил)циклопропіл]метанон

Для умовно позначеного як [рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(1S, 2S)-2-(трифторметил)циклопропіл]метанон (4,2 мг; вихід 31 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.59-7.08 (m, 5H), 6.50-6.06 (m, 1H), 5.93-5.55 (m, 1H), 3.76-3.25 (m, 1H), 2.58 (d, J=2,5 Гц, 1H), 1.88-1.15 (m, 2H). LC-MS: R_T=5,36 хв, m/z=340,1 (M+H)⁺.

SFC 3

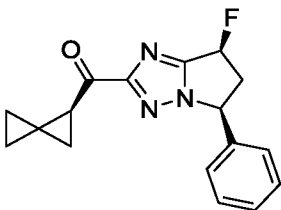


Приклад 161

[рац-(5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(1R, 2R)-2-(трифторметил)циклопропіл]метанон

Для умовно позначеного як [рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(1R, 2R)-2-(трифторметил)циклопропіл]метанон (12,2 мг; вихід 89 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.50-7.13 (m, 5H), 6.51-6.05 (m, 1H), 5.93-5.49 (m, 1H), 3.90-3.54 (m, 1H), 2.84-2.59 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.64-1.26 (m, 2H). LC-MS: R_T=5,40 хв, m/z=340,1 (M+H)⁺.

SFC 4

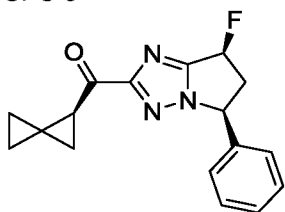


Приклад 162

[рац-(5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(2S)-спіро[2.2]пентан-2-іл]метанон

Для умовно позначеного як [рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(2S)-спіро[2.2]пентан-2-іл]метанон (3,2 мг; вихід 39 %). LC-MS:

$R_T=4,95$ хв, $m/z=298,1$ ($M+H$)⁺.
SFC 5



Приклад 163

5 [рац-(5S, 7S)-7-Фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(2R)-спіро[2.2]пентан-2-іл]метанон

Для умовно позначеного як [рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(2R)-спіро[2.2]пентан-2-іл]метанон (х мг; вихід х %). LC-MS: $R_T=4,94$ хв, $m/z=298,1$ ($M+H$).

	Прилад	Розчинник А	Розчинник В	% В на початку	% В в кінці	λ (нм)	Колонка	Розміри колонки	Швидкість потoku
SFC 1 аналітич., пік 1, $R_T=0,693$ хв	UPC від Waters	Двоокис вуглецю	MeOH з 0,1 % NH ₄ OH	10	10	220	Chiralpak IB-N		
SFC 1 препарат., пік 1	PIC 200 Chiral	Двоокис вуглецю	MeOH з 0,1 % NH ₄ OH	15	15	236	Chiralpak IB-N	150×21,2 мм, 5 мкм	70
SFC 2 аналітич., пік 2, 0,900 хв	UPC від Waters	Двоокис вуглецю	MeOH з 0,1 % NH ₄ OH	25	25	220	Whelk-O1 S, S		
SFC 2 препарат., пік 2	PIC 200 Chiral	Двоокис вуглецю	MeOH з 0,1 % NH ₄ OH	30	30	220	Whelk-O1 S, S	150×21,2 мм, 5 мкм	70
SFC 3 аналітич., пік 1 0,790 хв	UPC від Waters	Двоокис вуглецю	MeOH з 0,1 % NH ₄ OH	25	25	220	Whelk-O1 S, S		
SFC 3 препарат., пік 1	PIC 200 Chiral	Двоокис вуглецю	MeOH з 0,1 % NH ₄ OH	30	30	220	Whelk-O1 S, S	150×21,2 мм, 5 мкм	70
SFC 4 препарат., пік 1	PIC 200 Chiral	Двоокис вуглецю	MeOH	15	15	230	Cellulose-1	150×21,2 мм, 5 мкм	70
SFC 5 препарат., пік 2	PIC 200 Chiral	Двоокис вуглецю	MeOH	15	15	230	Chiralpak AD	150×21,2 мм, 5 мкм	70

*Температура колонок у всіх випадках становила 40 °C за винятком препаративного методу SFC 1, для якого вона становила 30 °C.

10

Аналізи інгібування кінази RIP1 (біохімічний аналіз)

Сполуки за даним винаходом тестували за їх здатністю інгібувати активність RIP1K, як описано нижче.

15

Ферментативний аналіз. Здатність протеїнкінази рецептор- взаємодіючого білка-1 (RIPK1) каталізувати гідроліз аденозин-5'-трифосфату (АТФ) відстежують, використовуючи аналіз на АДФ (аденозин-5'-дифосфату) Transcreeper (BellBrook Labs). Очищений домен кінази RIP1 людини (2-375) (50 нМ), що походить з експресуючої системи бакуловірусів-інфікованих клітин комах, інкубують з тестованими сполуками протягом 2 годин в 50 мМ буфері на основі Hepes (4-(2-гідроксіетил)-1-піперазинетансульфонова кислота) (pH 7,5), що містить 30 мМ MgCl₂, 1 мМ дитіотреїт, 50 мкМ АТФ, 0,002 % Brij-35 і 0,5 % диметилсульфоксиду (DMSO). Реакції гасять, додаючи 1X буфер В для зупинки реакції від BellBrooks (20 мМ Hepes (pH 7,5), 40 мМ

20

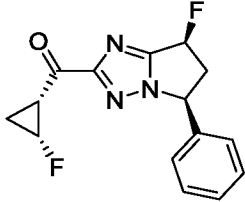
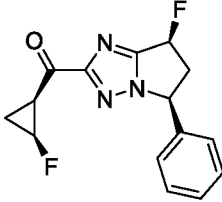
етилендіамінтетраоцтова кислота і 0,02 % Brij-35), що додатково містить 12 мМ EDTA і антитіло до ADP2 (55 мкг/мл) і 4 нМ індикатор на АДФ AlexaFluor® 633. Індикатор, зв'язаний з антитілом, витісняється АДФ, утвореним в ході реакції за участю RIP1K, що викликає зменшення поляризації флуоресценції (FP), яку вимірюють, використовуючи лазер із збудженням на довжині хвилі 633 нм із застосуванням мікропланшетом рідера M1000 для зчитування FP. Будували графік залежності відносної активності від концентрації тестованої сполуки. Із використанням програмного забезпечення Geneddata Screener (Geneddata; Базель, Швейцарія) дані апроксимували до рівняння Моррісона для визначення уявної константи інгібування з міцним зв'язуванням (K_i^{app}) (Williams, J.W. and Morrison, J. F. (1979) The kinetics of reversible tight-binding inhibition. *Methods Enzymol.*, 63: 437-67). Для розрахунку відносної активності і K_i^{app} використовували наступне рівняння:

$$\text{Відносна активність} = 1 - \frac{([E]_T + [I]_T + K_i^{app}) - \sqrt{([E]_T + [I]_T + K_i^{app})^2 - 4[E]_T[I]_T}}{2[E]_T}$$

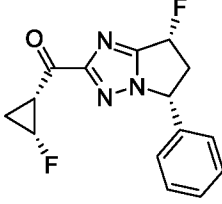
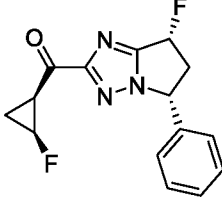
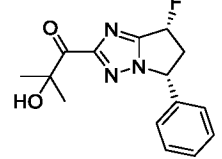
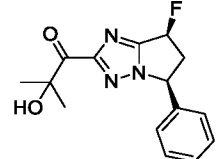
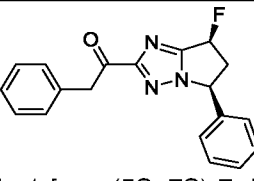
де $[E]_T$ і $[I]_T$ являють собою загальні концентрації активного ферменту та тестованої сполуки, відповідно.

Типові сполуки за даним винаходом наведені в Таблицях 1 і 2 поряд з їх фізико-хімічними характеристиками і даними по інгібуванню активності кінази RIP1 *in vitro*. "Спосіб" в першій колонці кожної таблиці відноситься до способу(ів) синтезу, використаному(ним) для отримання кожної сполуки, як показано вище в прикладах. У деяких прикладах для деяких стереоізомерів наведені часи утримування (хв) на хіральних колонках. Якщо не вказано інше, стереохімічна конфігурація, показана для кожної структури, являє собою відносну конфігурацію індивідуального стереоізомера, а зазначена абсолютна конфігурація (тобто "R" та/або "S") є умовно позначеною. В деяких втіленнях, де описаний спосіб включає розділення стереоізомерів, представлений індивідуальний стереоізомер сполуки з Таблиці 1 або Таблиці 2.

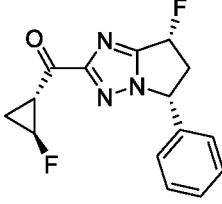
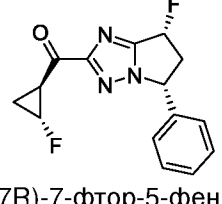
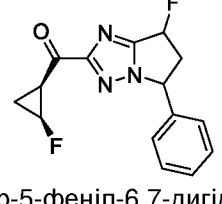
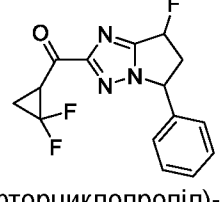
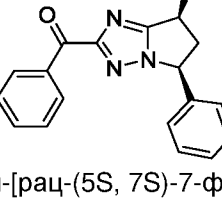
Таблиця 1

K_i (мкМ), спосіб	№ пр.	Структура	^1H ЯМР	MS (m/z); R_T
0,014; спосіб 1	1	 ((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2- b][1,2,4]триазол-2-іл)((1R, 2R)-2-фторциклопропіл)-метанон	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.44-7.39 (m, 3H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.20-6.18 (m, 0,5H), 6.06-6.04 (m, 0,5H), 5.65-5.64 (m, 1H), 5.04-5.02 (m, 0,5H), 4.90-4.87 (m, 0,5H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 1H).	290,1; 1,654 ХВ
0,053; спосіб 1	2	 ((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2- b][1,2,4]триазол-2-іл)((1S, 2S)-2-фторциклопропіл)-метанон	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.44-7.38 (m, 3H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.21-6.18 (m, 0,5H), 6.06-6.05 (m, 0,5H), 5.66-5.65 (m, 1H), 5.05-5.04 (m, 0,5H), 4.90-4.87 (m, 0,5H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.34-1.30.	290,1; 1,662 ХВ

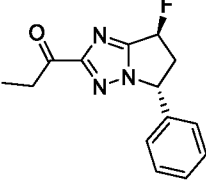
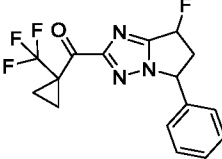
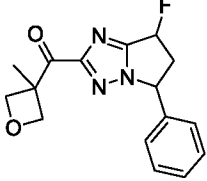
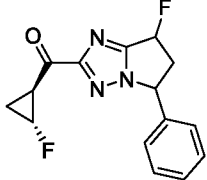
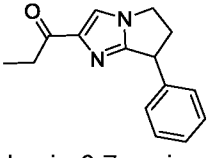
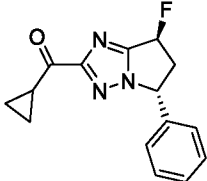
Таблиця 1

K _i (мкМ), спосіб	№ пр.	Структура	¹ H ЯМР	MS (m/z); R _T
>10, спосіб 2	3	 ((5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)((1R, 2R)-2-фторциклопропіл)-метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.44-7.37 (m, 3H), 7.28-7.27 (m, 2H), 6.13-6.11 (m, 1H), 5.99-5.97 (m, 1H), 5.53-5.50 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 1H).	289,9; 0,849 хв
>10, спосіб 2	4	 ((5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)((1S, 2S)-2-фторциклопропіл)-метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.44-7.39 (m, 3H), 7.28-7.27 (m, 2H), 6.13-6.11 (m, 1H), 5.99-5.97 (m, 1H), 5.53-5.49 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 1H).	289,9; 0,846 хв
0,023; метод SP 5	5	 2-гідрокси-2-метил-1-[рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он (відносна конфігурація, абсолютна стереохімічна конфігурація не відома)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.50-7.33 (m, 2H), 7.29-7.14 (m, 2H), 6.40-6.05 (m, 1H), 5.81-5.63 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.98-2.56 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).	290,1; 4,029 хв
3,4; метод SP 6	6	 2-гідрокси-2-метил-1-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он (відносна конфігурація, абсолютна стереохімічна конфігурація невідома)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.47-7.31 (m, 3H), 7.30-7.12 (m, 2H), 6.37-6.01 (m, 1H), 5.82-5.53 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.85-2.59 (m, 1H), 1.52-1.47 (m, 6H).	290,1; 4,029 хв
0,0122; спосіб 3	7	 2-феніл-1-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]етанон	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.57-7.15 (m, 10H), 6.25 (ddd, J=56,4; 7,2; 1,9 Гц, 1H), 5.75 (ddd, J=9,1; 6,5; 3,0 Гц, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.75 (dddd, J=26,1; 15,5; 8,5; 7,1 Гц, 1H), 2.72 (dddd, J=26,9; 15,4; 3,2; 1,9 Гц, 1H).	322,1; 5,24 хв

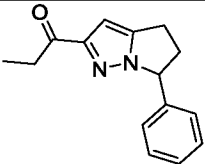
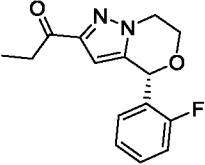
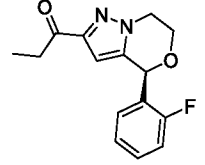
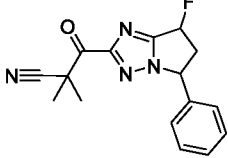
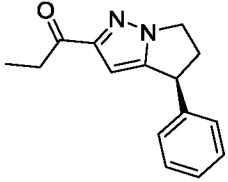
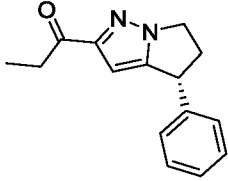
Таблиця 1

Кі (мкМ), спосіб	№ пр.	Структура	¹ H ЯМР	MS (m/z); R _T
>10, спосіб 4	8	 ((5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)((1R, 2S)-2-фторциклопропіл)-метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.43-7.39 (m, 3H), 7.28-7.27 (m, 2H), 6.12-5.97 (m, 1H), 5.54-5.50 (m, 1H), 5.03-4.87 (m, 1H), 3.69-3.51 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 2H).	289,9; 0,865 хв
>10, спосіб 4	9	 ((5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)((1S, 2R)-2-фторциклопропіл)-метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.43-7.39 (m, 3H), 7.28-7.27 (m, 2H), 6.13-5.97 (m, 1H), 5.54-5.51 (m, 1H), 5.02-4.84 (m, 1H), 3.69-3.53 (m, 2H), 3.03-2.97 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 2H).	289,9; 0,866 хв
0,116; спосіб 5	10	 (7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-[рац-(1S, 2S)-2-фторциклопропіл]-метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.44-7.37 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 2H), 6.19-6.18 (m, 0,5H), 6.04-6.03 (m, 0,5H), 5.67-5.61 (m, 1H), 5.08-4.89 (m, 1H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.91-2.75 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 1H), 1.36-1.29 (m, 1H).	290,1; 1,038 хв
0,078; спосіб 6	11	 (2,2-дифторциклопропіл)-(7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.44-7.39 (m, 3H), 7.30-7.29 (m, 2H), 6.21-6.05 (m, 1H), 5.69-5.64 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.32-2.27 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H).	307,9; 0,875 хв
0,0212; спосіб 7	12	 феніл-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.20-8.12 (m, 2H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.48-7.33 (m, 3H), 7.32-7.24 (m, 2H), 6.28 (ddd, J=56,4; 7,2; 1,9 Гц, 1H), 5.78 (ddd, J=8,5; 6,5; 3,1 Гц, 1H), 3.78 (dddd, J=25,8; 15,4; 8,5; 7,1 Гц, 1H), 2.74 (dddd, J=26,7; 15,2; 3,2; 2,0 Гц, 1H).	308,1; 5,04 хв

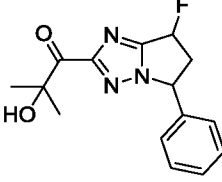
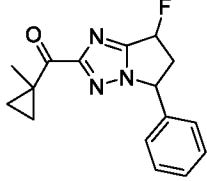
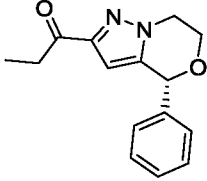
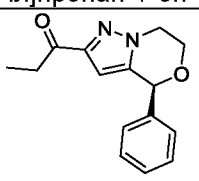
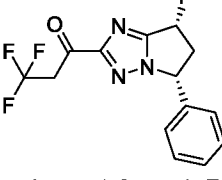
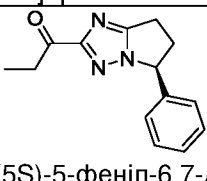
Таблиця 1

Кі (мкМ), спосіб	№ пр.	Структура	¹ H ЯМР	MS (m/z); R _T
0,193; спосіб 8	13	 1-[рац-(5R, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.44-7.38 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.27-6.26 (m, 0,5H), 6.14-6.12 (m, 0,5H), 5.87-5.84 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 3H), 1.16 (t, J=7,2 Гц, 3H).	260,1; 0,840 хв
0,0112; спосіб 9	14	 (рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-[1-(трифторметил)-циклопропіл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.43-7.35 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.15-5.99 (m, 1H), 5.61-5.60 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H).	339,9; 0,933 хв
0,030; спосіб 10	15	 (рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-(3-метилоксетан-3-іл)метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.43-7.37 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.17-6.01 (m, 1H), 5.65-5.63 (m, 1H), 5.08-5.03 (m, 2H), 4.52-4.48 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 1.75 (s, 3H).	302,0; 0,816 хв
0,0236; спосіб 11	16	 (рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-[рац-(1S, 2R)-2-фторциклопропіл]-метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.42-7.37 (m, 3H), 7.28-7.27 (m, 2H), 6.13-5.97 (m, 1H), 5.54-5.52 (m, 1H), 5.03-4.85 (m, 1H), 3.71-3.51 (m, 2H), 3.04-2.94 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 2H).	289,9; 0,862 хв
0,94; спосіб 12	17	 1-(7-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-а]імідазол-2-іл)пропан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 3H), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.25-4.23 (m, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.12-3.10 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 1H), 1.14-1.10 (m, 3H).	241,1; 0,634 хв
0,235; спосіб 13	18	 циклопропіл-[рац-(5R, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.44-7.40 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.29-6.26 (m, 0,5H), 6.14-6.12 (m, 0,5H), 5.92-5.87 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 1H), 3.01-3.02 (m, 2H), 1.19-1.16 (m, 2H), 1.12-1.09 (m, 2H).	272,0; 0,849 хв

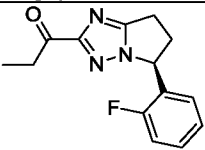
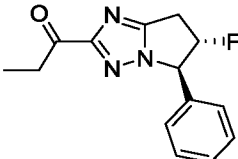
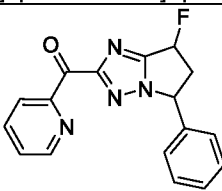
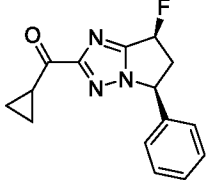
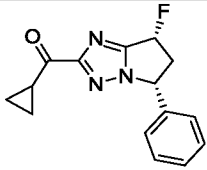
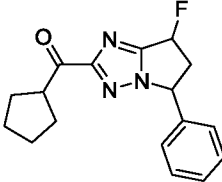
Таблиця 1

Кі (мкМ), спосіб	№ пр.	Структура	¹ H ЯМР	MS (m/z); R _T
		5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон		
0,0442; спосіб 14	19	 1-(6-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл)пропан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.39-7.30 (m, 3H), 7.11-7.09 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.54-5.50 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 3H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.52-2.48 (m, 1H), 1.11 (t, J=7,2 Гц, 3H).	241,2; 1,858 ХВ
>10; спосіб 15	20	 1-[рац-(4R)-4-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-4H-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл]пропан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.40-7.34 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.41-4.15 (m, 4H), 3.00-2.92 (m, 2H), 1.10 (t, J=7,2 Гц, 3H).	275,2; 1,755 ХВ
0,198; спосіб 15	21	 1-[рац-(4S)-4-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-4H-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл]пропан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.40-7.34 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.42-4.18 (m, 4H), 2.96-2.92 (m, 2H), 1.10 (t, J=7,2 Гц, 3H).	275,2; 1,761 ХВ
0,0331; спосіб 16	22	 3-(рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-2,2-диметил-3-оксо-пропаннітрил	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.44-7.38 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.15-6.13 (m, 0,5H), 6.01-5.99 (m, 0,5H), 5.57-5.56 (m, 1H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.78 (s, 3H).	299,2; 1,734 ХВ
2,18; спосіб 17	23	 (S)-1-(4-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл)пропан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.35-7.22 (m, 5H), 6.43 (s, 1H), 4.51-4.38 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 3.14-3.12 (m, 1H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 1H), 1.16 (t, J=7,2 Гц, 3H).	241,0; 0,838 ХВ
>10, спосіб 17	24	 (R)-1-(4-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл)пропан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.32-7.21 (m, 5H), 6.43 (s, 1H), 4.50-4.37 (m, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.24-4.22 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.99-2.95 (m, 2H), 2.57-2.53 (m, 1H), 1.15 (t, J=7,2 Гц, 3H).	240,9; 0,843 ХВ

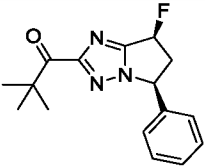
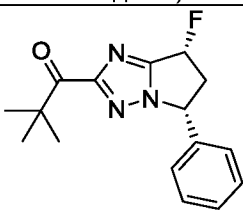
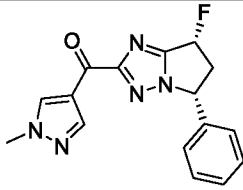
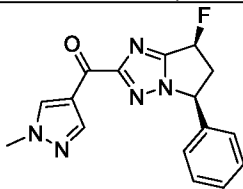
Таблиця 1

Кі (мкМ), спосіб	№ пр.	Структура	¹ H ЯМР	MS (m/z); R _T
0,0899; спосіб 18	25	 1-(рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-2-гідрокси-2-метил-пропан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.43-7.37 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.20-6.03 (m, 1H), 5.66-5.57 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).	290,1; 0,771 хв
0,038; спосіб 19	26	 (рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-(1-метилциклопропіл)метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.41-7.37 (m, 3H), 7.24-7.23 (m, 2H), 6.15-6.13 (m, 0,5H), 6.01-5.99 (m, 0,5H), 5.60-5.59 (m, 1H), 3.76-3.68 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 0.97-0.92 (m, 2H)	286,1; 1,068 хв
>10, спосіб 20	27	 1-[рац-(4R)-4-феніл-6,7-дигідро-4H-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл]пропан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.39-7.37 (m, 5H), 6.21 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.42-4.36 (m, 2H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.21-4.19 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 2H), 1.13 (t, J=7,2 Гц, 3H).	257,1; 1,023 хв
0,237; спосіб 20	28	 1-[рац-(4S)-4-феніл-6,7-дигідро-4H-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл]пропан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.39-7.37 (m, 5H), 6.21 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.42-4.36 (m, 2H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.00-2.95 (m, 2H), 1.13 (t, J=7,2 Гц, 3H).	257,1; 1,026 хв
0,134; спосіб 21	29	 3,3,3-трифтор-1-[рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.40-7.37 (m, 3H), 7.28-7.26 (m, 2H), 6.19-6.17 (m, 0,5H), 6.05-6.03 (m, 0,5H), 5.65-5.63 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.78-3.29 (m, 1H), 2.89-2.77 (m, 1H).	314,1; 1,072 хв
0,0215; спосіб 22	30	 1-[рац-(5S)-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.42-7.32 (m, 3H), 7.12-7.10 (m, 2H), 5.49 (dd, J=5,6; 8,4 Гц, 1H), 3.31-3.21 (m, 1H), 3.17-3.01 (m, 4H), 2.72-2.64 (m, 1H), 1.21 (t, J=7,2 Гц, 3H).	242,2; 1,523 хв

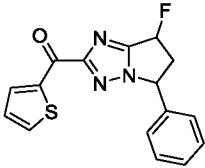
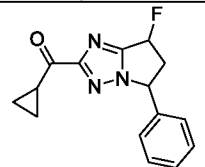
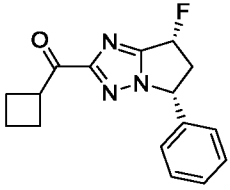
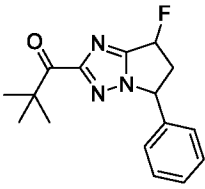
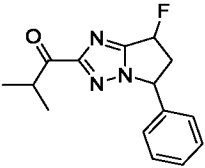
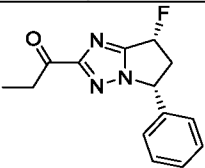
Таблиця 1

Кі (мкМ), спосіб	№ пр.	Структура	¹ H ЯМР	MS (m/z); R _T
		іл]пропан-1-он		
0,00739; спосіб 23	31	 1-[рац-(5S)-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.45-7.35 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 3H), 5.80-5.75 (m, 1H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 2H), 3.01-2.97 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 1H), 1.12 (t, J=7,2 Гц, 3H).	260,1; 0,977 хв
0,737; спосіб 24	32	 1-[рац-(5R, 6S)-6-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.34-7.31 (m, 3H), 6.90-6.87 (m, 2H), 5.63-5.61 (m, 0,5H), 5.59-5.57 (m, 1H), 5.46-5.44 (m, 0,5H), 3.42-3.28 (m, 1H), 3.26-3.21 (m, 1H), 3.03-3.01 (m, 2H), 1.16 (t, J=7,2 Гц, 3H).	260,1; 0,977 хв
2,36; спосіб 25	33	 (рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-(2-піридил)метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.69-8.65 (m, 1H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.42-7.30 (m, 3H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.30-6.22 (m, 0,5H), 6.18-6.14 (m, 0,5H), 5.75-5.55 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 1H), 2.74-2.45 (m, 1H).	309,1; 1,510 хв
0,0036; спосіб 26	34	 циклопропіл-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.44-7.27 (m, 5H), 6.20-6.17 (m, 0,5H), 6.06-6.03 (m, 0,5H), 5.66-5.64 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 3.01-2.81 (m, 1H), 1.19-1.09 (m, 4H).	272,0; 0,817 хв
>9,4; спосіб 26	35	 циклопропіл-[рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.44-7.38 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 2H), 6.19 (d, J=5,6 Гц, 0,5H), 6.05 (d, J=5,2 Гц, 0,5H), 5.66-5.62 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 3.01-2.81 (m, 1H), 1.29-1.09 (m, 4H).	271,9; 0,816 хв
0,0188; спосіб 27	36	 циклопентил-(рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.44-7.40 (m, 3H), 7.28-7.26 (m, 2H), 6.19-6.17 (m, 0,5H), 6.05-6.03 (m, 0,5H), 5.64-5.63 (m, 1H), 3.89-3.68 (m, 2H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.02-1.60 (m, 8H).	300,2; 2,070 хв

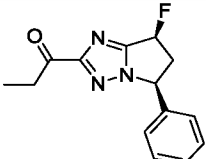
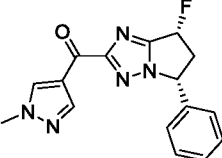
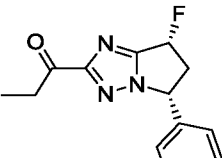
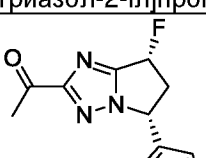
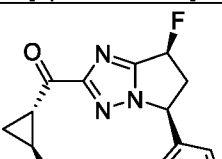
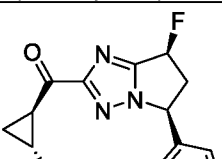
Таблиця 1

K _i (мкМ), спосіб	№ пр.	Структура	¹ H ЯМР	MS (m/z); R _T
2,83; метод SP 37	37	 2,2-диметил-1-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он (відносна конфігурація, абсолютна стереохімічна конфігурація невідома)	Спектра ЯМР не одержували.	288,1; 5,26 хв
0,00417; метод SP 38	38	 2,2-диметил-1-[рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он (відносна конфігурація, абсолютна стереохімічна конфігурація невідома)	Спектра ЯМР не одержували.	288,1; 5,26 хв
0,225; метод SP 39	39	 (1-метилпіразол-4-іл)-[рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (відносна конфігурація, абсолютна стереохімічна конфігурація невідома)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.18 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7.48-7.34 (m, 3H), 7.30-7.22 (m, 2H), 6.43-6.09 (m, 1H), 5.88-5.62 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87-3.58 (m, 1H).	312,1; 3,99 хв
>10, метод SP 40	40	 (1-метилпіразол-4-іл)-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (відносна конфігурація, абсолютна стереохімічна конфігурація невідома)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.48-7.33 (m, 3H), 7.32-7.06 (m, 2H), 6.43-6.08 (m, 1H), 5.92-5.62 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.96-2.57 (m, 1H).	312,1; 3,99 хв

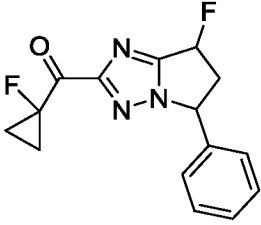
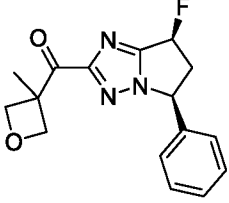
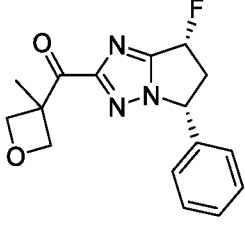
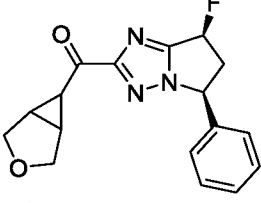
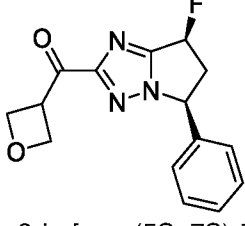
Таблиця 1

Кі (мкМ), спосіб	№ пр.	Структура	¹ H ЯМР	MS (m/z); R _T
0,0267; спосіб 28	41	 (рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-(2-тієніл)метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.50-8.49 (m, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.49-7.35 (m, 3H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.24-6.22 (m, 0,5H), 6.10-6.08 (m, 0,5H), 5.74-5.68 (m, 1H), 3.86-3.72 (m, 1H), 2.91-2.79 (m, 1H).	314,1; 0,891 хв
0,0468; спосіб 26	42	 циклопропіл-(рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.45-7.35 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.18-6.15 (m, 0,5H), 6.05-6.00 (m, 0,5H), 5.65-5.60 (m, 1H), 3.77-3.65 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 1H), 1.17-1.13 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H).	272,3; 1,031 хв
0,012; спосіб 29	43	 циклобутил-[рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.40-7.30 (m, 3H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.15-6.10 (m, 0,5H), 6.01-5.95 (m, 0,5H), 5.60-5.55 (m, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 3H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H).	286,0; 0,883 хв
0,0115; спосіб 30	44	 1-(7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-2,2-диметил-пропан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.42-7.36 (m, 3H), 7.36-7.23 (m, 2H), 6.16-6.13 (m, 0,5H), 6.02-5.99 (m, 0,5H), 5.65-5.61 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.85-2.73 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).	288,0; 0,907 хв
0,0143; спосіб 31	45	 1-(7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-2-метил-пропан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.46-7.36 (m, 3H), 7.28-7.26 (m, 2H), 6.18-6.16 (m, 0,5H), 6.05-6.02 (m, 0,5H), 5.65-5.61 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 2.87-2.76 (m, 1H), 1.19 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1.17 (d, J=6,8 Гц, 3H).	274,2; 1,971 хв
1,21; спосіб 32	46	 1-[рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.42-7.32 (m, 3H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.17-6.14 (m, 0,5H), 6.03-6.00 (m, 0,5H), 5.62-5.58 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.82-2.78 (m, 1H), 1.13 (t, J=7,2 Гц, 3H).	260,0; 0,817 хв

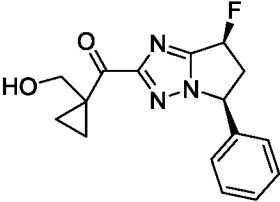
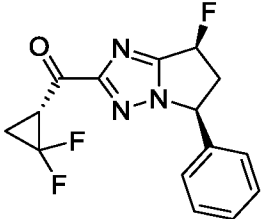
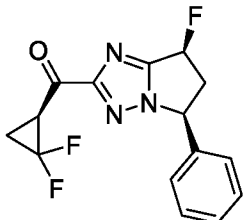
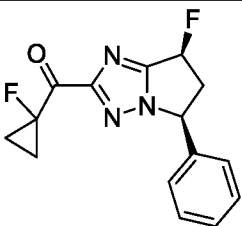
Таблиця 1

Кі (мкМ), спосіб	№ пр.	Структура	¹ H ЯМР	MS (m/z); R _T
0,00356; спосіб 32	47	 1-[(рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.43-7.32 (m, 3H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.17-6.14 (m, 0,5H), 6.02-6.00 (m, 0,5H), 5.65-5.58 (m, 1H), 3.84-3.64 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.88-2.69 (m, 1H), 1.13 (t, J=7,2 Гц, 3H).	260,0; 0,822 ХВ
0,416; спосіб 33	48	 (1-метилпіразол-4-іл)-[рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.46-7.34 (m, 3H), 7.32-7.25 (m, 2H), 6.22-6.19 (m, 0,5H), 6.08-6.05 (m, 0,5H), 5.72-5.65 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85-3.70 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 1H).	311,9; 0,791 ХВ
0,0236; спосіб 32	49	 1-[(рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.38-7.35 (m, 3H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.15-6.13 (m, 0,5H), 6.01-5.99 (m, 0,5H), 5.59-5.53 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 1H), 3.05-2.99 (m, 2H), 2.84-2.73 (m, 1H), 1.13 (t, J=7,2 Гц, 3H).	260,2; 1,038 ХВ
0,0767; спосіб 34	50	 1-[(рац-(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]етанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.41-7.35 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 2H), 6.16-6.14 (m, 0,5H), 6.01-6.00 (m, 0,5H), 5.62-5.58 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.55 (s, 3H).	246,2; 0,954 ХВ
0,003; спосіб 35	51	 ((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)((1R, 2S)-2-фторциклопропіл)-метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.51-7.33 (m, 3H), 7.32-7.20 (m, 2H), 6.21-6.04 (m, 1H), 5.70-5.62 (m, 1H), 5.00-4.82 (m, 1H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.47-3.42 (m, 1H), 2.90-2.77 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 1H).	290,1; 1,756 ХВ
0,005; спосіб 35	52	 ((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)((1R, 2S)-2-фторциклопропіл)-метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.51-7.33 (m, 3H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.21-6.03 (m, 1H), 5.68-5.64 (m, 1H), 5.02-4.94 (m, 1H), 4.84-4.80 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 1H).	290,1; 1,765 ХВ

Таблиця 1

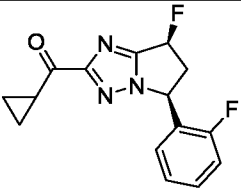
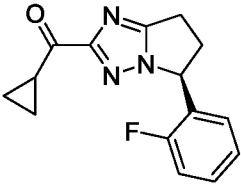
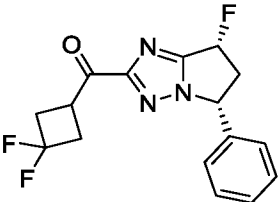
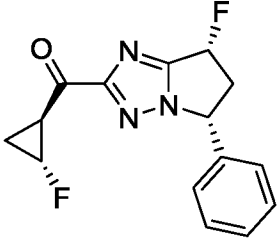
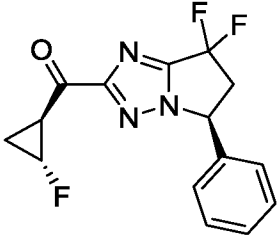
Кі (мкМ), спосіб	№ пр.	Структура	¹ H ЯМР	MS (m/z); R _T
		дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)((1S, 2R)-2-фторциклопропіл)-метанон	(m, 1H).	
0,0224; спосіб 36	53	 (1-фторциклопропіл)-(рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.41-7.37 (m, 3H), 7.23-7.21 (m, 2H), 6.09-6.07 (m, 0,5H), 5.96-5.93 (m, 0,5H), 5.51-5.50 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 2H).	290,1; 1,726 хв
0,028; спосіб 37	54	 (3-метилоксетан-3-іл)-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.43-7.37 (m, 3H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.17-6.15 (m, 0,5H), 6.03-6.01 (m, 0,5H), 5.65-5.62 (m, 1H), 5.09-5.02 (m, 2H), 4.52-4.26 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 1.74 (s, 3H).	302,1; 0,675 хв
>10, спосіб 38	55	 (3-метилоксетан-3-іл)-[(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.43-7.37 (m, 3H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.17-6.15 (m, 0,5H), 6.03-6.01 (m, 0,5H), 5.65-5.62 (m, 1H), 5.09-5.02 (m, 2H), 4.52-4.26 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 1.74 (s, 3H).	302,1; 0,678 хв
0,221; спосіб 39	56	 3-оксабіцикло[3,1,0]гексан-6-іл-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.43-7.39 (m, 3H), 7.27-7.26 (m, 2H), 6.12-5.96 (m, 1H), 5.53-5.49 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.82-3.80 (m, 2H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.07-3.05 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.45-2.43 (m, 2H).	313,9; 0,821 хв
0,0423; спосіб 40	57	 оксетан-3-іл-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.43-7.40 (m, 3H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.11-5.95 (m, 1H), 5.50-5.49 (m, 1H), 4.97-4.90 (m, 4H), 4.72-4.68 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 1H).	287,9; 0,782 хв

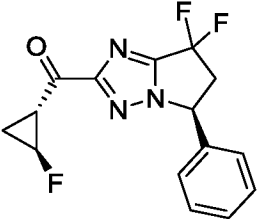
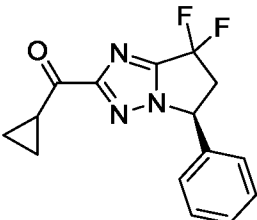
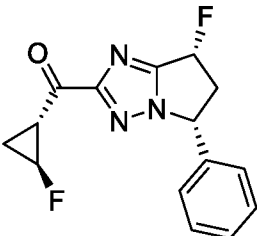
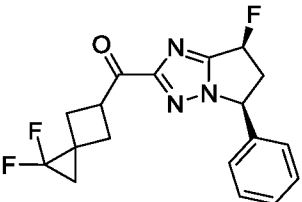
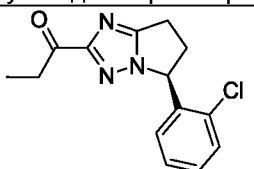
Таблиця 1

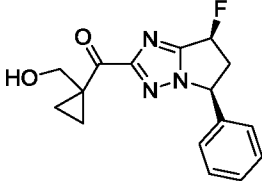
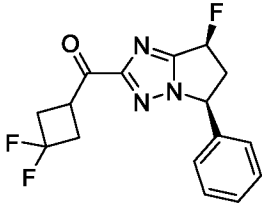
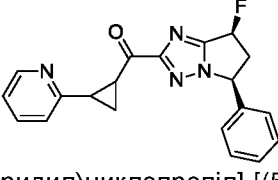
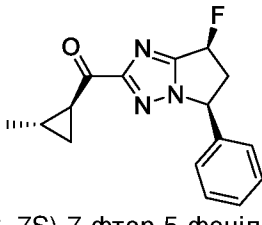
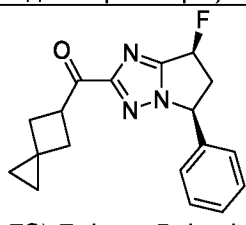
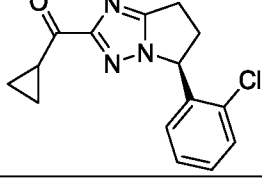
К _i (мкМ), спосіб	№ пр.	Структура	¹ H ЯМР	MS (m/z); R _T
		5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон		
0,0287; спосіб 41	58	 [1-(гідроксиметил)-циклопропіл]-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.43-7.37 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.17-6.15 (m, 0,5H), 6.03-6.01 (m, 0,5H), 5.63-5.61 (m, 1H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.77-3.71 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.10-1.07 (m, 2H).	302,1; 0,648 хв
0,0032; спосіб 42	59	 [(1R)-2,2-дифторциклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.45-7.41 (m, 3H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.21-6.19 (m, 0,5H), 6.07-6.05 (m, 0,5H), 5.66-5.65 (m, 1H), 3.87-3.74 (m, 2H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 1H), 1.98-1.97 (m, 1H).	308,1; 1,822 хв
0,0183; спосіб 42	60	 [(1S)-2,2-дифторциклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.42-7.38 (m, 3H), 7.31-7.29 (m, 2H), 6.21-6.19 (m, 0,5H), 6.07-6.05 (m, 0,5H), 5.68-5.66 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 2H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.32-2.28 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 1H).	308,1; 1,834 хв
0,0003; спосіб 43	61	 (1-фторциклопропіл)-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.40-7.37 (m, 3H), 7.23-7.21 (m, 2H), 6.09-6.07 (m, 0,5H), 5.96-5.94 (m, 0,5H), 5.51-5.49 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.62-1.60 (m, 2H).	290,1; 1,736 хв

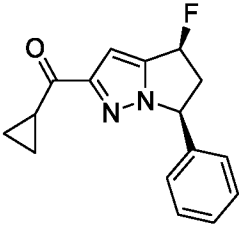
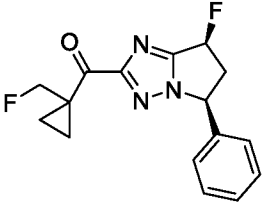
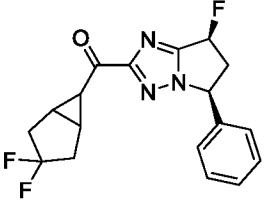
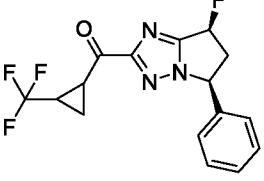
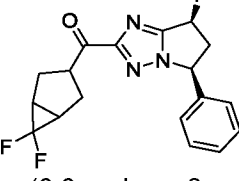
Таблиця 2

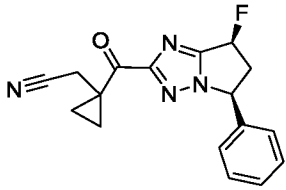
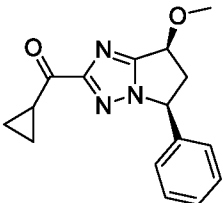
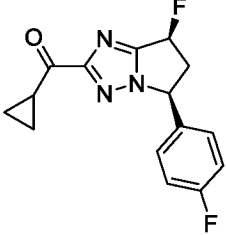
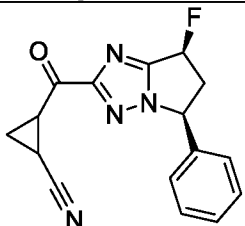
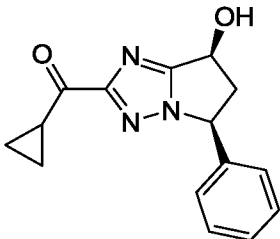
К _i (мкМ), спосіб	№ пр.	Структура	¹ H ЯМР	MS (m/z); R _T
---------------------------------	-------	-----------	--------------------	--------------------------

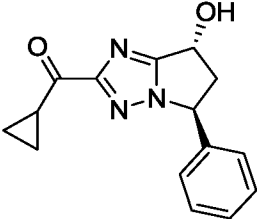
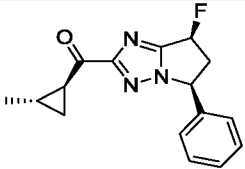
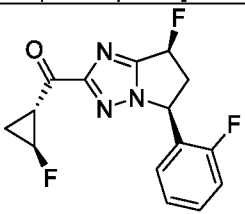
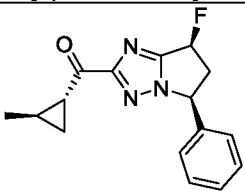
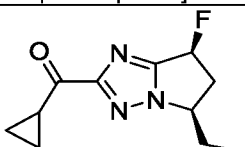
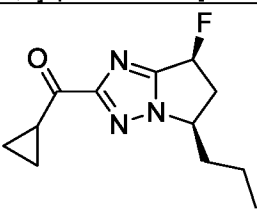
0,004; спосіб 44	62	 циклопропіл-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.47-7.41 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.22-6.06 (m, 1H), 5.92-5.88 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.93-2.78 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 2H), 1.15-1.09 (m, 2H).	290,2; 1,043 ХВ
0,01; спосіб 45	63	 циклопропіл-[рац-(5S)-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.44-7.35 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 3H), 5.81-5.77 (m, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.21-3.03 (m, 2H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.77-2.65 (m, 1H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 2H).	272,1; 0,699 ХВ
0,78; спосіб 46	64	 (3,3-дифторциклобутил)-[(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.43-7.38 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 2H), 6.19-6.17 (m, 0,5H), 6.05-6.03 (m, 0,5H), 5.64-5.63 (m, 1H), 3.94-3.93 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 5H).	322,1; 1,904 ХВ
0,68; спосіб 35	65	 [(1S, 2R)-2-фторциклопропіл]-[(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.51-7.33 (m, 3H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.21-6.03 (m, 1H), 5.68-5.64 (m, 1H), 5.02-4.94 (m, 1H), 4.84-4.80 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 1H).	290,1; 1,765 ХВ
0,0033; спосіб 47	66	 [(5S)-7,7-дифтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[(1S, 2R)-2-фторциклопропіл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.49-7.44 (m, 3H), 7.33-7.30 (m, 2H), 5.99-5.92 (m, 1H), 5.02-5.00 (m, 0,5H), 4.86-4.82 (m, 0,5H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.34-3.33 (m, 0,5H), 3.32-3.22 (m, 0,5H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H).	308,0; 0,822 ХВ

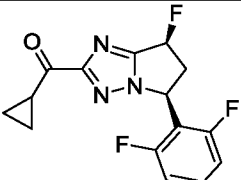
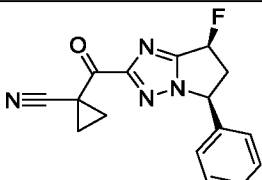
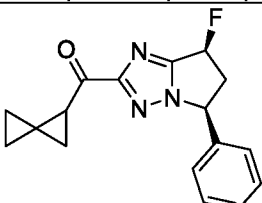
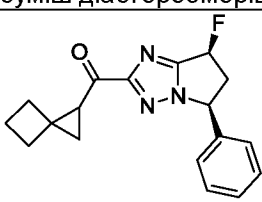
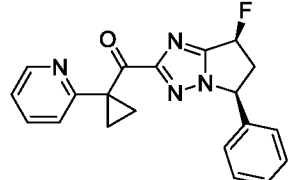
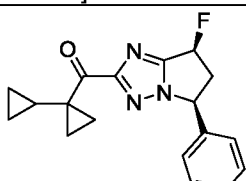
0,027; спосіб 47	67	 [(5S)-7,7-дифтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-<i>b</i>][1,2,4]триазол-2-іл]-[(1R, 2S)-2-фторциклопропіл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.47-7.43 (m, 3H), 7.31-7.29 (m, 2H), 5.98-5.94 (m, 1H), 5.05-4.99 (m, 0,5H), 4.86-4.83 (m, 0,5H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.47-3.45 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 1H).	308,1; 0,818 ХВ
0,013; спосіб 48	68	 циклопропіл-[(5S)-7,7-дифтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-<i>b</i>][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.45-7.41 (m, 3H), 7.23-7.21 (m, 2H), 5.73-5.68 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.31-3.19 (m, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 2H), 1.14-1.09 (m, 2H).	290,2; 1,238 ХВ
0,790; спосіб 35	69	 [(1R, 2S)-2-фторциклопропіл]-[(5R, 7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-<i>b</i>][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.51-7.33 (m, 3H), 7.32-7.20 (m, 2H), 6.21-6.04 (m, 1H), 5.70-5.62 (m, 1H), 5.00-4.82 (m, 1H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.47-3.42 (m, 1H), 2.90-2.77 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 1H).	290,1; 1,756 ХВ
0,017; спосіб 49	70	 (2,2-дифторспіро[2.3]гексан-5-іл)-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-<i>b</i>][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (суміш діастереомерів)	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.43-7.38 (m, 3H), 7.28-7.26 (m, 2H), 6.18-6.02 (m, 1H), 5.64-5.62 (m, 1H), 4.24-4.08 (m, 1H), 3.87-3.64 (m, 1H), 2.91-2.74 (m, 1H), 2.68-2.28 (m, 4H), 1.32-1.23 (m, 2H).	348,1; 1,281 і 1,298 ХВ
0,014; спосіб 50	71	 1-[(5S)-5-(2-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-<i>b</i>][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.52-7.50 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 6.96-6.94 (m, 1H), 5.99-5.96 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.14-3.11 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.68-2.65 (m, 1H), 1.18 (d, J=7,2 Гц, 3H).	276,1; 1,185 ХВ

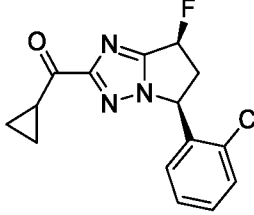
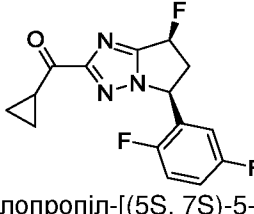
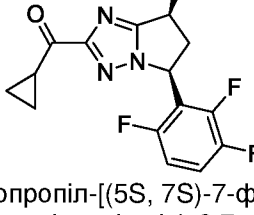
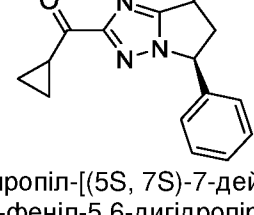
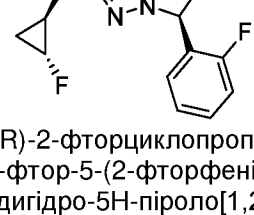
0,0049; спосіб 51	72	 [1-(гідроксиметил)-циклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.44-7.38 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.19-6.16 (m, 0,5H), 6.05-6.02 (m, 0,5H), 5.65-5.61 (m, 1H), 3.97-3.85 (m, 2H), 3.84-3.68 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 2H), 1.11-1.08 (m, 2H).	302,1; 0,695 XB
0,0034; спосіб 52	73	 (3,3-дифторциклобутил)-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.44-7.39 (m, 3H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.20-6.17 (m, 0,5H), 6.06-6.03 (m, 0,5H), 5.66-5.64 (m, 1H), 3.97-3.80 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 5H).	322,2; 1,241 XB
0,018; спосіб 53	74	 [2-(2-піридил)циклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.39-8.37 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.42-7.31 (m, 4H), 7.27-7.17 (m, 3H), 6.18-6.02 (m, 1H), 5.65-5.61 (m, 1H), 3.83-3.67 (m, 1H), 3.56-3.51 (m, 1H), 2.88-2.73 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H).	348,9; 0,745 XB
0,0037; спосіб 54	75	 [(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(1S, 2S)-2-метилциклопропіл]метанон (суміш діастереомерів)	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.42-7.37 (m, 3H), 7.28-7.26 (m, 2H), 6.20-6.16 (m, 0,5H), 6.05-6.02 (m, 0,5H), 5.65-5.63 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 1H), 1.45-1.37 (m, 1H), 1.19-1.14 (m, 3H), 1.01-0.91 (m, 1H).	286,1; 0,793 XB
0,0035; спосіб 55	76	 [(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-спіро[2.3]гексан-5-іл-метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.42-7.37 (m, 3H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.10-5.94 (m, 1H), 5.50-5.47 (m, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.01-2.70 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.31-2.26 (m, 2H), 0.51-0.47 (m, 2H), 0.43-0.40 (m, 2H).	312,0; 0,904 XB
0,014; спосіб 56	77		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.51 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7.49-7.33 (m, 2H), 6.96 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6.00-5.96 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.70-	288,1; 1,187 XB

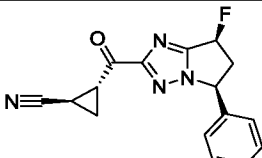
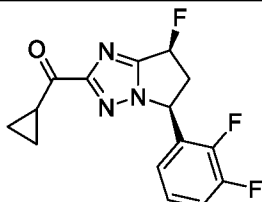
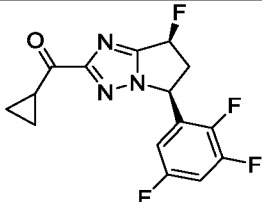
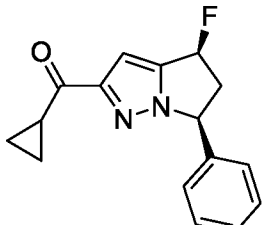
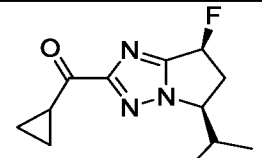
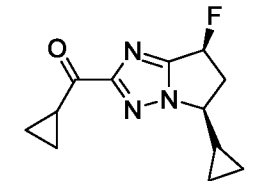
		циклопропіл-[(5S)-5-(2-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	2.60 (m, 1H), 1.20-1.15 (m, 2H), 1.11-1.07 (m, 2H).	
0,020; спосіб 57	78	 циклопропіл-[рац-(4S, 6S)-4-фтор-6-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл]метанон (суміш енантіомерів)	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.41-7.36 (m, 3H), 7.27-6.90 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.09-5.92 (m, 1H), 5.53-5.49 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 1H), 2.97-2.79 (m, 2H), 1.22-1.19 (m, 2H), 0.99-0.96 (m, 2H).	270,9; 0,870 XB
0,0034; спосіб 58	79	 [1-(фторметил)циклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.43-7.33 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.17-6.12 (m, 0,5H), 6.01-5.98 (m, 0,5H), 5.62-5.60 (m, 1H), 4.83-4.76 (m, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.23-1.16 (m, 2H).	304,2; 1,188 XB
0,033; спосіб 59	80	 (3,3-дифтор-6-біцикло[3,1.0]гексаніл)-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (суміш діастереомерів)	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.44-7.40 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 2H), 6.19-6.16 (m, 0,5H), 6.05-6.02 (m, 0,5H), 5.65-5.64 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.03-3.02 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.54-2.30 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.20-2.18 (m, 2H).	348,2; 1,255 XB
0,028; спосіб 60	81	 [(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[2-(трифторметил)-циклопропіл]-метанон (суміш діастереомерів)	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.45-7.39 (m, 3H), 7.32-7.29 (m, 2H), 6.22-6.05 (m, 1H), 5.70-5.65 (m, 1H), 3.84-3.71 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 2H).	339,9; 0,904 XB
0,010; спосіб 61	82	 (6,6-дифтор-3-біцикло[3,1.0]гексаніл)-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.42-7.39 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.12-5.94 (m, 1H), 5.52-5.48 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 0,5H), 3.88-3.85 (m, 0,5H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 4H), 2.08-2.04 (m, 2H).	347,9; 0,896 XB

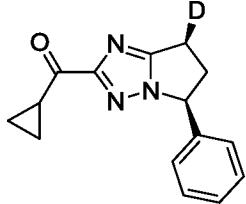
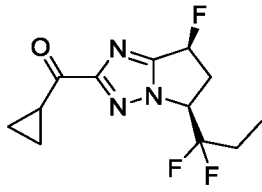
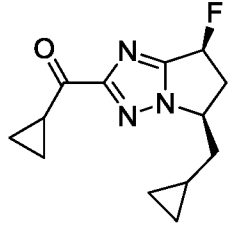
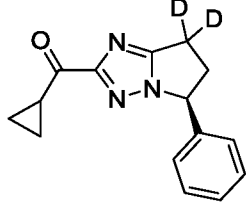
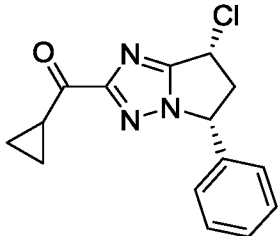
		піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (суміш діастереомерів)		
0,0037; спосіб 62	83	 2-[1-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоніл]циклопропіл]-ацетонітрил	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.43-7.35 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.17-6.14 (m, 0,5H), 6.03-6.00 (m, 0,5H), 5.65-5.59 (m, 1H), 3.81-3.67 (m, 1H), 2.92 (s, 2H), 2.87-2.72 (m, 1H), 2.14-1.99 (m, 2H), 1.27-1.21 (m, 2H).	311,1; 0,717 хв
0,15; спосіб 63	84	 циклопропіл-[(5S, 7S)-7-метокси-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.40-7.31 (m, 5H), 5.56-5.52 (m, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 4H), 3.02-3.01 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 1.17-1.15 (m, 2H), 1.10-1.07 (m, 2H).	284,1; 0,709 хв
0,009; спосіб 64	85	 циклопропіл-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.36-7.32 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.20-6.04 (m, 1H), 5.65-5.65 (m, 1H), 3.83-3.69 (m, 1H), 3.10-2.97 (m, 1H), 2.89-2.77 (m, 1H), 1.20-1.09 (m, 4H).	289,9; 0,833 хв
0,16; спосіб 65	86	 2-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоніл]-циклопропанкарбонітрил (суміш діастереомерів)	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.46-7.42 (m, 3H), 7.31-7.27 (m, 2H), 6.15-5.99 (m, 1H), 5.56-5.53 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 1H).	296,9; 0,818 хв
0,013; спосіб 66	87	 циклопропіл-[(5S, 7S)-7-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.43-7.36 (m, 5H), 5.44-5.41 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 1.30-1.29 (m, 2H), 1.06-1.03 (m, 2H).	270,2; 2,061 хв

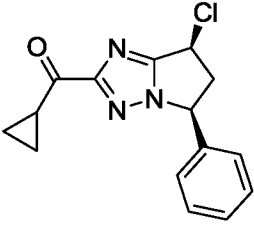
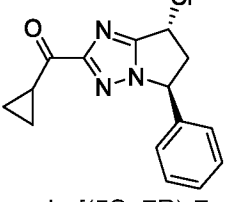
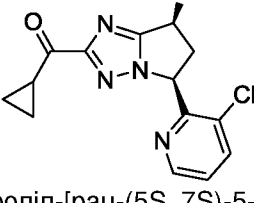
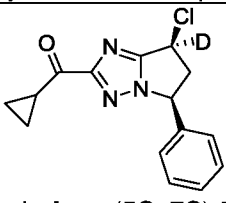
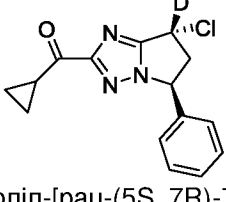
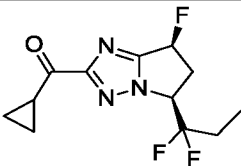
0,180; спосіб 67	88	 циклопропіл-[(5S, 7R)-7-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-<i>b</i>][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.44-7.38 (m, 3H), 7.20-7.18 (m, 2H), 5.76-5.73 (m, 1H), 5.70-5.62 (m, 1H), 5.52-5.49 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.01-2.96 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 2H), 1.06-1.04 (m, 2H).	270,2; 0,906 XB
0,015; спосіб 68	89	 [(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-<i>b</i>][1,2,4]триазол-2-іл]-[(1S, 2S)-2-метилциклопропіл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.45-7.38 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 2H), 6.19-6.17 (m, 0,5H), 6.05-6.03 (m, 0,5H), 5.67-5.62 (m, 1H), 3.81-3.71 (m, 1H), 2.89-2.75 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.45-1.39 (m, 1H), 1.18 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0.99-0.96 (m, 1H).	286,1; 0,756 XB
0,0034; спосіб 69	90	 [(1R, 2S)-2-фторциклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-<i>b</i>][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.48-7.42 (m, 1H), 7.25-7.13 (m, 3H), 6.22-6.06 (m, 1H), 5.93-5.89 (m, 1H), 5.01-4.87 (m, 0,5H), 4.85-4.82 (m, 0,5H), 3.88-3.75 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H).	308,0; 0,852 XB
0,0034; спосіб 70	91	 [(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-<i>b</i>][1,2,4]триазол-2-іл]-[(1R, 2R)-2-метилциклопропіл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.44-7.40 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 2H), 6.20-6.16 (m, 0,5H), 6.06-6.02 (m, 0,5H), 5.67-5.61 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 2.89-2.74 (m, 2H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.44-1.39 (m, 1H), 1.17 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1.00-0.95 (m, 1H).	286,1; 0,757 XB
0,870; спосіб 71	92	 циклопропіл-[(5R, 7S)-5-етил-7-фтор-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-<i>b</i>][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 6.09-5.89 (m, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.09-1.93 (m, 2H), 1.23-1.18 (m, 2H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.05 (t, J=7,2 Гц, 3H).	224,0; 0,770 XB
0,041; спосіб 72	93	 циклопропіл-[(5R, 7S)-7-фтор-5-пропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-<i>b</i>][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 6.07-5.91 (m, 1H), 4.59-4.53 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.67-2.52 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 1H), 1.52-1.38 (m, 1H), 1.23-1.11 (m, 4H), 1.01 (t, J=7,2 Гц, 3H).	238,2; 0,972 XB

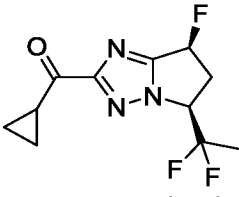
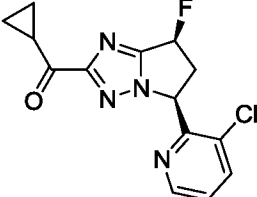
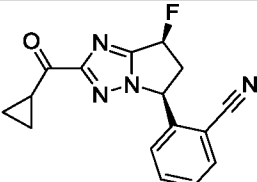
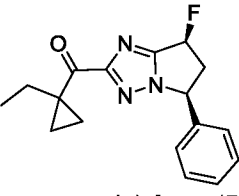
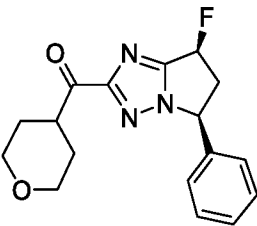
0,0031; спосіб 73	94	 циклопропіл-[(5S, 7S)-5-(2,6-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-б][1,2,4]тріазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.54-7.48 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 6.24-6.21 (m, 0,5H), 6.10-6.07 (m, 0,5H), 5.98-5.94 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.03-2.91 (m, 2H), 1.18-1.16 (m, 2H), 1.11-1.08 (m, 2H).	308,1; 0,740 XB
0,0027; спосіб 74	95	 1-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-б][1,2,4]тріазол-2-карбоніл]-циклопропанкарбонітрил	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.43-7.40 (m, 3H), 7.78-7.27 (m, 2H), 6.15-5.99 (m, 1H), 5.57-5.55 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H).	296,9; 0,813 XB
0,0036; спосіб 75	96	 [(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-б][1,2,4]тріазол-2-іл]-спіро[2.2]пентан-2-іл-метанон (суміш діастереомерів)	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.41-7.33 (m, 3H), 7.29-7.23 (m, 2H), 6.09-5.93 (m, 1H), 5.52-5.44 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.01-2.89 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.63-1.61 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.95-0.89 (m, 1H), 0.88-0.83 (m, 1H).	298,1; 0,786 XB
0,0084; спосіб 76	97	 [(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-б][1,2,4]тріазол-2-іл]-спіро[2.3]гексан-2-іл-метанон (суміш діастереомерів)	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.42-7.38 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 2H), 6.11-5.95 (m, 1H), 5.51-5.48 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.38-2.13 (m, 4H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 1H).	312,1; 0,821 XB
0,11; спосіб 77	98	 [1-(2-піридил)циклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-б][1,2,4]тріазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.42-8.40 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 3H), 7.26-7.10 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 3H), 6.00-5.83 (m, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H).	349,2; 1,678 XB
0,0029; спосіб 78	99		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.40-7.36 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.09-5.91 (m, 1H), 5.52-5.45 (m, 1H), 3.69-3.54 (m, 1H), 2.99-2.86 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.54-1.50	312,1; 0,816 XB

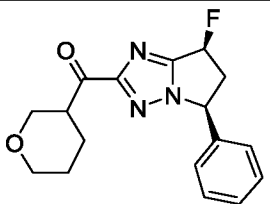
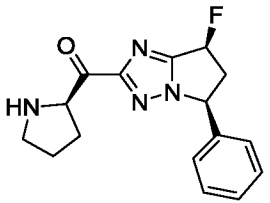
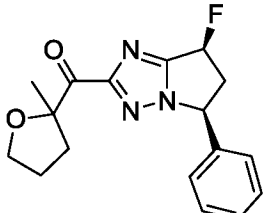
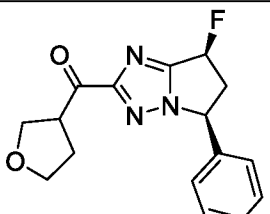
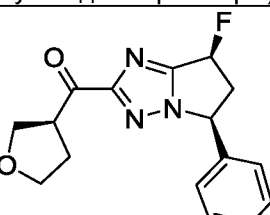
		(1-циклопропілциклопропіл)-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	(m, 2H), 0.78-0.76 (m, 2H), 0.43-0.39 (m, 2H), 0.07-0.03 (m, 2H).	
0,0035; спосіб 79	100	 циклопропіл-[(5S, 7S)-5-(2-хлорфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.45-7.43 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 6.10-6.06 (m, 0,5H), 6.01-5.95 (m, 1H), 5.95-5.93 (m, 0,5H), 3.78-3.62 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.93-2.80 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 2H), 1.14-1.09 (m, 2H).	306,1; 1,049 XB
0,0036; спосіб 80	101	 циклопропіл-[(5S, 7S)-5-(2,5-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.28-7.17 (m, 2H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.22-6.06 (m, 1H), 5.90-5.86 (m, 1H), 3.88-3.74 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 1.21-1.18 (m, 2H), 1.15-1.11 (m, 2H).	308,1; 1,007 XB
0,0036; спосіб 81	102	 циклопропіл-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(2,3,6-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.24-7.20 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.19-6.03 (m, 1H), 5.86-5.83 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 2H), 1.34-1.31 (m, 2H), 1.13-1.08 (m, 2H).	325,9; 0,864 XB
0,0079; спосіб 82	103	 циклопропіл-[(5S, 7S)-7-дейтеро-7-фтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.45-7.38 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 2H), 5.67-5.63 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 1.19-1.16 (m, 2H), 1.12-1.09 (m, 2H).	273,1; 0,738 XB
0,0032; спосіб 83	104	 [(1S, 2R)-2-фторциклопропіл]-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.40-7.38 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.98-6.97 (m, 1H), 6.13-6.11 (m, 0,5H), 5.99-5.98 (m, 0,5H), 5.87-5.85 (m, 1H), 5.05-5.04 (m, 0,5H), 4.89-4.88 (m, 0,5H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.01-2.95 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 2H).	308,1; 1,763 XB

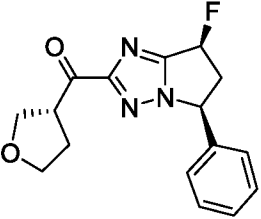
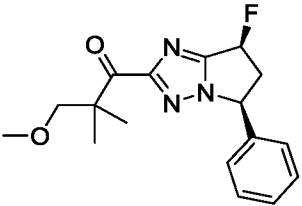
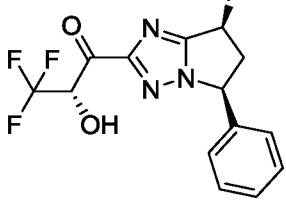
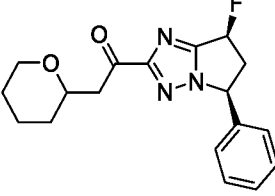
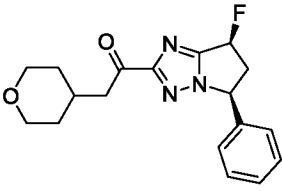
0,013; спосіб 84	105	 рац-(1R, 2R)-2-[(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоніл]циклопропан-карбонітрил (суміш діастереомерів)	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.45-7.39 (m, 3H), 7.32-7.30 (m, 2H), 6.22-6.20 (m, 0,5H), 6.08-6.06 (m, 0,5H), 5.70-5.67 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.62-3.31 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 2H).	297,2; 0,957 ХВ
0,0031; спосіб 85	106	 циклопропіл-[(5S, 7S)-5-(2,3-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.22-7.16 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.13-6.10 (m, 0,5H), 5.99-5.96 (m, 0,5H), 5.88-5.84 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 1H), 1.36-1.31 (m, 2H), 1.14-1.09 (m, 2H).	308,1; 0,666 ХВ
0,0039; спосіб 86	107	 циклопропіл-[(5S, 7S)-7-фтор-5-(2,3,5-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.29-7.26 (m, 1H), 6.78-6.75 (m, 1H), 6.23-6.06 (m, 1H), 5.96-5.93 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.96-2.89 (m, 1H), 1.22-1.11 (m, 4H).	326,2; 1,029 ХВ
0,0037; спосіб 57	108	 циклопропіл-[(4S, 6S)-4-фтор-6-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.39-7.37 (m, 3H), 7.23-7.21 (m, 2H), 6.93 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6.09-6.07 (m, 0,5H), 5.95-5.93 (m, 0,5H), 5.51-5.49 (m, 1H), 3.54-3.45 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.85-2.82 (m, 1H), 1.23-1.20 (m, 2H), 0.99-0.96 (m, 2H).	271,0; 0,883 ХВ
0,150; спосіб 87	109	 циклопропіл-[(5S, 7S)-7-фтор-5-ізопропіл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 5.99-5.83 (m, 1H), 4.39-4.34 (m, 1H), 3.22-3.18 (m, 1H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.42-2.38 (m, 1H), 1.34-1.33 (m, 2H), 1.13-1.10 (m, 2H), 1.08 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0.94 (d, J=6,8 Гц, 3H).	238,0; 0,822 ХВ
0,310; спосіб 88	110	 циклопропіл-[(5S, 7S)-5-циклопропіл-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 6.05-5.89 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.51-3.35 (m, 1H), 3.14-3.10 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 1.26-1.12 (m, 5H), 0.79-0.67 (m, 3H), 0.58-0.52 (m, 1H).	236,1; 0,677 ХВ

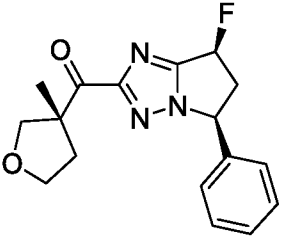
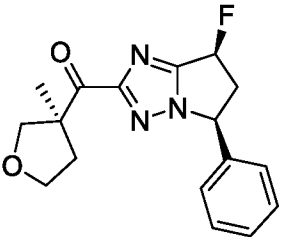
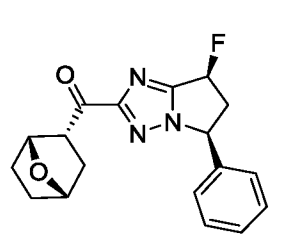
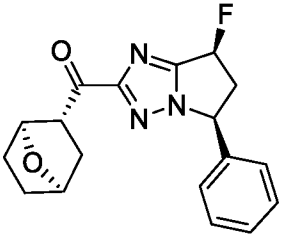
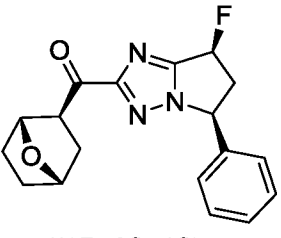
		піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон		
0,0082; спосіб 89	111	 циклопропіл-[(5S, 7S)-7-дейтеро-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.41-7.36 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 2H), 5.52-5.48 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.70-2.65 (m, 1H), 1.30-1.27 (m, 2H), 1.06-1.03 (m, 2H).	255,1; 1,551 XB
0,071; спосіб 90	112	 циклопропіл-[рац-(5S, 7S)-5-(1,1-дифторпропіл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (суміш енантіомерів)	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 5.97-5.80 (m, 1H), 4.90-4.78 (m, 1H), 3.45-3.25 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.95-2.75 (m, 1H), 2.28-2.00 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.07-0.98 (m, 5H).	274,1; 0,766 XB
0,043; спосіб 91	113	 циклопропіл-[(5R, 7S)-5-(циклопропілметил)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 6.02-6.00 (m, 0,5H), 5.88-5.86 (m, 0,5H), 4.60-4.55 (m, 1H), 3.37-3.23 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.68-1.65 (m, 1H), 1.16-1.06 (m, 4H), 0.90-0.77 (m, 1H), 0.49-0.47 (m, 2H), 0.10-0.02 (m, 2H).	250,2; 0,635 XB
0,018; спосіб 92	114	 циклопропіл-[(5S)-7,7-дидейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.41-7.36 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 2H), 5.52-5.48 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 1.30-1.27 (m, 2H), 1.06-1.03 (m, 2H).	256,2; 1,549 XB
0,790; спосіб 93	115	 циклопропіл-[(5R, 7R)-7-хлор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.43-7.39 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 3H), 5.56-5.51 (m, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.10-2.99 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 2H), 1.10-1.06 (m, 2H).	288,2; 1,033 XB

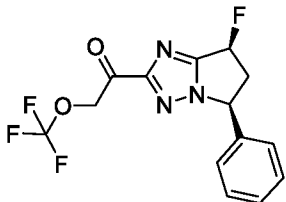
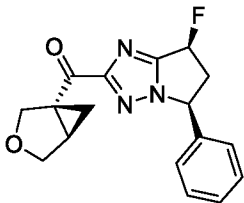
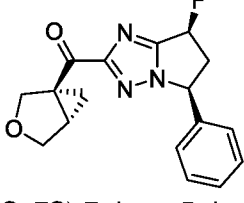
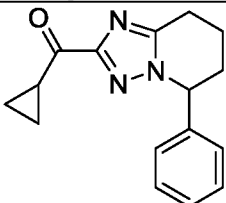
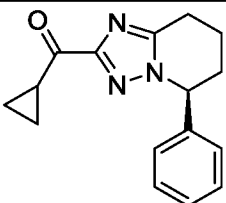
0,004; спосіб 93	116	 циклопропіл-[(5S, 7S)-7-хлор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.43-7.39 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 3H), 5.56-5.51 (m, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 2H), 1.34-1.31 (m, 2H), 1.11-1.07 (m, 2H).	288,2; 1,034 ХВ
0,56; спосіб 94	117	 циклопропіл-[(5S, 7R)-7-хлор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.45-7.38 (m, 3H), 7.34-7.32 (m, 2H), 5.85 (t, J=7,2 Гц, 1H), 5.69-5.67 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 2H), 3.03-3.00 (m, 1H), 1.19-1.16 (m, 2H), 1.11-1.08 (m, 2H).	288,2; 1,028 ХВ
0,032; спосіб 95	118	 циклопропіл-[рац-(5S, 7S)-5-(3-хлор-2-піридил)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (суміш енантімерів)	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.45 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.24-6.03 (m, 2H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.04-2.89 (m, 2H), 1.18-1.15 (m, 2H), 1.11-1.08 (m, 2H).	306,9; 0,780 ХВ
0,036; спосіб 96	119	 циклопропіл-[рац-(5S, 7S)-7-хлор-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (суміш енантімерів)	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.46-7.38 (m, 3H), 7.33-7.31 (m, 2H), 5.69-5.65 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 1.21-1.16 (m, 2H), 1.13-1.09 (m, 2H).	289,1; 1,033 ХВ
0,910; спосіб 97	120	 циклопропіл-[рац-(5S, 7R)-7-хлор-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (суміш енантімерів)	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.74-7.69 (m, 3H), 7.63-7.61 (m, 2H), 6.14 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3.73-3.62 (m, 2H), 3.61-3.59 (m, 1H), 1.48-1.45 (m, 2H), 1.40-1.37 (m, 2H).	289,2; 1,033 ХВ
<0,005; спосіб 90	121		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 6.02-5.84 (m, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 3.33-3.23 (m, 1H), 3.19-3.07 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.18-2.01 (m, 1H),	273,9; 0,818 ХВ

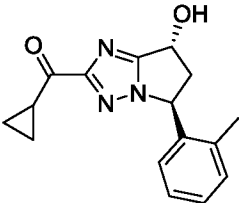
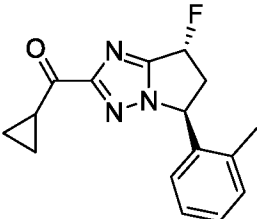
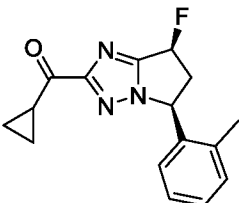
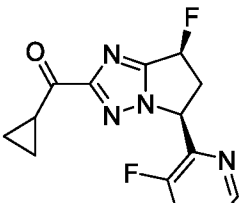
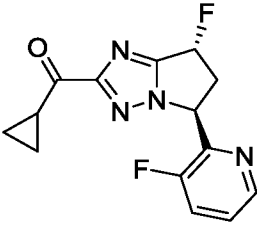
		циклопропіл-[(5S, 7S)-5-(1,1-дифторпропіл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]тріазол-2-іл]метанон	1.35-1.25 (m, 2H), 1.18 (s, 1H), 1.17-1.15 (m, 2H), 1.14-1.11 (m, 2H).	
0,360; спосіб 98	122	 циклопропіл-[рац-(5S, 7S)-5-(1,1-дифторетил)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]тріазол-2-іл]метанон (суміш енантіомерів)	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 6.00-5.84 (m, 1H), 4.75-4.55 (m, 1H), 3.38-3.29 (m, 1H), 3.18-2.99 (m, 2H), 1.86 (t, J=19,2 Гц, 3H), 1.36-1.33 (m, 2H), 1.16-1.12 (m, 2H).	259,9; 0,828 хв
0,010; спосіб 95	123	 циклопропіл-[(5S, 7S)-5-(3-хлор-2-піридил)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]тріазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.47 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 6.14-6.12 (m, 1H), 6.11-6.10 (m, 0,5H), 5.99-5.98 (m, 0,5H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 2H), 1.34-1.32 (m, 2H), 1.11-1.08 (m, 2H).	307,0; 0,617 хв
0,061; спосіб 99	124	 2-[(5S, 7S)-2-(циклопропанкарбоніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]тріазол-5-іл]бензонітрил	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.79-7.76 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.01 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6.15-6.12 (m, 0,5H), 6.00-5.98 (m, 1,5H), 3.90-3.74 (m, 1H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.99-2.85 (m, 1H), 1.39-1.33 (m, 2H), 1.17-1.09 (m, 2H).	397,2; 0,915 хв
0,004; спосіб 100	125	 (1-етилциклопропіл)-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]тріазол-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.46-7.34 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.20 (ddd, J=56,5; 7,1; 1,9 Гц, 1H), 5.69 (ddd, J=8,5; 6,6; 3,0 Гц, 1H), 3.72 (dddd, J=26,1; 15,4; 8,5; 7,1 Гц, 1H), 2.68 (dddd, J=26,6; 15,3; 3,1; 1,9 Гц, 1H), 1.73 (qd, J=7,2; 1,7 Гц, 2H), 1.58 (dq, J=4,4; 1,7; 1,2 Гц, 2H), 0.93 (q, J=3,2; 2,6 Гц, 2H), 0.86 (t, J=7,3 Гц, 3H).	300,1; 5,29 хв
0,057; спосіб 101	126	 [рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]тріазол-2-іл]-тетрагідропіран-4-іл-метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.47-7.35 (m, 3H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.23 (ddd, J=56,4; 7,2; 1,9 Гц, 1H), 5.73 (ddd, J=8,9; 6,5; 3,0 Гц, 1H), 3.88 (ddt, J=11,0; 4,6; 2,4 Гц, 2H), 3.74 (dddd, J=26,1; 15,5; 8,6; 7,2 Гц, 1H), 3.60 (tt, J=11,5; 3,8 Гц, 1H), 3.42 (tdd, J=11,4; 3,6; 2,2 Гц, 2H), 2.70 (dddd, J=26,7; 15,2; 3,1; 1,9 Гц, 1H), 1.76 (tdt, J=10,8; 4,5; 2,2 Гц, 2H), 1.58 (dtdd, J=13,3; 11,7; 8,8; 4,5 Гц, 2H).	316,1; 4,22 хв

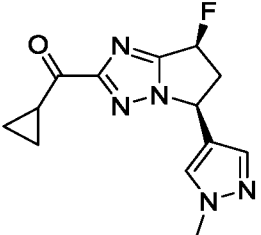
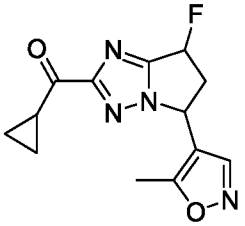
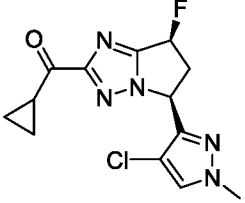
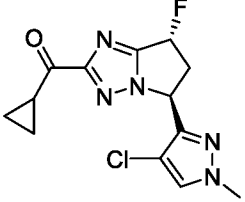
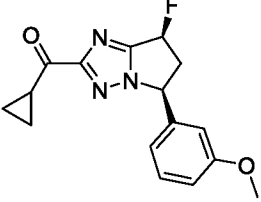
0,016; спосіб 102	127	 [рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-<i>b</i>][1,2,4]триазол-2-іл]-тетрагідропіран-3-іл-метанон (суміш діастереомерів)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.49-7.34 (m, 3H), 7.25 (dt, J=7,8; 1,4 Гц, 2H), 6.23 (dddd, J=56,4; 7,2; 2,0; 0,9 Гц, 1H), 5.73 (ddd, J=8,8; 6,4; 3,0 Гц, 1H), 4.01 (tdd, J=10,5; 3,9; 1,8 Гц, 1H), 3.84-3.65 (m, 2H), 3.57 (tdd, J=9,8; 3,8; 1,9 Гц, 1H), 3.45 (ddd, J=10,9; 9,5; 2,6 Гц, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.79-2.62 (m, 1H), 2.05-1.89 (m, 1H), 1.78-1.47 (m, 3H).	316,1; 4,42 хв
0,65; спосіб 103	128	 [рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-<i>b</i>][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(2R)-піролідин-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.48-7.29 (m, 3H), 7.23 (ddt, J=11,8; 6,1; 1,6 Гц, 2H), 6.35-5.99 (m, 1H), 5.82-5.52 (m, 1H), 4.37-3.89 (m, 1H), 3.88-3.45 (m, 1H), 3.12-2.51 (m, 3H), 2.40-0.29 (m, 4H).	300,9; 0,88 хв
0,047; спосіб 104	129	 (2-метилтетрагідрофуран-2-іл)-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-<i>b</i>][1,2,4]триазол-2-іл]метанон (суміш діастереомерів)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.48-7.35 (m, 3H), 7.28-7.19 (m, 2H), 6.23 (ddt, J=56,5; 7,2; 2,0 Гц, 1H), 5.72 (ddt, J=8,9; 6,3; 2,8 Гц, 1H), 3.93-3.82 (m, 1H), 3.82-3.65 (m, 2H), 2.71 (dddd, J=26,6; 15,2; 3,1; 1,9 Гц, 1H), 2.52 (m, 1H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.53 (d, J=3,6 Гц, 3H).	316,1; 4,66 хв
0,008; спосіб 105	130	 [рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-<i>b</i>][1,2,4]триазол-2-іл]-тетрагідрофуран-3-іл-метанон (суміш діастереомерів)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.49-7.35 (m, 3H), 7.30-7.21 (m, 2H), 6.24 (ddd, J=56,2; 7,1; 1,9 Гц, 1H), 5.74 (ddd, J=9,2; 6,6; 3,1 Гц, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.93 (dt, J=11,3; 8,4 Гц, 1H), 3.87-3.65 (m, 4H), 2.72 (dddd, J=26,7; 15,3; 3,1; 1,9 Гц, 1H), 2.19-2.00 (m, 2H).	302,2; 4,33 хв
<0,005; спосіб 106	131	 [рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-<i>b</i>][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.49-7.35 (m, 3H), 7.30-7.21 (m, 2H), 6.24 (ddd, J=56,2; 7,1; 1,9 Гц, 1H), 5.74 (ddd, J=9,2; 6,6; 3,1 Гц, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.93 (dt, J=11,3; 8,4 Гц, 1H), 3.87-3.65 (m, 4H), 2.72 (dddd, J=26,7; 15,3; 3,1; 1,9 Гц, 1H), 2.19-2.00 (m, 2H).	302,2; 4,33 хв

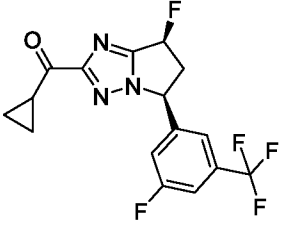
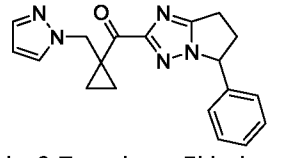
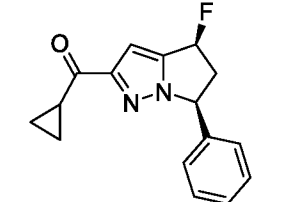
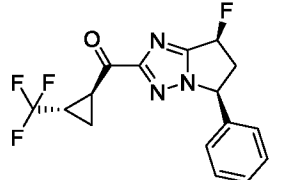
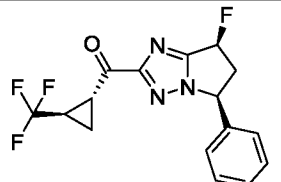
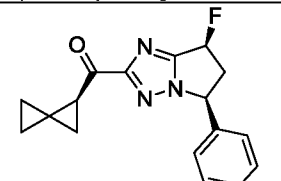
<0,005; спосіб 106	132	 [рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.49-7.35 (m, 3H), 7.30-7.21 (m, 2H), 6.24 (ddd, J=56,2; 7,1; 1,9 Гц, 1H), 5.74 (ddd, J=9,2; 6,6; 3,1 Гц, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.93 (dt, J=11,3; 8,4 Гц, 1H), 3.87-3.65 (m, 4H), 2.72 (dddd, J=26,7; 15,3; 3,1; 1,9 Гц, 1H), 2.19-2.00 (m, 2H).	302,2; 4,33 хв
<0,005; спосіб 107	133	 3-метокси-2,2-диметил-1-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.48-7.34 (m, 3H), 7.25-7.18 (m, 2H), 6.23 (ddd, J=56,5; 7,1, 1,9 Гц, 1H), 5.74 (ddd, J=8,9; 6,5; 2,9 Гц, 1H), 3.84-3.71 (m, 2H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.71 (dddd, J=26,6; 15,2; 3,1; 1,9 Гц, 1H), 1.25 (d, J=6,0 Гц, 6H).	318,2; 5,44 хв
0,220; спосіб 108	134	 рац-(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідрокси-1-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.42 (dddd, J=9,2; 7,4; 6,3; 3,3 Гц, 3H), 7.26 (td, J=8,3; 7,8; 1,6 Гц, 2H), 6.27 (dddd, J=56,3; 7,3; 3,5; 2,0 Гц, 1H), 5.77 (ddd, J=9,0; 6,3; 3,1 Гц, 1H), 5.62 (dd, J=10,2; 4,0 Гц, 1H), 3.77 (dddd, J=25,7; 15,5; 8,5; 7,2 Гц, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H).	330,1; 4,82 хв
0,180; спосіб 109	135	 1-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-2-тетрагідропіран-2-іл-етанон (суміш діастереомерів)	Спектра ЯМР не одержували.	330,2; 4,94 хв
0,032; спосіб 110	136	 1-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-2-тетрагідропіран-4-іл-етанон	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.46-7.34 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 2H), 6.22 (ddd, J=56,4; 7,2; 1,9 Гц, 1H), 5.71 (ddd, J=8,5; 6,5; 3,1 Гц, 1H), 3.84-3.63 (m, 3H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.94 (dd, J=6,8; 2,1 Гц, 2H), 2.71 (dddd, J=26,7; 15,2; 3,2; 2,0 Гц, 1H), 2.10 (ttt, J=11,0; 7,1; 3,9 Гц, 1H), 1.55 (ddd, J=12,9; 4,2; 2,0 Гц, 2H), 1.23 (qd, J=12,4; 4,4 Гц, 2H), 0.87-0.65 (m, 1H).	330,2; 2,51 хв

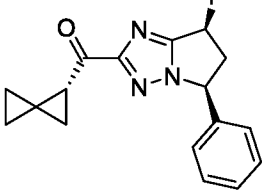
<0,005; спосіб 111	137	 [рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(3R)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.46-7.35 (m, 3H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.24 (ddd, J=56,4; 7,1; 2,0 Гц, 1H), 5.73 (ddd, J=8,9; 6,4; 3,1 Гц, 1H), 4.18 (d, J=8,9 Гц, 1H), 3.84-3.66 (m, 3H), 3.64 (d, J=8,9 Гц, 1H), 2.71 (dddd, J=26,6; 15,2; 3,1; 2,0 Гц, 1H), 2.56 (ddd, J=12,6; 8,2; 6,8 Гц, 1H), 1.85 (ddd, J=13,0; 7,6; 5,6 Гц, 1H), 1.48 (s, 3H).	316,2; 4,68 хв
<0,005; спосіб 111	138	 [рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(3S)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.47-7.34 (m, 3H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.24 (ddd, J=56,3; 7,1; 1,9 Гц, 1H), 5.73 (ddd, J=8,9; 6,5; 3,1 Гц, 1H), 4.21 (d, J=8,9 Гц, 1H), 3.83-3.64 (m, 3H), 3.67 (d, J=8,9 Гц, 1H), 2.71 (dddd, J=26,6; 15,2; 3,1; 2,0 Гц, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 1.82 (ddd, J=12,6; 7,6; 5,7 Гц, 1H), 1.47 (s, 3H).	316,2; 4,68 хв
0,140; спосіб 112	139	 [рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(1R, 2R, 4S)-7-оксабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.47-7.35 (m, 3H), 7.29-7.22 (m, 2H), 6.25 (ddd, J=56,4; 7,2; 2,0 Гц, 1H), 5.74 (ddd, J=9,1; 6,4; 3,1 Гц, 1H), 4.91 (t, J=4,9 Гц, 1H), 4.59 (t, J=5,2 Гц, 1H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.75 (dddd, J=25,8; 15,5; 8,5; 7,2 Гц, 1H), 2.72 (dddd, J=26,7; 15,1; 3,1; 2,0 Гц, 1H), 2.00 (dd, J=11,9; 4,6 Гц, 1H), 1.75 (dddd, J=12,0; 10,9; 5,3; 2,8 Гц, 1H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.50-1.36 (m, 2H), 1.29-1.17 (m, 1H).	328,2; 4,61 хв
0,150; спосіб 112	140	 ((1S, 2R, 4R)-7-оксабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.43-7.34 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.03 (ddd, J=55,8; 7,1; 1,7 Гц, 1H), 5.50 (ddd, J=8,8; 6,2; 2,8 Гц, 1H), 4.83 (d, J=4,7 Гц, 1H), 4.70 (t, J=4,8 Гц, 1H), 3.77-3.51 (m, 2H), 2.95 (dddd, J=25,0; 15,4; 2,8; 1,7 Гц, 1H), 2.32 (dtd, J=12,2; 5,0; 2,1 Гц, 1H), 1.90-1.63 (m, 5H).	328,2; 4,54 хв
0,009; спосіб 112	141	 ((1R, 2S, 4S)-7-оксабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.47-7.35 (m, 3H), 7.31-7.24 (m, 2H), 6.23 (ddd, J=56,3; 7,2; 1,9 Гц, 1H), 5.74 (ddd, J=8,9; 6,5; 3,1 Гц, 1H), 4.94 (t, J=4,9 Гц, 1H), 4.59 (t, J=5,2 Гц, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.75 (dddd, J=26,1; 15,5; 8,5; 7,2 Гц, 1H), 2.72 (dddd, J=26,6; 15,2; 3,1; 2,0 Гц, 1H).	328,2; 4,61 хв

		оксабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)((5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,9 Гц, 1H), 1.99 (dd, J=12,0; 4,6 Гц, 1H), 1.73 (dddd, J=11,9; 10,8; 5,3; 2,8 Гц, 1H), 1.59 (ddt, J=12,8; 8,5; 4,8 Гц, 1H), 1.51-1.37 (m, 2H), 1.28-1.17 (m, 1H).	
0,009; спосіб 113	142	 1-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-2-(трифторметокси)етанон	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.47-7.36 (m, 3H), 7.30-7.24 (m, 2H), 6.26 (ddd, J=56,2; 7,2; 1,9 Гц, 1H), 5.75 (ddd, J=8,8; 6,5; 3,1 Гц, 1H), 5.50 (d, J=1,2 Гц, 2H), 3.84-3.63 (m, 1H), 2.74 (dddd, J=26,8; 15,3; 3,2; 1,9 Гц, 1H).	330,1; 5,39 хв
<0,005; спосіб 114	143	 [рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(1R, 5R)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-1-іл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.48-7.33 (m, 3H), 7.24 (dt, J=7,8; 1,5 Гц, 2H), 6.22 (dddd, J=56,4; 7,2; 3,5; 1,9 Гц, 1H), 5.76-5.65 (m, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 4.00 (dd, J=8,7; 1,7 Гц, 1H), 3.81-3.64 (m, 3H), 2.83-2.61 (m, 2H), 1.84 (td, J=8,3; 3,9 Гц, 1H), 1.13 (dd, J=5,7; 4,0 Гц, 1H).	314,1; 4,58 хв
0,230; спосіб 114	144	 [рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(1S, 5S)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-1-іл]метанон	Спектра ЯМР не одержували.	314,2; 4,58 хв
0,26; спосіб 115	145	 циклопропіл-(5-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)метанон (суміш діастереомерів)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.41-7.27 (m, 3H), 7.12-7.04 (m, 2H), 5.62 (t, J=5,9 Гц, 1H), 3.12-2.83 (m, 3H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.04-0.92 (m, 4H).	268,1; 4,37 хв
0,07; спосіб 115	146	 (S)-циклопропіл(5-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.42-7.23 (m, 3H), 7.12-7.04 (m, 2H), 5.62 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3.12-2.85 (m, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.05-0.93 (m, 4H).	268,1; 4,39 хв

		а)піридин-2-іл)метанон		
0,45; спосіб 116	147	 циклопропіл((5S, 7R)-7-гідрокси-5-(о-толіл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-<i>b</i>][1,2,4]триазол-2-іл)метанон (суміш діастереомерів)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.30-7.13 (m, 3H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.25 (bs, 1H), 5.75 (dd, J=8,1; 5,8 Гц, 1H), 5.23 (dd, J=7,9; 4,6 Гц, 1H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31-2.14 (m, 1H), 1.09-0.96 (m, 4H).	284,1; 4,08 хв
0,73; спосіб 116	148	 циклопропіл-[рац-(5S, 7R)-7-фтор-5-(о-толіл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-<i>b</i>][1,2,4]триазол-2-іл)метанон (суміш діастереомерів)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.33-7.14 (m, 3H), 6.89 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6.35 (ddd, J=56,2; 6,8; 1,6 Гц, 1H), 6.19 (td, J=6,9; 3,2 Гц, 1H), 3.59-3.27 (m, 1H), 3.11-2.91 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.14-1.01 (m, 4H).	286,1; 4,81 хв
0,039; спосіб 116	149	 циклопропіл-[рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-(о-толіл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-<i>b</i>][1,2,4]триазол-2-іл)метанон (суміш діастереомерів)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.35-7.14 (m, 3H), 6.76-6.66 (m, 1H), 6.26 (ddd, J=56,3; 7,2; 1,9 Гц, 1H), 5.94 (ddd, J=8,5; 6,6; 3,2 Гц, 1H), 3.94-3.48 (m, 1H), 3.01 (ddt, J=7,6; 6,1; 5,2 Гц, 1H), 2.66 (dddd, J=26,8; 15,1; 3,2; 2,0 Гц, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.18-0.99 (m, 4H).	286,1; 4,80 хв
0,010; спосіб 117	150	 циклопропіл((5S, 7S)-7-фтор-5-(3-фторпіридин-2-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-<i>b</i>][1,2,4]триазол-2-іл)метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45 (dt, J=4,6; 1,5 Гц, 1H), 7.89 (ddd, J=10,0; 8,4; 1,3 Гц, 1H), 7.57 (dt, J=8,6; 4,4 Гц, 1H), 6.26 (ddd, J=56,6; 7,7; 2,7 Гц, 1H), 6.10-5.99 (m, 1H), 3.74 (dddd, J=19,7; 14,7; 8,5; 7,7 Гц, 1H), 3.16-2.84 (m, 2H), 1.18-0.93 (m, 4H).	291,1; 3,64 хв
0,230; спосіб 117	151	 циклопропіл((5S, 7R)-7-фтор-5-(3-фторпіридин-2-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-<i>b</i>][1,2,4]триазол-2-іл)метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (dt, J=4,6; 1,5 Гц, 1H), 7.89 (ddd, J=10,0; 8,5; 1,3 Гц, 1H), 7.56 (dt, J=8,6; 4,4 Гц, 1H), 6.58-6.32 (m, 2H), 3.55-3.19 (m, 2H), 2.95 (tt, J=7,5; 4,9 Гц, 1H), 1.13-0.98 (m, 4H).	291,1; 3,82 хв

0,030; спосіб 118	152	 циклопропіл((5S, 7S)-7-фтор-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]тріазол-2-іл)метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.80 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7.48 (d, J=0,8 Гц, 1H), 6.21 (ddd, J=56,4; 7,0; 2,4 Гц, 1H), 5.66 (ddd, J=8,2; 6,0; 3,6 Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73-3.55 (m, 1H), 2.99 (tt, J=7,5; 4,9 Гц, 1H), 2.80 (dddd, J=26,4; 14,9; 3,7; 2,4 Гц, 1H), 1.14-0.95 (m, 4H).	276,1; 3,10 хв
0,380; спосіб 119	153	 циклопропіл(7-фтор-5-(5-метилізоксазол-4-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]тріазол-2-іл)метанон (суміш діастереомерів)	Спектра ЯМР не одержували.	277,1; 3,63 хв
0,032; спосіб 120	154	 ((5S, 7S)-5-(4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]тріазол-2-іл)(циклопропіл)метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.03 (s, 1H), 6.23 (ddd, J=56,8; 7,8; 3,3 Гц, 1H), 5.70 (ddd, J=8,4; 6,5; 5,0 Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (ddt, J=16,3; 14,6; 8,1 Гц, 1H), 3.02-2.82 (m, 2H), 1.14-0.99 (m, 4H).	310,0; 3,86 хв
0,970; спосіб 120	155	 ((5S, 7R)-5-(4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]тріазол-2-іл)(циклопропіл)метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.03 (s, 1H), 6.58-6.22 (m, 1H), 6.04 (ddd, J=7,4; 6,1; 3,1 Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.46-3.21 (m, 2H), 2.97 (tt, J=7,6; 4,8 Гц, 1H), 1.14-1.00 (m, 4H).	310,0; 4,01 хв
0,020; спосіб 121	156	 циклопропіл((5S, 7S)-7-фтор-5-(3-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]тріазол-2-іл)метанон	Спектра ЯМР не одержували.	302,1; 4,92 хв

0,117; спосіб 122	157	 циклопропіл((5S, 7S)-7-фтор-5-(3-фтор-5-(трифторметил)феніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.76 (dt, J=8,8; 2,1 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (dt, J=9,4; 1,9 Гц, 1H), 6.26 (ddd, J=56,2; 7,0; 2,1 Гц, 1H), 5.89 (ddd, J=8,9; 6,2; 3,4 Гц, 1H), 3.86-3.66 (dddd, J=25,2; 15,4; 8,5; 7,1 Гц, 1H), 3.09-2.93 (m, 1H), 2.83 (dddd, J=26,1; 15,2; 3,4; 2,2 Гц, 1H), 1.16-0.99 (m, 4H).	358,1; 5,51 хв
0,650; спосіб 123	158	 (5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-[1-(піразол-1-ілметил)циклопропіл]-метанон (суміш діастереомерів)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.57 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7.44- 7.30 (m, 4H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.16 (d, J=2,2 Гц, 1H), 5.60 (dd, J=8,3; 5,8 Гц, 1H), 4.63 (q, J=14,4 Гц, 2H), 3.22- 2.81 (m, 2H), 2.61-2.28 (m, 1H), 1.70-1.53 (m, 2H), 1.35- 1.13 (m, 3H).	334,2; 4,31 хв
0,005; SFC 1	159	 циклопропіл((4S, 6S)-4-фтор-6-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл)метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.46-7.28 (m, 3H), 7.28-7.07 (m, 2H), 6.94 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6.34-5.96 (m, 1H), 5.88-5.51 (m, 1H), 2.94-2.75 (m, 1H), 2.76-2.55 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.04-0.74 (m, 4H).	271,1; 5,11 хв
0,003; SFC 2	160	 [рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(1S, 2S)-2-(трифторметил)-циклопропіл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.59-7.08 (m, 5H), 6.50-6.06 (m, 1H), 5.93-5.55 (m, 1H), 3.76-3.25 (m, 1H), 2.58 (d, J=2,5 Гц, 1H), 1.88-1.15 (m, 2H).	340,1; 5,36 хв
0,050; SFC 3	161	 [рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(1R, 2R)-2-(трифторметил)-циклопропіл]метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.50-7.13 (m, 5H), 6.51-6.05 (m, 1H), 5.93-5.49 (m, 1H), 3.90-3.54 (m, 1H), 2.84-2.59 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.64-1.26 (m, 2H).	340,1; 5,40 хв
0,016; SFC 4	162	 [рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон	Спектра ЯМР не одержували.	298,1; 4,95 хв

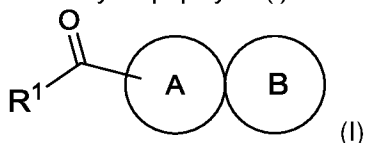
		дигідро-5Н-піроло[1,2- b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(2S)- спіро[2.2]пентан-2-іл]метанон		
0,004; SFC 5	163	 [рац-(5S, 7S)-7-фтор-5-феніл-6,7- дигідро-5Н-піроло[1,2- b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(2R)- спіро[2.2]пентан-2-іл]метанон	Спектра ЯМР не одержували.	298,1; 4,94 хв

Всі патенти США, публікації заявок на патент США, заявки на патент США, зарубіжні патенти, зарубіжні патентні заявки і непатентні публікації, згадані в даному описі, включені в дану заявку за допомогою посилання у всій своїй повноті.

Незважаючи на те, що наведений вище винахід описано досить докладно для полегшення розуміння, буде очевидно, що при практичному застосуванні можуть бути зроблені деякі зміни і модифікації в об'ємі доданої формули винаходу. Відповідно, описані втілення слід розглядати як ілюстративні, а не обмежуючі, і винахід не повинно обмежуватися наведеними в даному описі подробицями, а може бути модифікований в межах об'єму і еквівалентів доданої формули винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R¹ вибраний з групи, що складається з C1-С6алкілу, C3-С6циклоалкілу, C1-С6алкокси, C1-С6галогеналкілу, C1-С6галогеналкокси, груп C1-С6алкіл-N(RN)₂, феніл, бензил, 4-8-членний гетероциклілі і 5-6-членний гетероарил; при цьому R¹ зв'язаний з сусіднім карбонілом через атом вуглецю і при цьому R¹ можливо заміщений одним або двома замісниками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, C1-С6алкілу, C3-С6циклоалкілу, C1-С6алкокси, C1-С6галогеналкілу, C1-С6галогеналкокси, груп C1-С6алкіл-N(RN)₂, гідроксил, гідроксиметил, ціано, ціанометил, ціаноетил, C(O)C1-С6алкіл, феніл, бензил, CH₂-(C3-С6циклоалкіл), 5-6-членний гетероарил і CH₂-(5-6-членний гетероарил);

кожний RN незалежно вибраний з групи, що складається з H, C1-С6алкілу, C3-С6циклоалкілу, C1-С6алкокси і C1-С6галогеналкілу; або два RN разом з сусіднім атомом N можуть утворювати 4-6-членне кільце;

кільце А являє собою 5-членний гетероарил, який має тільки як гетероатоми або (1) два або три атоми азоту, або (2) один атом азоту і один атом кисню, або (3) один атом азоту і один атом сірки; при цьому кільце А зв'язане з сусіднім карбонілом через атом вуглецю; і

кільце В являє собою 4-8-членний циклоалкіл або 4-8-членний гетероциклілі, який має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки; при цьому кільце В заміщено відповідно до (а), (b) або як (а), так і (b):

(а) 1-2 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, дейтерію, гідрокси, C1-С6галогеналкілу, C1-С6галогеналкокси, C3-С6циклоалкілу, C1-С6алкокси, C1-С6галогеналкокси, C1-С6тіоалкілу, груп C1-С6алкіл-N(RN)₂ і ціано; при цьому два C1-С6алкільних замісники разом можуть утворювати містчове або спіроциклічне кільце; і при цьому, якщо атом азоту в кільці В заміщений, то замісник не є галогеном, ціано або C1-С6алкокси, C1-С6галогеналкокси або C1-С6тіоалкілом, що має атом кисню або сірки, безпосередньо зв'язаний з атомом азоту;

(b) 1 замісником, вибраним з групи, що складається з C1-С6алкілу, C1-С6галогеналкілу, C3-С6циклоалкілу, C1-С6алкокси, C1-С6галогеналкокси, C1-С6тіоалкілу, груп C1-С6алкіл-N(RN)₂, феніл, бензил, CH₂-(C3-С6циклоалкіл), CH₂CH₂-(C3-С6циклоалкіл), CH₂-(4-6-членний гетероциклілі), CH₂CH₂-(4-6-членний гетероциклілі), 5-6-членний гетероарил і CH₂-(5-6-членний

гетероарил); при цьому, в разі присутності фенільного кільця або 5-6-членного гетероарильного кільця, воно може бути заміщене 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C1-C4алкілу, C1-C4галогеналкілу, C1-C4алкокси, C1-C4галогеналкокси, ціано і циклопропілу.

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R1 вибраний з групи, що складається з C1-C6алкілу, C3-C6циклоалкілу, C1-C6алкокси, C1-C6галогеналкілу, C1-C6галогеналкокси, груп C1-C6алкіл-N(RN)2, феніл, бензил, 4-6-членний гетероцикл і 5-6-членний гетероарил; при цьому R1 зв'язаний з сусіднім карбонілом через атом вуглецю і при цьому R1 можливо заміщений одним або двома замісниками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, метилу, етилу, гідроксилу, гідроксиметилу, метоксиметилу, ціано, трифторметилу, дифторметокси і трифторметокси;

кожний RN незалежно вибраний з групи, що складається з H, C1-C6алкілу, C3-C6циклоалкілу, C1-C6алкокси і C1-C6галогеналкілу; або два RN разом з сусіднім атомом N можуть утворювати 4-6-членне кільце;

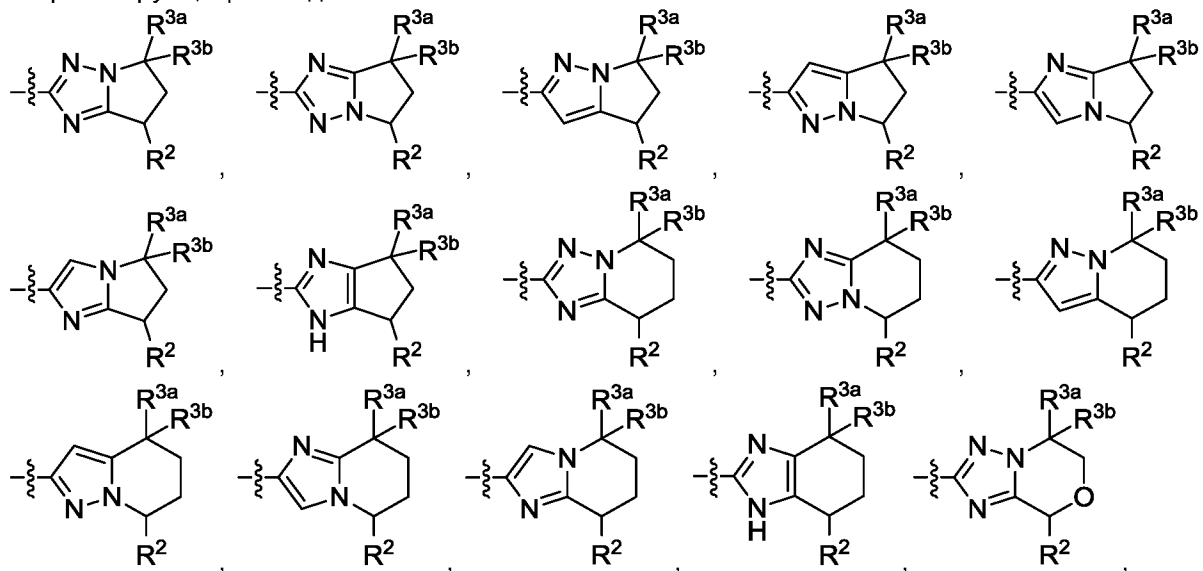
кільце А являє собою 5-членний гетероарил, який має тільки як гетероатоми або (1) два або три атоми азоту, або (2) один атом азоту і один атом кисню, або (3) один атом азоту і один атом сірки; при цьому кільце А зв'язане з сусіднім карбонілом через атом вуглецю; і

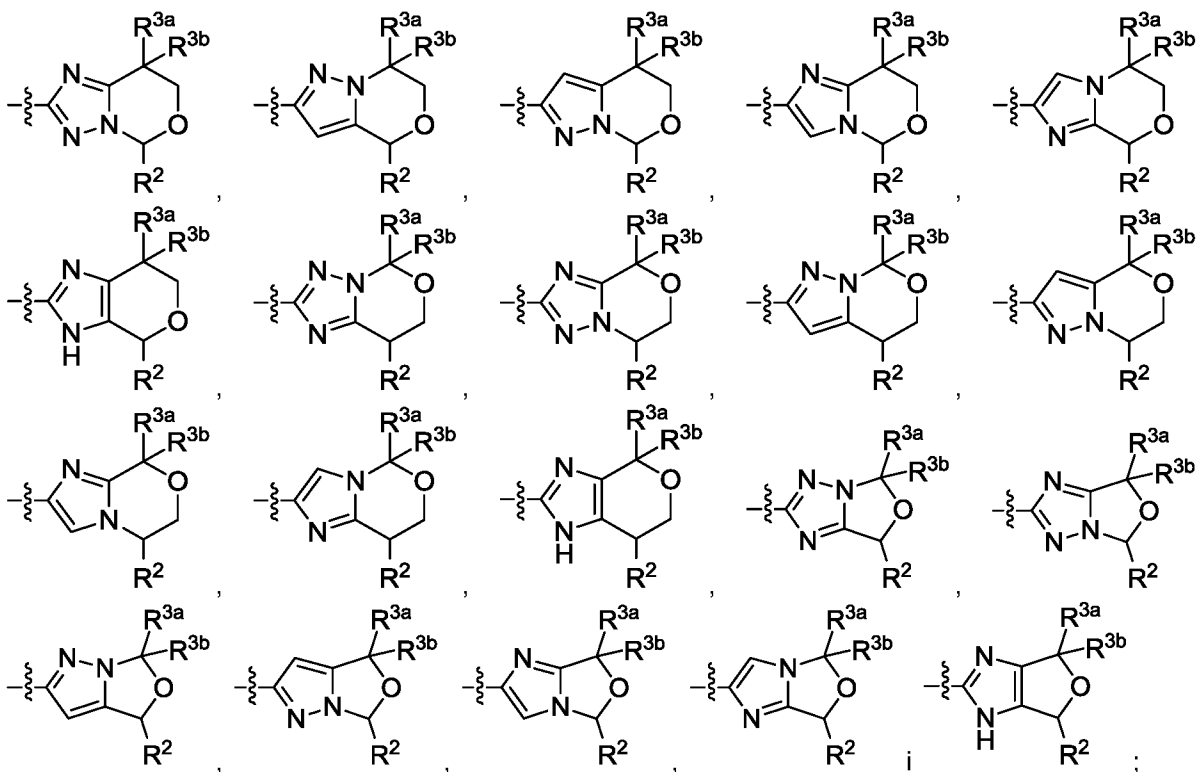
кільце В являє собою 4-8-членний циклоалкіл або 4-8-членний гетероцикл, який має від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки; при цьому кільце В заміщено відповідно до (а), (b) або як (а), так і (b):

(а) 1-2 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C1-C6алкілу, C1-C6галогеналкілу, C3-C6циклоалкілу, C1-C6алкокси, C1-C6галогеналкокси, C1-C6тіоалкілу, груп C1-C6алкіл-N(RN)2 і ціано; при цьому два C1-C6алкільних замісники разом можуть утворювати місточкове або спіроциклічне кільце; і при цьому, якщо атом азоту в кільці В заміщений, то замісник не є галогеном, ціано або C1-C6алкокси, C1-C6галогеналкокси або C1-C6тіоалкілом, що має атом кисню або сірки, безпосередньо зв'язаний з атомом азоту;

(b) 1 замісником, вибраним з групи, що складається з C1-C6алкілу, C1-C6галогеналкілу, C3-C6циклоалкілу, C1-C6алкокси, C1-C6галогеналкокси, C1-C6тіоалкілу, груп C1-C6алкіл-N(RN)2, феніл, бензил, CH₂-(C3-C6циклоалкіл), CH₂CH₂-(C3-C6циклоалкіл), CH₂-(4-6-членний гетероцикл), CH₂CH₂-(4-6-членний гетероцикл), 5-6-членний гетероарил і CH₂-(5-6-членний гетероарил); при цьому в разі присутності фенільного кільця воно може бути заміщене 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C1-C4алкілу, C1-C4галогеналкілу, C1-C4алкокси, C1-C4галогеналкокси і ціано.

3. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кільце А і кільце В спільно вибрані з групи, що складається з:





5 де

R^2 вибраний з групи, що складається з C_1 - C_6 галогеналкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_1 - C_6 тіоалкілу, фенілу, бензилу, груп CH_2 -(C_3 - C_6 циклоалкіл), CH_2CH_2 -(C_3 - C_6 циклоалкіл), CH_2 -(4-6-членний гетероцикліл), CH_2CH_2 -(4-6-членний гетероцикліл), 5-6-членний гетероарил і CH_2 -(5-6-членний гетероарил); при цьому, в разі присутності фенільного кільця або 5-6 членного гетероарильного кільця, воно може бути заміщене 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 галогеналкілу, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галогеналкокси і ціано; і

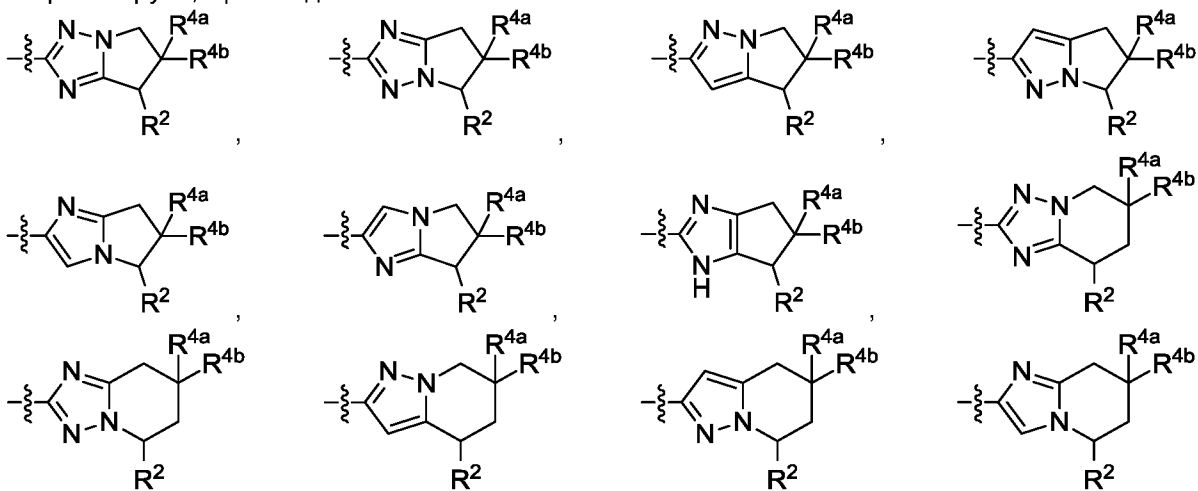
R^{3a} і R^{3b} вибрані наступним чином:

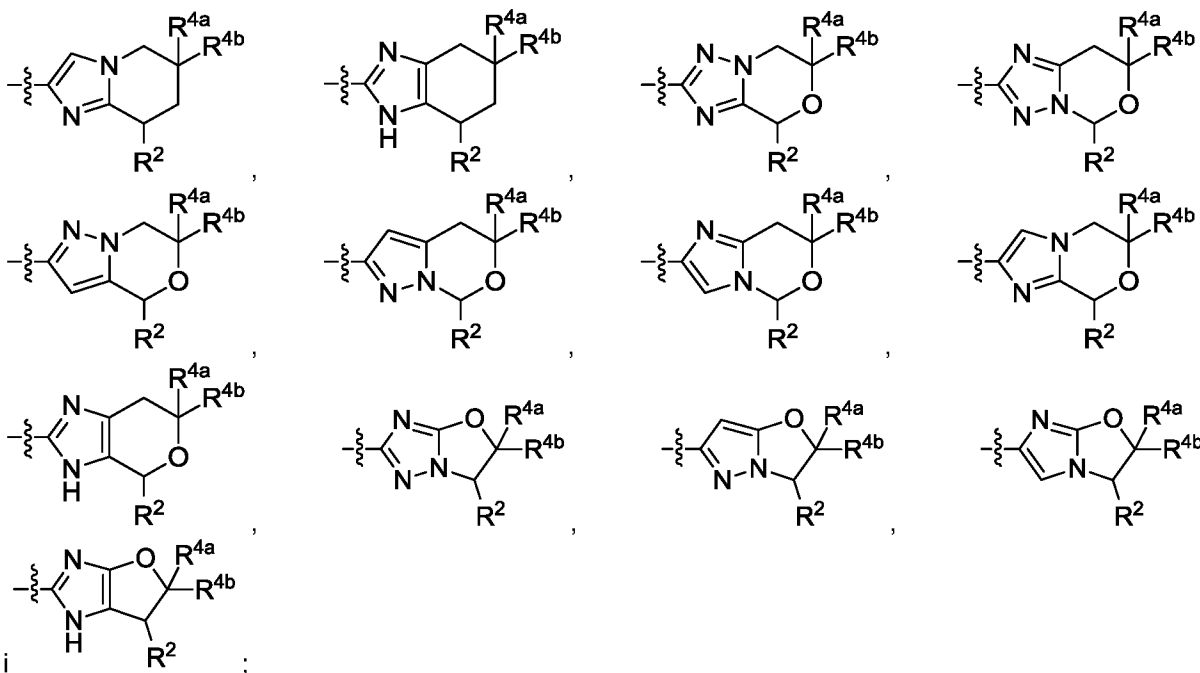
(1) один з R^{3a} і R^{3b} являє собою H, а другий вибраний з групи, що складається з D, F, Cl, OH, CN, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 галогеналкілу, циклопропілу, C_1 - C_4 алкокси і C_1 - C_4 галогеналкокси;

(2) кожний з R^{3a} і R^{3b} вибраний з групи, що складається з D, F, Cl, OH, CN і метилу, за умови, що R^{3a} і R^{3b} обидва не можуть являти собою OH або CN; або

(3) R^{3a} і R^{3b} спільно утворюють циклопропіл.

4. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кільце A і кільце B спільно вибрані з групи, що складається з:





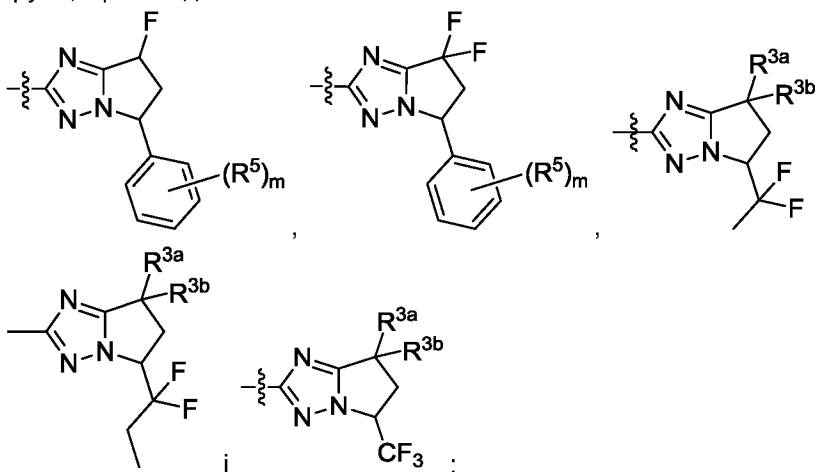
де
 R^2 вибраний з групи, що складається з C_1 - C_6 галогеналкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_1 - C_6 тіоалкілу, фенілу, бензилу, груп CH_2 -(C_3 - C_6 циклоалкіл), CH_2CH_2 -(C_3 - C_6 циклоалкіл), CH_2 -(4-6-членний гетероцикліл), CH_2CH_2 -(4-6-членний гетероцикліл), 5-6-членний гетероарил і CH_2 -(5-6-членний гетероарил); при цьому, в разі присутності фенільного кільця або 5-6 членного гетероарильного кільця, воно може бути заміщене 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 галогеналкілу, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галогеналкокси і ціано; і

R^{4a} і R^{4b} вибрані наступним чином:

(1) один з R^{4a} і R^{4b} являє собою H, а другий вибраний з групи, що складається з D, F, Cl, OH, CN, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 галогеналкілу, циклопропілу, C_1 - C_4 алкокси і C_1 - C_4 галогеналкокси; або
 (2) кожний з R^{4a} і R^{4b} вибраний з групи, що складається з D, F, Cl і метилу.

5. Сполука за п. 3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 вибраний з групи, що складається з фенілу, монофторфенілу, дифторфенілу, монохлорфенілу і дихлорфенілу.

6. Сполука за п. 3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кільце A і кільце B спільно вибрані з групи, що складається з:



де

R^{3a} і R^{3b} вибрані наступним чином:

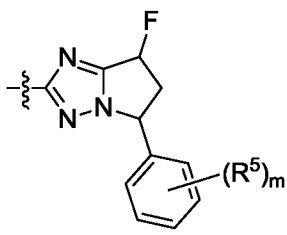
(1) один з R^{3a} і R^{3b} являє собою H, а другий вибраний з групи, що складається з D, F, Cl, OH, CN, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 галогеналкілу, циклопропілу, C_1 - C_4 алкокси і C_1 - C_4 галогеналкокси;

(2) кожний з R^{3a} і R^{3b} вибраний з групи, що складається з D, F, Cl, OH, CN і метилу, за умови, що R^{3a} і R^{3b} обидва не можуть являти собою OH або CN; або

(3) R^{3a} і R^{3b} спільно утворюють циклопропіл;

кожний R^5 вибраний з групи, що складається з H, F, Cl, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_1 - C_6 алкокси і C_1 - C_6 галогеналкокси; і
 m дорівнює 1, 2 або 3.

7. Сполука за п. 3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кільце А і кільце В спільно являють собою:

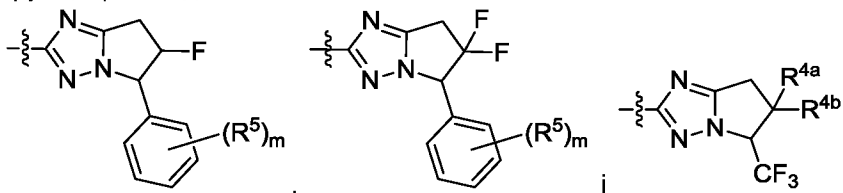


де

кожний R^5 вибраний з групи, що складається з H, F, Cl, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_1 - C_6 алкокси і C_1 - C_6 галогеналкокси; і
 m дорівнює 1, 2 або 3.

8. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 вибраний з групи, що складається з фенілу, монофторфенілу, дифторфенілу, монохлорфенілу і дихлорфенілу.

9. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кільце А і кільце В спільно вибрані з групи, що складається з:



де

R^{4a} і R^{4b} вибрані наступним чином:

(1) один з R^{4a} і R^{4b} являє собою H, а другий вибраний з групи, що складається з F, Cl, OH, CN, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 галогеналкілу, циклопропілу, C_1 - C_4 алкокси і C_1 - C_4 галогеналкокси; або

(2) кожний з R^{4a} і R^{4b} вибраний з групи, що складається з F, Cl і метилу;
кожний R^5 вибраний з групи, що складається з H, F, Cl, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_4 галогеналкілу, C_1 - C_4 алкокси і C_1 - C_4 галогеналкокси; і
 m дорівнює 1, 2 або 3.

10. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполуку вибрано з групи, що складається з:

- ((5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)((1R,2R)-2-фторциклопропіл)метанону;
- ((5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)((1S,2S)-2-фторциклопропіл)метанону;
- ((5R,7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)((1R,2R)-2-фторциклопропіл)метанону;
- ((5R,7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)((1S,2S)-2-фторциклопропіл)метанону;
- 2-гідрокси-2-метил-1-[рац-(5R,7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-ону;
- 2-гідрокси-2-метил-1-[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-ону;
- 2-феніл-1-[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]етанону;
- ((5R,7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)((1R,2S)-2-фторциклопропіл)метанону;
- ((5R,7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)((1S,2R)-2-фторциклопропіл)метанону;
- (7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-[рац-(1S,2S)-2-фторциклопропіл]метанону;
- (2,2-дифторциклопропіл)-(7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанону;
- феніл-[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
- 1-[рац-(5R,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-ону;

- (рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-[1-(трифторметил)циклопропіл]метанону;
(рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-(3-метилоксетан-3-іл)метанону;
- 5 (рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-[рац-(1S,2R)-2-фторциклопропіл]метанону;
1-(7-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-a]імідазол-2-іл)пропан-1-ону;
циклопропіл-[рац-(5R,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
- 10 1-(6-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл)пропан-1-ону;
1-[рац-(4R)-4-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-4H-піразоло[5,1-c][1,4]оксазин-2-іл]пропан-1-ону;
1-[рац-(4S)-4-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-4H-піразоло[5,1-c][1,4]оксазин-2-іл]пропан-1-ону;
3-(рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-2,2-диметил-3-оксо-пропаннітрилу;
- 15 (S)-1-(4-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл)пропан-1-ону;
(R)-1-(4-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл)пропан-1-ону;
1-(рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-2-гідрокси-2-метил-пропан-1-ону;
(рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-(1-
- 20 метилциклопропіл)метанону;
1-[рац-(4R)-4-феніл-6,7-дигідро-4H-піразоло[5,1-c][1,4]оксазин-2-іл]пропан-1-ону;
1-[рац-(4S)-4-феніл-6,7-дигідро-4H-піразоло[5,1-c][1,4]оксазин-2-іл]пропан-1-ону;
3,3,3-трифтор-1-[рац-(5R,7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-ону;
- 25 1-[рац-(5S)-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-ону;
1-[рац-(5S)-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-ону;
1-[рац-(5R,6S)-6-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-ону;
(рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-(2-піридил)метанону;
- 30 циклопропіл-[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
циклопропіл-[рац-(5R,7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
циклопентил-(рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанону;
- 35 2,2-диметил-1-[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-ону;
2,2-диметил-1-[рац-(5R,7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-ону;
- 40 (1-метилпіразол-4-іл)-[рац-(5R,7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
(1-метилпіразол-4-іл)-[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
(рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-(2-тієніл)метанону;
- 45 циклопропіл-(рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанону;
циклобутил-[рац-(5R,7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
1-(7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-2,2-диметил-пропан-1-ону;
- 50 1-(7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-2-метил-пропан-1-ону;
1-[рац-(5R,7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-ону;
1-[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-ону;
(1-метилпіразол-4-іл)-[рац-(5R,7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
- 55 1-[рац-(5R,7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-ону;
1-[рац-(5R,7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]етанону;
((5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)((1R,2S)-2-фторциклопропіл)метанону;
- 60 ((5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)((1S,2R)-2-фторциклопропіл)метанону;

- (1-фторциклопропіл)-(рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанону;
 (3-метилоксетан-3-іл)-[(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
 5 (3-метилоксетан-3-іл)-[(5R,7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
 3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл-[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
 оксетан-3-іл-[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
 10 [1-(гідроксиметил)циклопропіл]-[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
 [(1R)-2,2-дифторциклопропіл]-[(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
 15 [(1S)-2,2-дифторциклопропіл]-[(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
 (1-фторциклопропіл)-[(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
 циклопропіл-[(5S,7S)-7-фтор-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
 20 циклопропіл-[рац-(5S)-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
 (3,3-дифторциклобутил)-[(5R,7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
 [(1S,2R)-2-фторциклопропіл]-[(5R,7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
 25 [(5S)-7,7-дифтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[(1S,2R)-2-фторциклопропіл]метанону;
 [(5S)-7,7-дифтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[(1R,2S)-2-фторциклопропіл]метанону;
 30 циклопропіл-[(5S)-7,7-дифтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
 [(1R,2S)-2-фторциклопропіл]-[(5R,7R)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
 (2,2-дифторспіро[2.3]гексан-5-іл)-[(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
 35 1-[(5S)-5-(2-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-ону;
 [1-(гідроксиметил)циклопропіл]-[(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
 (3,3-дифторциклобутил)-[(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
 40 [2-(2-піридил)циклопропіл]-[(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
 [(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(1S,2S)-2-метилциклопропіл]метанону;
 [(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-спіро[2.3]гексан-5-іл-метанону;
 45 циклопропіл-[(5S)-5-(2-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
 циклопропіл-[рац-(4S,6S)-4-фтор-6-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл]метанону;
 [1-(фторметил)циклопропіл]-[(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
 50 (3,3-дифтор-6-біцикло[3.1.0]гексаніл)-[(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
 [(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[2-(трифторметил)циклопропіл]метанону;
 (6,6-дифтор-3-біцикло[3.1.0]гексаніл)-[(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
 55 2-[1-[(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоніл]циклопропіл]ацетонітрилу;
 циклопропіл-[(5S,7S)-7-метокси-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;

- циклопропіл-[(5S,7S)-7-фтор-5-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
2-[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоніл]-циклопропанкарбонітрилу;
- 5 циклопропіл-[(5S,7S)-7-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
циклопропіл-[(5S,7R)-7-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
- 10 [(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[(1S,2S)-2-метилциклопропіл]метанону;
[(1R,2S)-2-фторциклопропіл]-[(5S,7S)-7-фтор-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
[(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[(1R,2R)-2-метилциклопропіл]метанону;
- 15 циклопропіл-[(5S,7S)-5-(2,6-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
1-[(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоніл]циклопропанкарбонітрилу;
[(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-спіро[2.2]пентан-2-іл-метанону;
- 20 [(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-спіро[2.3]гексан-2-іл-метанону;
[1-(2-піридил)циклопропіл]-[(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
- 25 (1-циклопропілциклопропіл)-[(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
циклопропіл-[(5S,7S)-5-(2-хлорфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
- 30 циклопропіл-[(5S,7S)-5-(2,5-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
циклопропіл-[(5S,7S)-7-фтор-5-(2,3,6-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
циклопропіл-[(5S,7S)-7-дейтеро-7-фтор-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
- 35 [(1S,2R)-2-фторциклопропіл]-[(5S,7S)-7-фтор-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
рац-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоніл]циклопропанкарбонітрилу;
циклопропіл-[(5S,7S)-5-(2,3-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
- 40 циклопропіл-[(5S,7S)-7-фтор-5-(2,3,5-трифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
циклопропіл-[(4S,6S)-4-фтор-6-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл]метанону;
циклопропіл-[(5S,7S)-5-циклопропіл-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
- 45 циклопропіл-[(5S,7S)-7-дейтеро-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
циклопропіл-[рац-(5S,7S)-5-(1,1-дифторпропіл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
- 50 циклопропіл-[(5R,7S)-5-(циклопропілметил)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
циклопропіл-[(5S)-7,7-дидейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
циклопропіл-[(5R,7R)-7-хлор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
- 55 циклопропіл-[(5S,7S)-7-хлор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
циклопропіл-[(5S,7R)-7-хлор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
циклопропіл-[рац-(5S,7S)-5-(3-хлор-2-піридил)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
циклопропіл-[рац-(5S,7S)-7-хлор-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;

- циклопропіл-[рац-(5S,7R)-7-хлор-7-дейтеро-5-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
циклопропіл-[(5S,7S)-5-(1,1-дифторпропіл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
5 циклопропіл-[рац-(5S,7S)-5-(1,1-дифторетил)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
циклопропіл-[(5S,7S)-5-(3-хлор-2-піридил)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
2-[(5S,7S)-2-(циклопропанкарбоніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-5-іл]бензонітрилу;
10 (1-етилциклопропіл)-[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-тетрагідропіран-4-іл-метанону;
15 [рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-тетрагідропіран-3-іл-метанону;
[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(2R)-піролідін-2-іл]метанону;
(2-метилтетрагідрофуран-2-іл)-[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
20 [рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-тетрагідрофуран-3-іл-метанону;
[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(3S)-тетрагідрофуран-3-іл]метанону;
25 [рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]метанону;
3-метокси-2,2-диметил-1-[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-ону;
рац-(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідрокси-1-[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]пропан-1-ону;
30 1-[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-2-тетрагідропіран-2-іл-етанону;
1-[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-2-тетрагідропіран-4-іл-етанону;
35 [рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(3R)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]метанону;
[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(3S)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]метанону;
[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(1R,2R,4S)-7-оксабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл]метанону;
40 ((1S,2R,4R)-7-оксабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)((5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанону;
((1R,2S,4S)-7-оксабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)((5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанону;
45 1-[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-2-(трифторметоксі)етанону;
[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(1R,5R)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-1-іл]метанону;
[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(1S,5S)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-1-іл]метанону;
50 циклопропіл-(5-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іл)метанону;
(S)-циклопропіл(5-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іл)метанону;
циклопропіл((5S,7R)-7-гідрокси-5-(o-толіл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанону;
55 циклопропіл-[рац-(5S,7R)-7-фтор-5-(o-толіл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
циклопропіл-[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-(o-толіл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
циклопропіл((5S,7S)-7-фтор-5-(3-фторпіридин-2-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанону;
60

- циклопропіл((5S,7R)-7-фтор-5-(3-фторпіридин-2-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанону;
циклопропіл((5S,7S)-7-фтор-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанону;
- 5 циклопропіл(7-фтор-5-(5-метилізоксазол-4-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанону;
((5S,7S)-5-(4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(циклопропіл)метанону;
((5S,7R)-5-(4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)(циклопропіл)метанону;
- 10 циклопропіл((5S,7S)-7-фтор-5-(3-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанону;
циклопропіл((5S,7S)-7-фтор-5-(3-фтор-5-(трифторметил)феніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанону;
- 15 (5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-[1-(піразол-1-ілметил)циклопропіл]метанону;
циклопропіл((4S,6S)-4-фтор-6-феніл-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл)метанону;
[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(1S,2S)-2-(трифторметил)циклопропіл]метанону;
- 20 [рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(1R,2R)-2-(трифторметил)циклопропіл]метанону;
[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(2S)-спіро[2.2]пентан-2-іл]метанону; і
[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]-[рац-(2R)-спіро[2.2]пентан-2-іл]метанону.
- 25 11. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполуку вибрано з групи, що складається з:
((5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)((1R,2R)-2-фторциклопропіл)метанону;
- 30 феніл-[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
(рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-(1-метилциклопропіл)метанону;
циклопропіл((5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанону;
- 35 [(1R,2S)-2-фторциклопропіл]-[(5S,7S)-7-фтор-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
циклопропіл-[(5S,7S)-5-(2,6-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
циклопропіл-[(5S,7S)-5-(2-хлорфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону;
- 40 циклопропіл-[(5S,7S)-7-хлор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанону; і
циклопропіл((5S,7S)-7-фтор-5-(3-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанону.
12. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука являє собою ((5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)((1R,2R)-2-фторциклопропіл)метанон.
- 45 13. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука являє собою феніл-[рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон.
14. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука являє собою (рац-(5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)-(1-метилциклопропіл)метанон.
- 50 15. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука являє собою циклопропіл((5S,7S)-7-фтор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон.
16. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука являє собою [(1R,2S)-2-фторциклопропіл]-[(5S,7S)-7-фтор-5-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон.
- 55 17. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука являє собою циклопропіл-[(5S,7S)-5-(2,6-дифторфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон.
18. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука являє собою циклопропіл-[(5S,7S)-5-(2-хлорфеніл)-7-фтор-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон.
- 60 19. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука являє собою циклопропіл-[(5S,7S)-7-хлор-5-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл]метанон.

20. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука являє собою циклопропіл((5S,7S)-7-фтор-5-(3-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-іл)метанон.

5 21. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де вибрана сполука являє собою сполуку, що має інгібуючу кіназу RIP1 (рецептор-взаємодіючого білка-1) активність з K_i менше 100 нМ.

22. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-21 або її фармацевтично прийнятну сіль і терапевтично інертний носій.

10 23. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-21 для лікування захворювання або розладу, опосередкованого активністю кінази RIP1.

24. Застосування за п. 23, де захворювання або розлад, опосередкований активністю кінази RIP1, вибрано з групи, що складається з хвороби Паркінсона, деменції з тільцями Леві, множинної системної атрофії, синдромів "паркінсонізм-плюс", аупатії, хвороби Альцгеймера, лобово-скроневої деменції, аміотрофічного бічного склерозу, спінальної м'язової атрофії, первинного бічного склерозу, хвороби Гентінгтона, ішемії, інсульту, внутрішньочерепного крововиливу, внутрішньомозкового крововиливу, м'язової дистрофії, прогресуючої м'язової атрофії, псевдобульбарного паралічу, прогресуючого бульбарного паралічу, спінальної м'язової атрофії, вродженої м'язової атрофії, периферичної нейропатії, прогресуючого супрануклеарного паралічу, кортикобазальної дегенерації, демієлінізуючих захворювань, запального захворювання кишечника, хвороби Крона, виразкового коліту, глаукоми, псоріазу, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, спондилоартриту, ювенільного ідіопатичного артриту, остеоартриту, ураження нирок/пошкодження (нефрит, трансплантація нирки, хірургічне втручання, введення нефротоксичних препаратів), гострого ураження нирок (AKI), відторгнення трансплантата, ішемічного/реперфузійного ушкодження цілісних органів, сепсису і синдрому системної запальної реакції (SIRS).

15 25. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-21 або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для лікування захворювання або розладу, опосередкованого активністю кінази RIP1.

26. Застосування за п. 25, де захворювання або розлад, опосередкований активністю кінази RIP1, вибрано з групи, що складається з хвороби Паркінсона, деменції з тільцями Леві, множинної системної атрофії, синдромів "паркінсонізм-плюс", аупатії, хвороби Альцгеймера, лобово-скроневої деменції, аміотрофічного бічного склерозу, спінальної м'язової атрофії, первинного бічного склерозу, хвороби Гентінгтона, ішемії, інсульту, внутрішньочерепного крововиливу, внутрішньомозкового крововиливу, м'язової дистрофії, прогресуючої м'язової атрофії, псевдобульбарного паралічу, прогресуючого бульбарного паралічу, спінальної м'язової атрофії, вродженої м'язової атрофії, периферичної нейропатії, прогресуючого супрануклеарного паралічу, кортикобазальної дегенерації, демієлінізуючих захворювань, запального захворювання кишечника, хвороби Крона, виразкового коліту, глаукоми, псоріазу, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, спондилоартриту, ювенільного ідіопатичного артриту, остеоартриту, ураження нирок/пошкодження (нефрит, трансплантація нирки, хірургічне втручання, введення нефротоксичних препаратів), гострого ураження нирок (AKI), відторгнення трансплантата, ішемічного/реперфузійного ушкодження цілісних органів, сепсису і синдрому системної запальної реакції (SIRS).

30 35 40

27. Спосіб лікування захворювання або розладу, опосередкованого активністю кінази RIP1, у людини, що включає введення людині, яка потребує цього, ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-21 або фармацевтичної композиції за п. 22.

45

28. Спосіб за п. 27, де захворювання або розлад, опосередкований активністю кінази RIP1, вибрано з групи, що складається з хвороби Паркінсона, деменції з тільцями Леві, множинної системної атрофії, синдромів "паркінсонізм-плюс", аупатії, хвороби Альцгеймера, лобово-скроневої деменції, аміотрофічного бічного склерозу, спінальної м'язової атрофії, первинного бічного склерозу, хвороби Гентінгтона, ішемії, інсульту, внутрішньочерепного крововиливу, внутрішньомозкового крововиливу, м'язової дистрофії, прогресуючої м'язової атрофії, псевдобульбарного паралічу, прогресуючого бульбарного паралічу, спінальної м'язової атрофії, вродженої м'язової атрофії, периферичної нейропатії, прогресуючого супрануклеарного паралічу, кортикобазальної дегенерації, демієлінізуючих захворювань, запального захворювання кишечника, хвороби Крона, виразкового коліту, глаукоми, псоріазу, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, спондилоартриту, ювенільного ідіопатичного артриту, остеоартриту, ураження нирок/пошкодження (нефрит, трансплантація нирки, хірургічне втручання, введення нефротоксичних препаратів), гострого ураження нирок (AKI), відторгнення

50 55 60

трансплантата, ішемічного/реперфузійного ушкодження цілісних органів, сепсису і синдрому системної запальної реакції (SIRS).