



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 108841

(13) C2

(51) МПК

C07D 241/04 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

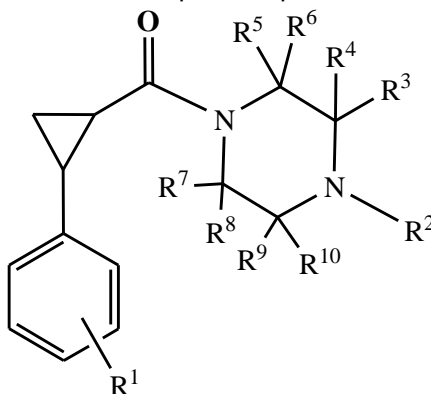
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 09215	(72) Винахідник(и):	Гріфін Ендрю (СА)
(22) Дата подання заявки:	19.02.2010	(73) Власник(и):	АСТРАЗЕНЕКА АБ, S-151 85 Sodertalje, Sweden (SE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.06.2015	(74) Представник:	Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/154,067	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2009024823 A2, 26.02.2009 WO 2008147864 A2, 04.12.2008 XIAOYAN ZHANG ET AL.: 'trans-1-[(2-Phenylcyclopropyl)methyl]-4-aryl piperazines: Mixed Dopamine D2/D4 Receptor Antagonists as Potential Antipsychotic Agents' JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 43, no. 21, 2000, pages 3923 - 3932, XP002512743 WO 2008151957 A1, 18.12.2008 US 2007066821 A1, 22.03.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	20.02.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.10.2011, Бюл.№ 20		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.06.2015, Бюл.№ 12		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/SE2010/050191, 19.02.2010		

(54) ПОХІДНІ ЦИКЛОПРОПІЛАМІДУ, НАЦІЛЕНІ НА РЕЦЕПТОР ГІСТАМІНУ H3

(57) Реферат:

Розкрито принаймні одне похідне циклопропіламіду, принаймні одну фармацевтичну композицію, яка містить принаймні одне розкрите тут похідне циклопропіламіду, та принаймні один спосіб застосування принаймні одного розкритого тут похідного циклопропіламіду для лікування принаймні одного асоційованого з рецептором гістаміну H3 стану.



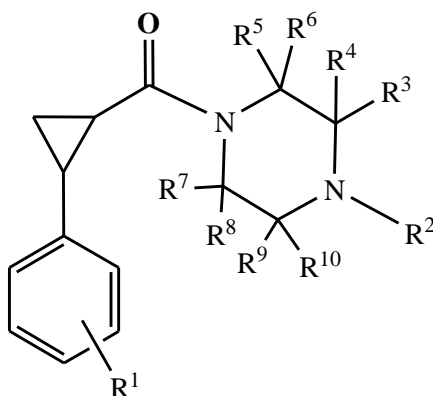
UA 108841 C2

Тут розкрито принаймні одне похідне циклопропіламіду, принаймні одну фармацевтичну композицію, яка містить принаймні одне похідне циклопропіламіду, розкриті тут, та принаймні один спосіб застосування принаймні одного похідного циклопропіламіду, розкритого тут, для лікування принаймні одного асоційованого з рецептором гістаміну H3 стану.

Рецептор гістаміну H3 представляє зараз інтерес у розробці нових медикаментів. H3-рецептор є пресинаптичним авторецептором, локалізованим у центральній та периферійній нервових системах, шкірі та в органах, як-то, наприклад, легені, кишечник, можливо селезінка, та шлунково-кишковий тракт. Останні свідчення підказують: рецептор H3 має притаманну, конститутивну активність *in vitro*, а також *in vivo* (тобто, є активним у відсутності агоністу). Сполуки, що діють як обернені агоністи, можуть інгібувати цю активність. Рецептор гістаміну H3 показаний стосовно регулювання вивільнення гістаміну та також інших нейротрансмітерів, як-то, наприклад, серотонін та ацетилхолін. Деякі ліганди гістаміну H3, як-то, наприклад, антагоніст або обернений агоніст рецептору гістаміну H3 можуть збільшувати вивільнення нейротрансмітерів у мозку, тоді як інші ліганди гістаміну H3, як-то, наприклад, агоністи рецептору гістаміну H3 можуть інгібувати біосинтез гістаміну, а також інгібувати вивільнення нейротрансмітерів. Це підказує, що агоністи, обернені агоністи, та антагоністи рецептору гістаміну H3 можуть опосередковувати нейронну активність. В результаті, почали розробку нових медикаментів, що мають метою рецептор гістаміну H3.

ФІГ. 1 показує рентгенодифрактограму порошку (РДГП) для прикладу 35 (Кристалічна форма I).

Розкритими тут є сполуки формули I, або їх енантіомери або діастереомери, або їх фармацевтично прийнятні солі формули I або енантіомери або діастереомери, або їх суміші:



де:
 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$, та R^{10} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H та C_1-C_3 алкіл; та

R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-(C_1-C_3$ алкіл)- $(5$ -членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-(C_1-C_3$ алкіл)- $(6$ -членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11}, R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси; та

за умови що:

i) принаймні один з $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$, та R^{10} – C_1-C_3 алкіл;

ii) формулою I не є коли R^1 – $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, що мета-приєднано до фенілу, R^2 – ізопропіл, та R^{11} та R^{12} – H; та

iii) формула I не є у цис-конфігурації при циклопропані.

Крім того розкритими тут є сполуки формули I, або їх діастереомери або енантіомери, або фармацевтично прийнятні солі формули I або їх діастереомери або енантіомери, або їх суміші для застосування як медикаменту.

Ще розкритим тут є застосування сполук формули I, або їх діастереомерів або енантіомерів,

або фармацевтично прийнятних солей формули I або їх діастереомерів або енантіомерів, або їх сумішей у виробництві медикаменту для лікування принаймні одного розладу, вибраного з групи: когнітивні розлади при шизофренії, нарколепсія, ожиріння, розлад з нестачею уваги та гіперактивністю, біль, та хвороба Альцгеймера.

5 Ще розкритим тут є застосування сполук формули I, або їх діастереомерів або енантіомерів, або фармацевтично прийнятних солей формули I або їх діастереомерів або енантіомерів, або їх сумішей у виробництві медикаменту для лікування принаймні одного розладу, вибраного з групи: когнітивні розлади при шизофренії, нарколепсія, ожиріння, розлад з нестачею уваги та гіперактивністю, біль, та хвороба Альцгеймера.

10 Ще розкритою тут є фармацевтична композиція, яка містить принаймні одну сполуку формули I, або її діастереомери або енантіомери, або фармацевтично прийнятні солі формули I або їх діастереомери або енантіомери, або їх суміші, та фармацевтично прийнятний носій та/або розріджувач.

15 Ще розкритим тут є спосіб лікування принаймні одного розладу, вибраного з групи: когнітивні розлади при шизофренії, нарколепсія, ожиріння, розлад з нестачею уваги та гіперактивністю, біль, та хвороба Альцгеймера у теплокровної тварини, що полягає у застосуванні до вказаної тварини при необхідності такого лікування терапевтично ефективної кількості принаймні одної сполуки формули I, або її діастереомерів або енантіомерів, або фармацевтично прийнятних солей формули I або її діастереомерів або енантіомерів, або їх сумішей.

20 Ще розкритим тут є спосіб лікування розладу, в якому є корисним модулювання рецептору гістаміну H3, спосіб полягає у застосуванні до теплокровної тварини при необхідності такого лікування терапевтично ефективної кількості принаймні одної сполуки формули I, або її діастереомерів або енантіомерів, або фармацевтично прийнятних солей формули I або її діастереомерів або енантіомерів, або їх сумішей.

25 Особливості та переваги винаходу можна легко зрозуміти з нижченаведеного детального опису. Зрозуміло, що певні особливості винаходу, що розкриті вище та нижче в окремих втіленнях, можна також комбінувати для утворення одного втілення. Навпаки, різноманітні особливості винаходу, розкриті у контексті одного втілення, можна також комбінувати для утворення їх субкомбінації.

30 Втілення, ідентифіковані тут як зразкові, є ілюстративними та необмежувальними.

Визначення термінів у винаході нижченаведені. В описі групи та їх замісники можуть бути вибраними спеціалістом для забезпечення стабільних сполук.

35 Термін " C_m-C_n " або " C_m-C_n група" поодинокі або як префікс, стосується будь-якої групи, що має $m - n$ атомів карбону. Наприклад, термін " C_1-C_4 алкіл" стосується алкілу, що містить 1, 2, 3, або 4 атоми карбону.

40 Терміни "алкіл" та "алк" стосуються алканового радикалу (вуглеводень) з розгалуженим чи нерозгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 12 атомів карбону. Зразкові "алкіл" та "алк" охоплюють, але без обмеження, наприклад, метил; етил; пропіл; ізопропіл; 1-метилпропіл; н-бутил, т-бутил; ізобутил; пентил; гексил; ізогексил; гептил; 4,4-диметилпентил; діетилпентил; октил; 2,2,4-триметилпентил; ноніл; децил; ундецил; та додецил.

Термін "вуглеводень" стосується структури з вмістом тільки атомів карбону та водню.

Термін "вуглеводневий радикал" стосується вуглеводню, без принаймні одного водню.

45 Термін "арил" стосується моноциклічного або біциклічного ароматичного вуглеводневого кільця, що має від 6 до 12 атомів карбону у кільці. Зразкові арили охоплюють, але без обмеження, наприклад, феніл; фен-1-іл-2-іл; фен-1-іл-3-іл; фен-1-іл-4-іл; фен-1-іл-5-іл; фен-1-іл-6-іл; нафталеніл; нафтален-1-іл-2-іл; нафтален-1-іл-3-іл; нафтален-1-іл-4-іл; нафтален-1-іл-5-іл; нафтален-1-іл-6-іл; нафтален-1-іл-7-іл; нафтален-1-іл-8-іл; нафтален-2-іл-3-іл; нафтален-2-іл-4-іл; нафтален-2-іл-5-іл; нафтален-2-іл-6-іл; нафтален-2-іл-7-іл; нафтален-2-іл-8-іл; нафтален-3-іл-4-іл; нафтален-3-іл-5-іл; нафтален-3-іл-6-іл; нафтален-3-іл-7-іл; нафтален-3-іл-8-іл; нафтален-4-іл-5-іл; нафтален-4-іл-6-іл; нафтален-4-іл-7-іл; нафтален-4-іл-8-іл; нафтален-5-іл-6-іл; нафтален-5-іл-7-іл; нафтален-5-іл-8-іл; нафтален-6-іл-7-іл; нафтален-6-іл-8-іл; нафтален-7-іл-8-іл; біфеніл; біфеніл-2-іл; біфеніл-3-іл; біфеніл-4-іл; біфеніл-5-іл; біфеніл-6-іл; та дифеніл. Коли є два ароматичних кільця, ароматичні кільця арилу можуть бути об'єднаними в одній точці (наприклад, біфеніл), або бути конденсованими (наприклад, нафталеніл). Якщо не визначено інше, точка приєднання, наприклад, як у фен-1-іл-2-ілі, нафтален-1-іл-6-ілі, та біфеніл-3-ілі, є такою, що такі арили можуть бути приєднаними до принаймні одної іншої у будь-якій доступній точці приєднання.

60 Термін "гетероарил" стосується ароматичних циклічних груп, як-то, наприклад, 5- до 6-членні моноциклічні кільцеві системи, що мають принаймні один гетероатом, вибраний з O, N та S н принаймні одному кільці з атомом карбону. Кільце з атомом карбону може містити 1, 2, 3,

або 4 гетероатоми, вибрані з нітрогену, кисню та сульфуру. Гетероарил може бути приєднаним до ще одної групи у будь-якій доступній точці приєднання.

Зразкові моноциклічні гетероарили охоплюють, але без обмеження, наприклад, піразоліл; піразол-1-іл; піразол-2-іл; піразол-3-іл; піразол-4-іл; піразол-5-іл; піразоліліл; піразол-1-іл-2-іл; 5 піразол-1-іл-3-іл; піразол-1-іл-4-іл; піразол-1-іл-5-іл; піразол-2-іл-3-іл; піразол-2-іл-4-іл; піразол-2-іл-5-іл; піразол-3-іл-4-іл; піразол-3-іл-5-іл; піразол-4-іл-5-іл; імідазоліл; імідазол-1-іл; імідазол-2-іл; імідазол-3-іл; імідазол-4-іл; імідазол-5-іл; імідазоліліл; імідазол-1-іл-2-іл; імідазол-1-іл-3-іл; імідазол-1-іл-4-іл; імідазол-1-іл-5-іл; імідазол-2-іл-3-іл; імідазол-2-іл-4-іл; імідазол-2-іл-5-іл; імідазол-3-іл-4-іл; імідазол-3-іл-5-іл; імідазол-4-іл-5-іл; триазоліл; триазол-1-іл; триазол-2-іл; 10 триазол-3-іл; триазол-4-іл; триазол-5-іл; триазоліліл; триазол-1-іл-2-іл; триазол-1-іл-3-іл; триазол-1-іл-4-іл; триазол-1-іл-5-іл; триазол-2-іл-3-іл; триазол-2-іл-4-іл; триазол-2-іл-5-іл; триазол-3-іл-4-іл; триазол-3-іл-5-іл; триазол-4-іл-5-іл; оксазоліл; оксазол-2-іл; оксазол-3-іл; оксазол-4-іл; оксазол-5-іл; оксазоліліл; оксазол-2-іл-3-іл; оксазол-2-іл-4-іл; оксазол-2-іл-5-іл; оксазол-3-іл-4-іл; оксазол-3-іл-5-іл; оксазол-4-іл-5-іл; фурил; фур-2-іл; фур-3-іл; фур-4-іл; фур-5-іл; 15 фуриліл; фур-2-іл-3-іл; фур-2-іл-4-іл; фур-2-іл-5-іл; фур-3-іл-4-іл; фур-3-іл-5-іл; фур-4-іл-5-іл; тiazоліл; тiazол-1-іл; тiazол-2-іл; тiazол-3-іл; тiazол-4-іл; тiazол-5-іл; тiazоліліл; тiazол-1-іл-2-іл; тiazол-1-іл-3-іл; тiazол-1-іл-4-іл; тiazол-1-іл-5-іл; тiazол-2-іл-3-іл; тiazол-2-іл-4-іл; тiazол-2-іл-5-іл; тiazол-3-іл-4-іл; тiazол-3-іл-5-іл; тiazол-4-іл-5-іл; ізоксазоліл; ізоксазол-2-іл; ізоксазол-3-іл; ізоксазол-4-іл; ізоксазол-5-іл; ізоксазол-2-іл-3-іл; ізоксазол-2-іл-4-іл; ізоксазол-2-іл-5-іл; 20 ізоксазол-3-іл-4-іл; ізоксазол-3-іл-5-іл; ізоксазол-4-іл-5-іл; піридил; пірид-1-іл; пірид-2-іл; пірид-3-іл; пірид-4-іл; пірид-5-іл; пірид-6-іл; піридиліл; пірид-1-іл-2-іл; пірид-1-іл-3-іл; пірид-1-іл-4-іл; пірид-1-іл-5-іл; пірид-1-іл-6-іл; пірид-2-іл-3-іл; пірид-2-іл-4-іл; пірид-2-іл-5-іл; пірид-2-іл-6-іл; пірид-3-іл-4-іл; пірид-3-іл-5-іл; пірид-3-іл-6-іл; пірид-4-іл-5-іл; пірид-4-іл-6-іл; пірид-5-іл-6-іл; піридазиніл; піридазин-1-іл; піридазин-2-іл; піридазин-3-іл; піридазин-4-іл; піридазин-5-іл; 25 піридазин-6-іл; піридазиніліл; піридазин-1-іл-2-іл; піридазин-1-іл-3-іл; піридазин-1-іл-4-іл; піридазин-1-іл-5-іл; піридазин-1-іл-6-іл; піридазин-2-іл-3-іл; піридазин-2-іл-4-іл; піридазин-2-іл-5-іл; піридазин-2-іл-6-іл; піридазин-3-іл-4-іл; піридазин-3-іл-5-іл; піридазин-3-іл-6-іл; піридазин-4-іл-5-іл; піридазин-4-іл-6-іл; піридазин-5-іл-6-іл; піримідиніл; піримідин-1-іл; піримідин-2-іл; піримідин-3-іл; піримідин-4-іл; піримідин-5-іл; піримідин-6-іл; піримідиніліл; піримідин-1-іл-2-іл; піримідин-1-іл-3-іл; піримідин-1-іл-4-іл; піримідин-1-іл-5-іл; піримідин-1-іл-6-іл; піримідин-2-іл-3-іл; піримідин-2-іл-4-іл; піримідин-2-іл-5-іл; піримідин-2-іл-6-іл; піримідин-3-іл-4-іл; піримідин-3-іл-5-іл; піримідин-3-іл-6-іл; піримідин-4-іл-5-іл; піримідин-4-іл-6-іл; піримідин-5-іл-6-іл; піразиніл; піразин-1-іл; піразин-2-іл; піразин-3-іл; піразин-4-іл; піразин-5-іл; піразин-6-іл; піразиніліл; піразин-1-іл-2-іл; піразин-1-іл-3-іл; піразин-1-іл-4-іл; піразин-1-іл-5-іл; піразин-1-іл-6-іл; піразин-2-іл-3-іл; 35 піразин-2-іл-4-іл; піразин-2-іл-5-іл; піразин-2-іл-6-іл; піразин-3-іл-4-іл; піразин-3-іл-5-іл; піразин-3-іл-6-іл; піразин-4-іл-5-іл; піразин-4-іл-6-іл; піразин-5-іл-6-іл; триазиніл; триазин-1-іл; триазин-2-іл; триазин-3-іл; триазин-4-іл; триазин-5-іл; триазин-6-іл; триазиніліл; триазин-1-іл-2-іл; триазин-1-іл-3-іл; триазин-1-іл-4-іл; триазин-1-іл-5-іл; триазин-1-іл-6-іл; триазин-2-іл-3-іл; триазин-2-іл-4-іл; триазин-2-іл-5-іл; триазин-2-іл-6-іл; триазин-3-іл-4-іл; триазин-3-іл-5-іл; триазин-3-іл-6-іл; 40 триазин-4-іл-5-іл; триазин-4-іл-6-іл; та триазин-5-іл-6-іл. Якщо не визначено інше для певної точки приєднання, наприклад, як у пірид-2-ілі, піридазин-3-ілі, такі гетероарили можуть бути приєднаними до принаймні одної іншої групи у будь-якій доступній точці приєднання.

Термін "циклоалкіл" стосується повністю насиченої та частково ненасиченої циклічної вуглеводневої групи, що містить від 3 до 8 карбонів. Зразкові циклоалкіли охоплюють, але без 45 обмеження, наприклад, циклопропіл; циклопропіліл; циклопроп-1-іл-2-іл; циклобутил; циклобутиліл; циклобут-1-іл-2-іл; циклобут-1-іл-3-іл; циклопентил; циклопентиліл; циклопент-1-іл-2-іл; циклопент-1-іл-3-іл; циклогексил; циклогексиліл; циклогекс-1-іл-2-іл; циклогекс-1-іл-3-іл; циклогекс-1-іл-4-іл; циклогептил; циклогептиліл; циклогепт-1-іл-2-іл; циклогепт-1-іл-3-іл; циклогепт-1-іл-4-іл; циклооктил; циклоокт-1-іл-2-іл; циклоокт-1-іл-3-іл; циклоокт-1-іл-4-іл; 50 циклоокт-1-іл-5-іл; циклобутеніл; циклобутен-1-іл; циклобутен-2-іл; циклобутен-3-іл; циклобутен-4-іл; циклобутеніліл; циклобутен-1-іл-2-іл; циклобутен-1-іл-3-іл; циклобутен-1-іл-4-іл; циклобутен-2-іл-3-іл; циклобутен-2-іл-4-іл; циклобутен-3-іл-4-іл; циклопентеніл; циклопентен-1-іл; циклопентен-2-іл; циклопентен-3-іл; циклопентен-4-іл; циклопентен-5-іл; циклопентеніліл; циклопентен-1-іл-2-іл; циклопентен-1-іл-3-іл; циклопентен-1-іл-4-іл; циклопентен-1-іл-5-іл; 55 циклопентен-2-іл-3-іл; циклопентен-2-іл-4-іл; циклопентен-2-іл-5-іл; циклопентен-3-іл-4-іл; циклопентен-3-іл-5-іл; циклопентен-4-іл-5-іл; циклогексеніл; циклогексен-1-іл; циклогексен-2-іл; циклогексен-3-іл; циклогексен-4-іл; циклогексен-5-іл; циклогексен-6-іл; циклогексеніліл; циклогексен-1-іл-2-іл; циклогексен-1-іл-3-іл; циклогексен-1-іл-4-іл; циклогексен-1-іл-5-іл; циклогексен-1-іл-6-іл; циклогексен-2-іл-3-іл; циклогексен-2-іл-4-іл; циклогексен-2-іл-5-іл; 60 циклогексен-2-іл-6-іл; циклогексен-3-іл-4-іл; циклогексен-3-іл-5-іл; циклогексен-3-іл-6-іл;

циклогексен-4-іл-5-іл; циклогексен-4-іл-6-іл; та циклогексен-5-іл-6-іл. Циклоалкільне кільце може мати кільцевий атом карбону, заміщений карбонілом ($C=O$). Якщо не визначено інше для певної точки приєднання, наприклад, як у циклогексен-3-іл-6-іл, циклопроп-1-іл-2-іл, та циклобутен-4-іл, такі циклоалкіли можуть бути приєднаними до принаймні одної іншої групи у будь-якій доступній точці приєднання.

Термін "гетероцикл" або "гетероциклічний" стосується як варіант заміщеної, повністю насиченої або ненасиченої, ароматичної або неароматичної циклічної групи, котрою є, наприклад, 4 – 7-членна моноциклічна кільцева система, що містить принаймні один гетероатом. Гетероцикл може містити 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O, та S, де гетероатоми N та S можуть як варіант бути окисненими, а гетероатом N може як варіант бути кватернізованим. Гетероцикл може бути приєднаним через будь-який гетероатом або атом карбону кільця.

Зразкові моноциклічні гетероцикли охоплюють, але без обмеження, наприклад, піролідініл; піролідиніл; піроліл; піроліліл; індоліл; індоліліл; піразоліл; піразоліліл; оксетаніл; оксетаніліл; піразолініл; піразолініліл; імідазоліл; імідазоліліл; імідазолініл; імідазолініліл; імідазолідиніл; імідазолідиніліл; оксазоліл; оксазоліліл; оксазолідиніл; оксазолідиніліл; ізоксазолініл; ізоксазолініліл; ізоксазоліл; ізоксазоліліл; тіазоліл; тіазоліліл; тіадіазоліл; тіадіазоліліл; тіазолідиніл; тіазолідиніліл; ізотіазоліл; ізотіазоліліл; ізотіазолідиніл; ізотіазолідиніліл; фурил; фуриліл; тетрагідрофурил; тетрагідрофуриліл; тієніл; тієніліл; оксадіазоліл; оксадіазоліліл; піперидиніл; піперидиніліл; піперазиніл; піперазиніліл; 2-оксопіперазиніл; 2-оксопіперазиніліл; 2-оксопіперидиніл; 2-оксопіперидиніліл; гомопіперазиніл; гомопіперазиніліл; 2-оксогомопіперазиніл; 2-оксогомопіперазиніліл; 2-оксопіролідиніл; 2-оксопіролідиніліл; 2-оксазепініл; 2-оксазепініліл; азепініл; азепініліл; 4-піперидиніл; 4-піперидиніліл; піридил; піридиліл; N-оксо-піридил; N-оксо-піридиліл; піразиніл; піразиніліл; піримідиніл; піримідиніліл; піридазиніл; піридазиніліл; тетрагідропіраніл; тетрагідропіраніліл; морфолініл; морфолініліл; тіаморфолініл; тіаморфолініліл; 1,3-діоксоланіл; 1,3-діоксоланіліл; тетрагідро-1,1-діоксотієніл; тетрагідро-1,1-діоксотієніліл; діоксаніл; діоксаніліл; ізотіазолідиніл; ізотіазолідиніліл; тієтаніл; тієтаніліл; тіїраніл; тіїраніліл; триазиніл; триазиніліл; триазоліл; та триазоліліл.

Термін "гетероциклоалкіл" стосується насиченого або ненасиченого циклоалкілу у котрому принаймні один кільцевий карбон (та будь-які асоційовані атоми гідрогену), незалежно, заміщено принаймні одним гетероатомом, вибраним з O та N.

Терміни "галоген" та "галоген" стосуються хлору, бром, флуору, та йоду.

Термін "галогеналкіл" стосується C_1 - C_{20} алкілу, приєданого до одиничного галогену, або кількох галогенів. Зразкові галогеналкіли, що містять кілька галогенів, охоплюють, але без обмеження, наприклад, $-CHCl_2$, $-CH_2-CHF_2$, та $-CF_3$.

Термін "алкокси" поодинокі або як суфікс або префікс, стосується радикалів загальної формули $-OR^a$, де R^a вибрано з вуглеводневого радикалу. Зразкові алкокси охоплюють, але без обмеження, наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, т-бутокси, ізобутокси, циклопропілметокси, алілокси, та пропаргілокси.

Термін "ціано" стосується CN.

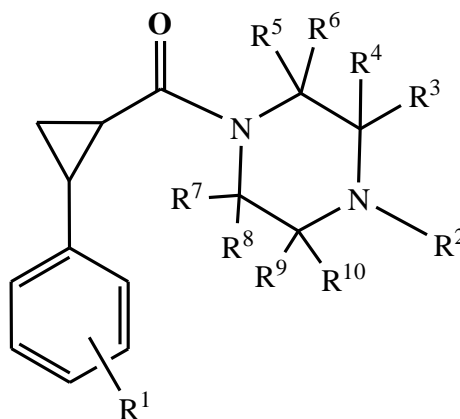
Вираз "як варіант заміщена" стосується групи, структури, або молекули, що заміщено принаймні одним замісником на будь-якій доступній та придатній для заміщення позиції та групи, структури, або молекули, що не заміщено.

Вираз "сполука формули [вставка номеру формули, застосовуваної у поєднанні з певною формулою, розкритою тут], або її енантіомери або діастереомери, або фармацевтично прийнятні солі формули [вставка номеру формули, застосовуваної у поєднанні з певною формулою, розкритою тут] або її енантіомери або діастереомери, або їх суміші" стосується вільної основи формули [вставка номеру формули, застосовуваної у поєднанні з певною формулою, розкритою тут], енантіомери вільної основи формули [вставка номеру формули, застосовуваної у поєднанні з певною формулою, розкритою тут], діастереомерів вільної основи формули [вставка номеру формули, застосовуваної у поєднанні з певною формулою, розкритою тут], фармацевтично прийнятних солей формули [вставка номеру формули, застосовуваної у поєднанні з певною формулою, розкритою тут], фармацевтично прийнятних солей енантіомерів формули [вставка номеру формули, застосовуваної у поєднанні з певною формулою, розкритою тут], фармацевтично прийнятних солей діастереомерів формули [вставка номеру формули, застосовуваної у поєднанні з певною формулою, розкритою тут], та/або суміші будь-чого з вищенаведеного. Номер формули, де сказано "[вставка номеру формули, застосовуваної у поєднанні з певною формулою, розкритою тут]" вибрано з номерів формули, розкритої тут та вставлено у кожні дужки так, щоб відповідало виразу та поясненню. Наприклад, якщо формулу I вибрано для вставки у дужки, вираз "сполука формули [I], або її енантіомери або

діастереомери, або фармацевтично прийнятні солі формули [I] або їх енантіомери або діастереомери, або їх суміші", та пояснення стосується вільної основи формули [I], енантіомерів вільної основи формули [I], діастереомерів вільної основи формули [I], фармацевтично прийнятних солей формули [I], фармацевтично прийнятних солей енантіомерів формули [I], фармацевтично прийнятних солей діастереомерів формули [I], та/або суміші будь-чого з вищенаведеного.

Вираз "сполука формули [вставка номеру формули, застосовуваної у поєднанні з певною формулою, розкритою тут], або її енантіомери, або фармацевтично прийнятні солі формули [вставка номеру формули, застосовуваної у поєднанні з певною формулою, розкритою тут] або їх енантіомери, або їх суміші" стосується вільної основи формули [вставка номеру формули, застосовуваної у поєднанні з певною формулою, розкритою тут], енантіомерів вільної основи формули [вставка номеру формули, застосовуваної у поєднанні з певною формулою, розкритою тут], фармацевтично прийнятних солей формули [вставка номеру формули, застосовуваної у поєднанні з певною формулою, розкритою тут], фармацевтично прийнятних солей енантіомерів формули [вставка номеру формули, застосовуваної у поєднанні з певною формулою, розкритою тут], та/або суміші будь-чого з вищенаведеного. Номер формули, де сказано "[вставка номеру формули, застосовуваної у поєднанні з певною формулою, розкритою тут]" вибрано з номерів формул, розкритих тут, вибраних у кожних дужках так, щоб відповідало виразу та поясненню. Наприклад, якщо формулу I вибрано для вставки у дужки, вираз "сполука формули [I], або енантіомери їх, або фармацевтично прийнятні солі формули [I] або енантіомери їх, або їх суміші", та пояснення стосується вільної основи формули [I], енантіомерів вільної основи формули [I], фармацевтично прийнятних солей формули [I], фармацевтично прийнятних солей енантіомерів формули [I], та/або суміші будь-чого з вищенаведеного.

В одному аспекті розкриття стосується сполуки формули I, або її енантіомерів або діастереомерів, або фармацевтично прийнятних солей формули I або її енантіомерів або діастереомерів, або їх сумішей:

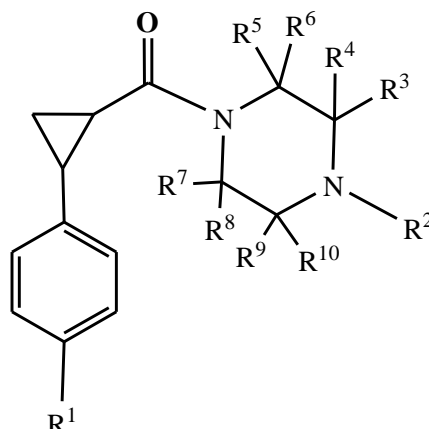


де:
 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;
 R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;
 $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$, та R^{10} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H та C_1-C_3 алкіл; та
 R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-(C_1-C_3$ алкіл)- $(5$ -членн гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-(C_1-C_3$ алкіл)- $(6$ -членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11}, R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси; та

за умови що:

- принаймні один з $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$, та R^{10} – C_1-C_3 алкіл;
- формулою I не є коли R^1 – $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, що мета-приєднано до фенілу, R^2 – ізопропіл, та R^{11} та R^{12} – H; та
- формула I не є у цис-конфігурації при циклопропані.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули Ia, або її енантіомерів або діастереомерів, або фармацевтично прийнятних солей формули Ia або їх енантіомерів або діастереомерів, або їх сумішей:



Ia

5

де:

R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;

10 $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$, та R^{10} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H та C_1-C_3 алкіл; та

R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси,

5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-

членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-(C_1-$

3алкіл)-(5-членн гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-(C_1-$

15 3алкіл)-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N),

галогеналкіл, або R^{11}, R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл,

вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний

гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-$

3алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси; та

20 за умови що:

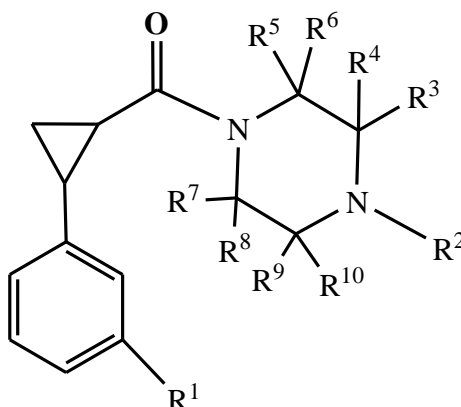
i) принаймні один з $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$, та R^{10} – C_1-C_3 алкіл; та

ii) формул Ia не є у цис-конфігурації при циклопропані.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули Ib, або її енантіомерів або

діастереомерів, або фармацевтично прийнятних солей формули Ib або їх енантіомерів або

25 діастереомерів, або їх сумішей:



Ib

де:

30 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$, та R^{10} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H та C_1-C_3 алкіл; та

R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси,

5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-(C_1-C_3\text{алкіл})-(5\text{-членн гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N}), -(C_1-C_3\text{алкіл})-(6\text{-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N}),$ галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3\text{алкіл}$ та $-C_1-C_6\text{алкіл}-C_1-C_3\text{алкокси}$; та

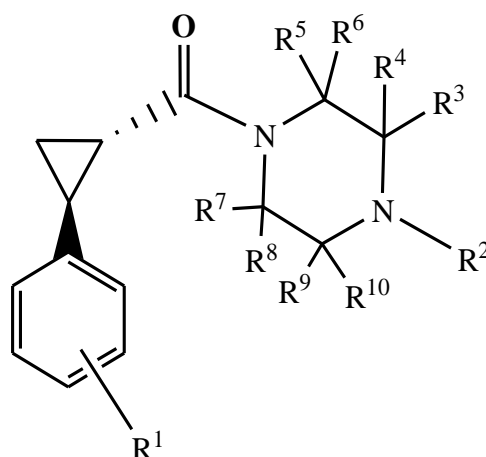
за умови що:

i) принаймні один з R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , та R^{10} – $C_1-C_3\text{алкіл}$;

ii) формулою Ib не є коли R^1 – $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, R^2 – ізопропіл, та R^{11} та R^{12} – H; та

iii) формула Ib не є у цис-конфігурації при циклопропані.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули II, або її енантіомерів або діастереомерів, або фармацевтично прийнятних солей формули II або їх енантіомерів або діастереомерів, або їх сумішей:



II

де:

R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6\text{алкіл}-C_1-C_3\text{алкокси}$, $-C_1-C_6\text{алкіл}-\text{гідрокси}$, $-C_1-C_6\text{алкіл}-C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

R^2 – $C_1-C_6\text{алкіл}$ або $C_3-C_6\text{циклоалкіл}$;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , та R^{10} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H та $C_1-C_3\text{алкіл}$; та

R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6\text{алкіл}$, $-C_1-C_3\text{алкіл}-C_1-C_3\text{алкокси}$,

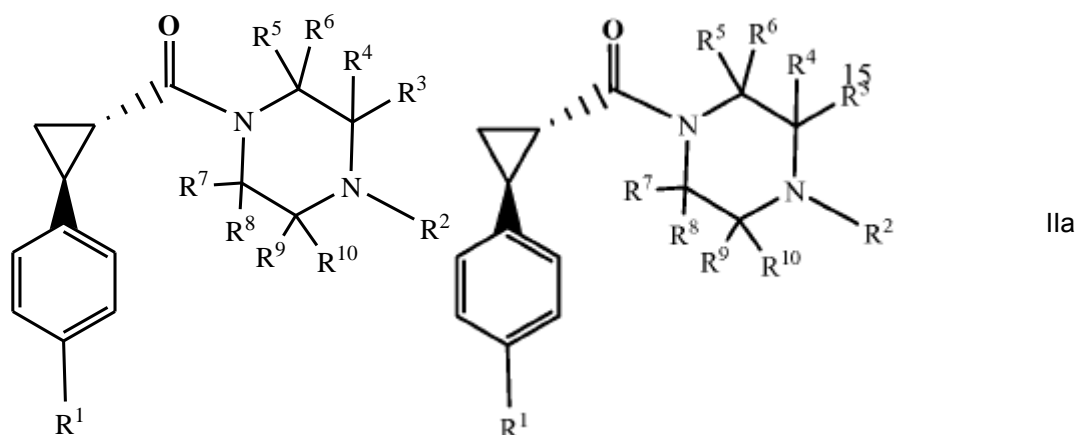
5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-(C_1-C_3\text{алкіл})-(5\text{-членн гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N}), -(C_1-C_3\text{алкіл})-(6\text{-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N}),$ галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3\text{алкіл}$ та $-C_1-C_6\text{алкіл}-C_1-C_3\text{алкокси}$; та

за умови що:

i) принаймні один з R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , та R^{10} – $C_1-C_3\text{алкіл}$; та

ii) формулою II не є коли R^1 – $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, R^2 – ізопропіл, та R^{11} та R^{12} – H.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули IIa, або її енантіомерів або діастереомерів, або фармацевтично прийнятних солей формули IIa або їх енантіомерів або діастереомерів, або їх сумішей:



де:

R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

5 R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$, та R^{10} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H та C_1-C_3 алкіл; та

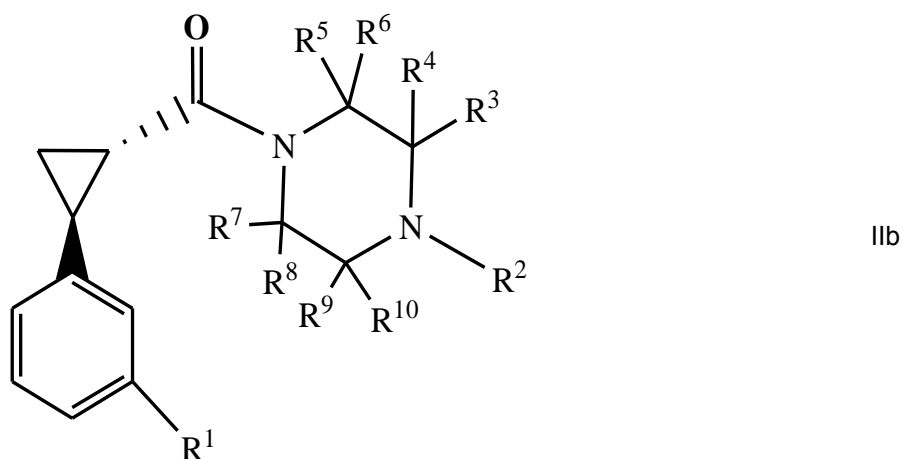
10 R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-(C_1-C_3$ алкіл)- $(5$ -членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-(C_1-C_3$ алкіл)- $(6$ -членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11}, R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси; та

за умови що:

i) принаймні один з $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$, та R^{10} – C_1-C_3 алкіл.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули IIb, або її енантіомерів або діастереомерів, або фармацевтично прийнятних солей формули IIb або їх енантіомерів або

20 діастереомерів, або їх сумішей:



де:

25 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$, та R^{10} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H та C_1-C_3 алкіл; та

30 R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-(C_1-C_3$ алкіл)- $(5$ -членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-(C_1-C_3$ алкіл)- $(6$ -членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11}, R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси; та

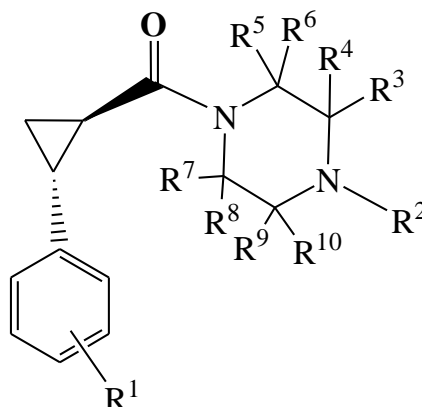
(C₁-C₃алкіл)-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R¹¹, R¹² та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: -C₁-C₃алкіл та -C₁-C₆алкіл-C₁-C₃алкокси; та

за умови що:

i) принаймні один з R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, та R¹⁰ – C₁-C₃алкіл; та

ii) формулою IIb не є коли R¹ – -C(=O)NR¹¹R¹², R² – ізопропіл, та R¹¹ та R¹² – H.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули III, або її енантіомерів або діастереомерів, або фармацевтично прийнятних солей формули III або їх енантіомерів або діастереомерів, або їх сумішей:



III

де:

R¹ – арил, гетероарил, -C₁-C₆алкіл-C₁-C₃алкокси, -C₁-C₆алкіл-гідрокси, -C₁-C₆алкіл-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², гетероцикл, ціано, галогеналкіл, -C(=O)NR¹¹R¹², алкокси, або галоген;

R² – C₁-C₆алкіл або C₃-C₆циклоалкіл;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, та R¹⁰, кожний незалежно, – вибрано з групи: H та C₁-C₃алкіл; та

R¹¹ та R¹², кожний незалежно, – вибрано з групи: H, -C₁-C₆алкіл, -C₁-C₃алкіл-C₁-C₃алкокси,

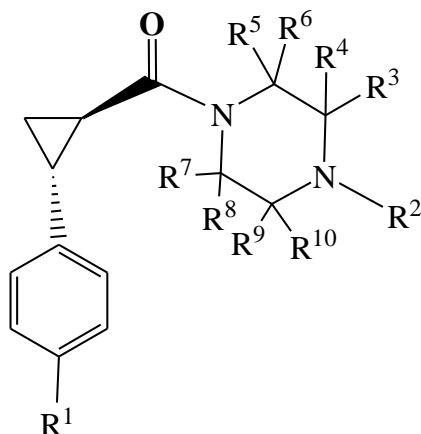
5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, -(C₁-C₃алкіл)-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), -(C₁-C₃алкіл)-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R¹¹, R¹² та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: -C₁-C₃алкіл та -C₁-C₆алкіл-C₁-C₃алкокси; та

за умови що:

i) принаймні один з R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, та R¹⁰ – C₁-C₃алкіл; та

ii) формулою III не є коли R¹ – -C(=O)NR¹¹R¹², R² – ізопропіл, та R¹¹ та R¹² – H.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули IIIa, або її енантіомерів або діастереомерів, або фармацевтично прийнятних солей формули IIIa або їх енантіомерів або діастереомерів, або їх сумішей:



IIIa

де:
 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

5 R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$, та R^{10} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H та C_1-C_3 алкіл; та

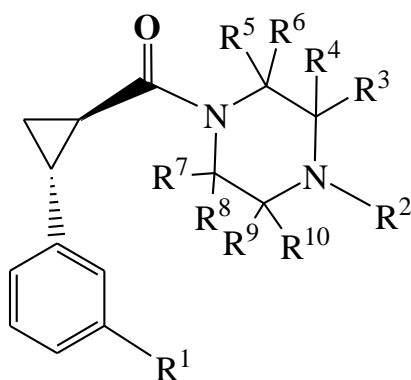
10 R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-(C_1-C_3$ алкіл)- $(5$ -членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-(C_1-C_3$ алкіл)- $(6$ -членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11}, R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси; та

за умови що:

i) принаймні один з $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$, та R^{10} – C_1-C_3 алкіл.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули IIIb, або її енантіомерів або діастереомерів, або фармацевтично прийнятних солей формули IIIb або їх енантіомерів або

діастереомерів, або їх сумішей:



IIIb

де:
 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

25 R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$, та R^{10} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H та C_1-C_3 алкіл; та

30 R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-(C_1-C_3$ алкіл)- $(5$ -членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-(C_1-C_3$ алкіл)- $(6$ -членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11}, R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл,

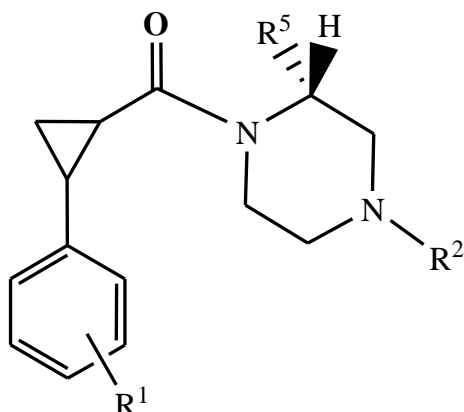
вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси; та

за умови що:

- 5 і) принаймні один з R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, та R10 – C_1-C_3 алкіл; та
 ii) формулою IIIb не є коли R1 – $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, R2 – ізопропіл, та R11 та R12 – H.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули IV, або її енантіомерів або діастереомерів, або фармацевтично прийнятних солей формули IV або їх енантіомерів або діастереомерів, або їх сумішей:

10



IV

де:

R¹ – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

15 R² – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;

R⁵ – C_1-C_3 алкіл; та

R¹¹ та R¹², кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1-C_3$ алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1-C_3$ алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R¹¹, R¹² та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси; та

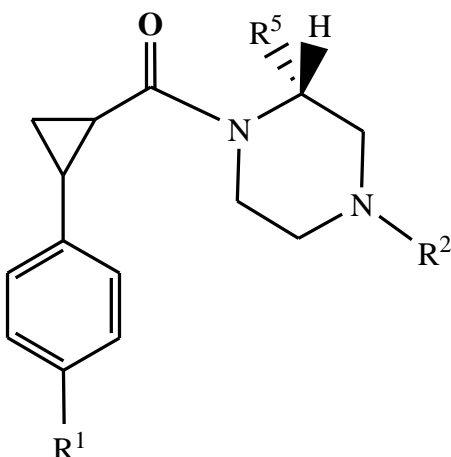
25

за умови що:

- i) формула IV не є у цис-конфігурації при циклопропані.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули IVa, або її енантіомерів або діастереомерів, або фармацевтично прийнятних солей формули IVa або їх енантіомерів або діастереомерів, або їх сумішей:

30



IVa

де:

R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;

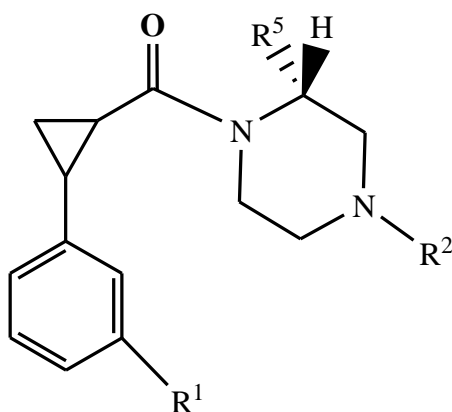
5 R^5 – C_1-C_3 алкіл; та

R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1-C_3$ алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1-C_3$ алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси; та

15 за умови що:

i) формула IVa не є у цис-конфігурації при циклопропані.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули IVb, або її енантіомерів або діастереомерів, або фармацевтично прийнятних солей формули IVb або їх енантіомерів або діастереомерів, або їх сумішей:



IVb

де:

R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

25 R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;

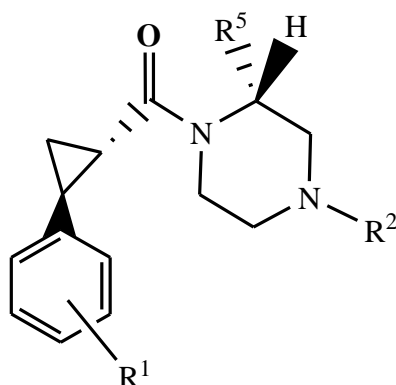
R^5 – C_1-C_3 алкіл; та

R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1-C_3$ алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1-C_3$ алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси; та

35 за умови що:

i) формула IVb не є у цис-конфігурації при циклопропані.

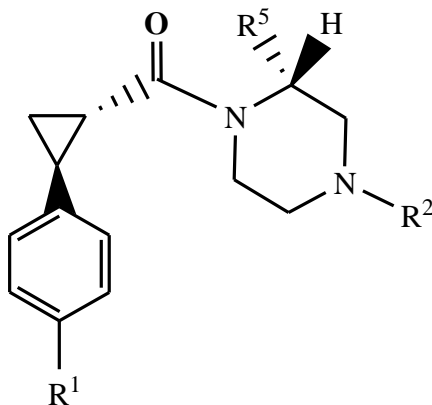
У наступному аспекті розкриття стосується сполуки формули V, або її фармацевтично прийнятних солей, або їх суміші:



V

де:
 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;
 R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;
 R^5 – C_1-C_3 алкіл; та
 R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1-C_3$ алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1-C_3$ алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули Va, або її фармацевтично прийнятних солей, або їх суміші:

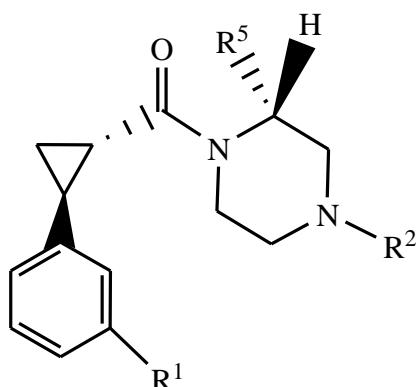


Va

де:
 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;
 R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;
 R^5 – C_1-C_3 алкіл; та
 R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1-C_3$ алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1-C_3$ алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули Vb, або її фармацевтично

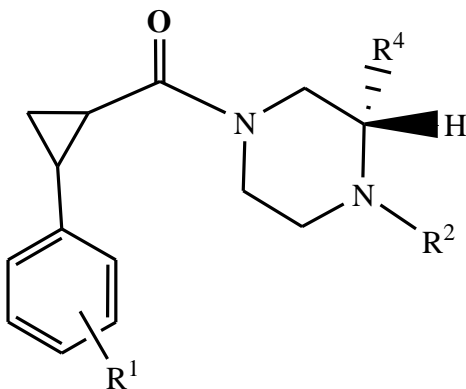
прийнятних солей, або їх суміші:



Vb

де:
 5 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;
 R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;
 R^5 – C_1-C_3 алкіл; та
 R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси,
 10 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1-C_3$ алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1-C_3$ алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл,
 15 вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули VI, або її енантіомерів або діастереомерів, або фармацевтично прийнятних солей формули VI або їх енантіомерів або
 20 діастереомерів, або їх сумішей:



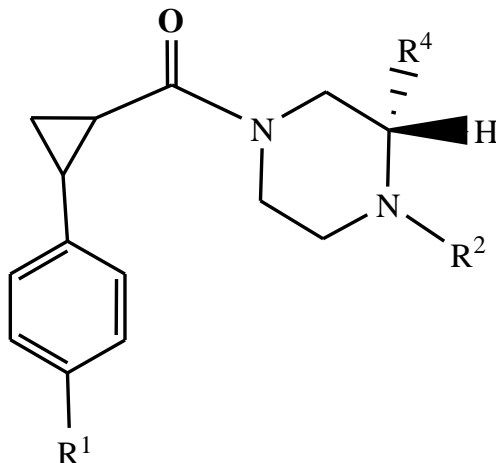
VI

де:
 25 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;
 R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;
 R^4 – C_1-C_3 алкіл; та
 R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси,
 30 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1-C_3$ алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1-C_3$ алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл,
 35 вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-$

С₃алкіл та –С₁-С₆алкіл-С₁-С₃алкокси; та
за умови що:

i) формула VI не є у цис-конфігурації при циклопропані.

- У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули VIa, або її енантіомерів або
5 діастереомерів, або фармацевтично прийнятних солей формули VIa або їх енантіомерів або
діастереомерів, або їх сумішей:



VIa

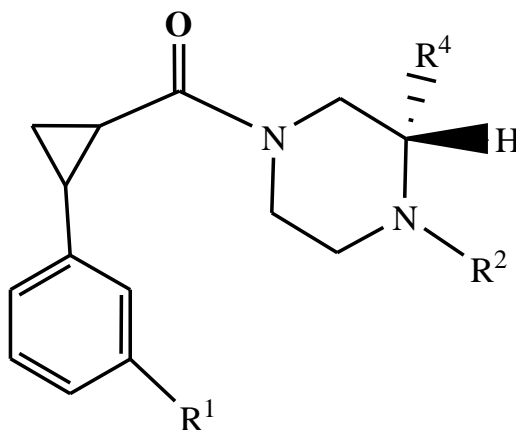
де:

- 10 R¹ – арил, гетероарил, –С₁-С₆алкіл-С₁-С₃алкокси, –С₁-С₆алкіл-гідрокси, –С₁-С₆алкіл-С(=О)-
NR¹¹R¹², –S(=O)₂NR¹¹R¹², гетероцикл, ціано, галогеналкіл, –C(=O)NR¹¹R¹², алкокси, або галоген;
R² – С₁-С₆алкіл або С₃-С₆циклоалкіл;
R⁴ – С₁-С₃алкіл; та
R¹¹ та R¹², кожний незалежно, – вибрано з групи: Н, –С₁-С₆алкіл, –С₁-С₃алкіл-С₁-С₃алкокси,
15 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з О та N, 6-
членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з О та N, –С₁-
С₃алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з О та N), –
С₁-С₃алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з О та N),
галогеналкіл, або R¹¹, R¹² та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл,
20 вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний
гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: –С₁-
С₃алкіл та –С₁-С₆алкіл-С₁-С₃алкокси; та

за умови що:

i) формула VIa не є у цис-конфігурації при циклопропані.

- 25 У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули VIb, або її енантіомерів або
діастереомерів, або фармацевтично прийнятних солей формули VIb або їх енантіомерів або
діастереомерів, або їх сумішей:



VIb

де:

- 30 R¹ – арил, гетероарил, –С₁-С₆алкіл-С₁-С₃алкокси, –С₁-С₆алкіл-гідрокси, –С₁-С₆алкіл-С(=О)-

$NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

R^2 – C_1 - C_6 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл;

R^4 – C_1 - C_3 алкіл; та

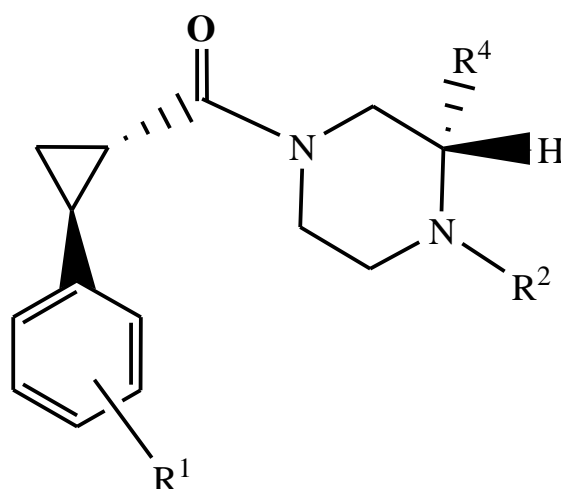
R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1$ - C_6 алкіл, $-C_1$ - C_3 алкіл- C_1 - C_3 алкокси,

- 5 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1$ - C_3 алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1$ - C_3 алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1$ - C_3 алкіл та $-C_1$ - C_6 алкіл- C_1 - C_3 алкокси; та

за умови що:

i) формула VIb не є у цис-конфігурації при циклопропані.

- 15 У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули VII, або її фармацевтично прийнятних солей, або їх суміші:



VII

де:

R^1 – арил, гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкіл- C_1 - C_3 алкокси, $-C_1$ - C_6 алкіл-гідрокси, $-C_1$ - C_6 алкіл- $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

R^2 – C_1 - C_6 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл;

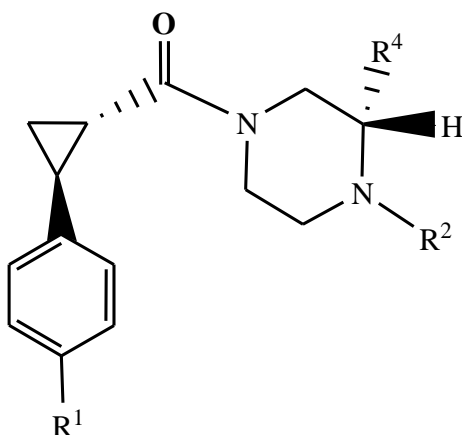
R^4 – C_1 - C_3 алкіл; та

R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1$ - C_6 алкіл, $-C_1$ - C_3 алкіл- C_1 - C_3 алкокси,

- 25 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1$ - C_3 алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1$ - C_3 алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1$ - C_3 алкіл та $-C_1$ - C_6 алкіл- C_1 - C_3 алкокси.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули VIIa, або її фармацевтично прийнятних солей, або їх суміші:

35



VIIa

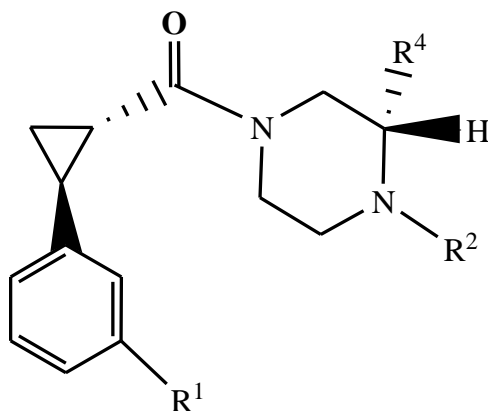
де:
 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

5 R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;

R^4 – C_1-C_3 алкіл; та

10 R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1-C_3$ алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1-C_3$ алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули VIIb, або її фармацевтично прийнятних солей, або їх суміші:



VIIb

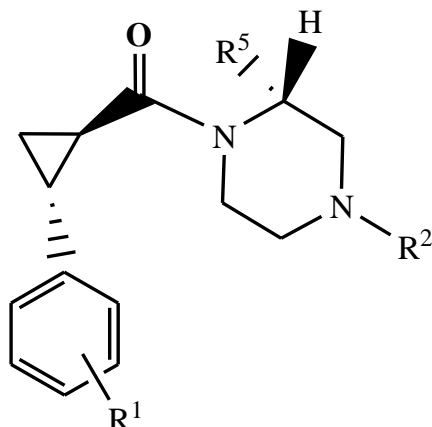
20 де:
 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;

R^4 – C_1-C_3 алкіл; та

25 R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1-C_3$ алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1-C_3$ алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси.

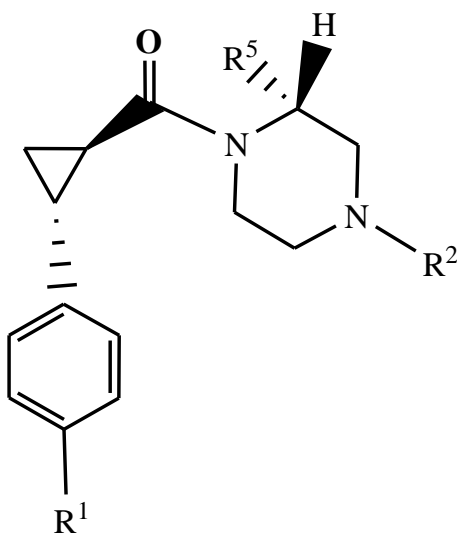
У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули VIII, або її фармацевтично прийнятних солей, або їх суміші:



VIII

- 5 де:
 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-$
 $NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;
 R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;
 R^5 – C_1-C_3 алкіл; та
 10 R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси,
 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-
 членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1-$
 C_3 алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-$
 C_1-C_3 алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N),
 15 галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл,
 вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний
 гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-$
 C_3 алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули VIIIa або її фармацевтично прийнятних солей, або їх суміші:

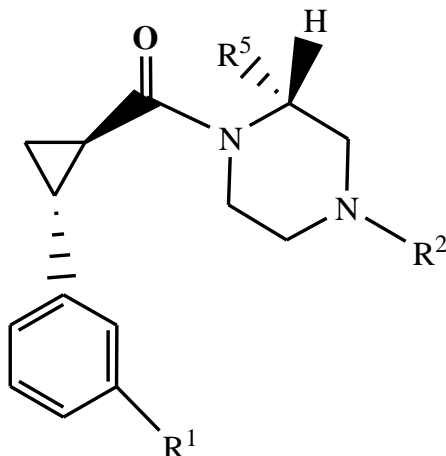


VIIIa

- 25 де:
 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-$
 $NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;
 R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;
 R^5 – C_1-C_3 алкіл; та
 R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси,
 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-

членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1-C_3$ алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1-C_3$ алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- $-C_1-C_3$ алкокси.

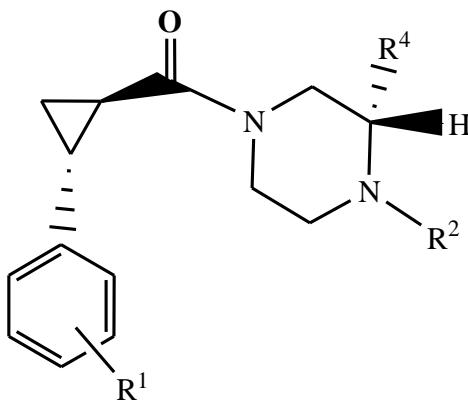
У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули VIIIb або її фармацевтично прийнятних солей, або їх суміші:



VIIIb

де:
 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- $-C_1-C_3$ алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;
 R^2 – $-C_1-C_6$ алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;
 R^5 – $-C_1-C_3$ алкіл; та
 R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- $-C_1-C_3$ алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1-C_3$ алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1-C_3$ алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- $-C_1-C_3$ алкокси.

У ще одному аспекті, розкриття стосується сполуки формули IX, або її фармацевтично прийнятних солей, або їх суміші:



IX

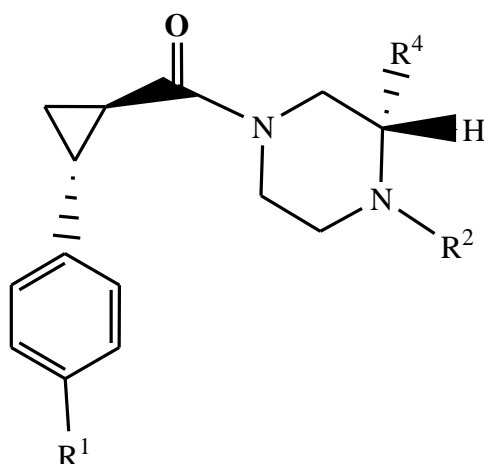
де:
 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- $-C_1-C_3$ алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

R^2 – C_1 - C_6 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл;

R^4 – C_1 - C_3 алкіл; та

R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1$ - C_6 алкіл, $-C_1$ - C_3 алкіл- C_1 - C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1$ - C_3 алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1$ - C_3 алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1$ - C_3 алкіл та $-C_1$ - C_6 алкіл- C_1 - C_3 алкокси.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули IXa, або її фармацевтично прийнятних солей, або їх суміші:



IXa

де:

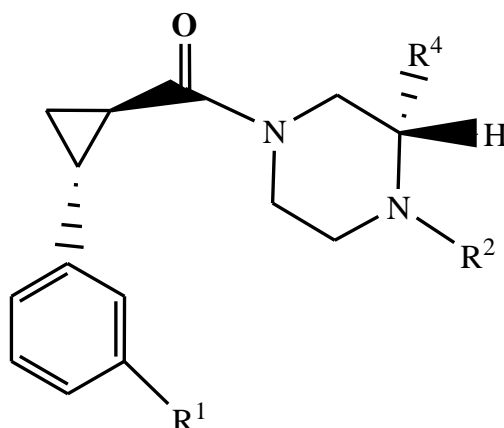
R^1 – арил, гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкіл- C_1 - C_3 алкокси, $-C_1$ - C_6 алкіл-гідрокси, $-C_1$ - C_6 алкіл- $C(=O)$ - $NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

R^2 – C_1 - C_6 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл;

R^4 – C_1 - C_3 алкіл; та

R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1$ - C_6 алкіл, $-C_1$ - C_3 алкіл- C_1 - C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1$ - C_3 алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1$ - C_3 алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1$ - C_3 алкіл та $-C_1$ - C_6 алкіл- C_1 - C_3 алкокси.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули IXb, або її фармацевтично прийнятних солей, або їх суміші:



IXb

де:

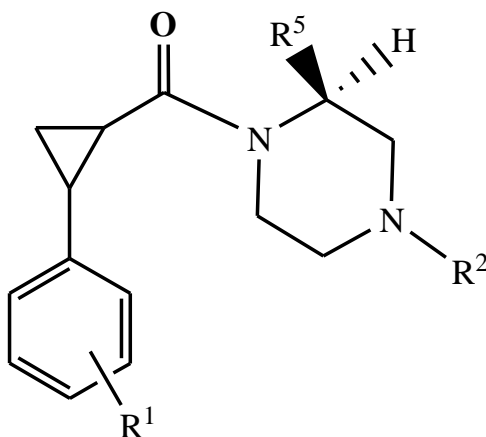
R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

5 R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;

R^4 – C_1-C_3 алкіл; та

10 R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1-C_3$ алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1-C_3$ алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси.

15 У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули X, або її енантіомерів або діастереомерів, або фармацевтично прийнятних солей формули X або їх енантіомерів або діастереомерів, або їх сумішей:



X

де:

20 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

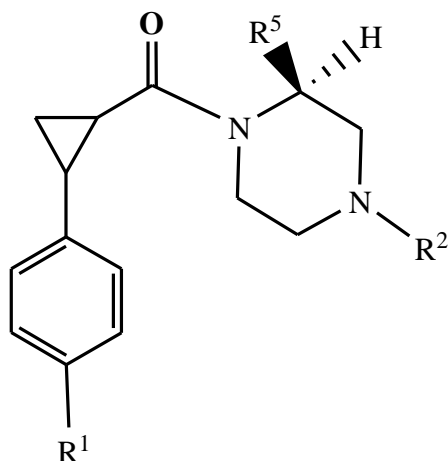
25 R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;

R^5 – C_1-C_3 алкіл; та

30 R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1-C_3$ алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1-C_3$ алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний

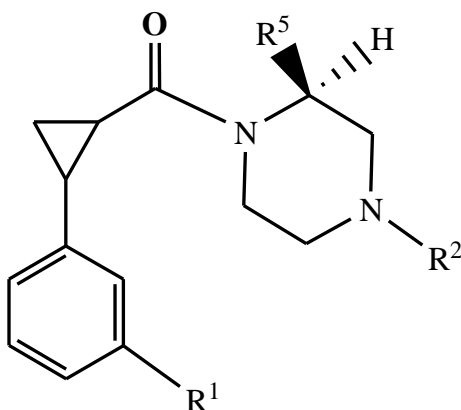
гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- $-C_1-C_3$ алкокси; та за умови що:

- 5 і) формула X не є у цис-конфігурації при циклопропані.
У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули Xa, або її енантіомерів або діастереомерів, або фармацевтично прийнятних солей формули Xa або їх енантіомерів або діастереомерів, або їх сумішей:



Xa

- 10 де:
 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- $-C_1-C_3$ алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;
 R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;
 R^5 – C_1-C_3 алкіл; та
15 R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- $-C_1-C_3$ алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1-C_3$ алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1-C_3$ алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- $-C_1-C_3$ алкокси; та за умови що:
25 і) формула Xa не є у цис-конфігурації при циклопропані.
У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули Xb, або її енантіомерів або діастереомерів, або фармацевтично прийнятних солей формули Xb або їх енантіомерів або діастереомерів, або їх сумішей:



Xb

- 30 де:
 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- $-C_1-C_3$ алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $-C(=O)-$

$NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

R^2 – C_1 - C_6 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл;

R^5 – C_1 - C_3 алкіл; та

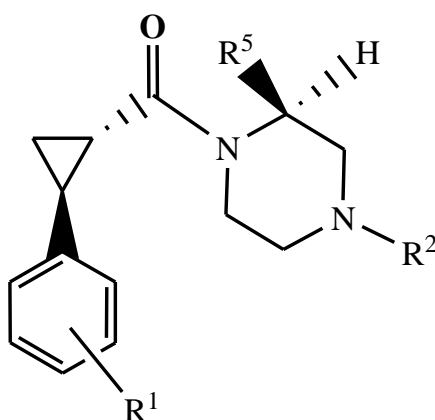
R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1$ - C_6 алкіл, $-C_1$ - C_3 алкіл- C_1 - C_3 алкокси,

- 5 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1$ - C_3 алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1$ - C_3 алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1$ - C_3 алкіл та $-C_1$ - C_6 алкіл- C_1 - C_3 алкокси; та

за умови що:

i) формула Xb не є у цис-конфігурації при циклопропані.

- 15 У наступному аспекті розкриття стосується сполуки формули XI, або її фармацевтично прийнятних солей, або їх суміші:



XI

де:

- 20 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкіл- C_1 - C_3 алкокси, $-C_1$ - C_6 алкіл-гідрокси, $-C_1$ - C_6 алкіл- $C(=O)$ - $NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

R^2 – C_1 - C_6 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл;

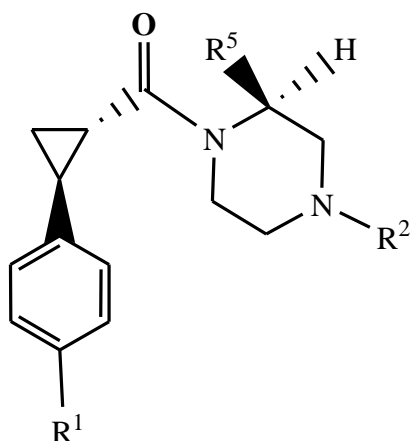
R^5 – C_1 - C_3 алкіл; та

R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1$ - C_6 алкіл, $-C_1$ - C_3 алкіл- C_1 - C_3 алкокси,

- 25 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1$ - C_3 алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1$ - C_3 алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1$ - C_3 алкіл та $-C_1$ - C_6 алкіл- C_1 - C_3 алкокси.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули XIa, або її фармацевтично прийнятних солей, або їх суміші:

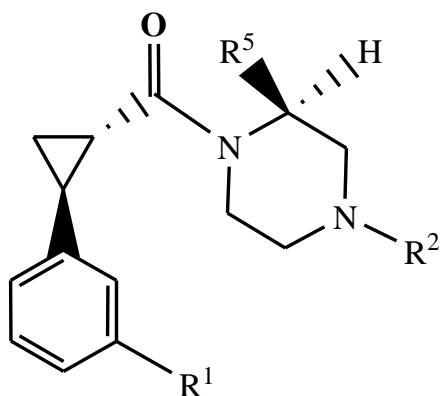
35



Xla

де:
 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;
 R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;
 R^5 – C_1-C_3 алкіл; та
 R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1-C_3$ алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1-C_3$ алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси.

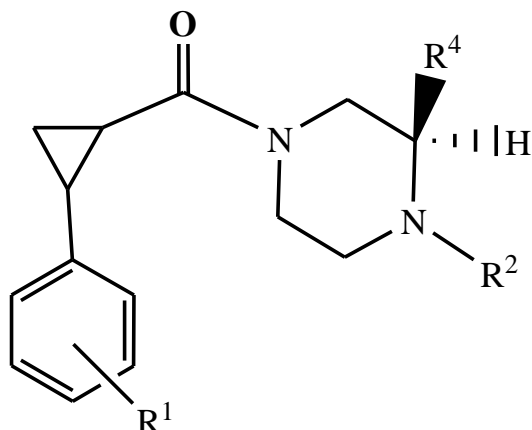
У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули Xlb, або її фармацевтично прийнятних солей, або їх суміші:



Xlb

де:
 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;
 R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;
 R^5 – C_1-C_3 алкіл; та
 R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1-C_3$ алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1-C_3$ алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули XII, або її енантіомерів або діастереомерів, або фармацевтично прийнятних солей формули XII або їх енантіомерів або діастереомерів, або їх сумішей:



XII

5

де:

R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;

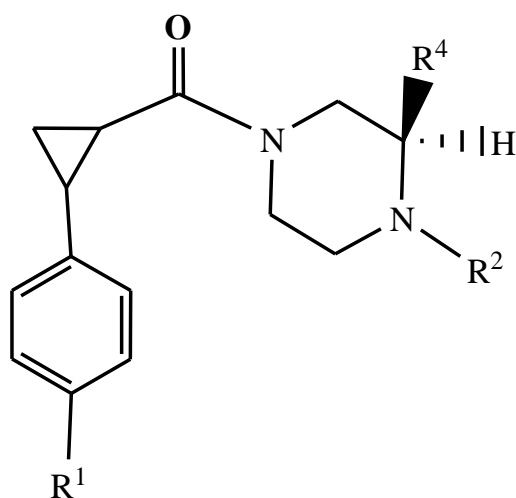
R^4 – C_1-C_3 алкіл; та

R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1-C_3$ алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1-C_3$ алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси; та

за умови що:

i) формула XII не є у цис-конфігурації при циклопропані.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули XIIa, або її енантіомерів або діастереомерів, або фармацевтично прийнятних солей формули XIIa або їх енантіомерів або діастереомерів, або їх сумішей:



XIIa

де:

R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;

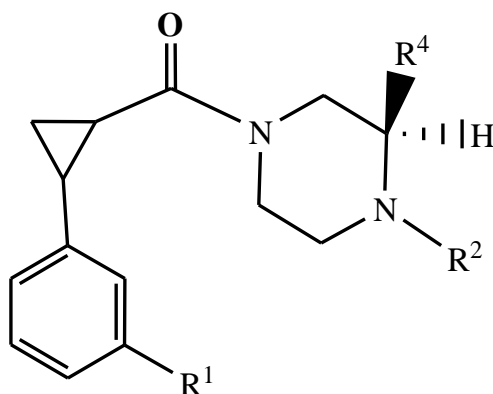
R^4 – C_1 - C_3 алкіл; та

R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1$ - C_6 алкіл, $-C_1$ - C_3 алкіл- C_1 - C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1$ - C_3 алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1$ - C_3 алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1$ - C_3 алкіл та $-C_1$ - C_6 алкіл- C_1 - C_3 алкокси; та

за умови що:

i) формула XIIa не є у цис-конфігурації при циклопропані.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули XIIb, або її енантіомерів або діастереомерів, або фармацевтично прийнятних солей формули XIIb або їх енантіомерів або діастереомерів, або їх сумішей:



XIIb

де:

R^1 – арил, гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкіл- C_1 - C_3 алкокси, $-C_1$ - C_6 алкіл-гідрокси, $-C_1$ - C_6 алкіл- $C(=O)$ - $NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

R^2 – C_1 - C_6 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл;

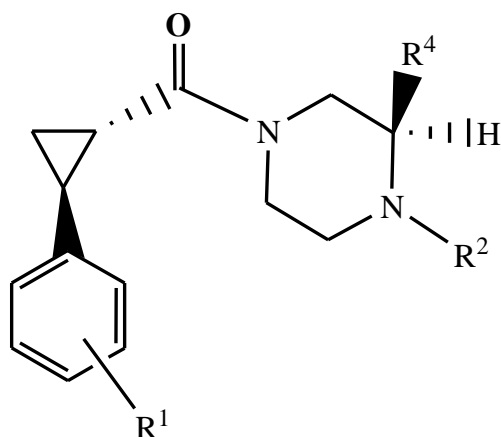
R^4 – C_1 - C_3 алкіл; та

R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1$ - C_6 алкіл, $-C_1$ - C_3 алкіл- C_1 - C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1$ - C_3 алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1$ - C_3 алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1$ - C_3 алкіл та $-C_1$ - C_6 алкіл- C_1 - C_3 алкокси; та

за умови що:

i) формула XIIb не є у цис-конфігурації при циклопропані.

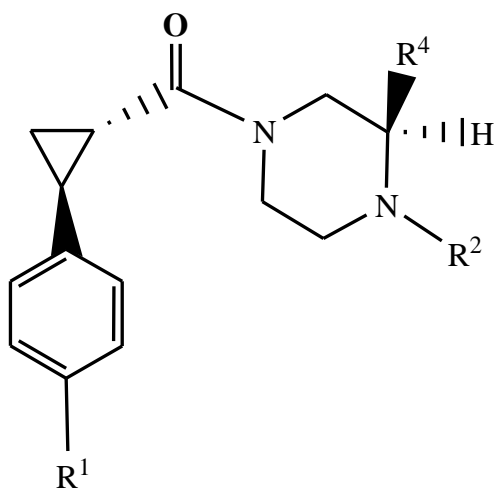
У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули XIII, або її фармацевтично прийнятних солей, або їх суміші:



XIII

де:
 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;
 R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;
 R^4 – C_1-C_3 алкіл; та
 R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1-C_3$ алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1-C_3$ алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули XIIIa, або її фармацевтично прийнятних солей, або їх суміші:

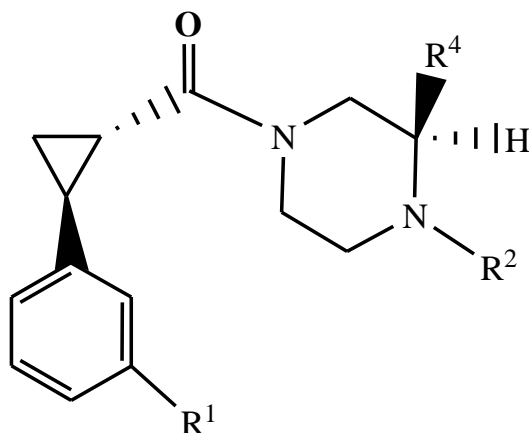


XIIIa

де:
 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;
 R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;
 R^4 – C_1-C_3 алкіл; та
 R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1-C_3$ алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1-C_3$ алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл,

вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули XIIIb, або її фармацевтично прийнятних солей, або їх суміші:



XIIIb

де:

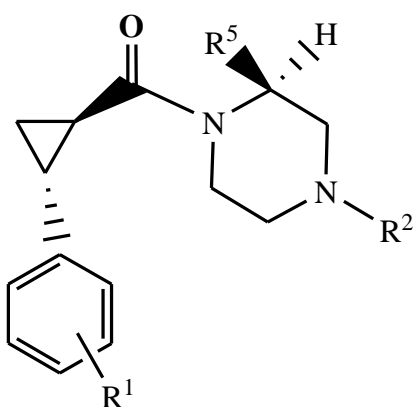
10 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;

R^4 – C_1-C_3 алкіл; та

15 R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1-C_3$ алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1-C_3$ алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули XIV, або її фармацевтично прийнятних солей, або їх суміші:



XIV

де:

25 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

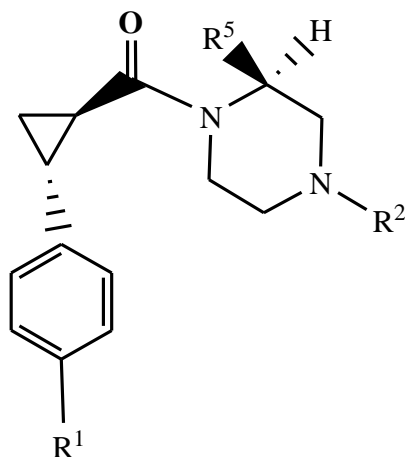
R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;

30 R^5 – C_1-C_3 алкіл; та

R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1-$

С₃алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з О та N), – С₁-С₃алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з О та N), галогеналкіл, або R¹¹, R¹² та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: –С₁-С₃алкіл та –С₁-С₆алкіл-С₁-С₃алкокси.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули XIVa або її фармацевтично прийнятних солей, або їх суміші:



XIVa

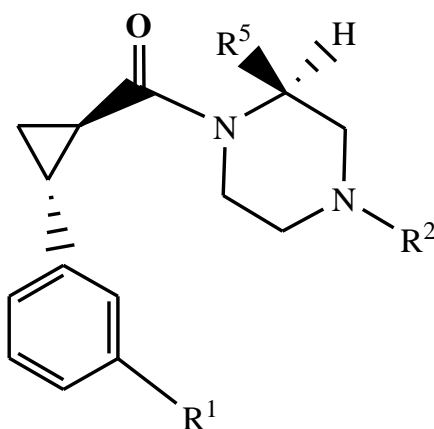
де:
R¹ – арил, гетероарил, –С₁-С₆алкіл-С₁-С₃алкокси, –С₁-С₆алкіл-гідрокси, –С₁-С₆алкіл-С(=O)-NR¹¹R¹², –S(=O)₂NR¹¹R¹², гетероцикл, ціано, галогеналкіл, –C(=O)NR¹¹R¹², алкокси, або галоген;

R² – С₁-С₆алкіл або С₃-С₆циклоалкіл;

R⁵ – С₁-С₃алкіл; та

R¹¹ та R¹², кожний незалежно, – вибрано з групи: Н, –С₁-С₆алкіл, –С₁-С₃алкіл-С₁-С₃алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з О та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з О та N, –С₁-С₃алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з О та N), –С₁-С₃алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з О та N), галогеналкіл, або R¹¹, R¹² та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: –С₁-С₃алкіл та –С₁-С₆алкіл-С₁-С₃алкокси.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули XIVb або її фармацевтично прийнятних солей, або їх суміші:



XIVb

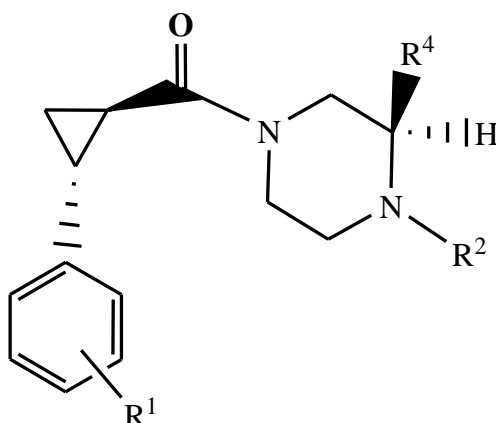
де:
R¹ – арил, гетероарил, –С₁-С₆алкіл-С₁-С₃алкокси, –С₁-С₆алкіл-гідрокси, –С₁-С₆алкіл-С(=O)-NR¹¹R¹², –S(=O)₂NR¹¹R¹², гетероцикл, ціано, галогеналкіл, –C(=O)NR¹¹R¹², алкокси, або галоген;

R^2 – C_1 - C_6 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл;

R^5 – C_1 - C_3 алкіл; та

R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1$ - C_6 алкіл, $-C_1$ - C_3 алкіл- C_1 - C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1$ - C_3 алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1$ - C_3 алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1$ - C_3 алкіл та $-C_1$ - C_6 алкіл- C_1 - C_3 алкокси.

У ще одному аспекті, розкриття стосується сполуки формули XV, або її фармацевтично прийнятних солей, або їх суміші:



XV

де:

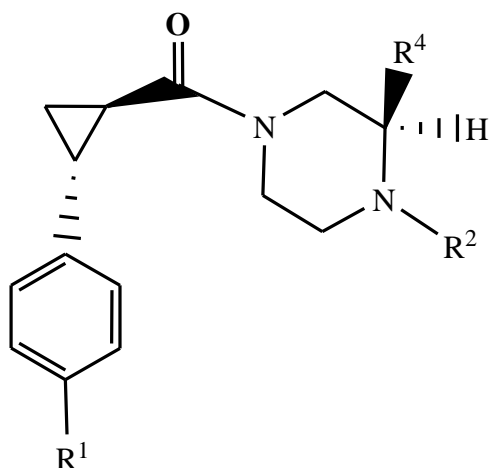
R^1 – арил, гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкіл- C_1 - C_3 алкокси, $-C_1$ - C_6 алкіл-гідрокси, $-C_1$ - C_6 алкіл- $C(=O)$ - $NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;

R^2 – C_1 - C_6 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл;

R^4 – C_1 - C_3 алкіл; та

R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1$ - C_6 алкіл, $-C_1$ - C_3 алкіл- C_1 - C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1$ - C_3 алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1$ - C_3 алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1$ - C_3 алкіл та $-C_1$ - C_6 алкіл- C_1 - C_3 алкокси.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули XVa, або її фармацевтично прийнятних солей, або їх суміші:



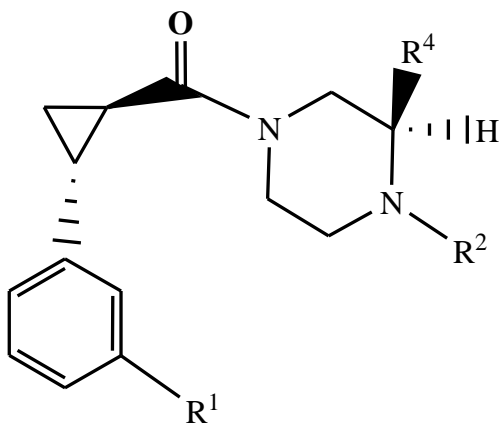
XVa

де:
 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;
 R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;

R^4 – C_1-C_3 алкіл; та

R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1-C_3$ алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1-C_3$ алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-C_3$ алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси.

У ще одному аспекті розкриття стосується сполуки формули XVb, або її фармацевтично прийнятних солей, або їх суміші:



XVb

де:
 R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, гетероцикл, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген;
 R^2 – C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл;

R^4 – C_1-C_3 алкіл; та

R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, – вибрано з групи: H, $-C_1-C_6$ алкіл, $-C_1-C_3$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, $-C_1-C_3$ алкіл-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), $-C_1-C_3$ алкіл-(6-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), галогеналкіл, або R^{11} , R^{12} та N, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклоалкіл, вибраний з групи: піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, та піперазиніл, де вказаний

гетероциклоалкіл, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: $-C_1-$ C_3 алкіл та $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси.

У ще одному втіленні R^1 – арил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкіл- C_1-C_3 алкокси, $-C_1-C_6$ алкіл-гідрокси, $-C_1-C_6$ алкіл- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, ціано, галогеналкіл, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, алкокси, або галоген.

У ще одному втіленні R^1 – $-C(=O)NR^{11}R^{12}$.

У ще одному втіленні R^2 – C_1-C_6 алкіл.

У ще одному втіленні R^2 – C_3-C_6 циклоалкіл.

У наступному втіленні R^2 – C_1-C_3 алкіл.

У ще одному втіленні R^2 – ізопропіл або циклобутил.

У ще одному втіленні R^3 – H або метил.

У ще одному втіленні R^3 – H.

У ще одному втіленні R^3 – метил.

У ще одному втіленні R^4 – H або метил.

У ще одному втіленні R^4 – H.

У ще одному втіленні R^4 – метил.

У ще одному втіленні R^5 – H, метил, або етил.

У ще одному втіленні R^5 – H.

У ще одному втіленні R^5 – метил.

У ще одному втіленні R^5 – етил.

У ще одному втіленні R^6 – H або метил.

У ще одному втіленні R^6 – H.

У ще одному втіленні R^6 – метил.

У ще одному втіленні R^7 , R^8 , R^9 , та R^{10} , кожний незалежно, – H.

Ще одне втілення стосується принаймні одної сполуки, вибраної з групи:

4-(транс-2-((R)-4-ізопропіл-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід,

діастереомерна суміш;

4-(транс-2-((R)-4-ізопропіл-2-метилпіперазин-1-

карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1;

4-(транс-2-((R)-4-ізопропіл-2-метилпіперазин-1-

карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2;

4-(транс-2-((S)-4-ізопропіл-2-метилпіперазин-1-

карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш;

4-(транс-2-((S)-4-ізопропіл-2-

метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1;

4-(транс-2-((S)-4-ізопропіл-2-

метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2;

4-(транс-2-((R)-4-циклобутил-2-

метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш;

4-(транс-2-((R)-4-

циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1;

4-(транс-2-((R)-4-

циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2;

4-(транс-2-((S)-4-

циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш;

4-(транс-2-((S)-4-

циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1;

4-(транс-2-((S)-4-

циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2;

4-(транс-2-((R)-4-

циклобутил-2-етилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш;

4-(транс-2-((R)-4-

циклобутил-2-етилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1;

4-(транс-2-((R)-4-

циклобутил-2-етилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2;

4-(транс-2-((S)-4-

циклобутил-2-етилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш;

4-(транс-2-((S)-4-

циклобутил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід,

діастереомерна суміш;

4-(транс-2-((S)-4-циклобутил-3-

метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1;

4-(транс-2-((S)-4-циклобутил-3-

метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2;

4-(транс-2-((R)-4-циклобутил-3-

метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш;

4-(транс-2-((R)-4-

циклобутил-3-

метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1;

4-(транс-2-((R)-4-циклобутил-3-

метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2;

4-(транс-2-(4-циклобутил-2,2-

диметилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, енантіомерна суміш;

4-(транс-2-(4-

циклобутил-3,3-

диметилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, енантіомер 1;

4-(транс-2-(4-

циклобутил-3,3-

диметилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, енантіомер 2;

3-(транс-2-((R)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід,

діастереомерна суміш;

3-(транс-2-((R)-4-циклобутил-2-

метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1;

3-(транс-2-((R)-4-циклобутил-2-

метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2;

3-(транс-2-((S)-4-циклобутил-2-

метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш;

3-(транс-2-((S)-4-

циклобутил-2-

метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1;

3-(транс-2-((S)-4-циклобутил-2-

метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2;

3-(транс-2-((S)-4-циклобутил-3-

метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш; 4-((1S, 2S)-2-(((R)-4-Циклобутил-2-метилпіперазин-1-іл)карбоніл)-циклопропіл)-бензамід; та 3-(транс-2-((R)-4-циклобутил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш; та їх фармацевтично прийнятні солі або їх суміші.

Ще одне втілення стосується принаймні одної сполуки, вибраної з групи: 4-(транс-2-((R)-4-ізопропіл-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1; 4-(транс-2-((S)-4-ізопропіл-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1; 4-((транс)-2-((R)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1; 4-((транс)-2-((S)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1; 4-(транс-2-((R)-4-циклобутил-2-етилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1; 4-((транс)-2-((S)-4-циклобутил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1; 4-((транс)-2-((R)-4-циклобутил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1; 4-(транс-2-(4-циклобутил-3,3-диметилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, енантіомер 1; 3-((транс)-2-((R)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1; 4-((1S, 2S)-2-(((R)-4-Циклобутил-2-метилпіперазин-1-іл)карбоніл)-циклопропіл)-бензамід; та 3-((транс)-2-((S)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1; та їх фармацевтично прийнятні солі або їх суміші.

Якщо сполуки заявленого винаходу містять один або більше хіральних центрів, сполуки винаходу можуть існувати 1) (та бути виділеними як) в енантіомерній або діастереомерній формах, та/або 2) як рацемічна суміш. Заявлений винахід охоплює їх будь-які можливі енантіомери, діастереомери, рацемати або суміші сполук формул, розкритих тут. Оптично активні форми сполуки винаходу можна отримувати, наприклад, хіральним хроматографічним відокремленням рацемату, синтезом з оптично активних вихідних матеріалів або асиметричним синтезом на основі способів, розкритих далі.

Також зрозуміло, що певні сполуки винаходу можуть існувати у сольватованих, наприклад, гідратованих, а також несольватованих формах. Крім того зрозуміло, що заявлений винахід охоплює усі такі сольватовані форми сполук формул, розкритих тут, що виявляють активність, згадану нижче.

Сполуки формул, розкритих тут, можуть також утворювати солі. В результаті, коли є вказаними сполуки формул, розкритих тут, такі посилання охоплюють, якщо не визначено інше, їх солі. В одному втіленні сполуки формул, розкритих тут, утворюють фармацевтично прийнятні солі. У ще одному втіленні сполуки формул, розкритих тут, утворюють солі, що можна, наприклад, застосовувати для виділення та/або очистки сполук розкритих тут формул.

Загалом, фармацевтично прийнятні солі сполук розкритих тут формул можна отримувати застосуванням стандартних добре відомих способів. Ці стандартні способи охоплюють, але без обмеження, наприклад, реагування достатньо основної сполуки, як-то, наприклад, алкіламін з придатною кислотою, як-то, наприклад, HCl або оцтова кислота, отримуючи фізіологічно придатний аніон. Також можливо створювати відповідну сіль лужного металу (як-то натрію, калію, або літію) або лужноземельного металу (як-то кальцію) обробкою сполуки розкритої тут формули, що має відповідно кислотний протон, як-то, наприклад, карбонова кислота або фенол, з одним еквівалентом гідроксиду або алкоксиду лужного металу або лужноземельного металу (як-то, наприклад, етоксид або метоксид), або відповідно основного органічного аміну (як-то, наприклад, холін або меглумін) у водному середовищі, а потім звичайною очисткою.

В одному втіленні сполуку розкритої тут формули можна перетворювати у її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, зокрема, кислото-адитивну сіль, як-то, наприклад, гідрохлорид, гідробромід, фосфат, ацетат, фумарат, малеат, тартрат, цитрат, метансульфонат, та п-толуенсульфонат.

Загалом, сполуки формул, розкритих тут, можна отримувати за нижченаведеними схемами та/або у способами, наведеними у нижченаведених прикладах. Розчинники, температури, тиски, та інші умови реагування можуть бути легко вибраними спеціалістом. Вихідні матеріали є комерційно доступними або легко отримуваними спеціалістом. Комбінаторні способи можна застосовувати в отриманні сполук, наприклад, де інтермедіати мають групи, придатні для цих способів.

Термін "аміно-захисна група" стосується груп, здатних до приєднання до аміногруп, щоб попередити аміногрупу від реакцій будь-де на молекулі, до якої аміногрупа є приєднаною. Придатні аміно-захисні групи, охоплюють, але без обмеження, наприклад, аміно-захисні групи, розкриті у "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd edition, John Wiley & Sons, 1981. Аміно-захисною групою може бути, наприклад, уретанова захисна група (чи карбаматна захисна група), що охоплює, але без обмеження, наприклад, арилалкілоксикарбоніли, як-то, наприклад, бензилоксикарбоніл; та алкоксикарбоніли, як-то, наприклад, метоксикарбоніл та трет-

бутоксикарбоніл. Звичайно, аміно-захисною групою є трет-бутоксикарбоніл.

Схема 1

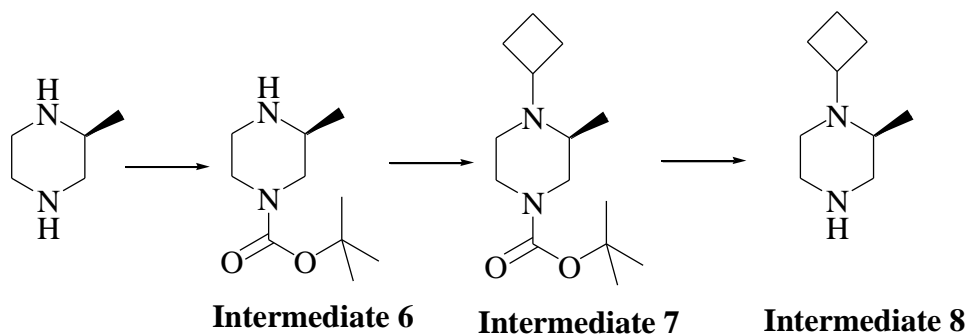
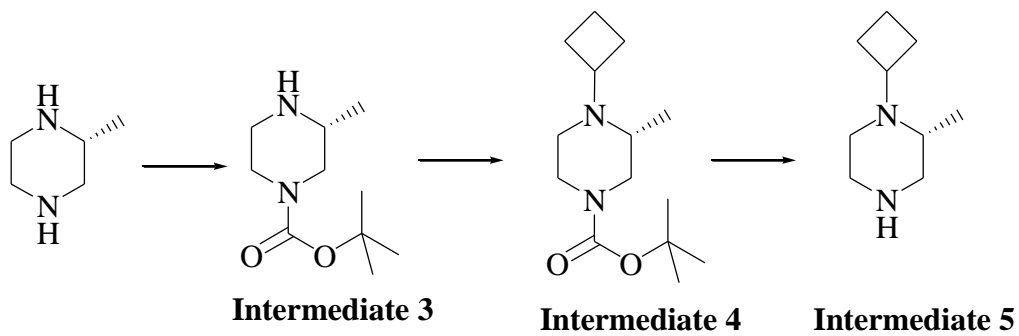
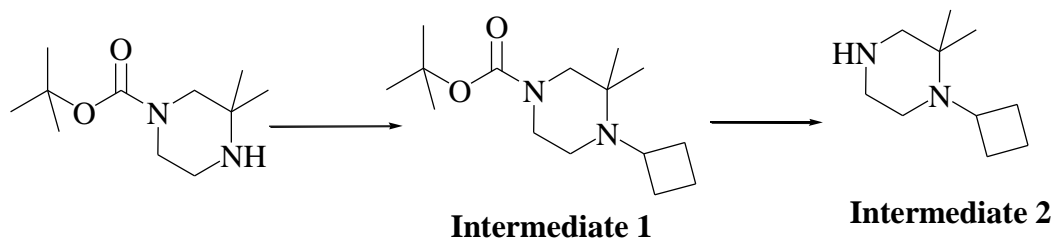


Схема 2

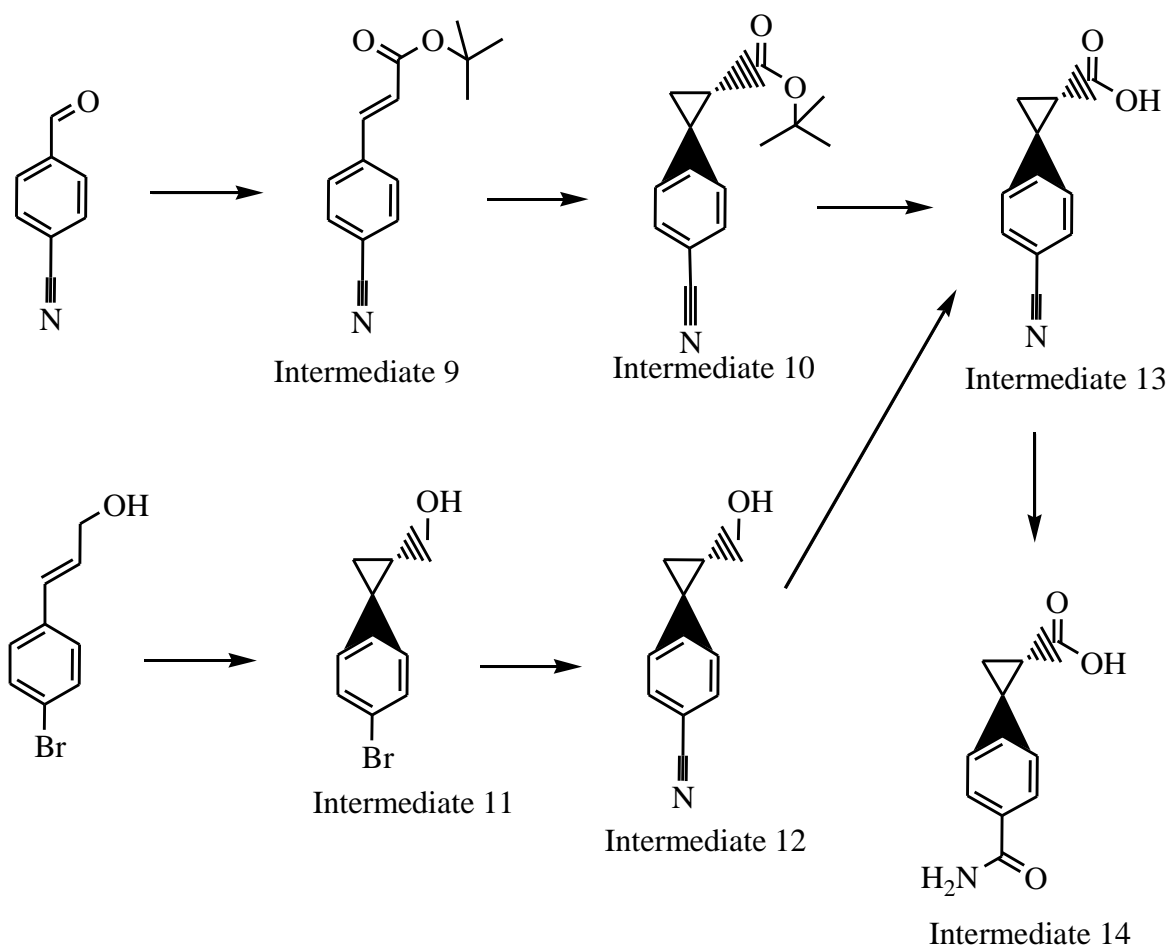
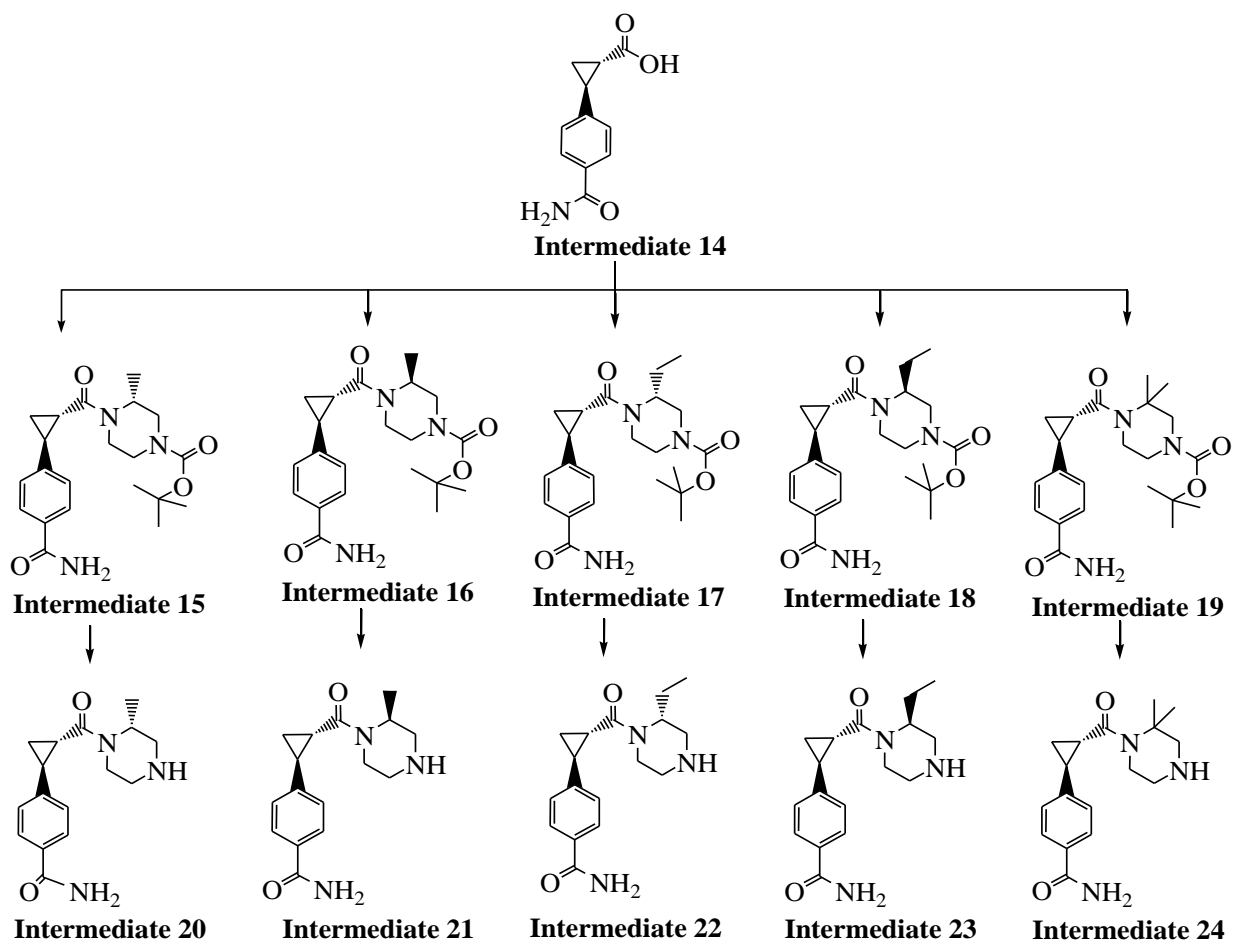
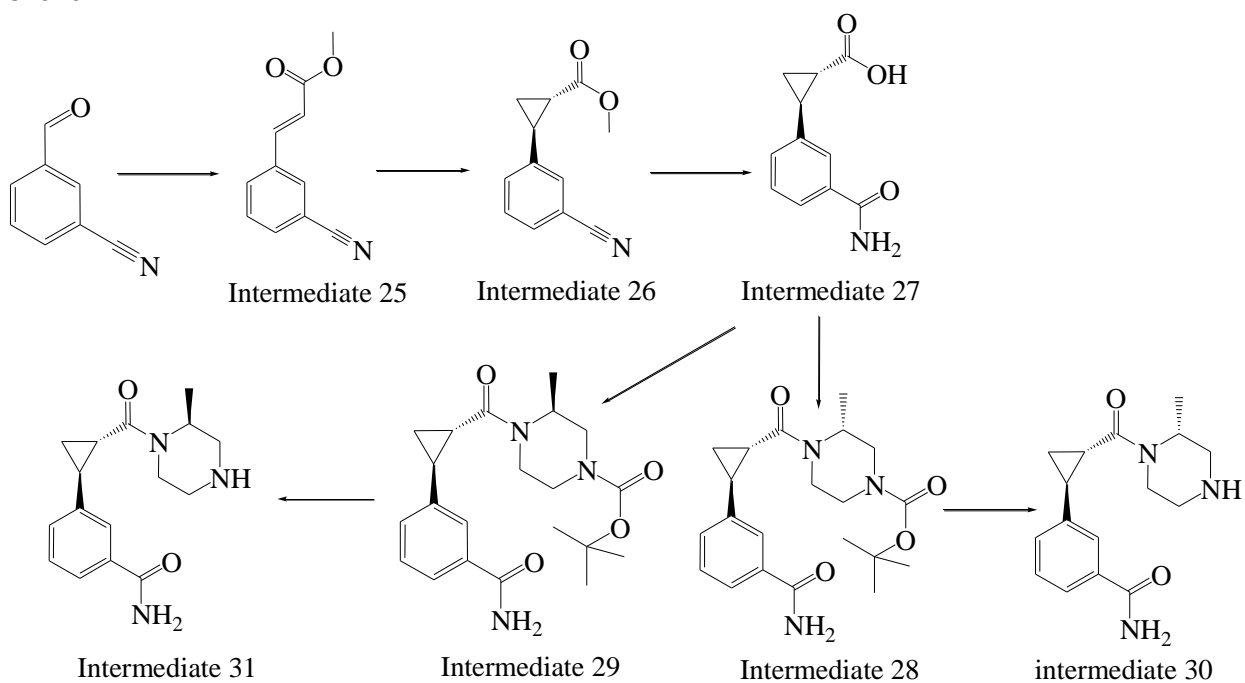


Схема 3

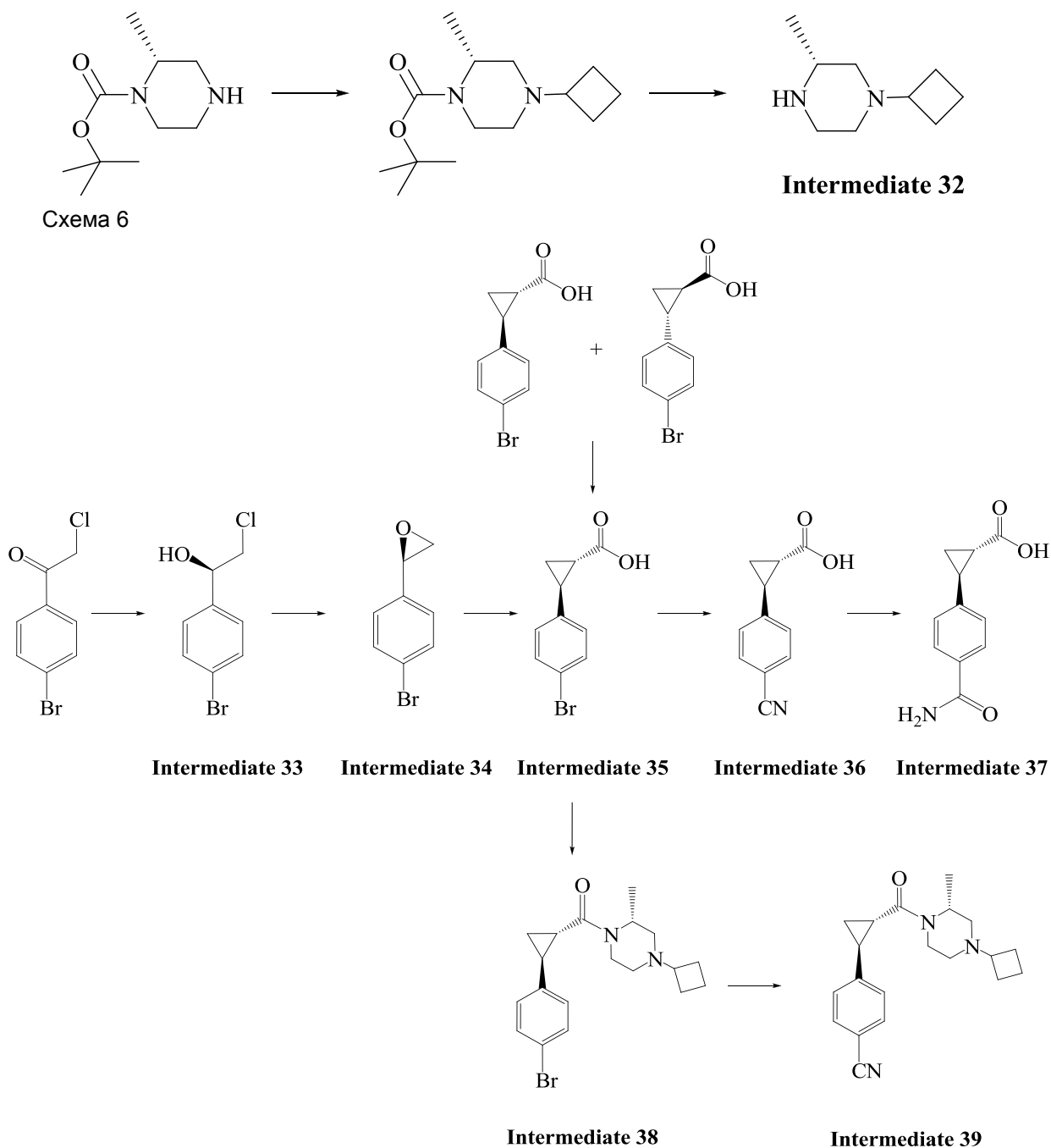


Cxema 4



5

Cxema 5



5 Ще один аспект розкриття стосується способу лікування розладу, в якому є корисним
модулювання рецептору гістаміну H3, спосіб полягає у застосуванні до теплокровної тварини
при необхідності такого лікування терапевтично ефективної кількості принаймні одної сполуки
принаймні одної розкритої тут формули, або її діастереомерів або енантіомерів, або
фармацевтично прийнятних солей вказаної формули, або їх діастереомерів або енантіомерів,
10 або їх суміші.

15 Принаймні одну сполуку принаймні одної розкритої тут формули можна застосовувати для лікування багатьох станів або розладів, де взаємодія з рецептором гістаміну H3 є корисною. Принаймні одна сполука принаймні одної розкритої тут формули може, наприклад, бути корисною для лікування захворювань центральної нервової системи, периферійної нервової системи, серцево-судинної системи, дихальної системи, шлунково-кишкової системи, або ендокринної системи.

В одному втіленні принаймні одна сполука принаймні одної розкритої тут формули модулює принаймні один рецептор гістаміну H3.

Терміни "модулюють", "модулює", або "модулювання", як застосовувано тут, стосуються,

наприклад, активування (наприклад, активності агоністу) або інгібування (наприклад, активності антагоністу та оберненого агоністу) принаймні одного рецептору гістаміну H3.

В одному втіленні принаймні одна сполука принаймні одної розкритої тут формули є оберненим агоністом принаймні одного рецептору гістаміну H3.

5 У ще одному втіленні принаймні одна сполука принаймні одної розкритої тут формули є антагоністом принаймні одного рецептору гістаміну H3.

У ще одному втіленні принаймні одна сполука принаймні одної розкритої тут формули є антагоністом принаймні одного рецептору гістаміну H3.

10 У ще одному втіленні принаймні одна сполука принаймні одної розкритої тут формули є антагоністом принаймні одного рецептору гістаміну H3.

Ще одне втілення стосується способу лікування розладу, в якому модулювання функції принаймні одного рецептору гістаміну H3 є корисним, що полягає у застосуванні до теплокровної тварини при необхідності такого лікування терапевтично ефективної кількості принаймні одної сполуки принаймні одної розкритої тут формули.

15 У ще одному втіленні принаймні одну сполуку принаймні одної розкритої тут формули можна застосовувати як медикамент.

Принаймні одна сполука принаймні одної розкритої тут формули може бути корисною для лікування принаймні одного автоімунного розладу. Зразкові автоімунні розлади охоплюють, але без обмеження, наприклад, артрит, трансплантати шкіри, трансплантати органів та схожі
20 хірургічні необхідності, колагенові хвороби, різноманітні алергії, пухлини та віруси.

Принаймні одна сполука принаймні одної розкритої тут формули може бути корисною для лікування принаймні одного психіатричного розладу. Зразкові психіатричні розлади охоплюють, але без обмеження, наприклад, психотичні розлади та шизофренічні розлади, як-то, наприклад, шизоафективні розлади, маніакальні розлади, тимчасові психотичні розлади, колективні
25 психотичні розлади, та психотичні розлади внаслідок загального медичного стану, деменція та інші когнітивні розлади; розлади з компонентом тривожності, як-то, наприклад, панічні розлади без агорафобії, панічні розлади з агорафобією, агорафобія без історії панічних розладів, соціальна фобія, obsесивно-компульсивні розлади, пов'язані зі стресом розлади, пов'язані зі стресом після травми розлади, гострі пов'язані зі стресом розлади, генералізовані розлади з
30 компонентом тривожності та генералізовані розлади з компонентом тривожності внаслідок загального медичного стану; розлади настрою, як-то, наприклад, а) депресивні розлади (у тому числі, але без обмеження, наприклад, глибокі депресивні розлади та дистимічні розлади), б) біполярна депресія та/або біполярна манія, як-то, наприклад, біполярна I (що охоплює, але без обмеження маніакальні, депресивні або змішані епізоди), та біполярна II, с) циклотимічні
35 розлади, та d) розлади настрою внаслідок загального медичного стану; розлади сну, як-то, наприклад, нарколепсія; розлади, звичайно спершу діагностовані у немовлят, дітей, або юнаків, у тому числі, але без обмеження, наприклад, олігофренія, синдром Дауна, розлади навчання, розлади рухомих навичок, розлади спілкування, поширені розлади розвитку, розлад з нестачею
40 уваги та розлади з руйнівною поведінкою, розлади харчування та годування немовлят чи малих дітей, тикові розлади, та розлади елімінування; пов'язані з речовинами розлади, у тому числі, але без обмеження, наприклад, залежність від речовин, зловживання речовинами, інтоксикація речовинами, синдром відвикання від речовин, пов'язані з алкоголем розлади, пов'язані з амфетаминами (або амфетаміноподібними речовинами) розлади, пов'язані з кофеїном розлади, пов'язані з коноплюю розлади, пов'язані з кокаїном розлади, пов'язані з галюциногенами
45 розлади, пов'язані з інгалянтами розлади, пов'язані з ніотином розлади, пов'язані з опіоїдами розлади, пов'язані з фенциклідіном (або фенциклідіноподібними речовинами) розлади, та пов'язані з заспокійливими, снотворними речовинами або анксиолітиками розлади; розлад з нестачею уваги та розлади з руйнівною поведінкою; розлади харчування, як-то, наприклад, ожиріння; розлади особистості, у тому числі, але без обмеження, наприклад, obsесивно-компульсивні розлади особистості; розлад Туретта, хронічний моторний або голосовий тиковий
50 розлад; та тимчасовий тиковий розлад.

Принаймні один з вищенаведених психіатричних розладів визначено, наприклад, у American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.

55 Принаймні одна сполука принаймні одної розкритої тут формули може бути корисною i) для лікування вибраного з групи: ожиріння або надлишкова маса (наприклад, сприяння втраті маси та підтримування втрати маси), розлади харчування (наприклад, жадоба харчування, анорексія, булімія), та/або жадання (до медикаментів, тютюну, алкоголю); ii) для попередження збільшення маси (наприклад, індукованого медикаментами або після призупинення паління); та/або iii) для
60 модулювання апетиту та/або насичування.

Принаймні одна сполука принаймні одної розкритої тут формули може бути придатною для лікування ожиріння зменшенням апетиту та маси тіла та/або підтримуванням зменшення маси та попередження підвищення.

5 Принаймні одну сполуку принаймні одної розкритої тут формули можна застосовувати для попередження або реверсування індукованого медикаментами збільшення маси, наприклад, збільшення маси, спричиненого антипсихотичним лікуванням; та/або збільшення маси, асоційоване з призупиненням паління. Принаймні одна сполука принаймні одної розкритої тут формули може бути корисною для лікування принаймні одного нейродегенеративного розладу. Зразкові нейродегенеративні розлади охоплюють, але без обмеження, наприклад, вибране з групи: хвороба Альцгеймера(AD), деменція, що охоплює, але без обмеження, наприклад, вибране з групи: хвороба Альцгеймера(AD), синдром Дауна, судинна деменція, хвороба Паркінсона (PD), постенцефалітний паркінсонізм, деменція з тільцями Леві, ВІЛ-деменція, хвороба Хантингтона, аміотрофний бічний склероз (ALS), хвороби моторних нейронів (MND), лобно-скронева деменція типу Паркінсона (FTDP), прогресивний супрануклеарний параліч (PSP), хвороба Піка, хвороба Нейманна-Піка, кортикобазальна дегенерація, травматичне поранення мозку (TBI), деменція боксерів, хвороба Крейцфельда-Якоба та пріонні хвороби; когнітивні розлади при шизофренії (CDS); помірні когнітивні порушення (MCI); вікове порушення пам'яті (AAMI); віковий когнітивний занепад (ARCD); когнітивне порушення без деменції (CIND); розсіяний склероз; хвороба Паркінсона (PD); постенцефалітний паркінсонізм; хвороба Хантингтона; аміотрофний бічний склероз (ALS); хвороби моторних нейронів (MND); багатократна системна атрофія (MSA); кортикобазальна дегенерація; прогресивний супрануклеарний парез; мієлополірадикулоневрит (GBS); та хронічна запальна демієлінувальна поліневропатія (CIDP).

25 Принаймні одна сполука розкритої тут формули може бути корисною для лікування принаймні одного нейрозапального розладу, у тому числі, але без обмеження, наприклад, розсіяний склероз (MS), що охоплює, але без обмеження, наприклад, рецидивний ремітувальний розсіяний склероз (RRMS), вторинний прогресивний розсіяний склероз (SPMS), та первинний прогресивний розсіяний склероз (PPMS); хвороба Паркінсона; багатократна системна атрофія (MSA); кортикобазальна дегенерація; прогресивний супрануклеарний парез; мієлополірадикулоневрит (GBS); та хронічна запальна демієлінувальна поліневропатія (CIDP).

30 Принаймні одна сполука принаймні одної розкритої тут формули може бути корисною для лікування принаймні одного розладу з нестачею уваги та розладу з руйнівною поведінкою. Зразкові розлад з нестачею уваги та розлад з руйнівною поведінкою охоплюють, але без обмеження, наприклад, розлад з нестачею уваги (ADD), розлад з нестачею уваги та гіперактивністю (ADHD), та афективні розлади.

35 Принаймні одна сполука принаймні одної розкритої тут формули може бути корисною для лікування вибраного з групи: біль; гострі та хронічні больові розлади, у тому числі, але без обмеження, наприклад, дуже поширений біль, локалізований біль, ноцицептивний біль, запальний біль, центральний біль, центральний та периферійний невропатичний біль, центральний та периферійний неврогенний біль, центральна та периферійна невралгія, поперековий біль, постаперативний біль, вісцеральний біль, та тазовий біль; чутливість до звичайно безпечного подразнику; больова анестезія; каузалгія; дизестезія; фіброміалгія; гіпералгезія; гіперестезія; гіперпатія; ішемічний біль; сидничний біль; біль, асоційований з циститом, як-то, але без обмеження, інтерстиціальний цистит; біль, асоційований з розсіяним склерозом; біль, асоційований з артритом; біль, асоційований з остеоартритом; біль, асоційований з ревматоїдним артритом; та біль, асоційований з раком.

40 Принаймні одну сполуку принаймні одної розкритої тут формули можна застосовувати для виробництва медикаменту для лікування принаймні одного вибраного з групи: автоімунний розлад, психіатричний розлад, ожиріння, розлад харчування, розлад жадання, нейродегенеративний розлад, нейрозапальний розлад, розлад з нестачею уваги та розлад з руйнівною поведінкою, та/або больовий розлад, що розкрито вище.

45 Наприклад, в одному втіленні принаймні одну сполуку принаймні одної розкритої тут формули можна застосовувати для виробництва медикаменту для лікування принаймні одного вибраного з групи: автоімунний розлад, психіатричний розлад, ожиріння, розлад харчування, розлад жадання, нейродегенеративний розлад, нейрозапальний розлад, розлад з нестачею уваги та розлад з руйнівною поведінкою, та/або больовий розлад, що розкрито вище.

50 Принаймні одну сполуку принаймні одної розкритої тут формули можна застосовувати для виробництва медикаменту для лікування принаймні одного розладу, вибраного з групи: когнітивні розлади при шизофренії, нарколепсія, розлад з нестачею уваги та гіперактивністю, ожиріння, біль, та хвороба Альцгеймера.

тварини, що полягає у застосуванні до вказаної тварини при необхідності такого лікування терапевтично ефективної кількості принаймні одної сполуки принаймні одної розкритої тут формули.

Наприклад, одне втілення стосується способу лікування хвороби Альцгеймера у теплокровної тварини, що полягає у застосуванні до вказаної тварини при необхідності такого лікування терапевтично ефективної кількості принаймні одної сполуки формули I.

Ще один аспект стосується способу лікування розладу з нестачею уваги та гіперактивністю у теплокровної тварини, що полягає у застосуванні до вказаної тварини при необхідності такого лікування терапевтично ефективної кількості принаймні одної сполуки принаймні одної розкритої тут формули.

Наприклад, одне втілення стосується способу лікування розладу з нестачею уваги та гіперактивністю у теплокровної тварини, що полягає у застосуванні до вказаної тварини при необхідності такого лікування терапевтично ефективної кількості принаймні одної сполуки формули I.

Ще один аспект стосується способу лікування больового розладу у теплокровної тварини, що полягає у застосуванні до вказаної тварини при необхідності такого лікування терапевтично ефективної кількості принаймні одної сполуки принаймні одної розкритої тут формули.

Наприклад, одне втілення стосується способу лікування больового розладу у теплокровної тварини, що полягає у застосуванні до вказаної тварини при необхідності такого лікування терапевтично ефективної кількості принаймні одної сполуки формули I.

В одному втіленні теплокровною твариною є ссавець, у тому числі, але без обмеження, наприклад, людина та домашня тварина, як-то, наприклад, собаки, коти та коні.

У наступному втіленні теплокровною твариною є людина.

Ще один аспект стосується застосування принаймні одної сполуки принаймні одної розкритої тут формули у терапії.

Наприклад, одне втілення стосується застосування принаймні одної сполуки формули I у терапії.

Ще одне втілення стосується застосування сполуки принаймні одної розкритої тут формули у виробництві медикаменту для застосування у терапії.

Як застосовувано тут, термін "терапія" також охоплює "профілактику" якщо не визначено інше.

У ще одному втіленні сполуку принаймні одної розкритої тут формули, або фармацевтичну композицію або композицію, яка містить принаймні одну сполук принаймні одної розкритої тут формули можна застосовувати спільно, одночасно, послідовно або окремо з принаймні одною іншою фармацевтично активною сполукою вибрано з нижченаведеного:

(i) антидепресанти, як-то, наприклад, агомелатин, амітриптилін, амоксапін, бупропіон, циталопрам, кломіпрамін, дезипрамін, доксетин, дулоксетин, есциталопрам, флувоксамін, флуоксетин, гепірон, іміпрамін, іпсапірон, ізокарбоксамід, мапротилін, міртазепін, нортриптилін, нефазодон, пароксетин, фенелзін, протриптилін, рамелтеон, ребоксетин, робалзотан, селегілін, сертралін, сибутрамін, тіонізоксетин, транілципромаїн, тразодон, триміпрамін, венлафаксин, та їх еквіваленти та фармацевтично активні ізомери та метаболіти;

(ii) антипсихотики, як-то, наприклад, амисульприд, арипіразол, асенапін, бензизоксидил, біфепрунокс, карбамазепін, клозапін, хлорпромазин, дебеназепін, дибензапін, дивалпрокс, дроперидол, флуфеназин, галогенперидол, ілоперидон, локсапін, мезоридазин, моліндон, оланзапін, паліперидон, перфеназин, фенотіазин, фенілбутилпіперидин, пімозид, прохлорперазин, кветіапін, рисперидон, сертиндол, сульпірид, супроклон, тіоридазин, тіотиксен, трифлуоперазин, триметозин, валпроат, валпроєва кислота, зотепін, зипразидон, та їх еквіваленти та фармацевтично активні ізомери та метаболіти;

(iii) анксиолітики, як-то, наприклад, алнеспірон, азапірони, бензодіазепіни, та барбітурати, як-то, наприклад, адіназолам, алпрозолам, балезепам, бентазепам, бромазепам, бротизолам, буспірон, клоназепам, клоразепат, хлордіазепоксид, ципразепам, діазепам, естазолам, фенобам, флунітразепам, флуразепам, фозазепам, лоразепам, лорметазепам, мепробамат, мідазолам, нітразепам, оксазепам, празепам, квіазепам, реклазепам, суриклон, траказолат, трепіпам, темазепам, триазолам, улдазепам, золазепам, та їх еквіваленти та фармацевтично активні ізомери та метаболіти;

(iv) антиконвульсанти, як-то, наприклад, карбамазепін, окскарбазепін, валпроат, ламотригін, габапентин, топірамат, фенітоїн, етозуксимід, та їх еквіваленти та фармацевтично активні ізомери та метаболіти;

(v) Лікування хвороби Альцгеймера, як-то, наприклад, донпезил, галантамін, мемантин, ривастигмін, такрин, та їх еквіваленти та фармацевтично активні ізомери та метаболіти;

(vi) терапії хвороби Паркінсона та агенти для лікування екстрапірамідних симптомів, як-то, наприклад, леводопа, карбідоба, амантадин, праміпексол, ропінірол, перголід, каберголін, апоморфін, бромокриптин, інгібітори MAOB (тобто, селегін та разагілін), інгібітори COMT (тобто, ентакапон та толкапон), альфа-2 інгібітори, антихолінергіки (тобто, бензтропін, біпериден, орфенадрин, проциклідин, та тригексифенідил), інгібітори перепоглинання допаміну, антагоністи NMDA, агоністи нікотину, агоністи допаміну, та інгібітори нейронної нітроген-оксидсинтази, та їх еквіваленти та фармацевтично активні ізомери та метаболіти;

(vii) терапії мігрені, як-то, наприклад, алмотриптан, амантадин, бромокриптин, буталбітал, каберголін, дихлоральфеназон, елетриптан, фроватриптан, лізурид, наратриптан, перголід, праміпексол, ризатриптан, ропінірол, суматриптан, золмітриптан, зомітриптан, та їх еквіваленти та фармацевтично активні ізомери та метаболіти;

(viii) терапії інсульту, як-то, наприклад, абциксимаб, активаза, NXY-059, цитоколін, кробенетин, десмотеплаз, репінотан, траксопродил, та їх еквіваленти та фармацевтично активні ізомери та метаболіти;

(ix) терапії нетримання сечі, як-то, наприклад, дарафенацин, дицикломін, фалвоксат, іміпрамін, дезипрамін, оксibuтинін, пропіверин, пропантедин, робалзотан, золіфенацин, алфазозин, доксазозин, теразозин, толтеродин, та їх еквіваленти та фармацевтично активні ізомери та метаболіти;

(x) терапії невропатичного болю, як-то, наприклад, габапентин, лідодерм, прегаблін, та їх еквіваленти та фармацевтично активні ізомери та метаболіти;

(xi) терапії ноцицептивного болю, як-то, наприклад, целекоксиб, кодеїн, диклофенак, еторикоксиб, фентаніл, гідроксон, гідроморфон, лево-альфа-ацетилметадол, локсопрофен, луміракоксиб, меперідин, метадон, морфін, напроксен, оксизодон, парацетамол, пропоксифен, рофекоксиб, суфентаніл, вальдекоксиб, та їх еквіваленти та фармацевтично активні ізомери та метаболіти;

(xii) терапії безсоння та седативні снодійні, як-то, наприклад, агомелатин, алобарбітал, алонімід, амобарбітал, бензоктамін, бутабарбітал, капурид, хлоральгідрат, клоназепам, хлоразепат, клоперидон, клоретат, декскламол, естазолам, есзопіклон, етхлорвінол, етомідат, флуразепам, глутетимід, галазепам, гідроксизин, меклоквалон, мелатонін, мефобарбітал, метаквазон, мідафлур, мідазолам, нізобамат, пагоклон, пентобарбітал, перлапін, фенобарбітал, пропофол, квазепам, рамелтеон, роletaмід, супроклон, темазепам, триазолам, триклофос, секобарбітал, залеплон, золпідем, зопіклон та їх еквіваленти та фармацевтично активні ізомери та метаболіти;

(xiii) стабілізатори настрою, як-то, наприклад, карбамазепін, дивалпрокс, габапентин, ламотригін, літій, оланзапін, оксикарбазепін, кветіапін, валпроат, валпроєва кислота, верапаміл, та їх еквіваленти та фармацевтично активні ізомери та метаболіти;

(xiv) терапії ожиріння, як-то, наприклад, медикаменти проти ожиріння, що впливають на механізми витрачання енергії, гліколізу, глюконеогенезу, глюконеолізу, ліполізу, ліпогенезу, всмоктування жиру та/або насичування та/або жадання, апетит, поглинання їжі, та шлунково-кишкову рухомість; дуже низькокалорійна дієта (VLCD); та низькокалорійна дієта (LCD);

(xv) терапевтичні агенти, корисні у лікуванні асоційованих з ожирінням розладів, як-то, наприклад, бігуаніди, інсулін (синтетичні аналоги інсуліну) та пероральні антигіперглікеміки (поділені на регулятори обідньої глюкози та інгібітори альфа-глюкозидази), агенти модулювання PPAR, як-то, наприклад, агоністи PPAR альфа та/або гамма; сульфонілсечовини; холестерин-знижувальні агенти, як-то, наприклад, інгібітори HMG-CoA-редуктази (3-гідрокси-3-метилглутарил кофермент А редуктаза); інгібітор системи транспорту жовчних кислот здухвинної кишки (інгібітор IBAT); зв'язувальна смола жовчних кислот; агент зв'язування жовчних кислот, як-то, наприклад, холестипол, холестирамін, або холестагель; CETP (інгібітор білку переносу холестерил-естеру); антагоніст всмоктування холестерину; інгібітор МТР (білку мікросомального переносу); похідне ніотинової кислоти, у тому числі продукти з уповільненим вивільненням та комбінаційні; фітостерольна сполука; пробукол; анти-коагулянт; омега-3 жирна кислота; ліки проти ожиріння, як-то, наприклад, сибутрамін, фентермін, орлістат, бупропіон, ефедрин, та тироксин; антигіпертензивна засоби, як-то, наприклад, інгібітор ферменту перетворення ангіотензину (ACE), антагоніст рецептору ангіотензину II, адренергічний блокатор, альфа-адренергічний блокатор, бета-адренергічний блокатор, змішаний альфа/бета-адренергічний блокатор, адренергічний стимулятор, блокатор каналів кальцію-, блокатор AT-1, салуретик, діуретик, та вазодилататор; модулятор гормону концентрування меланіну (MCH); модулятор рецептору NPY; модулятор рецептору орексину; модулятор фосфоінозитид-залежної протеїн-кінази (PDK); модулятори ядерних рецепторів, як-то, наприклад, LXR, FXR, RXR, GR, ERRα, β, PPARα, β, γ та RORα/β/γ; агент модулювання переносу моноаміну, як-то,

наприклад, селективний інгібітор перепоглинання серотоніну (SSRI), інгібітор перепоглинання норадреналіну (NARI), інгібітор перепоглинання норадреналіну-серотоніну (SNRI), інгібітор моно амін-оксидази (MAOI), трициклічний антидепресивний агент (TCA), норадренергічний та серотонергічний антидепресант (NaSSA); модулятор рецептору серотоніну; модулятор рецептору лептин/лептину; модулятор рецептору грелін/греліну; інгібітор DPP-IV; та еквіваленти та їх фармацевтично активні ізомери, метаболіти, та фармацевтично прийнятні солі, сольвати, та проліки.

(xvi) агенти для лікування ADHD, як-то, наприклад, амфетамін, метамфетамін, декстроамфетамін, атомоксетин, метилфенідат, дексметилфенідат, модафініл, та їх еквіваленти та фармацевтично активні ізомери та метаболіти; та

(xvii) агенти для лікування залежності, зловживання речовинами, та синдрому відвикання, як-то, наприклад, терапії заміщення нікотину (тобто, камедь, пластири, та назальний спрей); агоністи, часткові агоністи, та антагоністи нікотинергічного рецептору, (наприклад, вареніклін); акомпросат, бупропіон, клонідин, дисульфідам, метадон, налоксон, налтрексон, та їх еквіваленти та фармацевтично активні ізомери та метаболіти.

При застосуванні у комбінації з принаймні одною сполукою принаймні одної розкритої тут формули, можна застосовувати інші фармацевтично активні сполуки, наприклад, у кількості, показаній у Physicians' Desk Reference (PDR).

Сполуки розкритої тут формули можна застосовувати будь-яким придатним для стану, що лікують, засобом.

Сполуки розкритої тут формули можна застосовувати у формі звичайної фармацевтичної композиції будь-яким шляхом, у тому числі, але без обмеження, наприклад, перорально, внутрішньом'язово, підшкірно, місцево, інтраназально, епідурально, інтраперитонеально, інтраторакально, внутрішньовенно, інтратекально, інтрацеребровентрикулярно, та ін'єктуванням у суглоби.

В одному втіленні шляхом застосування є пероральний, внутрішньовенний або внутрішньом'язовий.

"Ефективна кількість" сполуки розкритої тут формули можна визначити, вона охоплює зразкові дози для ссавця приблизно від 0,05 до приблизно 300 мг/кг/добу, переважно менше, ніж приблизно 200 мг/кг/добу, одиничною дозою або у або у формі індивідуальних роздільних доз. Зразкові дози для дорослої людини є приблизно від 1 до 100 (наприклад, 15) мг/кг маси тіла активної сполуки на добу, що можна застосовувати одиничною дозою або у формі індивідуальних роздільних доз, як-то від 1 до 4 разів на добу.

Певний рівень доз та частота дозування для будь-якого конкретного суб'єкта, однак, можуть варіювати та загалом залежать від різних факторів, як-то, але без обмеження, біозасвоєність сполуки розкритої тут формули у застосовуваній формі; метаболічна стабільність та тривалість дії сполуки розкритої тут формули; вид, вік, маса тіла, загальне здоров'я, стать, та дієта суб'єкта; режим та час застосування; швидкість екскреції; комбінація медикаментів; та суворість конкретного стану.

Один аспект стосується фармацевтичної композиції, яка містить принаймні одну сполуку розкритої тут формули, та принаймні один фармацевтично прийнятний носій та/або розріджувач.

Наприклад, одне втілення стосується фармацевтичної композиції, яка містить принаймні одну сполуку формули I, та принаймні один фармацевтично прийнятний носій та/або розріджувач.

Ще одне втілення стосується способу лікування принаймні одного розладу, вибраного з групи: когнітивні розлади при шизофренії, нарколепсія, ожиріння, розлад з нестачею уваги та гіперактивністю, та хвороба Альцгеймера у теплокровної тварини, що полягає у застосуванні до вказаної тварини при необхідності такого лікування фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки принаймні одної розкритої тут формули, та принаймні один фармацевтично прийнятний носій та/або розріджувач.

Придатні тверді фармацевтичні композиції охоплюють, але без обмеження, наприклад, порошки, таблетки, дисперсивні гранули, капсули та супозиторії.

У твердій фармацевтичній композиції фармацевтично прийнятні носії охоплюють, але без обмеження, наприклад, принаймні один твердий матеріал, принаймні одну рідину та їх суміші. Твердим носієм може також бути розріджувач, ароматизатор, солюбілізатор, лубрикант, суспендувальний агент, зв'язуюче, інкапсулювальний матеріал, та/або дезинтегратор. Придатні носії охоплюють, але без обмеження, наприклад, магнію карбонат; магнію стеарат; тальк; лактозу; цукор; пектин; декстрин; крохмаль; трагакант; метилцелюлозу; натрію карбоксиметилцелюлозу; низькоплавкий віск; масло какао; та їх суміші.

Порошок можна отримувати, наприклад, змішуванням дрібного твердого матеріалу із принаймні одною подрібненою сполукою принаймні одної розкритої тут формули.

Таблетку можна отримувати, наприклад, змішуванням принаймні одної сполуки принаймні одної розкритої тут формули у придатному співвідношенні з фармацевтично прийнятним носієм, що має потрібні зв'язувальні властивості та пресуванням до потрібної форми та розміру.

Супозиторій можна отримувати, наприклад, змішуванням принаймні одної сполуки принаймні одної розкритої тут формули з принаймні одним придатним не подразнювальним наповнювачем, що є рідиною при ректальній температурі, але твердим при температурі нижче ректальної, де не подразнювальний наповнювач спершу плавлять та принаймні одну сполуку принаймні одної розкритої тут формули диспергують там. Розплавлену гомогенну суміш тоді виливають у форму зручного розміру та дають охолонути та затверднути. Зразкові не подразнювальні наповнювачі охоплюють, але без обмеження, наприклад, масло какао; гліцеринований желатин; гідрогеновані рослинні олії; суміші поліетиленгліколів різноманітних молекулярних мас; та естери жирних кислот поліетиленгліколю.

Придатні рідкі фармацевтичні композиції охоплюють, але без обмеження, наприклад, розчини, суспензії та емульсії. Наприклад, стерильні водні або водні розчини пропіленгліколю принаймні одної сполуки принаймні одної розкритої тут формули є рідкими фармацевтичними композиціями придатними для парентерального застосування. Рідкі композиції можна також формувати у водно-поліетиленгліколевому розчині.

Водні розчини для перорального застосування можна отримувати розчиненням принаймні одної сполуки принаймні одної розкритої тут формули у воді та додаванням придатних барвників, ароматизаторів, стабілізаторів та/або загусників, як потрібно.

Водні суспензії для перорального застосування можна отримувати диспергуванням принаймні одної подрібненої сполуки принаймні одної розкритої тут формули у воді разом з в'язким матеріалом, як-то, наприклад, природна синтетична камедь, смола, метилцелюлоза, та натрію карбоксиметилцелюлоза.

В одному втіленні фармацевтична композиція містить приблизно від 0,05 % до приблизно 99 мас% принаймні одної сполуки принаймні одної розкритої тут формули. Усі проценти є на основі усієї композиції.

У ще одному втіленні фармацевтична композиція містить приблизно від 0,10 % до приблизно 50 мас% принаймні одної сполуки принаймні одної розкритої тут формули. Усі проценти є на основі усієї композиції.

Ще одне втілення стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку принаймні одної розкритої тут формули, та фармацевтично прийнятний носій/розріджувач для терапії.

Крім того, запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить сполуку принаймні одної розкритої тут формули в асоціації з фармацевтично прийнятним носієм для застосування у будь-якому з обговорених вище станів.

У наступному аспекті заявлений винахід стосується способу отримання сполук принаймні одної розкритої тут формули.

БІОЛОГІЧНЕ ОЦІНЮВАННЯ

Принаймні одна сполука принаймні одної розкритої тут формули, у тому числі сполуки, розкриті у прикладах, при тестуванні у принаймні одному *in vitro* дослідженні, як по суті розкрито нижче, є активною стосовно рецепторів H3. Зокрема, принаймні одна розкрита тут сполука є ефективним лігандом рецептору H3. *In vitro* активність може бути пов'язаною з *in vivo* активністю, але може не корелювати лінійно зі зв'язувальною афінністю. В *in vitro* дослідженні сполуку можна тестувати на її активність стосовно рецепторів H3 та отримувати IK_{50} для визначення активності для конкретної сполуки стосовно рецептору H3.

Дослідження зв'язування гуанозин 5'-O-(3-[35 S]тіо)трифосфату [GTP γ S]

Дослідження зв'язування GTP γ S можна застосовувати для виявлення антагоністичних властивостей сполук у клітинах CHO (яєчника китайського хом'яка) трансфектованого рецептором гістаміну людини H3 (hH3R). Мембрани з клітин CHO, що експресують hH3R (10 мкг/лунку) розбавляють у буфері для дослідження GTP γ S (20 mM гепес, 10 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, pH 7,4) та преінкубують з сапоніном (3 мкг/мл), GDP (10 мкМ) та PVT-WGA SPA-кульками (125 мкг/лунку) (Amersham) протягом 30 хвилин. Для визначення активності антагоністу, (R)- α -метил гістамін (30 нМ) додають у 96-лунковий планшет SPA із [35 S]GTP γ S (0,2 нМ) та різноманітними концентраціями антагоністів H3R. Дослідження зв'язування GTP γ S починають додаванням суміші мембран/сапонін/GDP та інкубують протягом 90 хвилин при кімнатній температурі. Кількість зв'язаного [35 S]GTP γ S визначають застосуванням лічильника MicroBeta Trilux (PerkinElmer). Процент зв'язаного [35 S]GTP γ S у кожному зразку розраховують як процент від зв'язаного контрольного зразку інкубують у відсутності антагоністу H3. Подвоєні визначення

отримують для кожної концентрації, та дані аналізують застосуванням ExcelFit4 для отримання IK_{50} .

IK_{50}

- 5 Принаймні одна сполука принаймні одної розкритої тут формули може мати IK_{50} менше, ніж приблизно 1 мкМ. У наступному втіленні принаймні одна сполука принаймні одної розкритої тут формули може мати активність у принаймні одному з вищенаведених досліджень зі значенням IK_{50} приблизно від 1 нМ до приблизно 1 мкМ. У ще одному втіленні принаймні одна сполука принаймні одної розкритої тут формули може мати активність у принаймні одному з вищенаведених досліджень зі значенням IK_{50} приблизно від 2 нМ до приблизно 100 нМ. У ще одному втіленні принаймні одна сполука принаймні одної розкритої тут формули може мати активність у принаймні одному з вищенаведених досліджень зі значенням IK_{50} приблизно від 2 нМ до 50 нМ. В одному втіленні принаймні одна сполука принаймні одної розкритої тут формули може мати активність у принаймні одному з вищенаведених досліджень зі значенням IK_{50} менше, ніж приблизно 100 нМ. У ще одному втіленні принаймні одна сполука принаймні одної розкритої тут формули може мати активність у принаймні одному з вищенаведених досліджень зі значенням IK_{50} менше, ніж приблизно 50 нМ. У ще одному втіленні принаймні одна сполука принаймні одної розкритої тут формули може мати активність у принаймні одному з вищенаведених досліджень зі значенням IK_{50} менше, ніж приблизно 20 нМ.

- 20 Наведені у таблиці 1 нижче для прикладів 1-34 сполуки є значеннями IK_{50} , що були отримані у дослідженні зв'язування GTPγS як по суті розкрито вище.

Таблиця 1

Приклад No.	Зв'язування GTPγS IK_{50} (нМ)
1	7,481
2	5,655
3	326,5
4	13,54
5	8,536
6	>1111
7	8,817
8	4,943
9	121,2
10	8,064
11	5,767
12	1325
13	29,07
14	15,29
15	139,9
16	>1111
17	14,24
18	5,981
19	1272
20	8,736
21	6,826
22	1009
23	>1111
24	15,85
25	12,01
26	>1111
27	12,03
28	5,281
29	575,9
30	16,32
31	6,962
32	>1111
33	41,01
34	51,8

Приклади

Винахід крім того визначено у нижченаведених прикладах. Зрозуміло, що Приклади є тільки ілюстративними. З вищенаведеного обговорення та прикладів, спеціаліст може з'ясувати характеристики винаходу, та без відходу від його рамок, може створювати різноманітні зміни та модифікації для адаптування винаходу до різноманітних умов. В результаті, винахід не обмежено ілюстративними прикладами нижче, але визначено формулою винаходу.

Усі температури є у °C) та нескоректовані.

Якщо не визначено інше, комерційні реагенти в отриманні сполук застосовували без додаткової очистки.

Якщо не визначено інше, розчинники в отриманні сполук були комерційними безводними та їх застосовували без наступної сушка або очистка.

Усі вихідні матеріали є комерційно доступними, якщо не визначено інше.

Назви продуктів визначали застосуванням програми CambridgeSoft E-Notebook version 9,2 (Chemoffice 9,0,7).

Застосовано нижченаведені скорочення: br.: широкий; Bu: бутил; d: дублет; dd: дублет дублету; ddd: дублет дублету дублету; dddd: дублет дублету дублету дублету; DABCO: 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октан; ДХЕ: дихлороетан; ДХМ: дихлорометан; DIPEA: N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін; ДМЕ: диметилетер; ДМЕА: диметилетиламін; ДМФ: N, N-диметилформамід; ДМСО: диметилсульфоксид; dq: дублет квартету; dt: дублет триплету; EDC: 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід гідрохлорид; IEP: іонізація електророзпиленням; EtOAc: етилацетат; EtOH: етанол; ¹H ЯМР: протонний ядерний магнітний резонанс; HBTU: O-Бензотриазол-N, N,N',N'-тетраметил-уроній-гексафлуоро-фосфат; НОВТ: N-Гідроксибензотриазол; ВЕРХ: вискоєфективна рідинна хроматографія; МСВР: мас-спектрометрія високого розділення; iPrOH: ізо-пропанол; m: мультиплет; MeOH: метанол; MgSO₄: безводний магнію сульфат (агент сушки); ПЕРХ: помірноєфективна рідинна хроматографія; МС: мас-спектрометрія; МТБЕ: метил трет-бутилетер; NaHCO₃: натрію гідрогенкарбонат; NH₄Cl: амонію хлорид; q: квартет; quin: квінтет; s: синглет; t: триплет; TEA: триетиламін; tBuOH: трет-бутанол; td: триплет дублету; ТФОК: трифлуорооцтова кислота; та ТГФ: тетрагідрофуран.

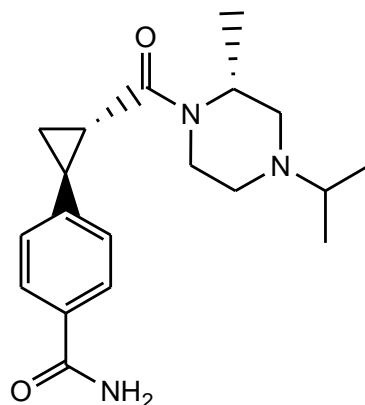
Хроматографію на колонці проводили, застосовуючи силікагель 32-63 мікрон, 60 Å, у скляній колонці та при тиску повітря. ПЕРХ проводили на приладі ISCO Companion, застосовуючи стаціонарну фазу з преупакованого доступного RediSep SiO₂ при 5-100 мл/хвил, УФ-визначення (190-760 нм).

Мас-спектри реєстрували, застосовуючи електророзпилення (PX-МС; спосіб А: колонка XTerra MC C8 2,5 мкм 2,1 × 30 мм, градієнт буферу H₂O 0,1 % ТФОК: CH₃CN+0,04 % ТФОК, МС: micromass ZMD/амоній-ацетатний буфер; спосіб В: Agilent Zorbax SB-C8 колонка 1,8 мкм, 2,1 × 30 мм, H₂O з 0,1 % мурашиної кислоти: MeCN із 0,05 % мурашиної кислоти). Альтернативно, мас-спектри реєстрували на Waters MC з детектором Waters Micromass ZQ при 120 °C. Мас-спектрометр був з іонізацією електророзпиленням (IEP) у позитивному або негативному режим. Мас-спектрометр сканував між m/z 100-1000 з часом сканування 0,3 с.

¹H ЯМР-спектри реєстрували на ЯМР-спектрометрі Varian при 400 МГц або Varian Mercury при 300 МГц. ¹H ЯМР-спектри інтерпретували, застосовуючи програму ACD/SpecManager version 10,02. Альтернативно, їх реєстрували на спектрометрі Bruker UltraShield Advance 400 МГц / 54 мм та інтерпретували, застосовуючи програму XWIN-ЯМР version 2,6. Хімічні зсуви (δ) є у млн⁻¹ від внутрішнього стандарту тетраметилсилану.

Приклад 1

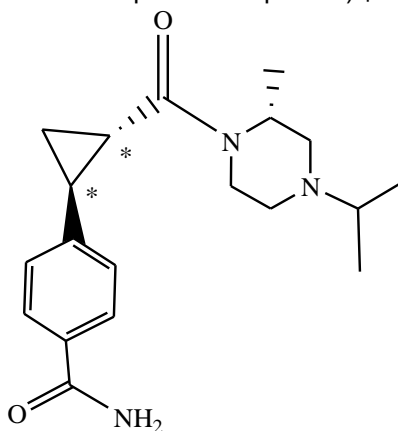
4-(транс-2-((R)-4-ізопропіл-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш.



Інтермедіат 20 (655 мг, 2,28 ммоль) розчиняли у ДХЕ (20 мл). ТЕА (1,589 мл, 11,40 ммоль) додавали, а потім додавали пропан-2-он (0,338 мл, 4,56 ммоль) та натрію триацетоксиборогідрид (725 мг, 3,42 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі та промивали насиченим NaHCO_3 . Органічний шар сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал очищали препаративною ВЕРХ МС, застосовуючи спосіб короткого поверхового градієнту з високим рН (Рухома фаза: 20-40 % В; А: H_2O з 10 мМ NH_4CO_3 та 0,375 % NH_4OH за об'ємом за об'ємом, В: CH_3CN , 10 хвил перебіг) на XBridge Prep C18 OBD, 30 × 50 мм, 5 мкм, реверснофазова колонка Waters, отримуючи 332 мг заголовної сполуки (44,1 %) як твердий матеріал (діастереомерна суміш). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ млн $^{-1}$ 1,03 (dd, $J=8,98, 6,64$ Гц, 6 H) 1,25 (d, $J=6,64$ Гц, 2H) 1,37 (br. s., 2H) 1,60 (ddd, $J=9,28, 5,18, 4,30$ Гц, 1 H) 2,16 (br. s., 1H) 2,22-2,36 (m, 2H) 2,43 (br. s., 1H) 2,62-2,72 (m, 1H) 2,75 (d, $J=11,33$ Гц, 1H) 2,86 (dd, $J=10,94, 2,73$ Гц, 1H) 2,90-3,05 (m, 0,5H) 3,34-3,48 (m, 0,5H) 3,92-4,11 (m, 0,5H) 4,21-4,34 (m, 1H) 4,57-4,73 (m, 0,5H) 7,26 (d, $J=8,20$ Гц, 2H) 7,80 (d, $J=8,59$ Гц, 2H); МСВР m/z розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 330,21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, знайдено 330,21773.

Приклад 2

4-(транс-2-((R)-4-ізопропіл-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1.

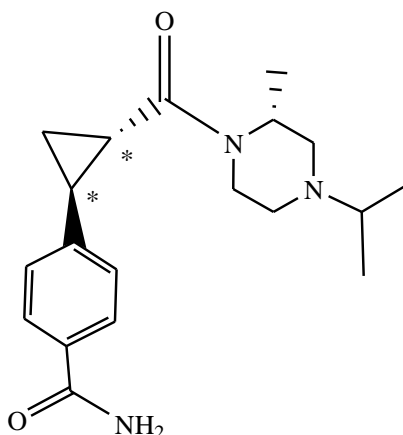


Зауваження: * позначає одиничний ізомер невідомої стереобудови.

Приклад 1 (304,0 мг, 0,92 ммоль) (діастереомерна суміш) відокремлювали на приладі надкритичної хроматографії MettlerToledo Minigram Supercritical, застосовуючи нижченаведені умови: ChiralPak AD-H, 10 × 250 мм, 5 мкм розмір частинок, 10,0 мл/хвил, рухома фаза: 55 % EtOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO_2 , регулятор до 100 Бар, температура колонки до 35 °C, УФ 215 нм, отримуючи 120 мг ізомеру 1 (39,4 %) та 104 мг ізомеру 2 (34,1 %) як тверді матеріали. Продукт аналізували на хіральной SFC (УФ-визначення), застосовуючи ізократичний спосіб (рухома фаза: 55 % EtOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO_2) на Chiral Pak AD-H, 10 × 250 мм, 5 мкм розмір частинок, отримуючи енантіомерну чистоту 99 %, R_t 1,81 хвил (ізомер 1) та 3,78 хвил (ізомер 2). Ізомер 1: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ млн $^{-1}$ 1,02 (d, $J=6,64$ Гц, 3H) 1,02 (d, $J=6,64$ Гц, 3H) 1,25 (br. s., 1H) 1,37 (br. s., 3H) 1,52-1,67 (m, 1 H) 2,07-2,36 (m, 3H) 2,42 (br. s., 1H) 2,67 (d, $J=6,64$ Гц, 1H) 2,75 (dt, $J=11,33, 1,76$ Гц, 1H) 2,85 (dddd, $J=11,38, 3,37, 1,95, 1,66$ Гц, 1H) 2,97 (t, $J=12,89$ Гц, 0,5H) 3,37 (t, $J=11,33$ Гц, 0,5H) 4,03 (d, $J=11,33$ Гц, 0,5H) 4,30 (d, $J=12,89$ Гц, 0,5H) 4,37 (br. s., 0,5H) 4,64 (br. s., 0,5H) 7,26 (d, $J=8,20$ Гц, 2H) 7,80 (d, $J=8,20$ Гц, 2H); МСВР m/z розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 330,21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, знайдено 330,21731; $[\alpha]_D^{25} +156,8^\circ$ (с 0,91, MeOH).

Приклад 3

4-(транс-2-((R)-4-ізопропіл-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2.

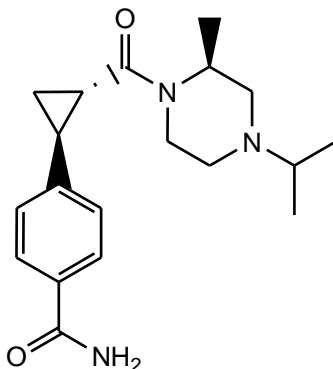


Зауваження: * позначає одиничний ізомер невідомої стереобудови.

Цей ізомер виділяли способом хірального відокремлення, розкритим у прикладі 2, та обробляли, як розкрито там. Продукт аналізували на хіральній SFC (УФ-визначення), застосовуючи ізократичний спосіб (рухома фаза: 55 % EtOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO₂) на ChiralPak AD-H, 10 × 250 мм, 5 мкм розмір частинок, отримуючи енантіомерну чистоту 99 %, R_t 1,81 хвил (ізомер 1) та 3,78 хвил (ізомер 2). Ізомер 2: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ мн⁻¹ 1,04 (d, J=6,64 Гц, 6H) 1,25 (d, J=7,03 Гц, 3H) 1,37 (br. s., 1H) 1,50-1,73 (m, 1H) 2,17 (t, J=10,94 Гц, 1H) 2,23-2,49 (m, 3H) 2,59-2,72 (m, 1H) 2,76 (d, J=11,33 Гц, 1H) 2,84 (t, J=9,77 Гц, 1H) 2,91-3,10 (m, 0,5H) 3,42 (t, J=11,52 Гц, 0,5H) 3,97 (d, J=14,84 Гц, 0,5H) 4,27 (d, J=12,11 Гц, 0,5H) 4,43 (br. s., 0,5H) 4,66 (br. s., 0,5H) 7,26 (d, J=8,59 Гц, 2H) 7,80 (d, J=8,20 Гц, 2H); МСВР m/z розраховано для C₁₉H₂₈N₃O₂ 330,21760 [M+H]⁺, знайдено 330,21745; [α]_D-234° (с 1,22, MeOH).

Приклад 4

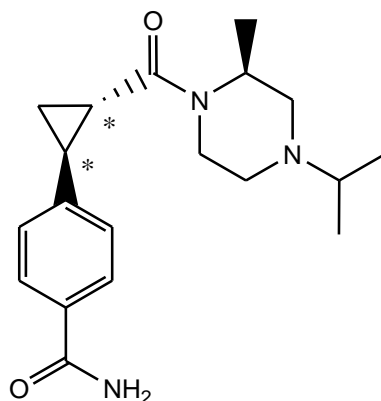
4-(транс-2-((S)-4-ізопропіл-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш.



Інтермедіат 21 (584 мг, 2,03 ммоль) розчиняли у ДХЕ (20 мл). ТЕА (1,416 мл, 10,16 ммоль) додавали, а потім додавали пропан-2-он (0,301 мл, 4,06 ммоль) та натрію триацетоксиборогідрид (646 мг, 3,05 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі та промивали насиченим NaHCO₃. Органічний шар сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал очищали препаративною ВЕРХ МС, застосовуючи спосіб короткого поверхового градієнту з високим рН (Рухом фаза: 20-40 % В; А: H₂O з 10 мМ NH₄CO₃ та 0,375 % NH₄OH за об'ємом, В: CH₃CN, 10 хвил перебіг) на XBridge Prep C18 OBD, 30 × 50 мм, 5 мкм, реверснофазова колонка Waters, отримуючи 299 мг заголовної сполуки (44,6 %) як твердий матеріал (діастереомерна суміш). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ мн⁻¹ 1,03 (dd, J=8,98, 6,64 Гц, 6H) 1,25 (d, J=7,03 Гц, 2H) 1,37 (br. s., 2H) 1,51-1,67 (m, 1H) 2,10-2,49 (m, 4H) 2,62-2,72 (m, 1H) 2,75 (d, J=11,33 Гц, 1H) 2,80-2,90 (m, 1H) 2,91-3,04 (m, 0,5H) 3,33-3,50 (m, 0,5H) 3,91-4,10 (m, 0,5H) 4,19-4,50 (m, 1H) 4,58-4,72 (m, 0,5H) 7,26 (d, J=8,20 Гц, 2H) 7,80 (d, J=8,59 Гц, 2H); МСВР m/z розраховано для C₁₉H₂₈N₃O₂ 330,21760 [M+H]⁺, знайдено 330,21763.

Приклад 5

4-(транс-2-((S)-4-ізопропіл-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1.

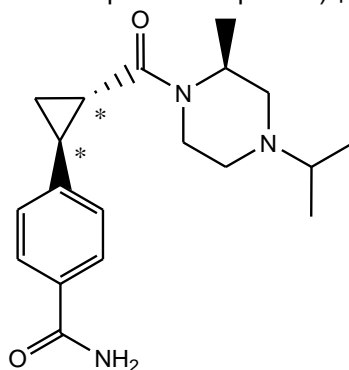


Зауваження: * позначає одиничний ізомер невідомої стереобудови.

Приклад 4 (265,15 мг, 0,80 ммоль) (діастереомерна суміш) відокремлювали на приладі надкритичної хроматографії MettlerToledo Minigram Supercritical, застосовуючи нижченаведені умови: ChiralPak AD-H, 10 × 250 мм, 5 мкм розмір частинок, 10,0 мл/хвил, рухома фаза: 45 % EtOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO₂, регулятор до 100 Бар, температура колонки до 35 °С, УФ 215 нм, отримуючи 113 мг ізомеру 1 (42,5 %) та 114 мг ізомеру 2 (42,8 %) як тверді матеріали. Продукт аналізували на хіральній SFC (УФ-визначення), застосовуючи ізократичний спосіб (рухома фаза: 55 % EtOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO₂) на Chiral Pak AD-H, 10 × 250 мм, 5 мкм розмір частинок, отримуючи енантіомерну чистоту 99 %, R_t 1,85 хвил (ізомер 1) та 2,43 хвил (ізомер 2). Ізомер 1: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ мн⁻¹ 1,02 (d, J=6,64 Гц, 3H) 1,04 (d, J=6,64 Гц, 3H) 1,25 (d, J=6,64 Гц, 3H) 1,37 (br. s., 1H) 1,52-1,69 (m, 1H) 2,17 (t, J=11,33 Гц, 1H) 2,28 (br. s., 2H) 2,40 (d, J=8,98 Гц, 1H) 2,67 (септуплет, J=6,25 Гц, 1H) 2,76 (d, J=11,72 Гц, 1H) 2,84 (t, J=10,55 Гц, 1H) 2,92-3,04 (m, 0,5H) 3,38-3,48 (m, 0,5H) 3,97 (d, J=12,11 Гц, 0,5H) 4,27 (d, J=13,67 Гц, 0,5H) 4,43 (br. s., 0,5H) 4,66 (br. s., 0,5H) 7,26 (d, J=8,59 Гц, 2H) 7,78-7,83 (m, 2H); MCBP m/z розраховано для C₁₉H₂₈N₃O₂ 330,21760 [M+H]⁺, знайдено 330,21708; [α]_D+256,3° (с 1,85, MeOH).

Приклад 6

4-(транс-2-((S)-4-ізопропіл-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2.

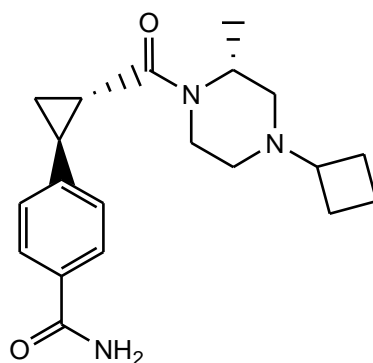


Зауваження: * позначає одиничний ізомер невідомої стереобудови.

Цей ізомер виділяли способом хірального відокремлення, розкритим у прикладі 5 та обробляли, як розкрито там. Продукт аналізували на хіральній SFC (УФ-визначення), застосовуючи ізократичний спосіб (рухома фаза: 55 % EtOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO₂) на ChiralPak AD-H, 10 × 250 мм, 5 мкм розмір частинок, отримуючи енантіомерну чистоту 99 %, R_t 1,85 хвил (ізомер 1) та 2,43 хвил (ізомер 2). Ізомер 2: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ мн⁻¹ 1,02 (d, J=6,64 Гц, 3H) 1,05 (d, J=6,64 Гц, 3H) 1,16-1,28 (m, 1H) 1,29-1,47 (m, 3H) 1,53-1,66 (m, 1H) 2,07-2,37 (m, 3H) 2,42 (br. s., 1H) 2,67 (септуплет, J=6,64 Гц, 1H) 2,75 (dt, J=11,43, 1,90 Гц, 1H) 2,80-2,91 (m, 1H) 2,91-3,08 (m, 0,5H) 3,32-3,45 (m, 0,5H) 4,03 (d, J=13,67 Гц, 0,5H) 4,30 (d, J=12,50 Гц, 0,5H) 4,37 (br. s., 0,5H) 4,64 (br. s., 0,5H) 7,26 (d, J=8,20 Гц, 2H) 7,80 (d, J=8,20 Гц, 2H); MCBP m/z розраховано для C₁₉H₂₈N₃O₂ 330,21760 [M+H]⁺, знайдено 330,21694; [α]_D-153,6° (с 0,92, MeOH).

Приклад 7

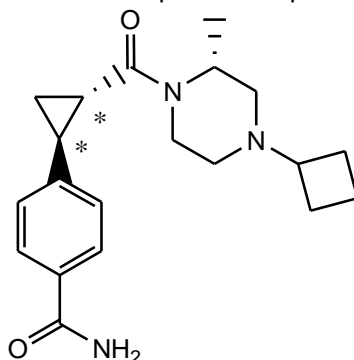
4-(транс-2-((R)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш.



Інтермедіат 20 розчиняли у ДХЕ (13,0 мл). TEA (0,958 мл, 6,87 ммоль) додавали, а потім додавали циклобутанон (193 мг, 2,75 ммоль) та натрію триацетоксиборогідрид (437 мг, 2,06 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі та промивали насиченим NaHCO_3 . Органічний шар сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал очищали препаративною ВЕРХ МС, застосовуючи спосіб короткого поверхового градієнту з високим рН (Рухомі фази: 20-40 % В; А: H_2O з 10 мМ NH_4CO_3 та 0,375 % NH_4OH за об'ємом, В: CH_3CN , 10 хв перемішування) на XBridge Prep C18 OBD, 30 × 50 мм, 5 мкм, реверснофазова колонка Waters, отримуючи 159 мг заголовної сполуки (33,9 %) як твердий матеріал (діастереомерна суміш). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ мн $^{-1}$ 1,27 (d, J=7,03 Гц, 2H) 1,39 (br. s., 2H) 1,59 (ddd, J=9,18, 5,27, 4,30 Гц, 1H) 1,65-1,78 (m, 3H) 1,78-1,98 (m, 3H) 1,98-2,10 (m, 2H) 2,20-2,34 (m, 1H) 2,42 (br. s., 1H) 2,62-2,77 (m, 2H) 2,78-2,90 (m, 1H) 2,90-3,05 (m, 1H) 3,94-4,10 (m, 1H) 4,23-4,35 (m, 1H) 7,25 (d, J=8,59 Гц, 2H) 7,80 (d, J=8,20 Гц, 2H); МСВР m/z розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 342,21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, знайдено 342,21804.

Приклад 8

4-((транс)-2-((R)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1.

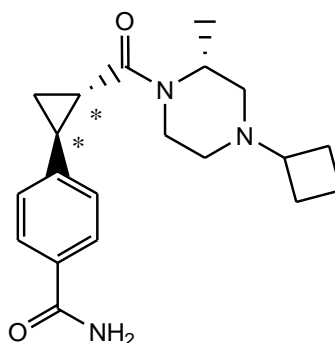


Зауваження: * позначає одиничний ізомер невідомої стереобудови.

Приклад 7 (138 мг, 0,40 ммоль) (діастереомерна суміш) відокремлювали на приладі надкритичної хроматографії MettlerToledo Minigram Supercritical, застосовуючи нижченаведені умови: ChiralPak AD-H, 10 × 250 мм, 5 мкм розмір частинок, 10,0 мл/хвил, рухомі фази: 55 % iPrOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO_2 , регулятор до 100 Бар, температура колонки до 35 °С, УФ 215 нм, отримуючи 57,8 мг ізомеру 1 (41,9 %) та 56,5 мг ізомеру 2 (41,0 %) як тверді матеріали. Продукт аналізували на хіральній SFC (УФ-визначення), застосовуючи ізократичний спосіб (рухомі фази: 55 % EtOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO_2) на ChiralPak AD-H, 10 × 250 мм, 5 мкм розмір частинок, отримуючи енантіомерну чистоту 99 %, R_t 1,92 хвил (ізомер 1) та 3,46 хвил (ізомер 2). Ізомер 1: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ мн $^{-1}$ 1,26 (br. s., 1H) 1,38 (br. s., 3H) 1,59 (ddd, J=9,57, 4,69, 4,49 Гц, 1H) 1,65-1,77 (m, 3H) 1,77-1,98 (m, 3H) 1,98-2,09 (m, 2H) 2,22-2,31 (m, 1H) 2,43 (br. s., 1H) 2,63-2,74 (m, 2H) 2,84 (d, J=11,33 Гц, 1H) 2,96 (t, J=12,89 Гц, 0,5H), 3,36 (t, J=12,30 Гц, 0,5H) 4,04 (d, J=12,11 Гц, 0,5H) 4,31 (d, J=12,11 Гц, 0,5H) 4,38 (br. s., 0,5H) 4,65 (br. s., 0,5H) 7,25 (d, J=8,20 Гц, 2H), 7,80 (d, J=8,20 Гц, 2H); МСВР m/z розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 342,21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, знайдено 342,21771; $[\alpha]_D^{20} +156,3^\circ$ (с 2,20, MeOH).

Приклад 9

4-((транс)-2-((R)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2.

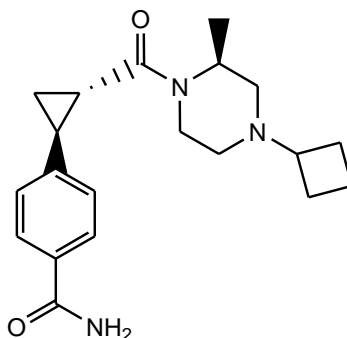


Зауваження: * позначає одиничний ізомер невідомої стереобудови.

Цей ізомер виділяли способом хірального відокремлення, розкритим у прикладі 8 та обробляли, як розкрито там. Продукт аналізували на хіральній SFC (УФ-визначення), застосовуючи ізократичний спосіб (рухома фаза: 55 % EtOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO₂) на ChiralPak AD-H, 10 × 250 мм, 5 мкм розмір частинок, отримуючи енантіомерну чистоту 99 %, R_t 1,92 хвил (ізомер 1) та 3,46 хвил (ізомер 2). Ізомер 2: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ мн⁻¹ 1,27 (d, J=7,03 Гц, 3H) 1,33-1,42 (m, 1H) 1,53-1,65 (m, 1H) 1,67-1,77 (m, 3 H) 1,78-1,87 (m, 1H) 1,87-1,95 (m, 1H) 1,98-2,07 (m, 3H) 2,27 (br. s., 1H) 2,42 (br. s., 1H) 2,63-2,76 (m, 2H) 2,83 (t, J=9,96 Гц, 1H) 2,96 (t, J=12,50 Гц, 0,5H) 3,41 (t, J=11,33 Гц, 0,5 H) 3,98 (d, J=12,11 Гц, 0,5H) 4,28 (d, J=12,11 Гц, 0,5H) 4,44 (br. s., 0,5H) 4,67 (br. s., 0,5H) 7,25 (d, J=8,20 Гц, 2H) 7,80 (d, J=8,59 Гц, 2H); МСВР m/z розраховано для C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, знайдено 342,21749; [α]_D-223,7° (с 2,20, MeOH).

Приклад 10

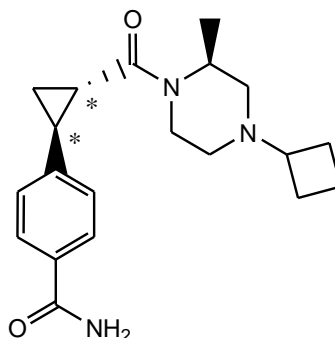
4-(транс-2-((S)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш.



Інтермедіат 21 (478 мг, 1,66 ммоль) розчиняли у ДХЕ (15,0 мл). ТЕА (1,159 мл, 8,32 ммоль) додавали, а потім додавали циклобутанон (233 мг, 3,33 ммоль) та натрію триацетоксиборогідрид (529 мг, 2,50 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі та промивали насиченим NaHCO₃. Органічний шар сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал очищали препаративною ВЕРХ МС, застосовуючи спосіб короткого поверхового градієнту з високим рН (Рухома фаза: 20-40 % В; А: H₂O з 10 мМ NH₄CO₃ та 0,375 % NH₄OH за об'ємом, В: CH₃CN, 10 хвил перебіг) на XBridge Prep C18 OBD, 30 × 50 мм, 5 мкм, реверснофазова колонка Waters, отримуючи 192 мг заголовної сполуки (33,8 %) як твердий матеріал (діастереомерна суміш). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ мн⁻¹ 1,27 (d, J=6,64 Гц, 2 H) 1,39 (br. s., 2H) 1,59 (ddd, J=9,18, 5,27, 4,30 Гц, 1H) 1,68-1,98 (m, 6H) 1,98-2,11 (m, 2H) 2,19-2,35 (m, 1H) 2,42 (br. s., 1H) 2,62-2,77 (m, 2H) 2,77-2,90 (m, 1H) 2,90-3,06 (m, 1H) 3,92-4,12 (m, 1H) 4,22-4,36 (m, 1H) 7,25 (d, J=8,59 Гц, 2H) 7,80 (d, J=7,81 Гц, 2H); МСВР m/z розраховано для C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, знайдено 342,21783.

Приклад 11

4-((транс-2-((S)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1.

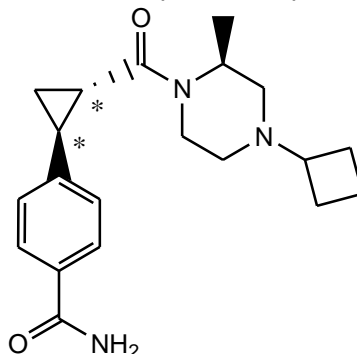


Зауваження: * позначає одиничний ізомер невідомої стереобудови.

Приклад 10 (173 мг, 0,51 ммоль) (діастереомерна суміш) відокремлювали на приладі надкритичної хроматографії MettlerToledo Minigram Supercritical, застосовуючи нижченаведені умови: ChiralPak AD-H, 10 × 250 мм, 5 мкм розмір частинок, 10,0 мл/хвил, рухома фаза: 40 % EtOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO₂, регулятор до 100 Бар, температура колонки до 35 °С, УФ 215 нм, отримуючи 73,0 мг ізомеру 1 (42,2 %) та 72,7 мг ізомеру 2 (42,0 %) як тверді матеріали. Продукт аналізували на хіральній SFC (УФ-визначення), застосовуючи ізократичний спосіб (рухома фаза: 55 % EtOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO₂) на Chiral Pak AD-H, 10 × 250 мм, 5 мкм розмір частинок, отримуючи енантіомерну чистоту 99 %, R_t 1,97 хвил (ізомер 1) та 2,62 хвил (ізомер 2). Ізомер 1: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ млн⁻¹ 1,27 (d, J=7,03 Гц, 3H) 1,33-1,42 (m, 1H) 1,53-1,65 (m, 1H) 1,65-1,77 (m, 3H) 1,78-1,97 (m, 3H) 1,97-2,09 (m, 2H) 2,27 (br. s., 1H) 2,42 (br. s., 1H) 2,63-2,76 (m, 2H) 2,77-2,89 (m, 1H) 2,96 (t, J=12,11 Гц, 0,5H) 3,36-3,48 (m, 0,5H) 3,99 (d, J=11,72 Гц, 0,5H) 4,28 (d, J=12,89 Гц, 0,5H) 4,44 (br. s., 0,5H) 4,67 (br. s., 0,5H) 7,25 (d, J=8,20 Гц, 2H) 7,80 (d, J=8,59 Гц, 2H); МСВР m/z розраховано для C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, знайдено 342,21754; [α]_D+225,1° (с 2,26, MeOH).

Приклад 12

4-((транс)-2-((S)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2.

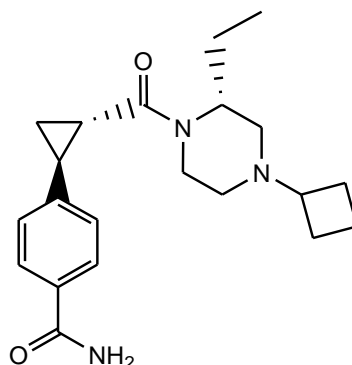


Зауваження: * позначає одиничний ізомер невідомої стереобудови.

Цей ізомер виділяли способом хірального відокремлення, розкритим у прикладі 11 та обробляли, як розкрито там. Продукт аналізували на хіральній SFC (УФ-визначення), застосовуючи ізократичний спосіб (рухома фаза: 55 % EtOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO₂) на ChiralPak AD-H, 10 × 250 мм, 5 мкм розмір частинок, отримуючи енантіомерну чистоту 99 %, R_t 1,97 хвил (ізомер 1) та 2,62 хвил (ізомер 2). Ізомер 2: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ млн⁻¹ 1,26 (br. s., 1H) 1,31-1,45 (m, 3H) 1,59 (ddd, J=9,18, 4,88, 4,69 Гц, 1H) 1,65-1,77 (m, 3H) 1,77-1,87 (m, 1H) 1,87-1,97 (m, 2H) 1,98-2,08 (m, 2H) 2,21-2,30 (m, 1H) 2,36-2,49 (m, 1H) 2,63-2,75 (m, 2H) 2,84 (d, J=11,33 Гц, 1H) 2,89-3,03 (m, 0,5H) 3,36-3,42 (m, 0,5H) 3,97-4,09 (m, 0,5H) 4,25-4,35 (m, 0,5H) 4,35-4,43 (m, 0,5H) 4,58-4,71 (m, 0,5H) 7,25 (d, J=8,59 Гц, 2H) 7,80 (d, J=8,20 Гц, 2H); МСВР m/z розраховано для C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, знайдено 342,21773; [α]_D-158,2° (с 2,90, MeOH).

Приклад 13

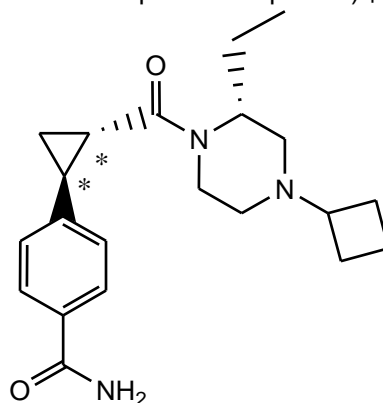
4-(транс-2-((R)-4-циклобутил-2-етилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш.



Інтермедіат 22 (335 мг, 1,11 ммоль) розчиняли у ДХЕ (10 мл). ТЕА (0,774 мл, 5,55 ммоль) додавали, а потім додавали циклобутанон (156 мг, 2,22 ммоль) та натрію триацетоксиборогідрид (353 мг, 1,67 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі та концентрували під зниженим тиском. Залишок перерозчиняли у ДХМ, промивали насиченим NaHCO_3 , сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал очищали препаративною ВЕРХ УФ, застосовуючи спосіб довгого поверхового градієнту з високим рН (Рухома фаза: 30-50 % В; А: H_2O з 10 мМ NH_4CO_3 та 0,375 % NH_4OH за об'ємом, В: CH_3CN , 30 хвил перебіг) на XBridge Prep C18 OBD, 50 × 250 мм, 10 мкм, реверснофазова колонка Waters, отримуючи 309 мг заголовної сполуки (78 %) як твердий матеріал (діастереомерна суміш). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ мл $^{-1}$ 0,69 (t, J=7,62 Гц, 1H) 0,90 (ddd, J=19,34, 7,62, 7,42 Гц, 2H) 1,32-1,44 (m, 1H) 1,54-1,63 (m, 1H) 1,63-2,12 (m, 10H) 2,22-2,52 (m, 2H) 2,61-2,75 (m, 1H) 2,75-2,95 (m, 3H) 4,02 (br. s., 0,5H) 4,15 (br. s., 0,5H) 4,36 (br. s., 0,5H) 4,48 (br. s., 0,5H) 7,20-7,28 (m, 2H) 7,80 (d, J=8,20 Гц, 2H); МСВР m/z розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ 356,23325 $[\text{M}+\text{H}]^+$, знайдено 356,23326.

Приклад 14

4-(транс-2-((R)-4-циклобутил-2-етилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1.

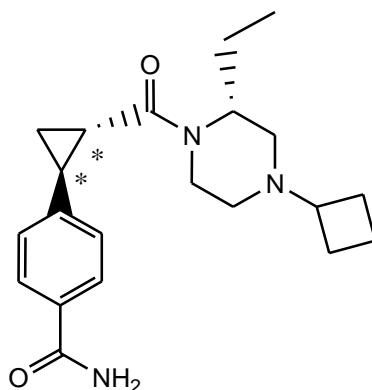


Зауваження: * позначає одиничний ізомер невідомої стереобудови.

Приклад 13 (150 мг, 0,42 ммоль) (діастереомерна суміш) відокремлювали на приладі надкритичної хроматографії MettlerToledo Minigram Supercritical, застосовуючи нижченаведені умови: ChiralPak AD-H, 10 × 250 мм, 5 мкм розмір частинок, 10,0 мл/хвил, рухома фаза: 55 % iPrOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO_2 , регулятор до 100 Бар, температура колонки до 35 °C, УФ 215 нм, отримуючи 69,4 мг ізомеру 1 (93 %) та 69,4 мг ізомеру 2 (93,0 %) як тверді матеріали. Продукт аналізували на хіральній SFC (УФ-визначення), застосовуючи ізократичний спосіб (рухома фаза: 55 % iPrOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO_2) на ChiralPak AD-H, 10 × 250 мм, 5 мкм розмір частинок, отримуючи енантіомерну чистоту 99 %, R_t 1,80 хвил (ізомер 1) та 2,66 хвил (ізомер 2). Ізомер 1: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ мл $^{-1}$ 0,90 (dt, J=19,24, 7,57 Гц, 3H) 1,32-1,44 (m, 1H) 1,53-1,61 (m, 1H) 1,65-1,86 (m, 6H) 1,86-1,98 (m, 2H) 1,98-2,10 (m, 2H) 2,21-2,33 (m, 1H) 2,39-2,53 (m, 1H) 2,62-2,74 (m, 1H) 2,78-2,94 (m, 3H) 4,01-4,17 (m, 1H) 4,31-4,51 (m, 1H) 7,25 (d, J=7,03 Гц, 2H) 7,80 (d, J=8,20 Гц, 2H); МСВР m/z розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ 356,2333 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $[\alpha]_D^{+181}$ (с 0,48, MeOH).

Приклад 15

4-(транс-2-((R)-4-циклобутил-2-етилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2.

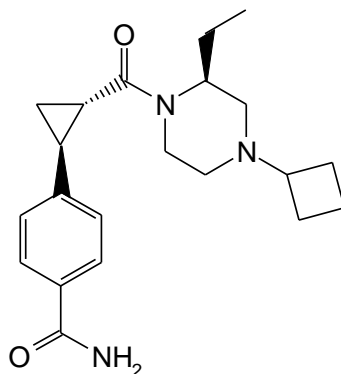


Зауваження: * позначає одиничний ізомер невідомої стереобудови.

Цей ізомер виділяли способом хірального відокремлення, розкритим у прикладі 14 та обробляли, як розкрито там. Продукт аналізували на хіральной SFC (УФ-визначення), застосовуючи ізократичний спосіб (рухома фаза: 55 % iPrOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO₂) на ChiralPak AD-H, 10 × 250 мм, 5 мкм розмір частинок, отримуючи енантіомерну чистоту 99 %, R_t 1,80 хвил (ізомер 1) та 2,66 хвил (ізомер 2). Ізомер 2: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ мн⁻¹ 0,69 (br. s., 2H) 0,88 (br. s., 1H) 1,37 (br. s., 1H) 1,54-2,12 (m, 11H) 2,18-2,48 (m, 2H) 2,67 (br. s., 1H) 2,74-2,94 (m, 3H) 3,92-4,22 (m, 1H) 4,28-4,54 (m, 1H) 7,24 (br. s., 2H) 7,79 (br. s., 2H); МСВР m/z розраховано для C₂₁H₃₀N₃O₂ 356,2333 [M+H]⁺, знайдено 356,2325; [α]_D²⁰ -209° (с 0,54, MeOH).

Приклад 16

4-(транс-2-((S)-4-циклобутил-2-етилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш.

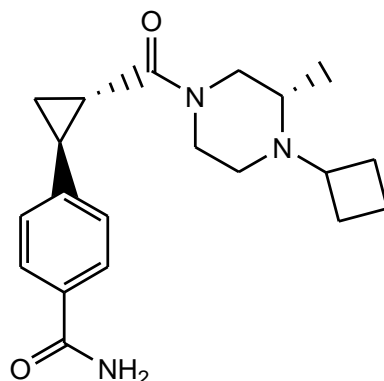


Інтермедіат 23 (322 мг, 1,07 ммоль) розчиняли у ДХЕ (10 мл). ТЕА (0,746 мл, 5,35 ммоль) додавали, а потім додавали циклобутанон (150 мг, 2,14 ммоль) та натрію триацетоксиборогідрид (340 мг, 1,61 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі та концентрували під зниженим тиском. Залишок перерозчиняли у ДХМ, промивали насиченим NaHCO₃, сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал очищали препаративною ВЕРХ УФ, застосовуючи спосіб довгого поверхового градієнту з високим рН (Рухом фаза: 40-60 % В; А: H₂O з 10 mM NH₄CO₃ та 0,375 % NH₄OH за об'ємом, В: CH₃CN, 30 хвил перебіг) на XBridge Prep C18 OBD, 50 × 250 мм, 10 мкм, реверснофазова колонка Waters, отримуючи 294 мг заголовної сполуки (77 %) як білий твердий матеріал (діастереомерна суміш). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ мн⁻¹ 0,69 (t, J=7,62 Гц, 1H) 0,90 (dt, J=19,24, 7,57 Гц, 2H) 1,33-1,44 (m, 1H) 1,50-2,12 (m, 11H) 2,22-2,52 (m, 2H) 2,61-2,75 (m, 1H) 2,75-2,94 (m, 3H) 3,94-4,09 (m, 0,5H) 4,15 (br. s., 0,5H) 4,35 (d, J=13,28 Гц, 0,5H) 4,42-4,53 (m, 0,5H) 7,21-7,28 (m, 2H) 7,80 (d, J=8,20 Гц, 2H); МСВР m/z розраховано для C₂₁H₃₀N₃O₂ 356,23325 [M+H]⁺, знайдено 356,23294.

Приклад

17

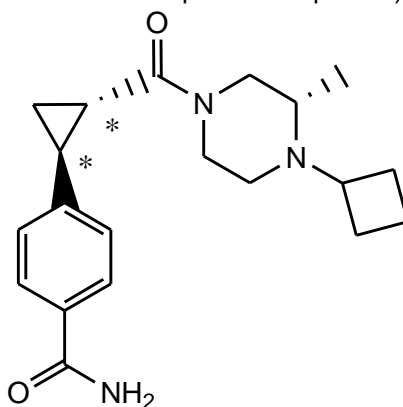
4-(транс-2-((S)-4-циклобутил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш.



Інтермедіат 14 (300 мг, 1,46 ммоль) розчиняли у ДМФ (15 мл). DIPEA (1,277 мл, 7,31 ммоль) додавали, а потім додавали НОВТ (296 мг, 2,19 ммоль), EDC (420 мг, 2,19 ммоль) та Інтермедіат 8 (399 мг, 1,75 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, перерозчиняли у ДХМ, промивали насиченим NaHCO_3 , сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал очищали препаративною ВЕРХ МС, застосовуючи спосіб довгого поверхового градієнту з високим рН (Рухома фаза: 5-95 % В; А: H_2O з 10 мМ NH_4CO_3 та 0,375 % NH_4OH за об'ємом, В: CH_3CN , 25 хвил. перебіг) на XBridge Prep C18 OBD, 30 × 150 мм, 5 мкм, реверснофазова колонка Waters. Фракції комбінували та ліофілізували для забезпечення 338 мг заголовної сполуки (67,6 %) як твердого матеріалу (діастереомерна суміш). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ мл $^{-1}$ 0,93 (d, J=6,25 Гц, 1H) 0,98-1,05 (m, 2H) 1,33-1,43 (m, 1H) 1,52-1,76 (m, 3H) 1,85-2,14 (m, 4H) 2,17-2,36 (m, 2H) 2,37-2,50 (m, 1H) 2,50-2,79 (m, 2H) 3,02-3,15 (m, 1H) 3,25 (ddd, J=13,48, 7,03, 6,84 Гц, 1H) 3,52-3,77 (m, 3H) 7,26 (d, J=8,20 Гц, 2H) 7,80 (d, J=7,81 Гц, 2H); МСВР m/z розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 342,21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, знайдено 342,21790.

Приклад 18

4-((транс)-2-((S)-4-циклобутил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1.

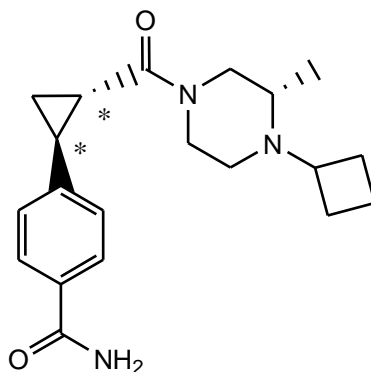


Зауваження: * позначає одиничний ізомер невідомої стереобудови.

Приклад 17 (310,4 мг, 0,91 ммоль) (діастереомерна суміш) відокремлювали на приладі надкритичної хроматографії MettlerToledo Minigram Supercritical, застосовуючи нижченаведені умови: ChiralPak AD-H, 10 × 250 мм, 5 мкм розмір частинок, 10,0 мл/хвил, рухома фаза: 40 % EtOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO_2 , регулятор до 100 Бар, температура колонки до 35 °C, УФ 215 нм, отримуючи 83,2 мг ізомеру 1 (26,8 %) та 132,1 мг ізомеру 2 (42,6 %) як тверді матеріали. Продукт аналізували на хіральной SFC (УФ-визначення), застосовуючи ізократичний спосіб (рухома фаза: 55 % EtOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO_2) на Chiral Pak AD, 4,6 × 250 мм, 20 мкм розмір частинок, отримуючи енантіомерну чистоту 99 %, R_t 1,92 хвил (ізомер 1) та 2,85 хвил (ізомер 2). Ізомер 1: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ мл $^{-1}$ 0,93-1,07 (m, 3H) 1,29-1,44 (m, 1H) 1,51-1,64 (m, 1H) 1,64-1,75 (m, 2H) 1,90 (quin, J=9,77 Гц, 1H) 1,95-2,14 (m, 3H) 2,14-2,37 (m, 2H) 2,40-2,81 (m, 3H) 3,00-3,16 (m, 1H) 3,23 (dd, J=13,09, 7,23 Гц, 0,5H) 3,45 (dd, J=13,28, 6,64 Гц, 0,5H) 3,53-3,63 (m, 1H) 3,63-3,90 (m, 2H) 7,25 (d, J=8,20 Гц, 2H) 7,80 (d, J=8,20 Гц, 2H); МСВР m/z розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 342,21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, знайдено 342,21771; $[\alpha]_D^{25} +181,6^\circ$ (с 3,03, MeOH).

Приклад 19

4-((транс)-2-((S)-4-циклобутил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2.

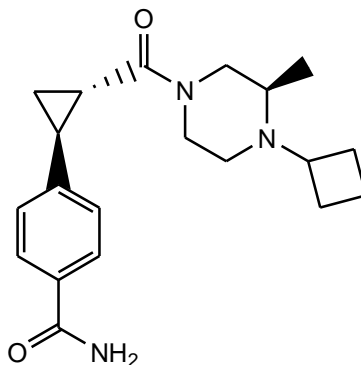


Зауваження: * позначає одиничний ізомер невідомої стереобудови.

Цей ізомер виділяли способом хірального відокремлення, розкритим у прикладі 18 та обробляли, як розкрито там. Продукт аналізували на хіральній SFC (УФ-визначення), застосовуючи ізократичний спосіб (рухома фаза: 55 % EtOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO₂) на ChiralPak AD, 4,6 × 250 мм, 20 мкм розмір частинок, отримуючи енантіомерну чистоту 99 %, R_t 1,92 хвил (ізомер 1) та 2,85 хвил (ізомер 2). Ізомер 2: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ мн⁻¹ 0,89-1,05 (m, 3H) 1,31-1,44 (m, 1H) 1,55-1,65 (m, 1H) 1,65-1,74 (m, 2H) 1,83-1,96 (m, 1H) 1,96-2,04 (m, 2H) 2,04-2,14 (m, 1H) 2,15-2,35 (m, 2H) 2,36-2,48 (m, 1H) 2,51-2,77 (m, 2H) 3,01-3,14 (m, 1H) 3,25 (dd, J=13,09, 7,23 Гц, 0,5H) 3,47 (dd, J=13,48, 6,05 Гц, 0,5H) 3,55 (ddd, J=12,99, 7,91, 3,32 Гц, 0,5H) 3,59-3,67 (m, 0,5H) 3,68-3,80 (m, 2H) 7,25 (dd, J=8,20, 1,95 Гц, 2 H) 7,80 (d, J=8,20 Гц, 2H); МСВР m/z розраховано для C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, знайдено 342,21787; [α]_D²⁰ -190,0° (c 2,69, MeOH).

Приклад 20

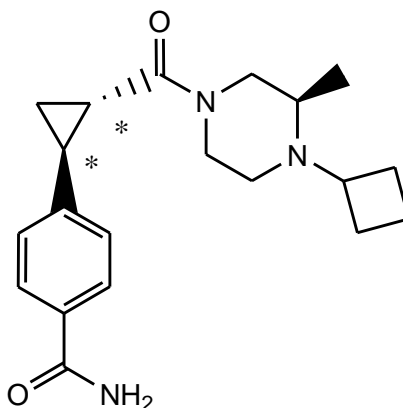
4-(транс-2-((R)-4-циклобутил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш.



Інтермедіат 14 (300 мг, 1,46 ммоль) розчиняли у ДМФ (15 мл). DIPEA (1,277 мл, 7,31 ммоль) додавали, а потім додавали НОВТ (296 мг, 2,19 ммоль), EDC (420 мг, 2,19 ммоль) та Інтермедіат 5 (399 мг, 1,75 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, перерозчиняли у ДХМ, промивали насиченим NaHCO₃, сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал очищали препаративною ВЕРХ МС, застосовуючи спосіб довгого поверхового градієнту з високим рН (Рухома фаза: 5-95 % В; А: H₂O з 10 мМ NH₄CO₃ та 0,375 % NH₄OH за об'ємом, В: CH₃CN, 25 хвил перебіг) на XBridge Prep C18 OBD, 30 × 150 мм, 5 мкм, реверснофазова колонка Waters. Фракції комбінували та ліофілізували для забезпечення 360 мг (72,0 %) як твердого матеріалу (діастереомерна суміш). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ мн⁻¹ 0,93 (d, J=6,64 Гц, 1H) 1,02 (d, J=6,25 Гц, 2H) 1,33-1,43 (m, 1H) 1,52-1,75 (m, 3H) 1,85-2,15 (m, 4H) 2,16-2,36 (m, 2H) 2,36-2,50 (m, 1H) 2,50-2,78 (m, 2H) 3,01-3,16 (m, 1H) 3,19-3,29 (m, 1H) 3,41-3,87 (m, 3H) 7,26 (d, J=8,20 Гц, 2H) 7,80 (d, J=7,81 Гц, 2H); МСВР m/z розраховано для C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, знайдено 342,21779.

Приклад 21

4-((транс-2-((R)-4-циклобутил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1.

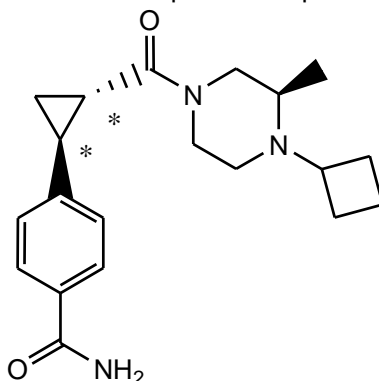


Зауваження: * позначає одиничний ізомер невідомої стереобудови.

Приклад 20 (317,7 мг, 0,93 ммоль) (діастереомерна суміш) відокремлювали на приладі надкритичної хроматографії MettlerToledo Minigram Supercritical, застосовуючи нижченаведені умови: ChiralPak AD-H, 10 × 250 мм, 5 мкм розмір частинок, 10,0 мл/хвил, рухома фаза: 40 % EtOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO₂, регулятор до 100 Бар, температура колонки до 35 °С, УФ 215 нм, отримуючи 133,3 мг ізомеру 1 (41,9 %) та 128,9 мг ізомеру 2 (40,6 %) як тверді матеріали. Продукт аналізували на хіральній SFC (УФ-визначення), застосовуючи ізократичний спосіб (рухома фаза: 55 % EtOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO₂) на Chiral Pak AD, 4,6 × 250 мм, 20 мкм розмір частинок, отримуючи енантіомерну чистоту 99 %, R_t 1,97 хвил (ізомер 1) та 2,53 хвил (ізомер 2). Ізомер 1: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ мн⁻¹ 0,87-1,07 (m, 3H) 1,31-1,42 (m, 1H) 1,54-1,75 (m, 3H) 1,83-2,04 (m, 3H) 2,04-2,14 (m, 1H) 2,15-2,35 (m, 2H) 2,35-2,48 (m, 1H) 2,49-2,78 (m, 2H) 3,01-3,13 (m, 1H) 3,25 (dd, J=13,09, 7,23 Гц, 0,5H) 3,46 (dd, J=13,28, 5,86 Гц, 0,5H) 3,50-3,82 (m, 3H) 7,25 (d, J=6,64 Гц, 2H) 7,80 (d, J=8,20 Гц, 2H); MСВР m/z розраховано для C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, знайдено 342,21820; [α]_D+183,0° (с 3,99, MeOH).

Приклад 22

4-((транс)-2-((R)-4-циклобутил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2.

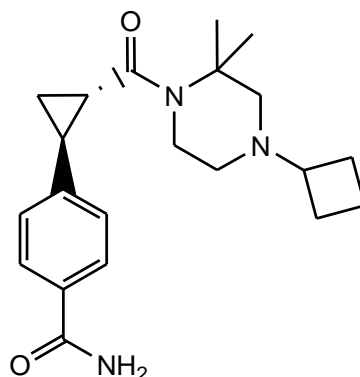


Зауваження: * позначає одиничний ізомер невідомої стереобудови.

Цей ізомер виділяли способом хірального відокремлення, розкритим у прикладі 21 та обробляли, як розкрито там. Продукт аналізували на хіральній SFC (УФ-визначення), застосовуючи ізократичний спосіб (рухома фаза: 55 % EtOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO₂) на ChiralPak AD, 4,6 × 250 мм, 20 мкм розмір частинок, отримуючи енантіомерну чистоту 99 %, R_t 1,97 хвил (ізомер 1) та 2,53 хвил (ізомер 2). Ізомер 2: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ мн⁻¹ 0,95-1,06 (m, 3H) 1,33-1,44 (m, 1H) 1,51-1,63 (m, 1H) 1,63-1,76 (m, 2H) 1,91 (quin, J=10,60 Гц, 1 H) 1,96-2,15 (m, 3H) 2,16-2,36 (m, 2H) 2,40-2,50 (m, 1H) 2,50-2,77 (m, 1H) 3,01-3,14 (m, 1H) 3,23 (dd, J=13,09, 7,23 Гц, 1H) 3,39-3,49 (m, 1H) 3,52-3,63 (m, 1H) 3,63-3,76 (m, 1H) 3,82 (ddd, J=12,79, 5,76, 2,93 Гц, 1H) 7,25 (d, J=8,20 Гц, 2H) 7,80 (d, J=8,59 Гц, 2H); MСВР m/z розраховано для C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, знайдено 342,21757; [α]_D-190,5° (с 3,25, MeOH).

Приклад 23

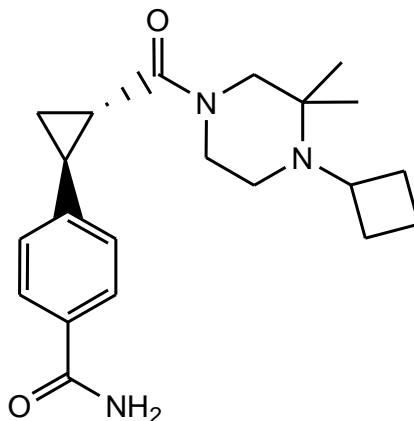
4-(транс-2-(4-циклобутил-2,2-диметилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, енантіомерна суміш.



Інтермедіат 24 (295 мг, 0,98 ммоль) розчиняли у ДХЕ (10 мл). ТЕА (1,366 мл, 9,80 ммоль) додавали, а потім додавали циклобутанон (137 мг, 1,96 ммоль) та натрію триацетоксидборогідрид (312 мг, 1,47 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 5 діб при кімнатній температурі, промивали насиченим NaHCO_3 , сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал очищали препаративною ВЕРХ МС, застосовуючи спосіб короткого поверхового градієнту з високим рН (Рухома фаза: 20-40 % В; А: H_2O з 10 мМ NH_4CO_3 та 0,375 % NH_4OH за об'ємом, В: CH_3CN , 10 хвил перебіг) на XBridge Prep C18 OBD, 30 × 50 мм, 5 мкм, реверснофазова колонка Waters, отримуючи 101 мг заголовної сполуки (29,0 %) як твердий матеріал (енантімерна суміш). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ мл $^{-1}$ 1,30 (ddd, $J=8,40, 6,05, 4,30$ Гц, 1H) 1,38-1,47 (m, 6H) 1,49-1,57 (m, 1H) 1,66-1,79 (m, 2H) 1,90 (quin, $J=9,57$ Гц, 2H) 1,98-2,09 (m, 2H) 2,10-2,27 (m, 3H) 2,29-2,51 (m, 3H) 2,76 (br. s., 1H) 3,54-3,71 (m, 2H) 7,24 (d, $J=8,59$ Гц, 2H) 7,79 (d, $J=8,59$ Гц, 2H); MCBP m/z розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ 356,23325 $[\text{M}+\text{H}]^+$, знайдено 356,23291.

Приклад 24

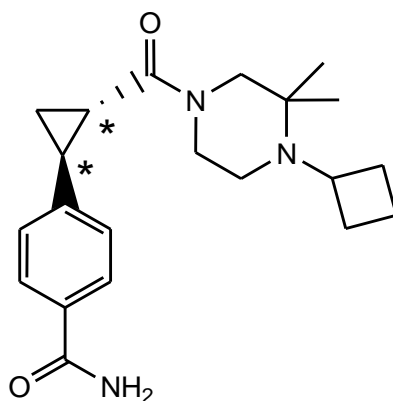
4-(транс-2-(4-циклобутил-3,3-диметилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, енантімерна суміш.



Інтермедіат 14 (282 мг, 1,38 ммоль) розчиняли у ДМФ (15 мл). DIPEA (1,201 мл, 6,88 ммоль) додавали, а потім додавали НОВТ (279 мг, 2,06 ммоль), EDC (395 мг, 2,06 ммоль) та Інтермедіат 2 (278 мг, 1,65 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин та концентрували під зниженим тиском. Залишок перерозчиняли у ДХМ, промивали насиченим NaHCO_3 , сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском, отримуючи 632 мг сирого матеріалу як оранжеву оливу. Сирий матеріал очищали препаративною ВЕРХ УФ, застосовуючи спосіб довгого поверхового градієнту з високим рН (Рухома фаза: 20-40 % В; А: H_2O з 10 мМ NH_4CO_3 та 0,375 % NH_4OH за об'ємом, В: CH_3CN , 30 хвил перебіг) на XBridge Prep C18 OBD, 50 × 250 мм, 10 мкм, реверснофазова колонка Waters, отримуючи 151 мг заголовної сполуки (30,9 %) як твердий матеріал (енантімерна суміш). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ мл $^{-1}$ 1,01 (s, 2H) 1,08 (s, 4H) 1,34-1,43 (m, 1H) 1,55-1,70 (m, 4H) 1,96-2,12 (m, 5H) 2,25-2,37 (m, 1H) 2,40-2,48 (m, 1H) 2,61 (br. s., 2H) 3,45 (br. s., 2H) 3,75 (br. s., 1H) 7,26 (dd, $J=8,20, 5,08$ Гц, 2H) 7,80 (dd, $J=8,40, 2,93$ Гц, 2H); MCBP m/z розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ 356,23325 $[\text{M}+\text{H}]^+$, знайдено 356,23286.

Приклад 25

4-(транс-2-(4-циклобутил-3,3-диметилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, енантімер 1.

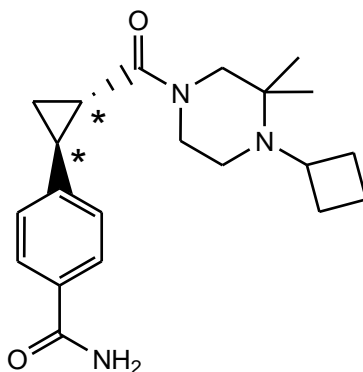


Зауваження: * позначає одиничний ізомер невідомої стереобудови.

Приклад 24 (124 мг, 0,35 ммоль) (енантіомерна суміш) відокремлювали на приладі надкритичної хроматографії MettlerToledo Minigram Supercritical, застосовуючи нижченаведені умови: ChiralPak AD-H, 10 × 250 мм, 5 мкм розмір частинок, 10,0 мл/хвил, рухома фаза: 55 % MeOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO₂, регулятор до 100 Бар, температура колонки до 35 °С, УФ 215 нм, отримуючи 49,1 мг енантіомер 1 (79 %) та 48,3 мг енантіомер 2 (78 %) як тверді матеріали. Продукт аналізували на хіральній SFC (УФ-визначення), застосовуючи ізократичний спосіб (рухома фаза: 55 % MeOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO₂) на ChiralPak AD-H, 10 × 250 мм, 5 мкм розмір частинок, отримуючи енантіомерну чистоту 99 %, R_t 2,11 хвил (енантіомер 1) та 3,18 хвил (енантіомер 2). Енантіомер 1: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ млн⁻¹ 0,97 (s, 2H) 1,05 (s, 4H) 1,34-1,42 (m, 1H) 1,55-1,68 (m, 3H) 1,93-2,11 (m, 4H) 2,24-2,37 (m, 1H) 2,39-2,47 (m, 1H) 2,47-2,66 (m, 2H) 3,32-3,47 (m, 3H) 3,48-3,58 (m, 0,5H) 3,63-3,81 (m, 1,5H) 7,26 (dd, J=8,20, 5,08 Гц, 2H) 7,80 (dd, J=8,40, 3,32 Гц, 2H); МСВР m/z розраховано для C₂₁H₃₀N₃O₂ 356,2333 [M+H]⁺, знайдено 356,2332; [α]_D+193° (с 0,42, MeOH).

Приклад 26

4-(транс-2-(4-циклобутил-3,3-диметилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, енантіомер 2.

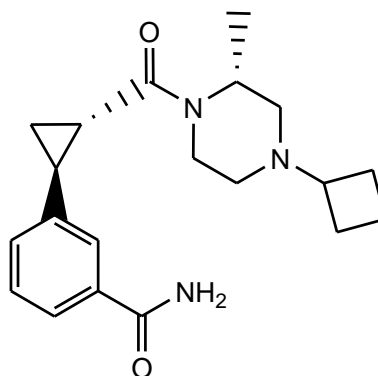


Зауваження: * позначає одиничний ізомер невідомої стереобудови.

Цей ізомер виділяли способом хірального відокремлення, розкритим у прикладі 25 та обробляли, як розкрито там. Продукт аналізували на хіральній SFC (УФ-визначення), застосовуючи ізократичний спосіб (рухома фаза: 55 % MeOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO₂) на ChiralPak AD-H, 10 × 250 мм, 5 мкм розмір частинок, отримуючи енантіомерну чистоту 99 %, R_t 2,11 хвил (енантіомер 1) та 3,18 хвил (енантіомер 2). Енантіомер 2: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ млн⁻¹ 0,97 (s, 2H) 1,05 (s, 4H) 1,38 (dddd, J=8,40, 6,15, 5,96, 4,49 Гц, 1H) 1,55-1,68 (m, 3H) 1,93-2,11 (m, 4H) 2,24-2,37 (m, 1H) 2,40-2,47 (m, 1H) 2,47-2,65 (m, 2H) 3,32-3,47 (m, 3H) 3,47-3,58 (m, 1H) 3,63-3,80 (m, 1H) 7,26 (dd, J=8,40, 5,27 Гц, 2H) 7,80 (dd, J=8,59, 3,52 Гц, 2H); МСВР m/z розраховано для C₂₁H₃₀N₃O₂ 356,2333 [M+H]⁺, знайдено 356,2331; [α]_D-195° (с 0,49, MeOH).

Приклад 27

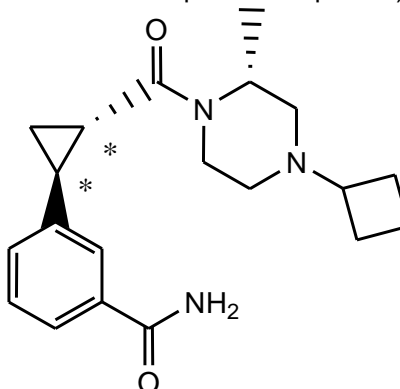
3-(транс-2-((R)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш.



Інтермедіат 30 (101 мг, 0,35 ммоль) розчиняли у ДХЕ (3,5 мл). ТЕА (0,098 мл, 0,70 ммоль) додавали, а потім додавали циклобутанон (49,1 мг, 0,70 ммоль) та натрію триацетоксидборогідрид (111 мг, 0,53 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, промивали насиченим NaHCO_3 , сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал очищали препаративною ВЕРХ МС, застосовуючи спосіб короткого поверхового градієнту з високим рН (Рухомі фази: 20-40 % В; А: H_2O з 10 мМ NH_4CO_3 та 0,375 % NH_4OH за об'ємом, В: CH_3CN , 10 хв перерви) на XBridge Prep C18 OBD, 30 × 50 мм, 5 мкм, реверснофазова колонка Waters, отримуючи 73,7 мг заголовної сполуки (61,7 %) як твердий матеріал (діастереомерна суміш). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ мн $^{-1}$ 1,28 (br. s., 4H) 1,58 (dt, J=9,08, 4,64 Гц, 1H) 1,64-2,11 (m, 8H) 2,27 (dt, J=8,69, 4,44 Гц, 1H) 2,44 (br. s., 1H) 2,62-2,78 (m, 2H) 2,85 (d, J=9,37 Гц, 1H) 2,97 (br. s., 1H) 4,04 (br. s., 0,5H) 4,29 (br. s., 0,5H) 4,49 (br. s., 0,5H) 4,67 (br. s., 0,5H) 7,33-7,44 (m, 2H) 7,63 (s, 1H) 7,70 (t, J=4,30 Гц, 1H); МСВР m/z розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 342,21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, знайдено 342,21788.

Приклад 28

3-((транс)-2-((R)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1.

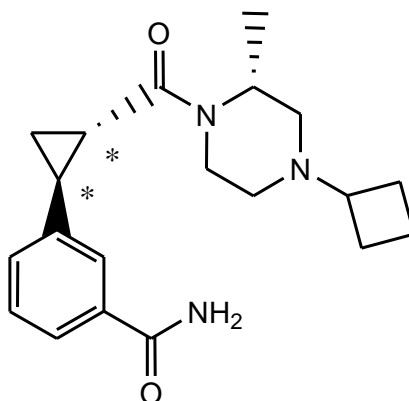


Зауваження: * позначає одиничний ізомер невідомої стереобудови.

Приклад 27 (50,9 мг, 0,15 ммоль) (діастереомерна суміш) відокремлювали на приладі надкритичної хроматографії MettlerToledo Minigram Supercritical, застосовуючи нижченаведені умови: ChiralPak AD-H, 10 × 250 мм, 5 мкм розмір частинок, 10,0 мл/хвил, рухомі фази: 40 % MeOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO_2 , регулятор до 100 Бар, температура колонки до 35 °C, УФ 215 нм, отримуючи 23,9 мг ізомеру 1 (47,0 %) та 23,2 мг ізомеру 2 (45,7 %) як тверді матеріали. Продукт аналізували на хіральній SFC (УФ-визначення), застосовуючи ізократичний спосіб (рухомі фази: 40 % iPrOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO_2) на ChiralPak AD, 4,6 × 250 мм, 20 мкм розмір частинок, отримуючи енантіомерну чистоту 99 %, R_t 2,78 хвил (ізомер 1) та 4,02 хвил (ізомер 2). Ізомер 1: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ мн $^{-1}$ 1,27 (br. s., 1H) 1,39 (br. s., 3H) 1,53-1,64 (m, 1H) 1,64-2,14 (m, 8H) 2,27 (dd, J=8,20, 4,69 Гц, 1H) 2,36-2,52 (m, 1H) 2,62-2,79 (m, 2H) 2,85 (d, J=10,55 Гц, 1H) 2,90-3,06 (m, 0,5H) 3,34-3,48 (m, 0,5H) 4,06 (d, J=14,06 Гц, 0,5H) 4,32 (d, J=14,84 Гц, 0,5H) 4,41-4,48 (m, 0,5H) 4,57-4,75 (m, 0,5H) 7,38 (d, J=4,30 Гц, 2H) 7,63 (s, 1H) 7,70 (t, J=3,52 Гц, 1H); МСВР m/z розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 342,21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, знайдено 342,21776; $[\alpha]_D^{+127,2}$ (с 0,79, MeOH).

Приклад 29

3-((транс)-2-((R)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2.

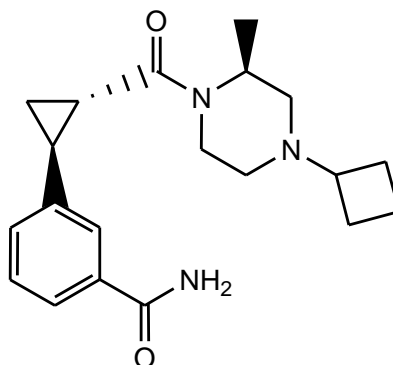


Зауваження: * позначає одиничний ізомер невідомої стереобудови.

Цей ізомер виділяли способом хірального відокремлення, розкритим у прикладі 28 та обробляли, як розкрито там. Продукт аналізували на хіральній SFC (УФ-визначення), застосовуючи ізократичний спосіб (рухома фаза: 40 % iPrOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO₂) на ChiralPak AD, 4,6 × 250 мм, 20 мкм розмір частинок, отримуючи енантіомерну чистоту 99 %, R_t 2,78 хвил (ізомер 1) та 4,02 хвил (ізомер 2). Ізомер 2: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ млі⁻¹ 1,28 (d, J=3,12 Гц, 3H) 1,38 (br. s., 1H) 1,49-1,65 (m, 1H) 1,65-2,16 (m, 8H) 2,27 (br. s., 1H) 2,43 (br. s., 1H) 2,62-2,78 (m, 2H) 2,84 (br. s., 1H) 2,91-3,03 (m, 0,5H) 3,37-3,49 (m, 0,5H) 4,02 (d, J=13,28 Гц, 0,5H) 4,29 (d, J=12,50 Гц, 0,5H) 4,47 (br. s., 0,5H) 4,68 (br. s., 0,5H) 7,38 (d, J=4,30 Гц, 2H) 7,63 (s, 1H) 7,70 (ddd, J=4,98, 3,61, 1,56 Гц, 1H); МСВР m/z розраховано для C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, знайдено 342,21766; [α]_D -191,9° (с 0,64, MeOH).

Приклад 30

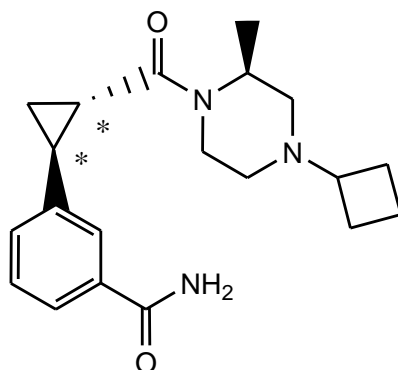
3-((транс-2-((S)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш.



Інтермедіат 31 (98 мг, 0,34 ммоль) розчиняли у ДХЕ (3,5 мл). ТЕА (0,095 мл, 0,68 ммоль) додавали, а потім додавали циклобутанон (47,7 мг, 0,68 ммоль) та натрію триацетоксиборогідрид (108 мг, 0,51 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, промивали насиченим NaHCO₃, сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском, отримуючи 78,2 мг сирого матеріалу як оранжеву оливу. Сирий матеріал очищали препаративною ВЕРХ МС, застосовуючи спосіб короткого поверхового градієнту з високим рН (Рухома фаза: 20-40 % В; А: Н₂О з 10 мМ NH₄CO₃ та 0,375 % NH₄OH за об'ємом, В: CH₃CN, 10 хвил перебіг) на XBridge Prep C18 OBD, 30 × 50 мм, 5 мкм, реверснофазова колонка Waters, отримуючи 63,6 мг заголовної сполуки (54,8 %) як твердий матеріал (діастереомерна суміш). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ млі⁻¹ 1,27 (br. s., 4H) 1,58 (ddd, J=9,18, 4,88, 4,69 Гц, 1H) 1,65-2,12 (m, 8H) 2,18-2,34 (m, 1H) 2,45 (br. s., 1H) 2,61-2,78 (m, 2H) 2,85 (d, J=12,89 Гц, 1H) 2,97 (t, J=12,89 Гц, 1H) 4,04 (br. s., 0,5H) 4,30 (br. s., 0,5H) 4,46 (br. s., 0,5H) 4,67 (br. s., 0,5H) 7,30-7,45 (m, 2H) 7,63 (s, 1H) 7,66-7,76 (m, 1H); МСВР m/z розраховано для C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, знайдено 342,21769.

Приклад 31

3-((транс-2-((S)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1.

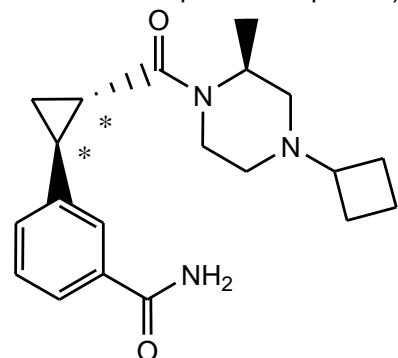


Зауваження: * позначає одиничний ізомер невідомої стереобудови.

Приклад 30 (39,9 мг, 0,12 ммоль)(діастереомерна суміш) відокремлювали на приладі надкритичної хроматографії MettlerToledo Minigram Supercritical, застосовуючи нижченаведені умови: ChiralPak AS-H, 10 × 250 мм, 5 мкм розмір частинок, 10,0 мл/хвил, рухома фаза: 45 % iPrOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO₂, регулятор до 100 Бар, температура колонки до 35 °C, УФ 215 нм, отримуючи 17,0 мг ізомеру 1 (42,7 %) та 14,1 мг ізомеру 2 (35,3 %) як тверді матеріали. Продукт аналізували на хіральній SFC (УФ-визначення), застосовуючи ізократичний спосіб (рухома фаза: 45 % iPrOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO₂) на ChiralPak AS-H, 10 × 250 мм, 5 мкм розмір частинок, отримуючи енантіомерну чистоту 99 %, R_t 3,55 хвил (ізомер 1) та 5,58 хвил (ізомер 2). Ізомер 1: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ млн⁻¹ 1,28 (d, J=2,34 Гц, 3H) 1,38 (br. s., 1H) 1,65 (br. s., 1H) 1,66-2,12 (m, 8H) 2,27 (br. s., 1H) 2,43 (br. s., 1H) 2,63-2,78 (m, 2H) 2,84 (br. s., 1H) 2,91-3,10 (m, 0,5H) 3,37-3,53 (m, 0,5H) 3,95-4,09 (m, 0,5H) 4,19-4,35 (m, 0,5H) 4,47 (br. s., 0,5H) 4,68 (br. s., 0,5H) 7,38 (d, J=4,30 Гц, 2H) 7,63 (br. s., 1H) 7,66-7,74 (m, 1H); MCBP m/z розраховано для C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, знайдено 342,21726; [α]_D+269,1° (с 0,21, MeOH).

Приклад 32

3-((транс)-2-((S)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2.

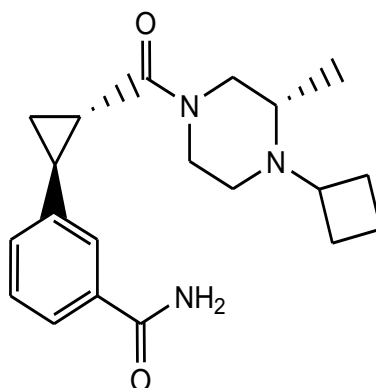


Зауваження: * позначає одиничний ізомер невідомої стереобудови.

Цей ізомер виділяли способом хірального відокремлення, розкритим у прикладі 31 та обробляли, як розкрито там. Продукт аналізували на хіральній SFC (УФ-визначення), застосовуючи ізократичний спосіб (рухома фаза: 45 % iPrOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO₂) на ChiralPak AS-H, 10 × 250 мм, 5 мкм розмір частинок, отримуючи енантіомерну чистоту 99 %, R_t 3,55 хвил (ізомер 1) та 5,58 хвил (ізомер 2). Ізомер 2: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ млн⁻¹ 1,27 (br. s., 1H) 1,39 (br. s., 3H) 1,50-1,64 (m, 1H) 1,64-2,15 (m, 8H) 2,18-2,35 (m, 1H) 2,44 (br. s., 1H) 2,61-2,77 (m, 2H) 2,85 (d, J=11,33 Гц, 1H) 2,90-3,06 (m, 0,5H) 3,35-3,47 (m, 0,5H) 4,06 (d, J=12,89 Гц, 0,5H) 4,32 (d, J=12,50 Гц, 0,5 H) 4,36-4,51 (m, 0,5H) 4,66 (br. s., 0,5H) 7,38 (d, J=4,69 Гц, 2H) 7,63 (s, 1H) 7,68-7,77 (m, 1H); MCBP m/z розраховано для C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, знайдено 342,21762; [α]_D-114,9° (с 0,56, MeOH).

Приклад 33

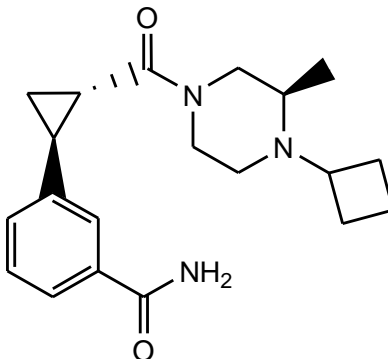
3-((транс)-2-((S)-4-циклобутил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш.



Оксалілхлорид (0,256 мл, 2,92 ммоль) повільно додавали до розчину інтермедіату 27 (200 мг, 0,97 ммоль) у ДХМ (3,0 мл) при 0 °С під азотом. Розчин перемішували протягом 3 годин з нагріванням до кімнатної температури. Розчинник концентрували під зниженим тиском та залишок перерозчиняли у ДХМ (1,0 мл). Утворений розчин додавали краплями до розчину інтермедіату 8 та DIPEA (0,851 мл, 4,87 ммоль) у ДХМ (3,0 мл) при 0 °С під азотом. Реакційну суміш перемішували протягом ночі та розчинник випарювали, отримуючи сирий продукт як темно-оранжевий смолистий твердий матеріал. Сирий матеріал очищали препаративною ВЕРХ УФ, застосовуючи спосіб довгого поверхового градієнту з високим рН (Рухома фаза: 30-50 % В; А: Н₂О з 10 мМ NH₄CO₃ та 0,375 % NH₄ОН за об'ємом, В: CH₃CN, 25 хвил перебіг) на XBridge Prep C18 OBD, 30 × 150 мм, 5 мкм, реверснофазова колонка Waters, отримуючи 69,2 мг заголовної сполуки (20,79 %) як твердий матеріал (діастереомерна суміш). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ млі⁻¹ 0,91-1,07 (m, 3H) 1,33-1,45 (m, 1H) 1,50-1,63 (m, 1H) 1,63-1,76 (m, 2H) 1,85-2,15 (m, 4H) 2,17-2,35 (m, 2 H) 2,37-2,51 (m, 1H) 2,52-2,80 (m, 2H) 3,01-3,17 (m, 1H) 3,19-3,53 (m, 1 H) 3,53-3,90 (m, 3H) 7,33-7,44 (m, 2H) 7,63 (s, 1H) 7,66-7,76 (m, 1H); MCBP m/z розраховано для C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, знайдено 342,21697.

Приклад 34

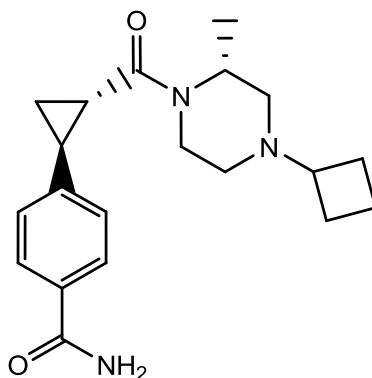
3-(транс-2-((R)-4-циклобутил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш.



Оксалілхлорид (0,256 мл, 2,92 ммоль) повільно додавали до розчину інтермедіату 27 (200 мг, 0,97 ммоль) у ДХМ (3,0 мл) при 0 °С під азотом. Розчин перемішували протягом 3 годин з нагріванням до кімнатної температури. Розчинник концентрували під зниженим тиском та залишок перерозчиняли у ДХМ (1,0 мл). Утворений розчин додавали краплями до розчину інтермедіату 5 (221 мг, 0,97 ммоль) та DIPEA (0,851 мл, 4,87 ммоль) у ДХМ (3,0 мл) при 0 °С під азотом. Реакційну суміш перемішували протягом ночі та розчинник випарювали, отримуючи сирий продукт як темно-жовтий смолистий твердий матеріал. Сирий матеріал очищали препаративною ВЕРХ УФ, застосовуючи спосіб довгого поверхового градієнту з високим рН (Рухома фаза: 30-50 % В; А: Н₂О з 10 мМ NH₄CO₃ та 0,375 % NH₄ОН за об'ємом, В: CH₃CN, 25 хвил перебіг) на XBridge Prep C18 OBD, 30 × 150 мм, 5 мкм, реверснофазова колонка Waters, отримуючи 74,5 мг заголовної сполуки (22,39 %) як твердий матеріал (діастереомерна суміш). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ млі⁻¹ 0,90-1,08 (m, 3H) 1,33-1,45 (m, 1H) 1,50-1,63 (m, 1H) 1,63-1,77 (m, 2H) 1,85-2,15 (m, 4H) 2,17-2,35 (m, 2H) 2,38-2,51 (m, 1H) 2,51-2,80 (m, 2H) 3,02-3,16 (m, 1H) 3,20-3,54 (m, 1H) 3,53-3,91 (m, 3H) 7,33-7,42 (m, 2H) 7,63 (s, 1H) 7,66-7,74 (m, 1H); MCBP m/z розраховано для C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, знайдено 342,21964.

Приклад 35 (перший спосіб)

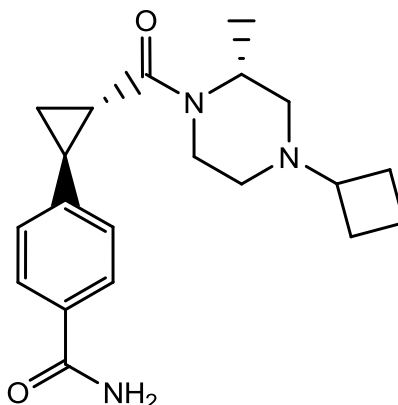
4-((1S, 2S)-2-(((R)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-іл)карбоніл)-циклопропіл)-бензамід



Інтермедіат 37 (389 г, 1,90 моль) змішували у 2-МеТГФ (6,7 л) при $t_{\text{кожу́ха}} = 25^\circ\text{C}$. 1,1'-Карбонілдіімідазол (412 г, 2,09 моль, 82,1 мас%) додавали 1 частиною. Реакційну суспензію гріли до $t_{\text{кожу́ха}} = 55^\circ\text{C}$. Виділення газу зменшувалося через приблизно 1 год. Реакційну суспензію гріли до $t_{\text{кожу́ха}} = 85^\circ\text{C}$ протягом 3 годин та тоді охолоджували до $t_{\text{кожу́ха}} = 50^\circ\text{C}$. Інтермедіат 32 (490 г, 2,08 моль, 96,3 мас%) та ТЕА (290 мл, 2,09 моль) додавали до реакційної суспензії. 2-МеТГФ (2 л) застосовували для промивання. Реакційну суспензію гріли при $t_{\text{кожу́ха}} = 70^\circ\text{C}$ протягом 4 год. Аналізування зразку на ВЕРХ показало повне перетворення. Реакційну суспензію охолоджували до $t_{\text{кожу́ха}} = 20^\circ\text{C}$. 1М Na_2CO_3 у розсолі (2 л) додавали та температуру доводили до $t_{\text{кожу́ха}} = 40^\circ\text{C}$. Водну фазу відокремлювали та органічну фазу промивали розсолем (2 л). Органічну фазу екстрагували 5 % H_3PO_4 у H_2O (1,5 л \times 4) при $t_{\text{кожу́ха}} = 20^\circ\text{C}$. Комбіновані водні фази промивали ДХМ (1 л). Дуже повільно відбувалося відокремлення фаз. Комбіновані водні фази підлужували до $\text{pH} > 11$ 5М NaOH та екстрагували ДХМ (1,2 л \times 2). Комбіновані органічні фази концентрували під вакуумом до сухого стану. Утворену оливу розчиняли в ацетонітрилі (1,2 л) при $t_{\text{кожу́ха}} = 50^\circ\text{C}$. Засівний матеріал додавали та розчин перемішували протягом 30 хвил. при $t_{\text{кожу́ха}} = 40^\circ\text{C}$. Суміш охолоджували до $t_{\text{кожу́ха}} = 5^\circ\text{C}$ протягом 6 год. та продукт відфільтровували. Сушка під вакуумом при 40°C дала 372 г Приклад 35 (1,04 моль, 100 мас%) як першу партію. Маточник перекристалізовували з ацетонітрилу та другу партію виділяли з прикладу 35 (77 г, 0,21 моль, 98,7 мас%). Приклад 35 виділяли з загальним виходом 66 %. Приклад 35 відповідає прикладу 8 (ізомер 1). ^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 7,91 (br s, 1H), 7,78 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,30 (br s, 1H), 7,25 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,54 та 4,36 (br s, 1H), 4,17 та 4,01 (d, $J=12,2$ Гц, 1H), 3,20 та 2,80 (t, $J=11,9$ Гц, 1H), 2,74 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,33 (br s, 2H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,88-1,53 (m, 6H), 1,48-1,37 (m, 1H), 1,27 (br s, 3H), 1,12 (br s, 1H); PX-MC (ES): m/z 342 ($M+1$). R_f 1,68 хвил аналітичним способом (пухома фаза: 5-90 % В; А: H_2O з 0,1 % мурашиної кислоти, В: CH_3CN , 8,6 хвил перебіг) на Xbridge C18, $3,0 \times 50$ мм, 2,5 мкм розмір частинок.

Приклад 35 (другий спосіб)

4-((1S, 2S)-2-(((R)-4-Циклобутил-2-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]-циклопропіл}-бензамід

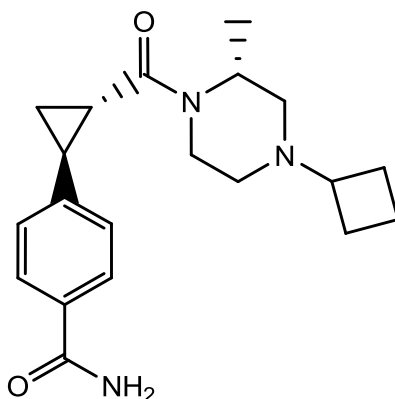


N_2 продували в Інтермедіат 39 (6,09 г, 18,83 ммоль) у EtOH (125 мл) та H_2O (30 мл). До цього додавали Гідридо(диметилфосфінову кислоту-кР)[гідроген біс(диметилфосфініто-кР)]платину (II) (0,050 г, 0,12 ммоль). Реакційну суміш гріли при кип'ятінні під зворотним холодильником протягом 20 годин. Реакційну суміш гріли ще 24 год., концентрували до сухого стану та розподіляли між EtOAc та H_2O . Водну фазу екстрагували 3X EtOAc, комбіновані органічні шари промивали розсолем, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та концентрували. Сирий матеріал очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи з градієнтом of CH_2Cl_2

та MeOH, 2-10 % із плато при 4 % до елювання видимої темної смуги, а потім другою очисткою з градієнтом ацетону/гептану 30-100 %, отримуючи 3,65 г Приклад 35 (56,8 % виходу) як твердий матеріал. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ мн $^{-1}$ 1,24 (br. s., 1H) 1,36 (br. s., 3H) 1,52-1,60 (m, 1H) 1,63-1,74 (m, 3H) 1,74-1,84 (m, 1H) 1,84-1,95 (m, 2H) 1,95-2,05 (m, 2H) 2,24 (br. s., 1H) 2,40 (br. s., 1H) 2,60-2,72 (m, 2H) 2,82 (d, $J=12,50$ Гц, 1H) 2,94 та 3,36 (t, $J=12,11$ Гц, 1H) 4,01 та 4,28 (d, $J=13,28$ Гц, 1H) 4,35 та 4,62 (br. s., 1H) 7,22 (d, $J=8,20$ Гц, 2H) 7,77 (d, $J=8,59$ Гц, 2H). Продукт аналізували на аналітичній ВЕРХ МС, застосовуючи Zorbax градієнт (рухома фаза: 5-95 % В; А: H_2O з 0,05 % ТФОК, В: CH_3CN , 4,5 хвил. перебіг) на Zorbax SB C18, 4,6 × 30 мм, 1,8 мкм розмір частинок. МС m/z 342,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ІЕР), $R_t=0,584$ хвил. Продукт аналізували на хіральній SFC (УФ-визначення), застосовуючи ізократичний спосіб (рухома фаза: 55 % EtOH із 0,1 % ДМЕА, суперкритичний CO_2) на ChiralPak AD-H, 10 × 250 мм, 5 мкм розмір частинок, отримуючи енантіомерну чистоту > 99 %, R_t 1,98 хвил. Приклад 35 відповідає прикладу 8 (ізомер 1). МСВР m/z розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ 342,2176 $[\text{M}+\text{H}]^+$, знайдено 342,2176.

Приклад 35 (Кристалічна форма I)

4-((1S, 2S)-2-(((R)-4-Циклобутил-2-метилпіперазин-1-іл)карбоніл)-циклопропіл)-бензамід, Кристалічна форма I



У першому способі отримання кристалічної форми I, 20 мг аморфної форми 4-((1S, 2S)-2-(((R)-4-Циклобутил-2-метилпіперазин-1-іл)карбоніл)-циклопропіл)-бензамід додавали до посудини. До посудини, 100 мкл of EtOAc додавали для отримання суспензії. Утворену суспензію перемішували при температурі довкілля протягом 3 діб. Твердий матеріал тоді виділяли та сушили на повітрі.

У другому способі отримання кристалічної форми I, 20 мг аморфної форми 4-((1S, 2S)-2-(((R)-4-Циклобутил-2-метилпіперазин-1-іл)карбоніл)-циклопропіл)-бензаміду додавали до посудини. До посудини додавали 100 мкл ацетонітрилу для отримання суспензії. Утворену суспензію перемішували при температурі довкілля протягом 3 діб. Твердий матеріал тоді виділяли та сушили на повітрі.

Твердий матеріал, отриманий принаймні одним з наведених вище способів, аналізували за допомогою РДГП. Вибрані піки є у таблиці 1. РДГП показано у Фіг. 1. РДГП свідчить: твердий матеріал – кристалічна форма I.

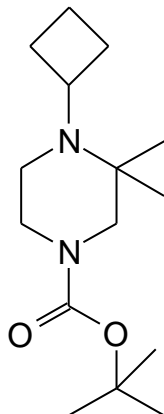
Таблиця 2:

Вибрані РДГП-піки кристалічної форми I

Пік	$^{\circ}2\theta$	Відносна інтенсивність (%)
1	4,6	51,7
2	7,6	43,2
3	11,8	30,8
4	14,1	20,9
5	15,3	48,7
6	15,5	100,0
7	15,9	36,9
8	17,4	76,8
9	18,9	50,7
10	22,2	33,8

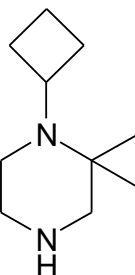
Інтермедіати

Інтермедіат 1 трет-бутил 4-циклобутил-3,3-диметилпіперазин-1-карбоксилат



Трет-бутил 3,3-диметилпіперазин-1-карбоксилат (413 мг, 1,65 ммоль) розчиняли у ДХЕ (15 мл). ТЕА (1,148 мл, 8,23 ммоль) додавали, а потім додавали циклобутанон (231 мг, 3,29 ммоль) та натрію триацетоксиборогідрид (524 мг, 2,47 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 5 годин та додавали кілька крапель оцтової кислоти. Реакційну суміш гріли при 40 °С протягом 4 доби, охолоджували до кімнатної температури, промивали насиченим NaHCO_3 , сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском, отримуючи темно-жовту оливу. Сиру заголовну сполуку застосовували на наступному етапі без очистки.

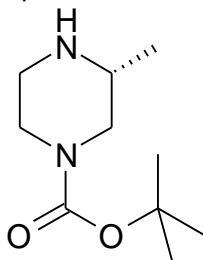
Інтермедіат 2 1-циклобутил-2,2-диметилпіперазин



Інтермедіат 1 (0,443 г, 1,65 ммоль) розчиняли у ДХМ (10 мл) та додавали ТФОК (5,00 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1,5 годин, тоді концентрували під зниженим тиском та сушили під вакуумом. Сиру заголовну сполуку застосовували на наступному етапі без очистки.

Інтермедіат 3

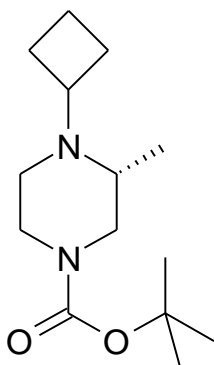
(R)-трет-бутил 3-метилпіперазин-1-карбоксилат



(R)-2-метилпіперазин (5,025 г, 50,2 ммоль) розчиняли у ДХМ (100 мл). Розчин бос-ангідриду (5,47 г, 25,1 ммоль) у ДХМ (50 мл) додавали краплями при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчин фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Воду (100 мл) додавали до залишку, і фільтрували знов. Фільтрат насичували K_2CO_3 та екстрагували Et_2O (3 × 150 мл). Комбіновані органічні шари сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском, отримуючи 5,04 г заголовної сполуки (50 %) як твердий матеріал. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 1,03 (d, J=6,3 Гц, 3H) 1,45 (s, 9H) 1,56 (s, 1H) 2,30-2,46 (m, 1H) 2,65-2,72 (m, 1H) 2,74-2,76 (m, 2H) 2,93-2,95 (m, 1H) 3,93 (br s, 2H).

Інтермедіат 4

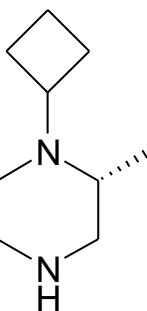
(R)-трет-бутил 4-циклобутил-3-метилпіперазин-1-карбоксилат



Інтермедіат 3 (2,63 г, 13,1 ммоль) розчиняли у ДХЕ (60 мл). Циклобутанон (1,38 г, 19,7 ммоль) та оцтову кислоту (0,75 мл, 13,1 ммоль) додавали та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4,18 г, 19,7 ммоль) додавали частинами та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Насичений Na_2CO_3 (50 мл) додавали та водний шар екстрагували ДХМ (3 × 75 мл). Комбіновані органічні фази сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском, отримуючи 2,58 г заголовної сполуки (77 %) як оливу. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 0,97 (d, J=6,4 Гц, 3H) 1,45 (s, 9H) 1,61-1,70 (m, 2H) 1,81-1,91 (m, 1H) 1,93-2,00 (m, 2H) 2,03-2,14 (m, 2H) 2,41-2,51 (m, 1H) 2,58-2,65 (m, 1H) 2,94-3,05 (m, 1H) 3,06-3,16 (m, 1H) 3,29-3,58 (m, 3H).

Інтермедіат 5

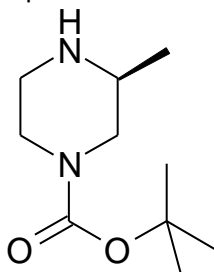
(R)-1-циклобутил-2-метилпіперазин



Інтермедіат 4 (2,58 г, 10,2 ммоль) розчиняли у MeOH (30 мл). 4 М HCl у діоксані (10 мл) додавали та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Леткі продукти випарювали та залишок розчиняли малою кількістю MeOH. Розчин додавали краплями до великої кількості Et_2O з інтенсивним перемішуванням. Осад фільтрували та сушили під зниженим тиском, отримуючи 2,01 г заголовної сполуки (87 %) як гідрохлорид. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ млн $^{-1}$ 1,48 (d, J=6,7 Гц, 3H) 1,80-1,97 (m, 2H) 2,31-2,46 (m, 3H) 2,58-2,77 (m, 1H) 3,15-3,28 (m, 1H) 3,38-3,50 (m, 1H) 3,54-3,81 (m, 5H) 4,00 (q, J=8,3, 16,6 Гц, 1H); МС m/z 155,37 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ES+); $[\alpha]_D^{25} -12,95^\circ$ (c 2,95, MeOH).

Інтермедіат 6

(S)-трет-бутил 3-метилпіперазин-1-карбоксилат

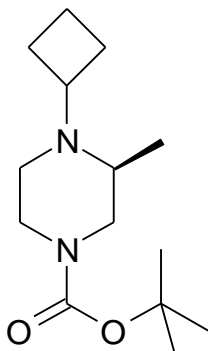


(S)-2-метилпіперазин (5,00 г, 49,9 ммоль) розчиняли у ДХМ (150 мл). Розчин вос-ангідриду (5,47 г, 25,0 ммоль) у ДХМ (50 мл) додавали краплями при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчин фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Воду (100 мл) додавали до залишку та його фільтрували знов. Фільтрат насичували K_2CO_3 та екстрагували Et_2O (3 × 150 мл). Комбіновані органічні шари сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском, отримуючи

4,92 г заголовної сполуки (49 %) як твердий матеріал. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 1,03 (d, $J=6,3$ Гц, 3H) 1,45 (s, 9H) 1,53 (br. s, 1H) 2,38 (t, $J=11,8$ Гц, 1 H) 2,65-2,72 (m, 1H) 2,74-2,76 (m, 2H) 2,92-2,95 (m, 1H) 3,92 (br. s, 2H).

Інтермедіат 7

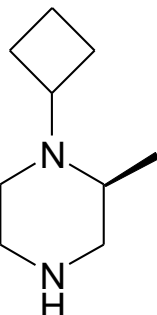
5 (S)-трет-бутил 4-циклобутил-3-метилпіперазин-1-карбоксилат



Інтермедіат 6 (3,00 г, 15,0 ммоль) розчиняли у ДХЕ (65 мл). Циклобутанон (1,58 г, 22,5 ммоль) та оцтову кислоту (0,86 мл, 15,0 ммоль) додавали та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4,76 г, 22,5 ммоль) додавали частинами та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Насичений Na_2CO_3 (50 мл) додавали та водний шар екстрагували ДХМ (3 \times 75 мл). Комбіновані органічні фази сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском, отримуючи 3,45 г заголовної сполуки (90 %) як оливу. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 1,00 (d, $J=6,5$ Гц, 3H) 1,41 (s, 9H) 1,54-1,73 (m, 2H) 1,89-1,96 (m, 1H) 2,00-2,14 (m, 3H) 2,26 (br. s, 1H) 2,65 (br. s, 2H) 2,99-3,10 (m, 1H) 3,20 (br. s, 1H) 3,46 (br. s, 3H).

Інтермедіат 8

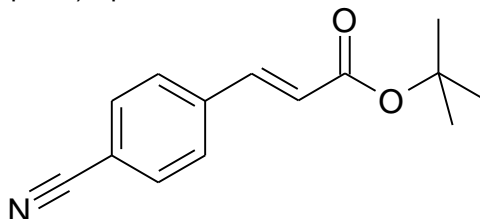
(S)-1-циклобутил-2-метилпіперазин



Інтермедіат 7 (3,45 г, 13,6 ммоль) розчиняли у MeOH (40 мл). 4 М HCl у діоксані (10 мл) додавали та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Леткі продукти випарювали під зниженим тиском та залишок розчиняли малою кількістю MeOH. Розчин додавали краплями до великої кількості Et_2O з інтенсивним перемішуванням. Осад фільтрували та сушили під зниженим тиском, отримуючи 2,32 г заголовної сполуки (75 %) як гідрохлорид. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ млн $^{-1}$ 1,46-1,50 (m, 3H) 1,81-1,97 (m, 2H) 2,35-2,46 (m, 3H) 2,58-2,79 (m, 1H) 3,15-3,28 (m, 1H) 3,39-3,51 (m, 1H) 3,54-3,82 (m, 5H) 4,01 (m, 1H); МС m/z 155,42 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ES+); $[\alpha]_D^{25} +23,43^\circ$ (с 4,0, MeOH).

Інтермедіат 9

(E)-трет-бутил 3-(4-ціанофеніл)акрилат

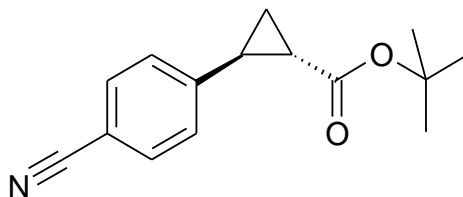


Висушену полум'ям тригорлу круглодонну колбу з магнітним перемішуванням, термометром, лійкою для додавання та впуском азоту завантажували NaH (3,96 г, 94,7 ммоль) та безводний ТГФ (120 мл). Трет-бутил діетилфосфоноацетат (23,2 мл, 94,7 ммоль) розчиняли у безводному

ТГФ (20 мл) і додавали краплями через лійку протягом 30 хвил. Після завершення додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 30 хвил. Розчин 4-ціанобензальдегіду (11,3 г, 86,1 ммоль) розчиняли у безводному ТГФ (20 мл) і додавали до реакційної суміші краплями через лійку протягом 30 хвил. Після додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, тоді розбавляли МТБЕ (200 мл) та насиченим NH_4Cl (150 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали 25 мл води та 25 мл насиченого NH_4Cl , сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та випарювали до сухого стану, отримуючи 20,0 г заголовної сполуки як твердий матеріал (100 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 1,56 (s, 9H) 6,47 (d, J=16 Гц, 1H) 7,58 (d, J=16 Гц, 1H) 7,61 (d, J=8 Гц, 2H) 7,68 (d, J=8 Гц, 2H).

Інтермедіат 10

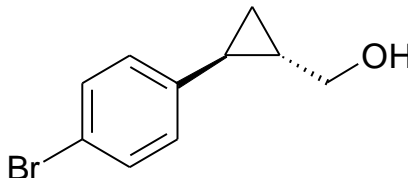
транс-трет-бутил 2-(4-ціанофеніл)циклопропанкарбоксилат



Триметилсульфоксоній йодид (37,9 г, 172,4 ммоль) розчиняли у ДМСО (450 мл) під азотом. Натрію трет-бутоксид (16,5 г, 172,4 ммоль) додавали та утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Інтермедіат 9 (20 г, 86,2 ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли послідовним додаванням МТБЕ (500 мл) та розсолем (300 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та випарювали до сухого стану. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, гептан/ EtOAc 95:5 до 90:10), отримуючи 11,6 г заголовної сполуки (54 %) як твердий матеріал. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 1,29-1,23 (m, 1H) 1,49 (s, 9H) 1,57-1,69 (m, 1H) 1,83-1,96 (m, 1H) 2,40-2,53 (m, 1H) 7,18 (d, J=8 Гц, 2H) 7,57 (d, J=8 Гц, 2H).

Інтермедіат 11

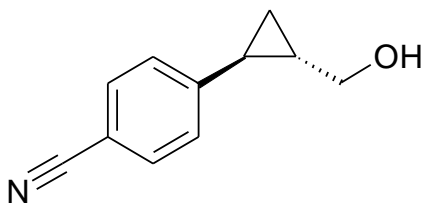
транс-2-(4-бромфеніл)циклопропіл)метанол



Розчин діетилцинку (1,1 М, 695 мл, 765 ммоль) у гексани додавали до висушеної полум'ям тригорлої круглодонної колби, що містить 450 мл ДХМ, під азотом. Утворений розчин охолоджували до 0-5 °С. ТФОК (59 мл, 765 ммоль) додавали повільно до охолодженого розчину діетилцинку. Після завершення додавання, утворену суміш перемішували протягом 20 хвил. Розчин CH_2I_2 (62 мл, 765 ммоль) у 50 мл ДХМ додавали до суміші. Після ще 20 хвил перемішування додавали розчин 3-(4-бромфеніл)проп-2-ен-1-олу (81,6 г, 382,9 ммоль) у 450 мл ДХМ. Після завершення додавання реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 2 годин. Надлишковий реагент гасили повільним додаванням 500 мл 1 М HCl . Верхній водний шар відокремлювали та екстрагували 200 мл ДХМ. Комбіновані органічні екстракти промивали 500 мл суміші насиченого NH_4Cl та NH_4OH (9:1 за об'ємом), сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на колонці (силікагель, гептан/ EtOAc 10:1), отримуючи 76,1 г заголовної сполуки як твердий матеріал (87,5 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 0,90-1,00 (m, 2H) 1,36-1,48 (m, 1H) 1,75-1,85 (m, 1H) 3,62 (t, J=6 Гц, 2H) 6,95 (d, J=8,5 Гц, 2H) 7,38 (d, J=8,5 Гц, 2H).

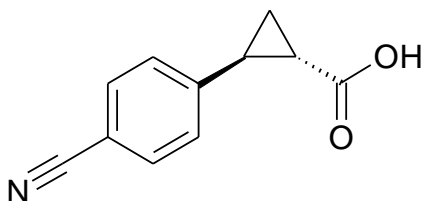
Інтермедіат 12

транс-4-(2-(гідроксиметил)циклопропіл)бензонітрил



Круглодонну колбу завантажували Інтермедіатом 11 (10,0 г, 44 ммоль), диметилацетамідом (125 мл), калію гексаціанфератом (II) тригідратом (24,2 г, 22 ммоль), паладію (II) ацетатом (1,3 г, 2,2 ммоль), DABCO (1,3 г, 4,4 ммоль), та натрію карбонатом (12,2 г, 44 ммоль). Утворену суміш гріли до 150 °С під азотом протягом 17 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через шар силікагелю. Шар промивали EtOAc (200 мл). Комбіновані фільтрат та промивання розбавляли ще EtOAc (200 мл), промивали розсолон (3 × 100 мл), сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (силікагель, ДХМ/MeOH 99:1), отримуючи 10,5 г заголовної сполуки (55 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ мн⁻¹ □ 1,00-1,15 (m, 2H) 1,47-1,58 (m, 1H) 1,88-1,94 (m, 1H) 3,56-3,76 (m, 2H) 7,15 (d, J=8,5 Гц, 2H) 7,55 (d, J=8,5 Гц, 2H).

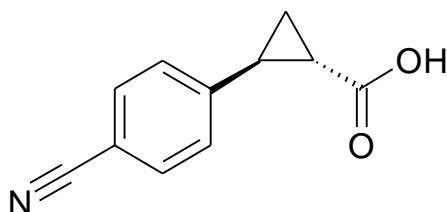
Інтермедіат 13 (перший спосіб)
транс-2-(4-ціанофеніл)циклопропанкарбонова кислота



Інтермедіат 12 (11,2 г, 64,7 ммоль) розчиняли в ацетоні (100 мл). Розчин охолоджували до – 10 °С. Реагент Джонса (65 мл) додавали протягом 30 хвил. Після завершення додавання реакційну суміш гріли до кімнатної температури та тоді гасили додаванням 2-пропанолу (100 мл). Утворену суміш розбавляли EtOAc (200 мл). MgSO₄ додавали та перемішування продовжували протягом ще 30 хвил. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок перерозчиняли у EtOAc (200 мл), промивали 2 × 75 мл води, сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий продукт очищали розтиранням у порошок з EtOAc (20 мл), отримуючи 5,2 г заголовної сполуки (43 %) як твердий матеріал. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ □ 1,39-1,46 (m, 1H) 1,47-1,55 (m, 1H) 1,90-1,98 (m, 1H) 2,45-2,55 (m, 1H) 7,38 (d, J=8,2 Гц, 2H) 7,73 (d, J=8,2 Гц, 2H).

Отримання реагенту Джонса: Реагент Джонса отримували розчиненням 26,7 г CrO₃ у 23 мл концентрованої H₂SO₄, розбавляючи суміш до 100 мл водою.

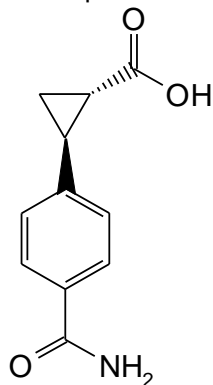
Інтермедіат 13 (другий спосіб)
транс-2-(4-ціанофеніл)циклопропанкарбонова кислота



Інтермедіат 10 (11,6 г, 47,7 ммоль) розчиняли у MeOH (55 мл). Розчин NaOH (5,7 г, 143,1 ммоль) у воді (30 мл) додавали та утворену суміш гріли при 70 °С протягом 4 год. Після охолодження до кімнатної температури, суміш концентрували до одної третьої її об'єму та розбавляли додаванням 50 мл 0,5 М NaOH. Утворену суміш промивали 2 × 25 мл MTBE. Водний шар відокремлювали та підкислювали додаванням концентрованої HCl до pH 1. Підкислену водну фазу екстрагували 2 × 50 мл EtOAc. Комбіновані органічні екстракти сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та випаровували до сухого стану. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, ДХМ:MeOH 99:1 до 90:10), отримуючи 3,1 г заголовної сполуки (36,4 %) як твердий матеріал. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ мн⁻¹ 1,37-1,46 (m, 1H) 1,47-1,55 (m, 1H) 1,87-1,98 (m, 1H) 2,43-2,49 (m, 1H) 7,38 (d, J=8 Гц, 2H) 7,74 (d, J=8 Гц, 2H) 12,43 (s, 1H).

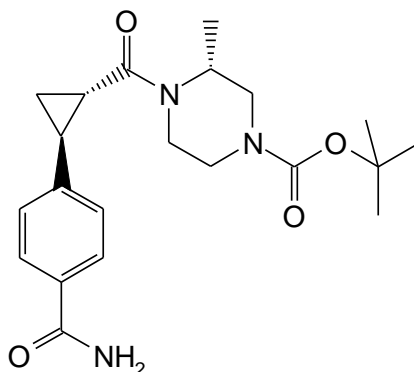
Інтермедіат 14

транс-2-(4-карбамоїлфеніл)циклопропанкарбонова кислота



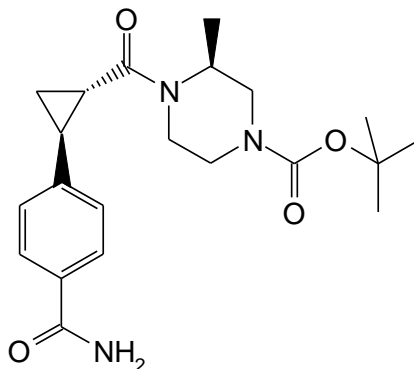
Інтермедіат 13 (3,4 г, 18,16 ммоль) розчиняли у tBuOH (90 мл). Розмелений KOH (5,10 г, 90,81 ммоль) додавали, реакційну суміш гріли до 70 °C протягом ночі, охолоджували до кімнатної температури та концентрували під зниженим тиском. Залишок перерозчиняли у воді та промивали EtOAc. Водну фазу підкислювали до pH 4-5 1 M HCl. Осад фільтрували та сушили під вакуумом, отримуючи 3,06 г заголовної сполуки (82 %) як твердий матеріал. Продукт застосовували на наступному етапі без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ мн⁻¹ 1,42 (ddd, J=8,50, 6,35, 4,69 Гц, 1H) 1,55-1,62 (m, 1H) 1,91 (ddd, J=8,50, 5,37, 4,10 Гц, 1H) 2,52 (ddd, J=9,18, 6,25, 4,10 Гц, 1H) 7,20-7,26 (m, 2H) 7,76-7,83 (m, 2H); MS m/z 206,22 [M+H]⁺ (ES+).

Інтермедіат 15 (R)-трет-бутил 4-(транс-2-(4-карбамоїлфеніл)-циклопропанкарбоніл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилат



Інтермедіат 14 (450 мг, 2,19 ммоль) розчиняли у ДМФ (20 мл). DIPEA (1,149 мл, 6,58 ммоль) додавали, а потім додавали НОВТ (444 мг, 3,29 ммоль), EDC (631 мг, 3,29 ммоль) та інтермедіат 3 (527 мг, 2,63 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 діб, концентрували під зниженим тиском, перерозчиняли у EtOAc, промивали 1M HCl та насиченим NaHCO₃, сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском, отримуючи заголовну сполуку як твердий матеріал. Сирий продукт застосовували на наступному етапі без очистки. MS m/z 388,34 [M+H]⁺ (IEP).

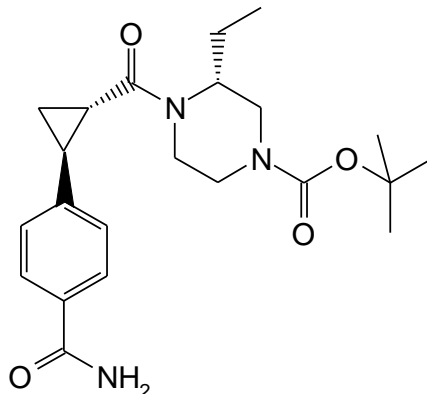
Інтермедіат 16 (S)-трет-бутил 4-(транс-2-(4-карбамоїлфеніл)циклопропанкарбоніл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилат



Інтермедіат 14 (450 мг, 2,19 ммоль) розчиняли у ДМФ (20 мл). DIPEA (1,149 мл, 6,58 ммоль) додавали, а потім додавали НОВТ (444 мг, 3,29 ммоль), EDC (631 мг, 3,29 ммоль) та інтермедіат 6 (527 мг, 2,63 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

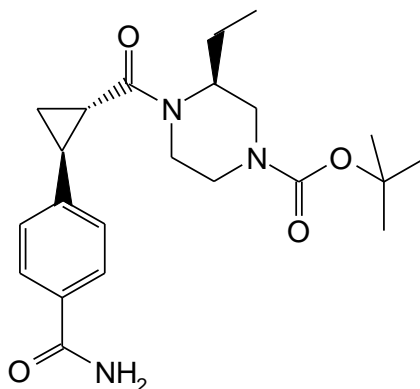
ночі, концентрували під зниженим тиском, перерозчиняли у EtOAc, промивали 1M HCl та насиченим NaHCO₃, сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском, отримуючи заголовну сполуку як смолу. Сирий продукт застосовували на наступному етапі без очистки. MS m/z 388,31 [M+H]⁺ (IEP).

- 5 Інтермедіат 17
(R)-трет-бутил 4-(транс-2-(4-карбамоїлфеніл)циклопропанкарбоніл)-3-етилпіперазин-1-карбоксилат



- 10 Інтермедіат 14 (300 мг, 1,46 ммоль) розчиняли у ДМФ (15 мл). DIPEA (0,766 мл, 4,39 ммоль) додавали, а потім додавали НОВТ (296 мг, 2,19 ммоль), EDC (420 мг, 2,19 ммоль) та (R)-трет-бутил 3-етилпіперазин-1-карбоксилат (376 мг, 1,75 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, концентрували під зниженим тиском, перерозчиняли у ДХМ, промивали насиченим NaHCO₃, сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал очищали препаративною ВЕРХ УФ, застосовуючи спосіб довгого поверхового градієнту з високим рН (Рухома фаза: 30-50 % В; А: H₂O з 10 мМ NH₄CO₃ та 0,375 % NH₄OH за об'ємом, В: CH₃CN, 30 хвил перебіг) на XBridge Prep C18 OBD, 50 × 250 мм, 10 мкм, реверснофазова колонка Waters, отримуючи 470 мг заголовної сполуки (80 %) як білий кристалічний твердий матеріал. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ млн⁻¹ 0,72 (t, J=7,42 Гц, 1H) 0,84-1,00 (m, 2H) 1,34-1,44 (m, 1H) 1,46 (s, 9H) 1,50-1,80 (m, 3H) 2,24-2,58 (m, 2H) 2,97 (br. s., 3H) 3,92-4,11 (m, 2,5H) 4,11-4,27 (m, 0,5H) 4,28-4,39 (m, 0,5H) 4,43-4,56 (m, 0,5H) 7,21-7,30 (m, 2H) 7,80 (d, J=8,59 Гц, 2H); MS m/z 402,33 [M+H]⁺ (IEP).

- 20 Інтермедіат 18
(S)-трет-бутил 4-(транс-2-(4-карбамоїлфеніл)циклопропанкарбоніл)-3-етилпіперазин-1-карбоксилат

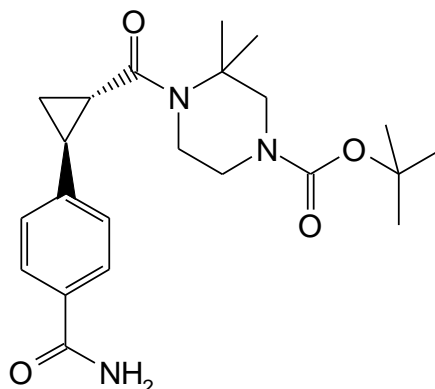


- 25 Інтермедіат 14 розчиняли у ДМФ (15 мл). DIPEA (0,766 мл, 4,39 ммоль) додавали, а потім додавали НОВТ (296 мг, 2,19 ммоль), EDC (420 мг, 2,19 ммоль) та (S)-трет-бутил 3-етилпіперазин-1-карбоксилат (376 мг, 1,75 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, концентрували під зниженим тиском, перерозчиняли у ДХМ, промивали насиченим NaHCO₃, сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал очищали препаративною ВЕРХ УФ, застосовуючи спосіб довгого поверхового градієнту з високим рН (Рухома фаза: 30-50 % В; А: H₂O з 10 мМ NH₄CO₃ та 0,375 % NH₄OH за об'ємом, В: CH₃CN, 30 хвил перебіг) на XBridge Prep C18 OBD, 50 × 250 мм, 10 мкм, реверснофазова колонка Waters, отримуючи 455 мг заголовної сполуки (77 %) як білий кристалічний твердий матеріал. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ млн⁻¹ 0,72 (t, J=7,42 Гц, 1H) 0,82-0,91 (m, 2H) 1,34-1,42 (m, 1H) 1,45 (s, 9H) 1,50-1,79 (m, 3H) 2,25-2,50 (m, 2H) 2,97 (br. s., 3H) 3,92-4,11 (m, 2,5H) 4,11-4,27 (m, 0,5H) 4,28-4,39 (m, 0,5H) 4,43-4,56 (m, 0,5H) 7,21-7,30 (m, 2H) 7,80 (d, J=8,59 Гц, 2H); MS m/z 402,33 [M+H]⁺ (IEP).

2H) 2,73-3,20 (m, 3H) 3,91-4,11 (m, 2,5H) 4,19 (br. s., 0,5H) 4,33 (br. s., 0,5H) 4,50 (br. s., 0,5 H) 7,19-7,34 (m, 2H) 7,81 (d, J=8,59 Гц, 2H); МС m/z 402,32 [M+H]⁺ (ІЕР).

Інтермедіат 19

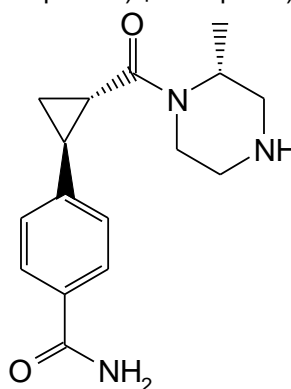
5 трет-бутил 4-(транс-2-(4-карбамоїлфеніл)циклопропанкарбоніл)-3,3-диметилпіперазин-1-карбоксилат



Інтермедіат 14 розчиняли у ДМФ (20 мл). DIPEA (1,021 мл, 5,85 ммоль) додавали, а потім додавали НОВТ (395 мг, 2,92 ммоль), EDC (561 мг, 2,92 ммоль) та трет-бутил 3,3-диметилпіперазин-1-карбоксилат (587 мг, 2,34 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, концентрували під зниженим тиском, перерозчиняли у ДХМ, промивали 1М НСІ та насиченим NaHCO₃, сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал очищали препаративною ВЕРХ УФ, застосовуючи спосіб довгого поверхового градієнту з високим рН (Рухом фаза: 30-50 % В; А: Н₂О з 10 мМ NH₄CO₃ та 0,375 % NH₄OH за об'ємом, В: CH₃CN, 30 хвил перебіг) на XBridge Prep C18 OBD, 50 × 250 мм, 10 мкм, реверснофазова колонка Waters, отримуючи 412 мг заголовної сполуки (52,6 %) як твердий матеріал. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ млн⁻¹ 1,22-1,35 (m, 1H) 1,38-1,55 (m, 9H) 1,71 (br. s., 1H) 1,94 (br. s., 1H) 2,47 (br. s., 1H) 2,88 (s, 3H) 2,96 (s, 3H) 3,32-3,59 (m, 4H) 3,65-3,85 (m, 2H) 5,77 (br. s., 1H) 6,16 (br. s., 1H) 7,17 (d, J=8,20 Гц, 2H) 7,75 (d, J=8,20 Гц, 2H); МС m/z 402,21 [M+H]⁺ (ІЕР).

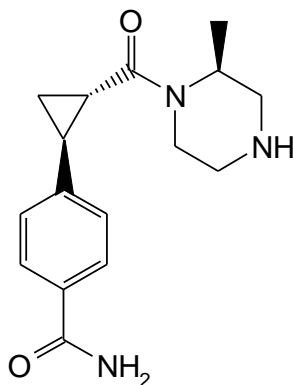
Інтермедіат 20

4-(транс-2-((R)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід



Інтермедіат 15 (849 мг, 2,19 ммоль) розчиняли у ДХМ (10,0 мл). ТФОК (5,00 мл) додавали та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. Леткі продукти випарювали під зниженим тиском, отримуючи жовту смолу. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без очистки. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ млн⁻¹ 1,33 (d, J=7,03 Гц, 3 H) 1,37-1,52 (m, 3 H) 1,65 (br. s., 1H) 2,26-2,39 (m, 1H) 2,51 (br. s., 1H) 3,11 (br. s., 1H) 3,21-3,45 (m, 4H) 7,27 (d, J=8,20 Гц, 2H) 7,81 (d, J=8,20 Гц, 2H).

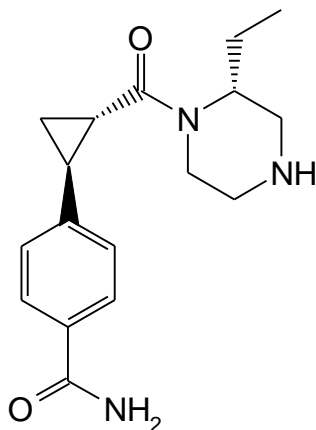
Інтермедіат 21 4-(транс-2-((S)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід



5 Інтермедіат 16 (849 мг, 2,19 ммоль) розчиняли у ДХМ (10 мл). ТФОК (5,00 мл) додавали та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. Леткі продукти випарювали під зниженим тиском, отримуючи жовту смолу. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ мл $^{-1}$ 1,28-1,37 (m, 3H) 1,37-1,52 (m, 3H) 1,65 (br. s., 1H) 2,28-2,39 (m, 1H) 2,51 (br. s., 1H) 3,10 (br. s., 1H) 3,38 (m, 4H) 7,27 (d, J=8,20 Гц, 2H) 7,81 (d, J=8,20 Гц, 2H).

Інтермедіат 22

4-(транс-2-((R)-2-етилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід



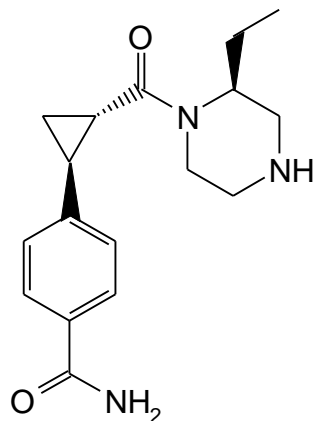
10

Інтермедіат 17 (445 мг, 1,11 ммоль) розчиняли у ДХМ (5 мл). ТФОК (2,50 мл) додавали та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. Леткі продукти випарювали під зниженим тиском, отримуючи жовту смолу. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ мл $^{-1}$ 0,68-0,84 (m, 1,5H) 0,85-1,05 (m, 3,5H) 1,39-1,50 (m, 1,5H) 1,66-1,80 (m, 0,5H) 2,26-2,50 (m, 2H) 3,01-3,11 (m, 1H) 3,32-3,43 (m, 4H) 4,43-4,82 (m, 2H) 7,21-7,31 (m, 2H) 7,77-7,86 (m, 2H).

15

Інтермедіат 23

4-(транс-2-((S)-2-етилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід



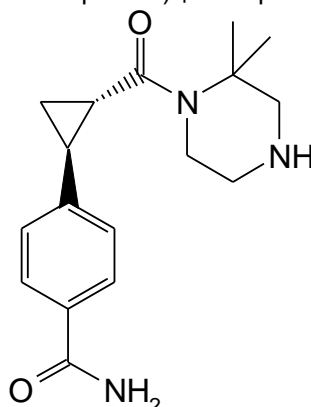
20

Інтермедіат 18 (429 мг, 1,07 ммоль) розчиняли у ДХМ (5 мл). ТФОК (2,50 мл) додавали та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Леткі продукти випарювали під зниженим тиском, отримуючи жовту смолу. Сирий матеріал застосовували на

наступному етапі без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ млн $^{-1}$ 0,68-0,85 (m, 1,5H) 0,85-1,09 (m, 3,5H) 1,44 (ddd, $J=8,20, 6,45, 4,49$ Гц, 1,5H) 1,67-1,81 (m, 0,5H) 2,26-2,50 (m, 2 H) 3,01-3,15 (m, 1H) 3,32-3,43 (m, 4H) 4,45-4,84 (m, 2H) 7,17-7,34 (m, 2H) 7,81 (d, $J=8,59$ Гц, 2H).

Інтермедіат 24

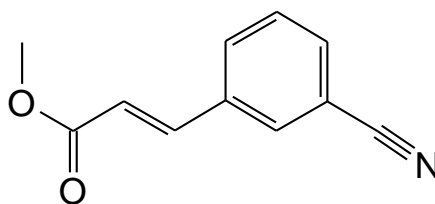
5 4-(транс-2-(2,2-диметилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід



Інтермедіат 19 (392 мг, 0,98 ммоль) розчиняли у ДХМ (7 мл). ТФОК (3,50 мл) додавали та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. Леткі продукти випарювали під зниженим тиском, отримуючи жовту смолу. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ млн $^{-1}$ 1,38 (ddd, $J=8,40, 6,25, 4,49$ Гц, 1H) 1,50-1,63 (m, 1H) 2,21-2,28 (m, 1H) 2,43 (ddd, $J=9,08, 6,15, 4,30$ Гц, 1H) 2,86 (s, 3H) 3,00 (s, 3H) 3,19 (s, 2H) 3,37 (t, $J=5,66$ Гц, 2H) 3,90 (q, $J=5,47$ Гц, 2H) 7,26 (d, $J=8,20$ Гц, 2H) 7,80 (d, $J=8,20$ Гц, 2H); МС m/z 302,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ІЕР).

Інтермедіат 25

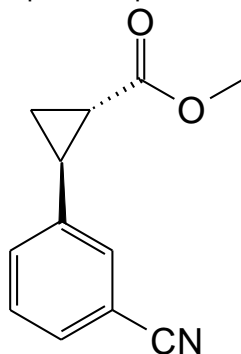
15 (Е)-метил 3-(3-ціанофеніл)акрилат



Метил 2-(диметоксифосфорил)ацетат (20,83 г, 114,39 ммоль) розчиняли у ТГФ (500 мл). Натрію гідрид (4,58 г, 114,39 ммоль) додавали малими частинами. 3-формілбензонітрил (10 г, 76,26 ммоль) додавали розчином у 50 мл ТГФ та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли гептаном, промивали H_2O , сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Утворений твердий матеріал розтирали у порошок з гептаном, фільтрували, промивали гептаном та сушили під вакуумом, отримуючи 13,26 г заголовної сполуки (93 %) як білий порошок. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 3,83 (s, 3H) 6,50 (d, $J=16,02$ Гц, 1H) 7,52 (t, $J=7,81$ Гц, 1 H) 7,61-7,84 (m, 4H).

Інтермедіат 26

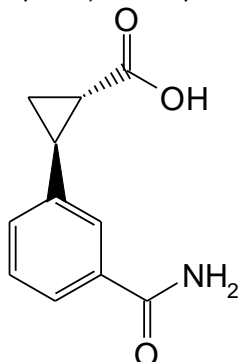
Транс-метил 2-(3-ціанофеніл)циклопропан карбоксилат



Триметилсульфоксоній йодид (4,23 г, 19,23 ммоль) розчиняли у ДМСО (160 мл). Калію трет-бутоксид (2,158 г, 19,23 ммоль) додавали та суміш гріли до завершення розчинення. Інтермедіат 25 (3,0 г, 16,03 ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували 4 год. при

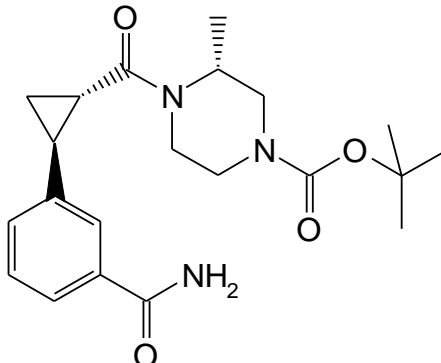
кімнатній температурі, концентрували під зниженим тиском, розбавляли EtOAc, промивали H₂O, сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал очищали на силікагелі за допомогою ПЕРХ, застосовуючи 0-5 % MeOH у ДХМ, отримуючи 0,771 г заголовної сполуки (23,91 %) як твердий матеріал. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ мн⁻¹ 1,34 (ddd, J=8,50, 6,35, 4,69 Гц, 1H) 1,63-1,72 (m, 1H) 1,93 (ddd, J=8,50, 5,37, 4,10 Гц, 1H) 2,56 (ddd, J=9,28, 6,35, 4,30 Гц, 1H) 3,74 (s, 3H) 7,32-7,44 (m, 3H) 7,48-7,54 (m, 1H); МС m/z 201,92 [M+H]⁺ (ІЕР).

Інтермедіат 27 транс-2-(3-карбамоїлфеніл)циклопропанкарбонова кислота



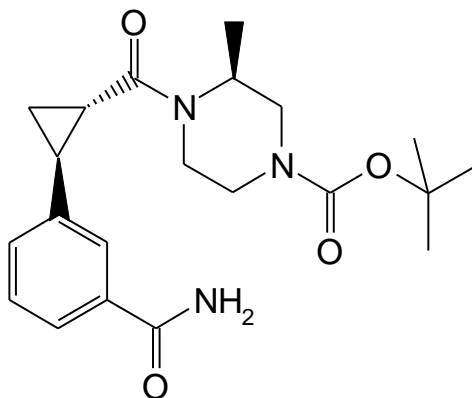
Інтермедіат 26 (771 мг, 3,83 ммоль) розчиняли у tBuOH (80 мл). Розмелений KOH (1,075 г, 19,16 ммоль) додавали та реакційну суміш гріли до 70 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, твердий матеріал фільтрували та розчиняли у H₂O. Водну фазу підкислювали до pH 2-3 із 2М HCl. Осад фільтрували та сушили під вакуумом, отримуючи 481 мг заголовної сполуки (61,2 %) як твердий матеріал. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ мн⁻¹ 1,43 (ddd, J=8,40, 6,45, 4,69 Гц, 1H) 1,52-1,62 (m, 1H) 1,85-1,95 (m, 1H) 2,53 (ddd, J=9,18, 6,45, 4,30 Гц, 1H) 7,31-7,44 (m, 2H) 7,64 (t, J=1,76 Гц, 1H) 7,71 (ddd, J=7,23, 1,95, 1,76 Гц, 1H); МС m/z 205,91 [M+H]⁺ (ІЕР).

Інтермедіат 28 (R)-трет-бутил 4-(транс-2-(3-карбамоїлфеніл)-циклопропанкарбоніл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилат



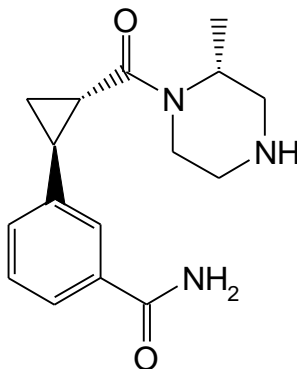
Інтермедіат 27 (110 мг, 0,54 ммоль) розчиняли у ДМФ (10 мл). DIPEA (0,281 мл, 1,61 ммоль) додавали, а потім додавали НОВТ (109 мг, 0,80 ммоль), EDC (154 мг, 0,80 ммоль) та інтермедіат 3 (129 мг, 0,64 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, концентрували під зниженим тиском, перерозчиняли у EtOAc, промивали 1М HCl та насиченим NaHCO₃, сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском, отримуючи 137 мг заголовної сполуки (66,2 %) як оранжевий смолистий твердий матеріал. Сирий продукт застосовували на наступному етапі без очистки. МС m/z 388,27 [M+H]⁺ (ІЕР).

Інтермедіат 29 (S)-трет-бутил 4-(транс-2-(3-карбамоїлфеніл)циклопропанкарбоніл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилат



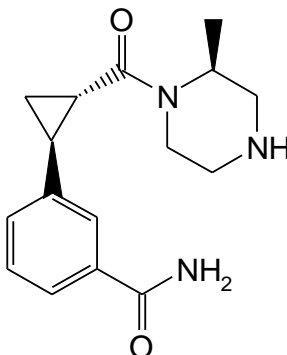
Інтермедіат 27 (110 мг, 0,54 ммоль) розчиняли у ДМФ (10 мл). DIPEA (0,281 мл, 1,61 ммоль) додавали, а потім додавали НОВТ (109 мг, 0,80 ммоль), EDC (154 мг, 0,80 ммоль) та інтермедіат 6 (129 мг, 0,64 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, концентрували під зниженим тиском, перерозчиняли у EtOAc, промивали 1М HCl та насиченим NaHCO₃, сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском, отримуючи 133 мг заголовної сполуки (64,1 %) як оранжевий смолистий твердий матеріал. Сирий продукт застосовували на наступному етапі без очистки. MS m/z 388,27 [M+H]⁺ (ІЕР).

Інтермедіат 30 3-(транс-2-((R)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід



Інтермедіат 28 (135 мг, 0,35 ммоль) розчиняли у ДХМ (2,5 мл). ТФОК (1,25 мл) додавали та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4,5 год. Леткі продукти випарювали під зниженим тиском, отримуючи темно-оранжевий смолистий твердий матеріал. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ млн⁻¹ 1,23-1,49 (m, 5H) 1,61 (br. s., 1H) 2,31 (dq, J=8,74, 4,51 Гц, 1H) 2,51 (br. s., 1H) 2,86 (s, 1H) 3,00 (s, 1H) 3,02-3,30 (m, 2H) 3,33-3,43 (m, 2H) 7,39 (d, J=4,69 Гц, 2H) 7,65 (s, 1H) 7,71 (t, J=3,71 Гц, 1H).

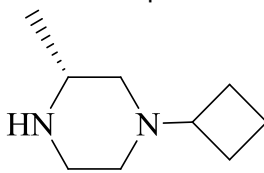
Інтермедіат 31 3-(транс-2-((S)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід



Інтермедіат 29 (130 мг, 0,34 ммоль) розчиняли у ДХМ (2,5 мл). ТФОК (1,25 мл) додавали та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Леткі продукти випарювали під зниженим тиском, отримуючи темно-оранжевий смолистий твердий матеріал. Сирий матеріал застосовували на наступному етапі без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ млн⁻¹ 1,22-1,52 (m, 5H) 1,62 (br. s., 1H) 2,25-2,36 (m, 1H) 2,51 (br. s., 1H) 2,86 (s, 1H) 3,00 (s, 1H)

3,05-3,30 (m, 3H) 3,34-3,44 (m, 1H) 7,39 (d, J=4,69 Гц, 2H) 7,65 (s, 1H) 7,67-7,75 (m, 1H).

Інтермедіат 32 (R)-1-Циклобутил-3-метилпіперазин × 2HCl

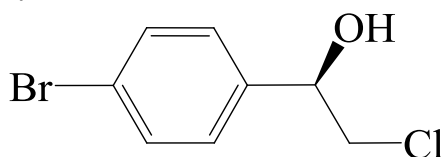


× 2HCl

(R)-Вос-2-метилпіперазин (350 г, 1,71 моль, 98 мас%), що є комерційно доступним від Lanzhou Вос Chemical Co., розчиняли у EtOH (2,75 л) при $t_{\text{кожу́ха}} = 20^\circ\text{C}$. Оцтову кислоту (1,37 л) додавали 1 частиною, а потім додавали циклобутанон (184 г, 2,57 моль). Завантажувальну посудину промивали EtOH (250 мл) та світло-жовтий розчин перемішували при $t_{\text{кожу́ха}} = 20^\circ\text{C}$ протягом 1 години. NaBH(OAc)₃ (497 г, 2,48 моль, 95 мас%) додавали 20 частинами протягом 90 хвил. EtOH (340 мл) застосовували для промивання. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Зразок аналізували ГХ, застосовуючи колонку HP-5MS (довжина 25 м, ВД 0,32 мм, плівка 0,52 мкм) з градієнтом (2 хвил при 60°C , а потім $25^\circ\text{C}/\text{хвил}$ протягом 8 хвил тоді 2 хвил при 260°C). Вхідна температура $= 200^\circ\text{C}$, застосовуючи He як газ та температуру детектора $= 300^\circ\text{C}$. Ще NaBH(OAc)₃ (30 г, 0,14 моль) додавали до завершення реакції протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували до $t_{\text{кожу́ха}} = 0^\circ\text{C}$ перед гасінням 5M NaOH (5,5 л). EtOH відганяли під вакуумом при $t_{\text{кожу́ха}} = 50^\circ\text{C}$. H₂O-фазу екстрагували толуеном (5,5 л) при $t_{\text{кожу́ха}} = 20^\circ\text{C}$. Органічну фазу комбінували з другою партією, починали з (R)-Вос-2-метилпіперазину (300 г, 1,47 моль, 98 мас%). Комбіновані органічні фази концентрували під вакуумом при $t_{\text{кожу́ха}} = 50^\circ\text{C}$ приблизно до 2 л. Отриманий толуєновий розчин інтермедіату можна зберігати при 5°C протягом кількох діб. Толуєновий розчин розбавляли 2-пропанолом (2 л) при $t_{\text{кожу́ха}} = 10^\circ\text{C}$, та HCl у 2-пропанолі (1,06 л, 6,36 моль, 6M) розбавляли у 2-пропанолі (2 л) додавали протягом 30 хвил. Реакційну суміш гріли до $t_{\text{кожу́ха}} = 48^\circ\text{C}$. HCl у 2-пропанолі (2,12 л, 12,72 моль, 6M) розбавляли у 2-пропанолі (2 л) додавали протягом 2 год. при $t_{\text{внутрішня}} = 46^\circ\text{C}$. Реакційну суміш тримали при $t_{\text{кожу́ха}} = 48^\circ\text{C}$ протягом ще 3 год. перед охолодженням до $t_{\text{кожу́ха}} = 0^\circ\text{C}$ протягом 1 год. Засівну суміш (0,4 л реакційного розчину з Інтермедіатом 32 (0,2 г, 0,89 ммоль)) додавали. Реакційну суміш перемішували при $t_{\text{кожу́ха}} = 0^\circ\text{C}$ протягом ночі та продукт відфільтровували. Сушка під вакуумом при 40°C дала Інтермедіат 32 (620 г, 2,63 моль, 96,3 мас%), 83 % виходу. ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 12,46 (s, 1H), 10,13 (s, 2H), 3,35-3,74 (m, 6H), 3,09 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,32 (d, 3H, J=6,4 Гц); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆): δ 58,50, 49,62, 48,13, 44,30, 24,48, 24,38, 15,25, 13,26.

Інтермедіат 33

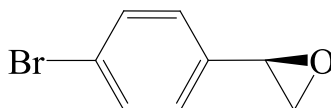
(R)-1-(4-Бромо-феніл)-2-хлоро-етанол



Боран диметилсульфід (2,0 кг, 24,8 моль, 94 мас%) змішували у толуєні (8 л) при $t_{\text{кожу́ха}} = 20^\circ\text{C}$. (R)-(+)-Метил-CBS-оксаборолідин (2,6 кг, 2,74 моль, 1M) додавали як толуєновий розчин. Завантажувальну посудину промивали толуеном (0,5 л) та $t_{\text{кожу́ха}}$ доводили до 45°C . 1-(4-Бромо-феніл)-2-хлоро-етанол (7,84 кг, 33,6 моль), що є комерційно доступним від Jiangyan Keyan Fine Chemical Co. Ltd, розчиняли у 2-МетГФ (75 л) в окремій посудині та коли $t_{\text{внутрішня}}$ була вище 40°C у першій посудині, 2-МетГФ розчин додавали протягом 3 год. Останню посудину промивали 2-МетГФ (2 л) та додавали до реакційної суміші, що перемішували при $t_{\text{кожу́ха}} = 45^\circ\text{C}$ протягом 1 години. Аналіз зразку на ВЕРХ показав повне перетворення, застосовуючи нижченаведений градієнт (рухома фаза: 20-95 % В; А: 5 % CH₃CN у H₂O з 0,1 % ТФОК, В: 95 % CH₃CN у H₂O з 0,085 % ТФОК, 10 хвил перебіг) на Chromolith Performance RP-18e, 4,6 × 100 мм. Реакційну суміш охолоджували до $t_{\text{кожу́ха}} = 10^\circ\text{C}$ перед повільним гасінням MeOH (36 л). Перший літр MeOH додавали протягом 30 хвил. та решту протягом ще 30 хвил. MeOH відганяли під вакуумом при $t_{\text{кожу́ха}} = 50^\circ\text{C}$. Органічний розчин охолоджували до $t_{\text{кожу́ха}} = 20^\circ\text{C}$, промивали 1M HCl у H₂O (7 л конц. HCl+73 л H₂O) та концентрували під вакуумом при $t_{\text{кожу́ха}} = 50^\circ\text{C}$ приблизно до 40 л. Інтермедіат 33, отриманий у 2-МетГФ, можна зберігати при 10°C протягом 20 годин або застосовувати на наступному етапі.

Інтермедіат 34

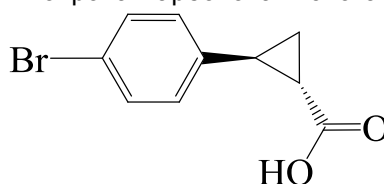
(R)-2-(4-Бромо-феніл)-оксиран



Aliquat ® 175 (метилтрибутиламонію хлорид) (1,12 кг, 4,75 моль) додавали до Інтермедіату 33 як розчин 2-МеТГФ (33,6 моль, 40 л) при $t_{\text{кожу́ха}} = 20^\circ\text{C}$. NaOH (5,1 кг, 57,4 моль, 45 мас%) розбавляли у H_2O (2 л) додавали протягом 20 хвил. Реакційну суміш перемішували при $t_{\text{кожу́ха}} = 20^\circ\text{C}$ протягом 2 годин. Аналіз зразку на ВЕРХ показав повне перетворення, застосовуючи нижченаведений градієнт (рухома фаза: 20-95 % В; А: 5 % CH_3CN у H_2O з 0,1 % ТФОК, В: 95 % CH_3CN у H_2O з 0,085 % ТФОК, 10 хвил перебіг) на Chromolith Performance RP-18e, $4,6 \times 100$ мм. Водну фазу відокремлювали та органічну фазу промивали H_2O (2×25 л). 2-МеТГФ (25 л) додавали та органічну фазу концентрували під вакуумом при $t_{\text{кожу́ха}} = 50^\circ\text{C}$ приблизно до 30 л. Інтермедіат 34, отриманий у 2-МеТГФ, можна зберігати при 5°C протягом 140 годин або застосовувати на наступному етапі.

Інтермедіат 35 (перш спосіб)

(1S, 2S)-2-(4-Бромо-феніл)-циклопропанкарбонова кислота



Триетил фосфоноацетат (10,5 л, 51,9 моль, 98 мас%) розчиняли у 2-МеТГФ (14 л) при $t_{\text{кожу́ха}} = -20^\circ\text{C}$. Гексилітій у гексані (21 л, 48,3 моль, 2,3 М) додавали при швидкості для підтримання $t_{\text{внутрішня}}$ нижче 0°C . Завантажувальну посудину промивали 2-МеТГФ (3 л) та реакційний розчин перемішували при $t_{\text{кожу́ха}} = 10^\circ\text{C}$. Інтермедіат 34 як розчин 2-МеТГФ (33,6 моль, 30 л) додавали протягом 20 хвил. Завантажувальну посудину промивали 2-МеТГФ (2 л) та реакційний розчин перемішували при $t_{\text{кожу́ха}} = 65^\circ\text{C}$ протягом принаймні 16 год. з останніми 3 год. при $t_{\text{кожу́ха}} = 75^\circ\text{C}$. Аналіз зразку на ВЕРХ, застосовуючи нижченаведений градієнт (рухома фаза: 20-95 % В; А: 5 % CH_3CN у H_2O з 0,1 % ТФОК, В: 95 % CH_3CN у H_2O з 0,085 % ТФОК, 10 хвил перебіг) на Chromolith Performance RP-18e, $4,6 \times 100$ мм показав повне перетворення в інтермедіат (1S, 2S)-2-(4-бромо-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти етил-естер. Реакційний розчин охолоджували до $t_{\text{кожу́ха}} = 20^\circ\text{C}$. NaOH (7,6 кг, 85,5 моль, 45 мас%) розбавлений у H_2O (12 л) додавали протягом 20 хвил. Реакційний розчин перемішували при $t_{\text{кожу́ха}} = 60^\circ\text{C}$ протягом принаймні 2 год. Аналіз зразку на ВЕРХ показав повне перетворення, застосовуючи нижченаведений градієнт (рухома фаза: 20-95 % В; А: 5 % CH_3CN у H_2O з 0,1 % ТФОК, В: 95 % CH_3CN у H_2O з 0,085 % ТФОК, 10 хвил перебіг) на Chromolith Performance RP-18e, $4,6 \times 100$ мм. Реакційний розчин охолоджували до $t_{\text{кожу́ха}} = 20^\circ\text{C}$, водну фазу відокремлювали та органічну фазу екстрагували H_2O (37 л). Комбіновані водні фази підкислювали до $\text{pH} < 3,5$ H_3PO_4 (9 л, 131 моль, 85 мас%) розбавленою у H_2O (12,5 л). Тільки 17 л розбавленої H_3PO_4 (aq) застосовували до $\text{pH} < 3,5$. Кислотну водну фазу екстрагували 2-МеТГФ (2×15 л). Комбіновані органічні фази, у тому числі промивання 2-МеТГФ (2 л) концентрували під вакуумом при $t_{\text{кожу́ха}} = 50^\circ\text{C}$ приблизно до 11 л. 2-МеТГФ розчин розбавляли EtOH (14,5 л) при $t_{\text{кожу́ха}} = 35^\circ\text{C}$ та H_2O (16 л) додавали протягом 20 хвил. Реакційний розчин охолоджували до $t_{\text{кожу́ха}} = 28^\circ\text{C}$. Засівний матеріал (16 г, 0,066 моль) додавали та розчин перемішували протягом 2 годин при $t_{\text{кожу́ха}} = 28^\circ\text{C}$. Реакційну суміш охолоджували до $t_{\text{кожу́ха}} = 0^\circ\text{C}$ протягом 6 год. та перемішували протягом принаймні 1 год. Ще H_2O (8 л) додавали протягом 40 хвил. та продукт відфільтровували та промивали холодною H_2O (10 л). Сушка під вакуумом при 40°C дала 6,18 кг Інтермедіату 35 (21,5 моль, 84 мас%), 64 % виходу з 4 етапів з 7,84 кг 1-(4-бромо-феніл)-2-хлоро-етанону (33,6 моль).

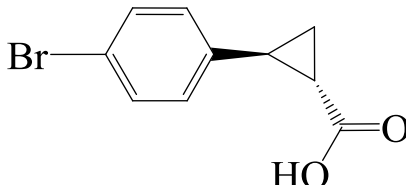
Перекристалізація інтермедіату 35: Дві партії інтермедіату 35 (6,18+7,04 кг) були змішаними у EtOH (52 л) та їх гріли при $t_{\text{кожу́ха}} = 70^\circ\text{C}$. H_2O (52 л) додавали. Реакційний розчин охолоджували до $t_{\text{кожу́ха}} = 30^\circ\text{C}$ протягом 2,5 год. H_2O (16 л) додавали протягом 20 хвил. та кристалізацію охолоджували до $t_{\text{кожу́ха}} = 20^\circ\text{C}$ протягом 3 год. Продукт відфільтровували та промивали сумішшю H_2O (8 л) та EtOH (2 л). Сушка під вакуумом при 40°C дала 10,0 кг інтермедіату 35 (41,5 моль, 88 мас%), що перерозчиняли у толуєні (39 л) та ізооктані (57 л) при $t_{\text{кожу́ха}} = 60^\circ\text{C}$. Було отримано прозорий розчин. Реакційний розчин охолоджували до $t_{\text{кожу́ха}} = 45^\circ\text{C}$ та перемішували протягом 1 години, тоді охолоджували до $t_{\text{кожу́ха}} = 20^\circ\text{C}$ протягом 2 год. Продукт відфільтровували та промивали сумішшю толуєну (4 л) та ізооктану (36 л) 2 частинами. Сушка під вакуумом при 40°C дала 7,4 кг інтермедіату 35 (29,8 моль, 97 мас%), 44 % виходу з 4 етапів

з 7,84+7,93 кг 1-(4-бромо-феніл)-2-хлоро-етанону (67,5 моль). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 12,36 (s, 1H), 7,44 (d, 2H, $J=8$ Гц), 7,13 (d, 2H, $J=8$ Гц), 2,39 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,33 (m, 1H); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 173,76, 139,88, 131,20, 128,24, 119,14, 24,73, 24,31, 16,78; PX-МС (ES): m/z 239 (M-1 (Br^{79})) та 241 (M-1 (Br^{81})).

5 $R_t=5,03$ хвил аналітичним способом (рухома фаза: 5-90 % В; А: H_2O з 0,1 % мурашиної кислоти, В: CH_3CN , 8,6 хвил перебіг) на Xbridge C18, $3,0 \times 50$ мм, 2,5 мкм розмір частинок.

Інтермедіат 35 (другий спосіб)

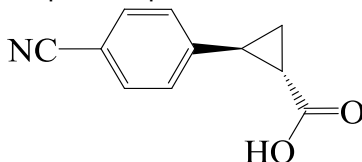
(1S, 2S)-2-(4-Бромо-феніл)-циклопропанкарбонова кислота



10 При перемішуванні до розчину (транс)-2-(4-бромофеніл)циклопропанкарбонової кислоти (6,52 г, 27,04 ммоль), що можна отримувати способом зі стор. 82 WO 2009/024823, у 400 мл EtOH додавали розчин (R)-(+)-1-(1-Нафтил)етиламіну (4,63 г, 4,37 мл, 27,04 ммоль) у 100 мл EtOH, а потім 25 мл H_2O . Це перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 4 год. Твердий матеріал збирали фільтруванням та промивали 40 мл холодного EtOH/ H_2O (20/1),
 15 отримуючи 3,18 г солі як білий твердий матеріал (58 % отримання) еквівалент 1,86 г вільної кислоти. Це переносили у 2 N NaOH та екстрагували 5 разів EtOAc. Водну фазу переносили на роторний випарник для видалення залишкового EtOAc. Утворений прозорий розчин переносили у колбу Ерленмейера, охолоджували у льодяній бані, та конц. HCl додавали краплями при перемішуванні до pH 4. Утворений твердий матеріал збирали фільтруванням, отримуючи 1,63 г
 20 інтермедіату 35. Продукт аналізували хіральною SFC (УФ-визначення), застосовуючи ізократичний спосіб (рухома фаза: 25 % MeOH із 0,1 % DMEA, суперкритичний CO_2) на ChiralPak AD-H, 10×250 мм, 5 мкм розмір частинок, отримуючи енантіомерну чистоту >95 %, R_t 3. 88 хвил (ізомер 1) та 4,79 хвил (ізомер 2). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$ 1,37 (ddd, $J=8,20, 6,64, 4,69$ Гц, 1H), 1,67 (ddd, $J=9,28, 5,08, 4,79$ Гц, 1H), 1,87 (ddd, $J=8,50, 4,69, 4,39$ Гц, 1H), 2,48-2,63 (m, 2H), 6,87-7,06 (m, 2H), 7,37-7,46 (m, 2H).
 25

Інтермедіат 36

(1S, 2S)-2-(4-Ціано-феніл)-циклопропанкарбонова кислота



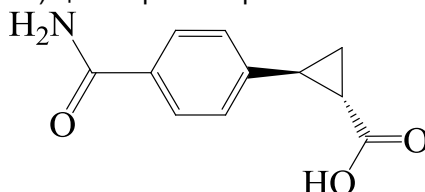
Інтермедіат 35 (перш спосіб) (3,7 кг, 14,9 моль, 97 мас%) та порошок цинку (98 %+, <10 мкм)
 30 (99 г, 1,51 моль) були змішаними з ДМФ (13,5 л) та суспензію перемішували при $t_{\text{кожу́ха}}=20$ °С. Суміш дезактивували та залишали під тиском азоту 0,1-0,2 Бар. Біс(три-м-бутилфосфін)-паладій (0) (27,5 г, 0,054 моль) додавали до суспензії, та посудину дезактивували та залишали під тиском азоту 0,1-0,2 Бар. Суміш гріли до $t_{\text{кожу́ха}}=45$ °С, $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1,0 кг, 8,52 моль) додавали до суспензії 1 частиною, та систему дезактивували та залишали під тиском азоту 0,1-0,2 Бар
 35 (N.B. Ціаніди є високо токсичними). Утворену суміш гріли до $t_{\text{кожу́ха}}=75$ °С та перемішували протягом принаймні 2 год. Аналіз зразку на ВЕРХ показав повне перетворення, застосовуючи нижченаведений градієнт (рухома фаза: 20-95 % В; А: 5 % CH_3CN у H_2O з 0,05 % мурашиної кислоти, В: 95 % CH_3CN у H_2O з 0,05 % мурашиної кислоти, 8 хвил перебіг) на Chromolith Performance RP-18e, $4,6 \times 100$ мм. Реакційну суміш охолоджували до $t_{\text{кожу́ха}}=20$ °С. Тіол-функціоналізований силікагель (Silicycle, SiliaBond Tiol) (1,07 кг, 28 мас%) додавали та посудину дезактивували. Реакційну суміш перемішували протягом принаймні 36 год. при $t_{\text{кожу́ха}}=20$ °С. Поглинач відфільтровували через фільтр із активованим вугіллем або еквівалентом. Посудину та фільтр-систему промивали 2-МеТГФ (53 л). Фільтрат та промивки комбінували та перемішували при $t_{\text{кожу́ха}}=5$ °С. Утворювалася блідо-жовта рідина. NaCl (3,5 кг) у H_2O (16,4 л)
 45 додавали протягом 15 хвил. при такій швидкості, щоб внутрішня температура залишалася нижче 15 °С. Утворену реакційну суміш гріли до $t_{\text{кожу́ха}}=45$ °С та водну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали $\text{NaHSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ у H_2O ($2 \times (2,87 \text{ кг} + 16,4 \text{ л})$) та NaCl у H_2O (3,5 кг + 16,4 л). Органічну фазу охолоджували до $t_{\text{кожу́ха}}=10$ °С та NaOH (1,54 кг, 19,3 моль, 50 мас%), розбавлений у H_2O (41 л), додавали протягом 45 хвил. Утворену реакційну суміш гріли до $t_{\text{кожу́ха}}=30$ °С та органічну фазу відокремлювали. Водну фазу перемішували при $t_{\text{кожу́ха}}=20$ °С та pH
 50

доводили до 6,5 Н₃РО₄ (0,90 кг, 7,81 моль, 85 мас%), розбавленою Н₂О (5,3 л), при швидкості, щоб підтримувати внутрішню температур нижче 25 °С. 2-МеТГФ та Н₂О відганяли під вакуумом до об'єму 85-90 % об'єму перед відгонкою, приблизно 8 л. Реакційну суміш охолоджували до t_{кожуха} = 0 °С та продовжували завантаження Н₃РО₄ (1,17 кг, 10,1 моль, 85 мас%) (8,2 л) до рН=4.

- 5 Суспензію перемішували протягом ночі при t_{кожуха} = 10 °С. Продукт відфільтровували, промивали Н₂О (2×4 л). Сушка під вакуумом при 40 °С дала Інтермедіат 36 (2,24 кг, 11,2 моль, 93,2 мас%), 75 % виходу. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,45 (s, 1H), 7,72 (d, 2H, J=8 Гц), 7,37 (d, 2H, J=8 Гц), 2,50 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,42 (m, 1H); ¹³С-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 173,51, 146,68, 132,27, 126,93, 118,97, 108,85, 25,16, 25,04, 17,44; РХ-МС (ES): m/z 186 (M-1). R_t=3,63 хвил аналітичним способом (рухома фаза: 5-90 % В; А: Н₂О з 0,1 % мурашиної кислоти, В: СН₃CN, 8,6 хвил перебіг) на Хbridge C18, 3,0 × 50 мм, 2,5 мкм розмір частинок.

Інтермедіат 37

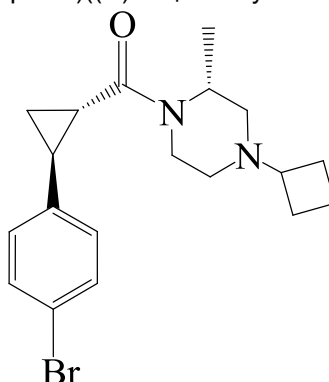
(1S, 2S)-2-(4-Карбамоїл-феніл)-циклопропанкарбонова кислота



- 15 Інтермедіат 36 (4,46 кг, 22,0 моль, 92,5 мас%) змішували у Н₂О (40 л) при t_{кожуха} = 30 °С. NaOH (2,25 кг, 28,1 моль, 50 мас%), розбавлений у Н₂О (6 л), додавали при такій швидкості, щоб t_{внутрішня} залишалася нижче 35 °С. Завантажувальну посудину промивали Н₂О (1 л). Якщо рН був не ≥12, ще завантажували NaOH. Гідроген пероксид (4,89 кг, 50,3 моль, 35 мас%) додавали при швидкості для підтримування t_{внутрішня} нижче 35 °С. Завантажувальну посудину промивали Н₂О (1 л) та реакційну суспензію перемішували протягом 0,5–1,0 год. Аналіз зразку на ВЕРХ показав повне перетворення, застосовуючи нижченаведений градієнт (рухома фаза: 20-95 % В; А: 5 % СН₃CN у Н₂О з 0,05 % мурашиної кислоти, В: 95 % СН₃CN у Н₂О з 0,05 % мурашиної кислоти, 8 хвил перебіг) на Chromolith Performance RP-18e, 4,6 × 100 мм. Реакційну суміш охолоджували до t_{кожуха} = 0 °С та перемішували протягом принаймні 0,5 год. при досягненні температури. Сіль натрію інтермедіату 37 відфільтровували та промивали холодною Н₂О (2×7 л). Твердий матеріал промивали на фільтрі NaHSO₄ × Н₂О (2,76 кг, 20,0 моль) у Н₂О (35 л). Суспензію перемішували при t_{кожуха} = 0 °С протягом 1 години. Якщо рН був не < 3,7, його доводили NaHSO₄ × Н₂О у Н₂О. Продукт відфільтровували, промивали холодною Н₂О (3 × 14 л). Сушка під вакуумом при 40 °С дала Інтермедіат 37 (4,0 кг, 18,2 моль, 93,4 мас%), 83 % виходу.
- 20 ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,40 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, 2H, J=8 Гц), 7,32 (s, 1H), 7,23 (d, 2H, J=8 Гц), 2,44 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,39 (m, 1H); ¹³С-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 173,83, 167,67, 143,94, 132,17, 127,68, 125,73, 25,21, 24,67, 17,11; РХ-МС (ES): m/z 206 (M+1). R_t=2,13 хвил аналітичним способом (рухома фаза: 5-90 % В; А: Н₂О з 0,1 % мурашиної кислоти, В: СН₃CN, 8,6 хвил перебіг) на Хbridge C18, 3,0 × 50 мм, 2,5 мкм розмір частинок.

- 35 Інтермедіат 38

((1S, 2S)-2-(4-бромфеніл)циклопропіл)((R)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-іл)метанон

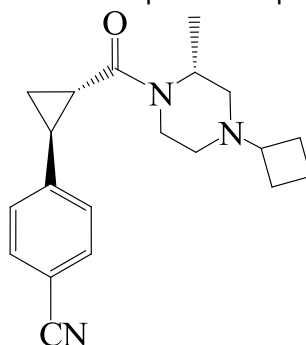


- 40 До розчину інтермедіату 35 (другий спосіб) (5,87 г, 24,34 ммоль) у ДМФ (120 мл) при 0 °С додавали N, N-діізопропілетиламін (21,20 мл, 121,72 ммоль), 1-гідроксибензотриазол (4,93 г, 36,52 ммоль), N-(3-Диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид (7 г, 36,52 ммоль), а потім Інтермедіат 32 (5,53 г, 24,34 ммоль). Реакційний розчин перемішували протягом 15 годин, тоді реакційну суміш концентрували та залишок переносили в EtOAc та промивали насиченим розчином NaHCO₃. Водну фазу екстрагували двічі EtOAc та комбіновані органічні матеріали

промивали розсоллом, сушили безводним магній сульфатом фільтрували та концентрували. Утворену оливу очищали нормально-фазовою хроматографією, застосовуючи градієнт EtOAc/Гептан 20 до 100 % на колонці Rediser 120 г, застосовуючи прилад ISCO Companion, отримуючи Інтермедіат 38 (8,50 г, 93 %) як прозоре скло, що повільно тверділо. ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ м^{лн}⁻¹ 1,27 (br. s., 3H) 1,38 (br. s., 1H) 1,48-1,58 (m, 1H) 1,64-1,77 (m, 3H) 1,77-1,87 (m, 1H) 1,87-1,99 (m, 2H) 1,98-2,09 (m, 2H) 2,14-2,22 (m, 1H) 2,34 (br. s., 1H) 2,63-2,76 (m, 2H) 2,85 (dddd, J=11,43, 3,61, 1,95, 1,76 Гц, 1H) 2,90-3,01 (m, 1H) 3,40 (br. s., 1H) 4,03 (d, J=11,33 Гц, 1H) 4,31 (d, J=11,72 Гц, 1H) 4,39 (br. s., 1H) 4,64 (br. s., 1H) 7,09 (d, J=8,20 Гц, 2H) 7,41 (d, J=8,59 Гц, 2H). Продукт аналізували на аналітичній ВЕРХ МС, застосовуючи високий градієнт рН (рухома фаза: 5-95 % В; А: Н₂О з 10 мМ NH₄CO₃ та 0,375 % NH₄ОН за об'ємом, В: CH₃CN, 2,25 хвил перебіг) на X-Bridge C18, 2,1 × 30 мм, 5 мкм розмір частинок. МС m/z 277,31 [M+H]⁺ (ІЕР), R_t 2,10 хвил.

Інтермедіат 39

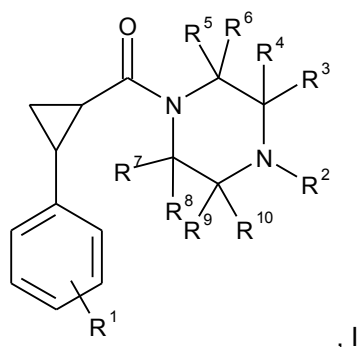
4-((1S, 2S)-2-((R)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензонітрил



До розчину інтермедіату 38 (8,5 г, 22,53 ммоль) у NMP (100 мл) при продуванні аргонм додавали цинк (0,737 г, 11,26 ммоль), цинк ціанід (1,984 г, 16,90 ммоль) та дихлоро[1,1'-біс(ді-т-бутилфосфіно)фероцен]паладій(II) (0,335 г, 0,45 ммоль). Це гріли при 100 °С протягом 20 годин. Трохи вихідного матеріалу ще було, і нагрівання продовжували ще 24 год. Реакційну суміш охолоджували та концентрували під високим вакуумом. Матеріал переносили в EtOAc та фільтрували через броунмілерит. Фільтрат концентрували, розділяли на 2 частини рівної маси, де кожну частину очищали на колонці 120 г силікагелю, елюючи з градієнтом EtOAc/гептан 50-100 %, отримуючи Інтермедіат 39 (6,10 г, 84 %). Продукт аналізували на аналітичній ВЕРХ МС, застосовуючи високий градієнт рН (рухома фаза: 5-95 % В; А: Н₂О з 10 мМ NH₄CO₃ та 0,375 % NH₄ОН за об'ємом, В: CH₃CN, 2,25 хвил перебіг) на X-Bridge C18, 2,1 × 30 мм, 5 мкм розмір частинок. МС m/z 324,39 [M+H]⁺ (ІЕР), R_t 1,76 хвил.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I, або її енантіомери або діастереомери, або фармацевтично прийнятні солі сполуки формули I, або їх енантіомери або діастереомери, або їх суміші:



де:

R¹ - арил, гетероарил, -C₁-C₆алкіл-C₁-C₃алкокси, -C₁-C₆алкілгідрокси, -C₁-C₆алкіл-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², гетероцикл, ціано, галогеналкіл, -C(=O)NR¹¹R¹², алкокси або галоген;

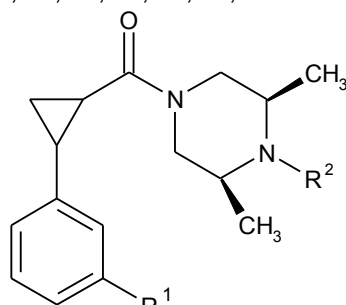
R² - C₁-C₆алкіл або C₃-C₆циклоалкіл;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ та R¹⁰, кожний незалежно, вибрано з групи: H та C₁-C₃алкіл; та

R^{11} та R^{12} , кожний незалежно, вибрано з групи: H, -C₁-C₆алкіл, -C₁-C₃алкіл-C₁-C₃алкокси, 5-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, 6-членний гетероциклоалкіл, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N, -(C₁-C₃алкіл)-(5-членний гетероарил, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з O та N), -

за умови, що:

i) принаймні один з R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 та R^{10} - C₁-C₃алкіл;



ii) формулою I не є , коли R^1 - -C(=O)NR¹¹R¹², що мета-приєднано до фенілу, R^2 - ізопропіл, та R^{11} та R^{12} - H; та

iii) формула I не є у цис-конфігурації при циклопропані.

2. Сполука за п. 1, або її енантіомери або діастереомери, або фармацевтично прийнятні солі вказаної сполуки, або її енантіомерів або діастереомерів, або їх суміші, де R^1 - -C(=O)NR¹¹R¹².

3. Сполука за п. 1 або 2, або її енантіомери або діастереомери, або фармацевтично прийнятні солі вказаної сполуки, або її енантіомерів або діастереомерів, або їх суміші, де R^{11} та R^{12} - H.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, або її енантіомери або діастереомери, або фармацевтично прийнятні солі вказаної сполуки, або її енантіомерів або діастереомерів, або їх суміші, де R^2 - C₃-C₆циклоалкіл.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, або її енантіомери або діастереомери, або фармацевтично прийнятні солі вказаної сполуки, або її енантіомерів або діастереомерів, або їх суміші, де R^2 - циклобутил.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, її енантіомери або діастереомери, або фармацевтично прийнятні солі вказаної сполуки, або її енантіомерів або діастереомерів, або їх суміші, де R^5 - метил або етил.

7. Сполука за п. 1, вибрана з наступного:

4-(транс-2-((R)-4-ізопропіл-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш;

4-(транс-2-((R)-4-ізопропіл-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1;

4-(транс-2-((R)-4-ізопропіл-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2;

4-(транс-2-((S)-4-ізопропіл-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш;

4-(транс-2-((S)-4-ізопропіл-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1;

4-(транс-2-((S)-4-ізопропіл-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2;

4-(транс-2-((R)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш;

4-(транс-2-((R)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1;

4-(транс-2-((R)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2;

4-(транс-2-((S)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш;

4-(транс-2-((S)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1;

4-(транс-2-((S)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2;

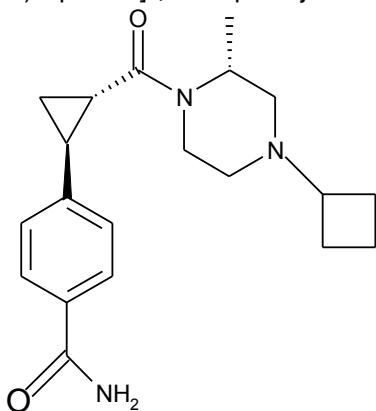
4-(транс-2-((R)-4-циклобутил-2-етилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш;

4-(транс-2-((R)-4-циклобутил-2-етилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1;

4-(транс-2-((R)-4-циклобутил-2-етилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2;

4-(транс-2-((S)-4-циклобутил-2-етилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, діастереомерна суміш;

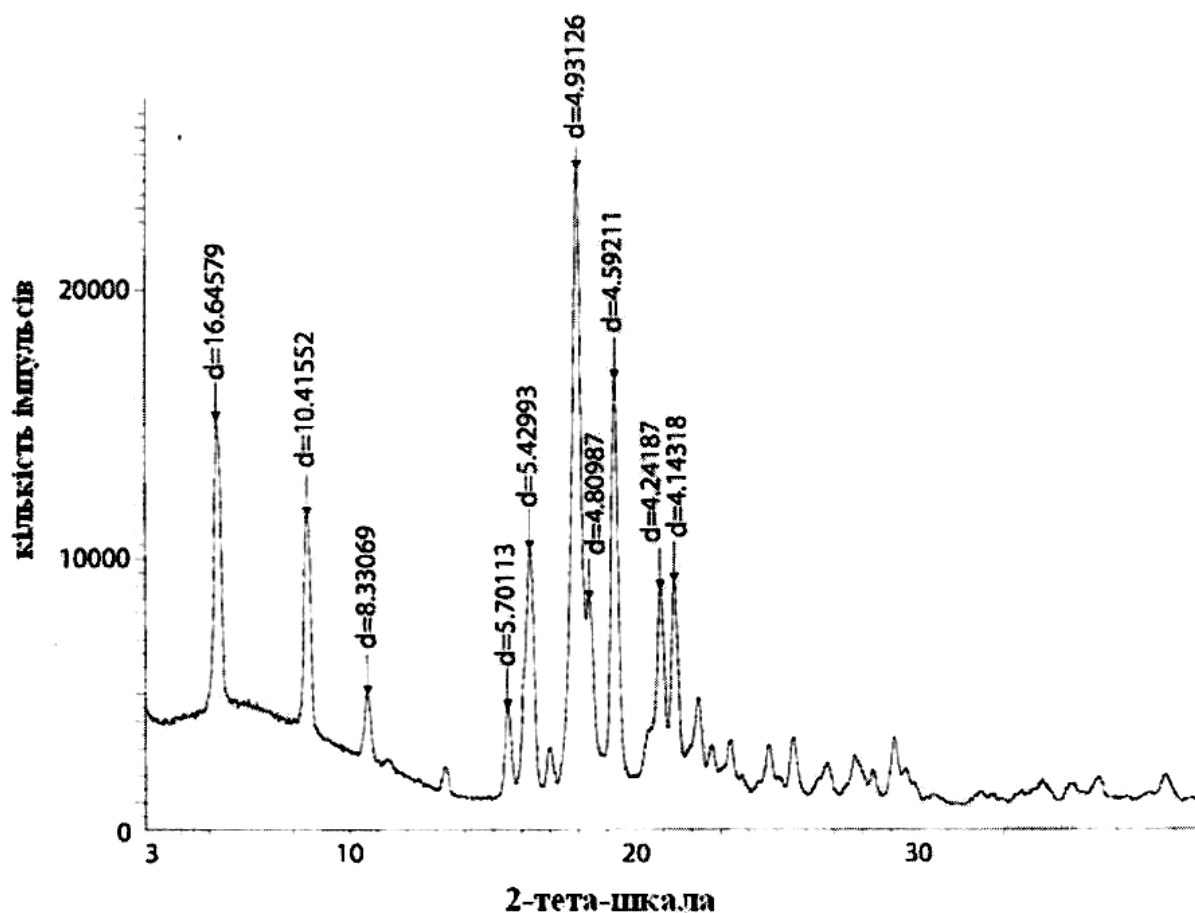
- 4-(транс-2-((S)-4-циклобутил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід,
діастереомерна суміш;
4-(транс-2-((S)-4-циклобутил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1;
4-(транс-2-((S)-4-циклобутил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2;
5 4-(транс-2-((R)-4-циклобутил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід,
діастереомерна суміш;
4-(транс-2-((R)-4-циклобутил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1;
4-(транс-2-((R)-4-циклобутил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2;
4-(транс-2-(4-циклобутил-2,2-диметилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, енантіомерна
10 суміш;
4-(транс-2-(4-циклобутил-3,3-диметилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, енантіомерна
суміш;
4-(транс-2-(4-циклобутил-3,3-диметилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, енантіомер 1;
4-(транс-2-(4-циклобутил-3,3-диметилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, енантіомер 2;
15 3-(транс-2-((R)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід,
діастереомерна суміш;
3-(транс-2-((R)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1;
3-(транс-2-((R)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2;
3-(транс-2-((S)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід,
20 діастереомерна суміш;
3-(транс-2-((S)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1;
3-(транс-2-((S)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2;
3-(транс-2-((S)-4-циклобутил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід,
діастереомерна суміш;
25 4-((1S,2S)-2-(((R)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-іл)карбоніл)циклопропіл)бензамід та
3-(транс-2-((R)-4-циклобутил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід,
діастереомерна суміш; та
їх фармацевтично прийнятні солі або їх суміші.
8. Сполука за п. 1, вибрана з наступного:
30 4-(транс-2-((R)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід,
діастереомерна суміш;
4-(транс-2-((R)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 1; та
4-(транс-2-((R)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)циклопропіл)бензамід, ізомер 2; та
їх фармацевтично прийнятні солі або їх суміші.
35 9. Сполука за п. 1, якою є 4-((1S,2S)-2-(((R)-4-циклобутил-2-метилпіперазин-1-
іл)карбоніл)циклопропіл)бензамід і яка має наступну структурну формулу



або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Фармацевтична композиція, яка містить принаймні одну сполуку за будь-яким з пп. 1-9 та
40 фармацевтично прийнятний носій та/або розріджувач.
11. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 для застосування як медикаменту.
12. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-9 у виготовленні медикаменту для лікування
принаймні одного розладу, вибраного з групи: когнітивний дефіцит при шизофренії, нарколепсія,
ожиріння, розлад з нестачею уваги та гіперактивністю, біль, розлад Туретта та хвороба
45 Альцгеймера.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 для лікування принаймні одного розладу, вибраного з групи: когнітивні розлади при шизофренії, нарколепсія, ожиріння, розлад з нестачею уваги та гіперактивністю, біль, розлад Туретта та хвороба Альцгеймера.
14. Спосіб лікування принаймні одного розладу, вибраного з групи: когнітивні розлади при шизофренії, нарколепсія, ожиріння, розлад з нестачею уваги та гіперактивністю, біль, розлад Туретта та хвороба Альцгеймера у теплокровної тварини, який полягає у застосуванні до вказаної тварини при необхідності такого лікування терапевтично ефективної кількості принаймні одної сполуки за будь-яким з пп. 1-9.
15. Застосування за п. 12, де щонайменше одним з розладів є розлад Туретта.
16. Сполука за п. 13, де щонайменше одним з розладів є розлад Туретта.
17. Спосіб за п. 14, де щонайменше одним з розладів є розлад Туретта.
18. Застосування за п. 12, де біль є периферійним невропатичним.
19. Сполука за п. 13, де біль є периферійним невропатичним.
20. Спосіб за п. 14, де біль є периферійним невропатичним.



Фіг. 1

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601