



УКРАЇНА

(19) UA (11) 88719 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07C 237/24 (2008.01)

C07D 207/04 (2008.01)

A61K 31/165

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АНТАГОНІСТИ РЕЦЕПТОРІВ ГІСТАМІНУ-3

1

2

(21) a200802656

(22) 16.10.2006

(24) 10.11.2009

(86) PCT/IB2006/002977, 16.10.2006

(31) 60/730,996

(32) 27.10.2005

(33) US

(46) 10.11.2009, Бюл.№ 21, 2009 р.

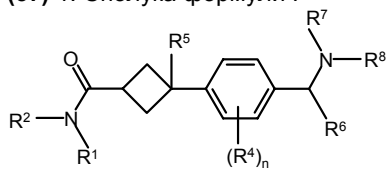
(72) ВЕЙДЖЕР ТРЕВІС Т., US, ЧАНДРАСЕКАРАН
РАМАЛАКШМІ ЄГНА, US, БАТЛЕР ТОДД ВІЛЛ'ЯМ,
US

(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК., US

(56) WO 2005080361 A

US 6559140 B2

(57) 1. Сполука формули I



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R¹ та R², кожний незалежно, вибрані з групи:
гідроген;C₁-C₈алкіл, необов'язково заміщений 1-4 галогенами;C₁-C₄алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з OH, одного-чотирьох C₁-C₄алкілів, C₃-C₇циклоалкілів, C₁-C₄діалкіламіно, C₆-C₁₄арилів, що необов'язково заміщено галогеном та необов'язково заміщено C₆-C₁₀арилоксилом, що необов'язково заміщено 1-2 галогенами, та 5-10-членним гетероарилом, що необов'язково заміщено C₆-C₁₀арилом та необов'язково заміщено одним-трьма C₁-C₄алкілами;C₃-C₇циклоалкіл;C₆-C₁₄арил;-(C₀-C₃)алкіл-О-(C₁-C₃)алкіл, необов'язково заміщений (C₁-C₃)алкілом;-(C₁-C₃)алкіл-C(=O)O-(C₁-C₃)алкіл;3-8-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше C₁-C₄алкілкарбонілами;C₆-C₁₀арилсульфоніл, необов'язково заміщений одним або більше C₁-C₂алкілами;

5-10-членний гетероарил та

C₆-C₁₄арил-C₀-C₄алкілен-О-C₀-C₄алкіл, де кожний C₀-C₄алкіл та кожний C₀-C₄алкілен є необов'язково заміщеними одним-чотирма C₁-C₄алкілами;або необов'язково R¹ та R² разом з нітрогеном, до котрого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членне насичене або ненасичене аліфатичне кільце, де один з карбонів у вказаному аліфатичному кільці є необов'язково заміщеним O, S, NR³ або CO, та де вказане кільце є необов'язково конденсованим з C₆-C₁₀ариленом та є необов'язково заміщеним на кільцевому карбоні замісником, вибраним з групи: -OH, 5-10-членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше галогенами та необов'язково заміщений одним або більше C₁-C₂алкілами,C₁-C₄алкоксил, необов'язково заміщений одним або більше C₁-C₂алкоксилами та необов'язково заміщений одним або більше C₁-C₄діалкіламінокарбонілами, та один або два C₁-C₄алкіли, необов'язково та незалежно заміщені одним або більше C₁-C₂алкоксилами;де R³ - гідроген;C₁-C₈алкіл, необов'язково заміщений 1-4 галогенами;5-10-членний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з групи: галоген, C₁-C₄алкіл, C₁-C₂алкоксил, C₆-C₁₀арил, C₁-C₄алкіламінокарбоніл та ціано;C₁-C₄алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з групи: C₁-C₂алкоксикарбоніл, 5-10-членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше C₁-C₂алкілами, одним-чотирма C₁-C₄алкілами, C₃-C₇циклоалкіл та C₆-C₁₄арил;C₆-C₁₀арил, необов'язково заміщений одним або двома C₁-C₂алкілами;C₁-C₄алкілкарбоніл;або C₆-C₁₄арил-C₀-C₄алкілен-О-C₀-C₄алкіл, де кожний C₀-C₄алкіл та кожний C₀-C₄алкілен є необов'язково заміщеними одним-чотирма C₁-C₄алкілами;R⁴ є незалежно вибраним з групи: гідроген, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкоксил, галоген, нітрil, -SO₂C₁-C₄, -SO₂NHC₁-C₄ та -C(=O)NHC₁-C₄;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

(13) C2

(11) 88719

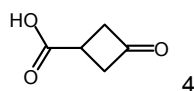
(19) UA

R^5 - OH, $-O(C_1-C_3)$ алкіл, галоген або гідроген;
 R^6 - гідроген, C_1-C_4 алкіл, необов'язково заміщений 1-4 галогенами, або C_3-C_7 циклоалкіл- C_0-C_4 алкіл;
 R^7 - гідроген, C_1-C_8 алкіл, необов'язково заміщений 1-4 галогенами, або C_3-C_7 циклоалкіл- C_0-C_4 алкіл, де кожний C_0-C_4 алкіл є необов'язково заміщеним одним-чотирма C_1-C_4 алкілами; а
 R^8 - гідроген, C_1-C_8 алкіл, необов'язково заміщений 1-4 галогенами, або C_3-C_7 циклоалкіл- C_0-C_4 алкіл; або необов'язково R^7 та R^8 разом з нітрогеном, до котрого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членне гетероциклічне кільце, де вказане гетероциклічне кільце є необов'язково заміщеним одним або двома C_1-C_4 алкілами; та де один з карбонів вказаного гетероциклічного кільця, що відділяється принаймні двома атомами від вказаного нітрогену у вказаному гетероциклічному кільці, є необов'язково заміщеним O, S, NR^9 або $C=O$, де R^9 - гідроген, C_1-C_8 алкіл, необов'язково заміщений 1-4 галогенами, або C_3-C_7 циклоалкіл- C_0-C_4 алкіл, та де кожний C_0-C_4 алкіл є необов'язково заміщеним одним-чотирма C_1-C_4 алкілами.
 2. Сполука формули I за п.1, де R^7 та R^8 разом з нітрогеном, до котрого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членне гетероциклічне кільце, де вказане гетероциклічне кільце є необов'язково заміщеним одним або двома C_1-C_4 алкілами; та де один з карбонів вказаного гетероциклічного кільця, що відділяється принаймні двома атомами від вказаного нітрогену у вказаному гетероциклічному кільці, є необов'язково заміщеним O, S, NR^9 або $C=O$, де R^9 - гідроген, C_1-C_8 алкіл, необов'язково заміщений 1-4 галогенами, або C_3-C_7 циклоалкіл- C_0-C_4 алкіл, та де кожний C_0-C_4 алкіл є необов'язково заміщеним одним-чотирма C_1-C_4 алкілами.
 3. Сполука формули I за п.2, де R^7 та R^8 разом з нітрогеном, до котрого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний насичений гетероцикл.
 4. Сполука формули I за п.3, де вказаний насичений гетероцикл є піролідином.
 5. Сполука формули I за п.2, де R^1 - гідроген; R^4 та R^5 , незалежно, - гідроген або F; R^6 - гідроген або C_1-C_6 алкіл.
 6. Сполука формули I за п.1, де R^5 - H або F.
 7. Сполука формули I за п.2, де R^5 - H або F.
 8. Цис-циклобутильний ізомер або транс-циклобутильний ізомер формули I за п.1.
 9. Цис-циклобутильний ізомер або транс-циклобутильний ізомер формули I за п.2.
 10. Сполука формули I за п.1, яку вибрано з групи:
 цис-3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-циклобутанкарбонової кислоти диметиламід;
 цис-[3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-циклобутил]-піролідін-1-ілметанон;
 цис-3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-циклобутанкарбонової кислоти етилметиламід;
 цис-3-(3-хлор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-циклобутанкарбонової кислоти метиламід;
 цис-3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-циклобутанкарбонової кислоти метиламід;
 цис-[3-(3-хлор-4-((R)-2-метилпіролідін-1-ілметил)-феніл]-циклобутил]-піролідін-1-ілметанон;
 цис-3-(2,3-дихлор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-циклобутанкарбонової кислоти диметиламід;

цис-3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-циклобутанкарбонової кислоти етиламід;
 цис-3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-циклобутанкарбонової кислоти ізобутиламід;
 цис-(3-азабіцикло[3,2,2]не3-іл)-[3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-циклобутил]-метанон;
 транс-3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-циклобутанкарбонової кислоти диметиламід;
 транс-[3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-циклобутил]-піролідін-1-ілметанон;
 транс-3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-циклобутанкарбонової кислоти етилметиламід;
 транс-3-(3-хлор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-циклобутанкарбонової кислоти метиламід;
 транс-3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-циклобутанкарбонової кислоти метиламід;
 транс-[3-(3-хлор-4-((R)-2-метилпіролідін-1-ілметил)-феніл]-циклобутил]-піролідін-1-ілметанон;
 транс-3-(2,3-дихлор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-циклобутанкарбонової кислоти диметиламід;
 транс-3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-циклобутанкарбонової кислоти етиламід;
 транс-3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-циклобутанкарбонової кислоти ізобутиламід;
 транс-(3-азабіцикло[3,2,2]не3-іл)-[3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-циклобутил]-метанон;
 цис-[3-флуор-3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-циклобутил]-піролідін-1-ілметанон;
 цис-3-(3-хлор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутанкарбонової кислоти диметиламід;
 цис-[3-(3-хлор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутил]-піперидин-1-ілметанон;
 цис-3-(3-хлор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутанкарбонової кислоти ізобутилметиламід;
 цис-3-(3-хлор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутанкарбонової кислоти циклопропілметиламід;
 цис-[3-(3,5-дифлуор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутил]-піролідін-1-ілметанон;
 цис-3-(2,6-дифлуор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутанкарбонової кислоти метиламід;
 цис-3-(5-хлор-2-флуор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутанкарбонової кислоти метиламід;
 цис-3-(3-хлор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутанкарбонової кислоти етиламід;
 цис-3-(3-хлор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутанкарбонової кислоти метил-(тетрагідропіран-4-ілметил)-амід;
 цис-3-флуор-3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-циклобутанкарбонової кислоти метиламід;
 цис-[3-(3-хлор-4-((R)-2-метилпіролідін-1-ілметил)-феніл]-3-флуорциклобутил]-піролідін-1-ілметанон;
 цис-3-(3-хлор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутанкарбонової кислоти циклопропілметиламід;
 цис-3-флуор-3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметилфеніл)-циклобутанкарбонової кислоти диметиламід;

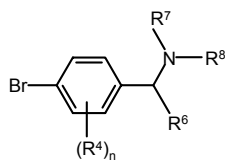
цис-3-флуор-3-[3-флуор-4-((S)-2-метилпіролідин-1-ілметил)-феніл]-циклобутанкарбонової кислоти етиламід;
 цис-[3-(3-хлор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутил]-(2,3-дигідро-5Н-бензо[*f*][1,4]оксазепін-4-іл)-метанон;
 цис-3-флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-циклобутанкарбонової кислоти етиламід;
 цис-3-флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-циклобутанкарбонової кислоти етилметиламід;
 цис-3-(3-хлор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутанкарбонової кислоти метил-(3-метилпіридин-2-ілметил)-амід;
 цис-3-флуор-3-[3-флуор-4-((R)-2-метилпіролідин-1-ілметил)-феніл]-циклобутанкарбонової кислоти етиламід;
 цис-3-флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-циклобутанкарбонової кислоти ізобутиламід;
 цис-[3-флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-циклобутил]-піролідин-1-ілметанон;
 цис-[3-флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-циклобутил]-піролідин-1-ілметанон;
 цис-3-(2,3-дихлор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутанкарбонової кислоти диметиламід;
 транс-[3-флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-циклобутил]-піролідин-1-ілметанон;
 транс-3-(3-хлор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутанкарбонової кислоти диметиламід;
 транс-[3-(3-хлор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутил]-піперидин-1-ілметанон;
 транс-3-(3-хлор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутанкарбонової кислоти ізобутилметиламід;
 транс-3-(3-хлор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутанкарбонової кислоти циклопропілметиламід;
 транс-[3-(3,5-дифлуор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутил]-піролідин-1-ілметанон;
 транс-3-(2,6-дифлуор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутанкарбонової кислоти метиламід;
 транс-3-(5-хлор-2-флуор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутанкарбонової кислоти ізобутиламід;
 транс-3-(3-хлор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутанкарбонової кислоти етиламід;
 транс-3-(3-хлор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутанкарбонової кислоти метил-(тетрагідропіран-4-ілметил)-амід;
 транс-3-флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-циклобутанкарбонової кислоти метиламід;
 транс-[3-хлор-4-((R)-2-метилпіролідин-1-ілметил)-феніл]-3-флуорциклобутил]-піролідин-1-ілметанон;
 транс-3-(3-хлор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутанкарбонової кислоти циклопропілметилметиламід;

транс-3-флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-циклобутанкарбонової кислоти диметиламід;
 транс-3-флуор-3-[3-флуор-4-((S)-2-метилпіролідин-1-ілметил)-феніл]-циклобутанкарбонової кислоти етиламід;
 транс-[3-(3-хлор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутил]-(2,3-дигідро-5Н-бензо[*f*][1,4]оксазепін-4-іл)-метанон;
 транс-3-флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-циклобутанкарбонової кислоти етиламід;
 транс-3-флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-циклобутанкарбонової кислоти етилметиламід;
 транс-3-(3-хлор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутанкарбонової кислоти метил-(3-метилпіридин-2-ілметил)-амід;
 транс-3-флуор-3-[3-флуор-4-((R)-2-метилпіролідин-1-ілметил)-феніл]-циклобутанкарбонової кислоти етиламід;
 транс-3-флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-циклобутанкарбонової кислоти ізобутиламід;
 транс-[3-флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-циклобутил]-піролідин-1-ілметанон;
 транс-[3-флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-циклобутил]-піролідин-1-ілметанон та
 транс-3-(2,3-дихлор-4-піролідин-1-ілметилфеніл)-3-флуорциклобутанкарбонової кислоти диметиламід.
 11. Спосіб лікування розладу або стану, що можна лікувати протидією рецепторам гістаміну-3, який полягає у призначенні ссавцю, що потребує такого лікування, сполуки формули I за п.1.
 12. Спосіб за п.11, який стосується розладу або стану, вибраного із групи: депресія, розлади настрою, шизофренія, розлади з компонентом тривоги, когнітивні розлади, хвороба Альцгеймера, розлад з дефіцитом уваги, розлад з дефіцитом уваги та гіперактивністю, психотичні розлади, розлади сну, ожиріння, запаморочення, епілесія, морська хвороба, респіраторні хвороби, алергія, індуковані алергією реакції дихальних шляхів, алергічний риніт, назальний застій, алергічний застій, гіпотензія, серцево-судинна хвороба, хвороби шлунково-кишкового тракту, гіпер- та гіпорухомість та кислотна секреція шлунково-кишкового тракту, спосіб полягає у призначенні ссавцю, що потребує такого лікування, сполуки формули I за п.1.
 13. Спосіб за п.12, де розлад або стан є вибраними з групи: розлади з компонентом тривоги, розлад з дефіцитом уваги та гіперактивністю, розлад з дефіцитом уваги, респіраторні хвороби, ожиріння, когнітивні розлади та психотичні розлади.
 14. Спосіб за п.12, де розладом або станом є респіраторна хвороба, вибрана з групи: респіраторний дистрес-синдром дорослих, гострий респіраторний дистрес-синдром, бронхіт, хронічний бронхіт, хронічна обструктивна легенева хвороба, кістозний фіброз, астма, емфізема, риніт та хронічний синусит.
 15. Спосіб отримання сполуки формули I за п.1, в якому здійснюють реакцію сполуки формули 4



4

з металоорганічним реагентом, похідним від сполуки формули 2



, 2

з наступним безпосереднім утворенням амідів, отримуючи сполуку формули 1.

Цей винахід стосується сполук формули I, описаних тут, фармацевтичної композиції, що містить такі сполуки, способів отримання таких сполук, та способів лікування розладів або станів, що можна лікувати протидією рецепторам гістаміну-3 (H3), застосовуючи такі сполуки.

Гістамін є добре відомим медіатором у реакціях гіперчутливості (наприклад, алергії, сінна лихоманка, та астма), що звичайно лікують антагоністами гістаміну або "антигістамінами." Також встановлено, що рецептори гістаміну існують у принаймні двох відмінних типах, позначених як рецептори H1 та H2.

Третій рецептор гістаміну (H3-рецептор), можна вважати, грає роль у нейротрансмісії у центральній нервовій системі, де H3-рецептор, можна вважати, розташований пресинаптично на гістамінергічних нервових закінченнях (Nature, 302, S32-837 (1983)). Існування H3-рецептору підтверджено розробкою селективних агоністів та антагоністів H3-рецептору (Nature, 327, 117-123 (1987)) та далі показано регулювання вивільнення нейротрансмітерів у центральній нервовій системі та периферійних органах, особливо легенях, серцево-судинній системі та шлунково-кишковому тракті.

Ряд хвороб або станів можна лікувати лігандами рецептору гістаміну-3, де H3-ліганд може бути антагоністом, агоністом або частковим агоністом, дивись: (Imamura et al., Circ. Res., (1996) 78, 475-481); (Imamura et al., Circ. Res., (1996) 78, 863-869); (Lin et al., Brain Res. (1990) 523, 325-330); (Monti et al., Neuropsychopharmacology (1996) 15, 31-35); (Sakai, et al., Life Sci. (1991) 48, 2397-2404); (Mazurkiewicz-Kwilecki and Nsonwah, Can. J. Physiol. Pharmacol. (1989) 67, 75-78); (Panula, P. et al., Neuroscience (1998) 44, 465-481); (Wada et al., Trends in Neuroscience (1991) 14, 415); (Monti et al., Eur. J. Pharmacol. (1991) 205, 283); (Mazurkiewicz-Kwilecki and Nsonwah, Can. J. Physiol. Pharmacol. (1989) 67, 75-78); (Haas et al., Behav. Brain Res. (1995) 66, 41-44); (De Almeida and Izquierdo, Arch. Int. Pharmacodyn. (1986) 283, 193-198); (Kamei et al., Psychopharmacology (1990) 102, 312-318); (Kamei and Sakata, Japan. J. Pharmacol. (1991) 57, 437-482); (Schwartz et al., Psychopharmacology; The fourth Generation of Progress, Bloom and Kupfer (eds.), Raven Press, New York, (1995) 3-97); (Shaywitz et al., Psychopharmacology (1984) 82, 73-77); (Dumery and Blozovski, Exp. Brain Res. (1987) 67, 61-69); (Tedford et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. (1995) 275, 598-604); (Tedford et al., Soc. Neurosci. Abstr. (1996) 22, 22); (Yokoyama et al., Eur. J.

Pharmacol. (1993) 234,129); (Yokoyama and linuma, CNS Drugs (1996) 5, 321); (Onodera et al., Prog. Neurobiol. (1994) 42, 685); (Leurs and Timmerman, Prog. Drug Res. (1992) 39,127); (The Histamine H3 Receptor, Leurs and Timmerman (ed.), Elsevier Science, Amsterdam, The Netherlands (1998); (Leurs et al., Trends in Pharm. Sci. (1998) 19, 177-183); (Phillips et al., Annual Reports in Medicinal Chemistry (1998) 33, 31-40); (Matsubara et al., Eur. J. Pharmacol. (1992) 224, 145); (Rouleau et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. (1997) 281, 1085); (Adam Szilag, "Role of histamine H3-receptors in the proliferation of neoplastic cells in vitro", Med. Sci. Monit., 4(5): 747-755, (1998)); (Fitzsimons, C, H. Duran, F. Labombarda, B. Molinari and E. Rivera, "Histamine receptors signalling in epidermal tumor cell lines with H-ras gene alterations", Inflammation Res., 47 (Suppl. 1): S50-S51, (1998)); (R. Leurs, R.C. Vollinga and H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potentials of ligand of the histamine H3 receptor", Progress in Drug Research 45: 170-165, (1995)); (R. Levi and N.C.E. Smith, "Histamine H3-receptors: A new frontier in myocardial ischemia", J. Pharm. Exp. Ther., 292: 825-830, (2000)); (Hatta, E., K. Yasuda and R. Levi, "Activation of histamine H3 receptors inhibits carrier-mediated norepinephrine release in a human model of protracted myocardial ischemia", J. Pharm. Exp. Ther., 283: 494-500, (1997); (H. Yokoyama and K. linuma, "Histamine and Судоми: Implications for the treatment of epilepsy", CNS Drugs, 5(5): 321-330, (1995)); (K. Hurokami, H. Yokoyama, K. Onodera, K. linuma and T. Watanabe, AQ-0 145, "A newly developed histamine H3 antagonist, decreased seizure susceptibility of electrically induced convulsions in mice", Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 17(C): 70-73, (1995); (Delaunois A., Gustin P., Garbarg M., and Ansay M., "Modulation of acetylcholine, capsaicin and substance P effects by histamine H3 receptors in isolated perfused rabbit lungs", European Journal of Pharmacology 277(2-3): 243-50, (1995)); and (Dimitriadou, et al., "Functional relationship between mast cells and C- sensitive nerve fibres evidenced by histamine H3-receptor modulation in rat lung and spleen", Clinical Science 87(2): 151-63, (1994). Такі хвороби або стани охоплюють серцево-судинні розлади, як-то гострий інфаркт міокарду; процеси пам'яті, деменція та когнітивні розлади, як-то хвороба Альцгеймера та розлад з дефіцитом уваги та гіперактивністю; неврологічні розлади, як-то хвороба Паркінсона, шизофренія, депресія, епілепсія, та судоми або кон-

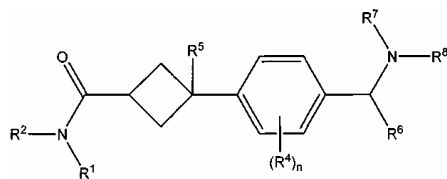
вульсії; рак, як-то шкірна карцинома, медулярно-тиреоїдна карцинома та меланома; респіраторні розлади, як-то астма; розлади сну, як-то нарколепсія; вестибулярна дисфункція, як-то хвороба Мен'єре; шлунково-кишкові розлади, запалення, мігрень, морська хвороба, ожиріння, біль та септичний шок.

Антагоністи рецепторів H3 також попередньо описані, наприклад, у WO 03/050099, WO 02/0769252, WO 02/12224, та Патенті США №2005/0171181 A1. Рецептор гістаміну H3 (H3R) регулює вивільнення гістаміну та інших нейротрансмітерів, охоплюючи серотонін та ацетилхолін. H3R є специфічним стосовно нейронів та інгібує вивільнення деяких моноамінів, як-то гістамін. Селективний антагонізм рецепторів H3R підвищує рівні гістаміну у мозку та інгібує такі активності як споживання їжі, у той же час мінімізуючи неспецифічні периферійні наслідки. Антагоністи рецептору збільшують синтез та вивільнення гістаміну та інших моноамінів мозку. Цим механізмом вони індукують пролонговану безсонницю, поліпшену когнітивну функцію, зменшення споживання їжі та нормалізацію вестибулярних рефлексів. Відповідно, рецептор є важливою ціллю для нових терапевтичних засобів у хворобі Альцгеймера, розладах настрою та когнітивних розладах, охоплюючи розлад з дефіцитом уваги та гіперактивністю (ADHD), розлад з дефіцитом уваги (ADD), когнітивні нестачі, ожиріння, запаморочення, шизофренію, епілепсію, розлади сну, нарколепсію та морську хворобу та різні форми тривожності.

Більшість антагоністів рецепторів гістаміну H3 зараз походять на гістамін у зберіганні імідазольного кільця, що може бути заміщеним, як описано, наприклад, у WO 96/38142. Неімідазольні нейроактивні сполуки, як-то бета-гістаміни (Arrang, Eur. J. Pharm. 1985, 111: 72-84) демонстрували деяку активність рецептору гістаміну H3, але зі слабкою потужністю. EP 978512 та EP 0982300A2 розкривають неімідазольні алкіламіни як антагоністи рецептору гістаміну H3. WO 02/12224 (Ortho McNeil Pharmaceuticals) описує неімідазольні біциклічні похідні як ліганди рецептору гістаміну H3. Інші антагоністи рецепторів описані у WO 02/32893 та WO 02/06233.

Сполуки цього винаходу є високоселективними стосовно H3-рецептору (у порівнянні з іншими рецепторами гістаміну), та мають помітні властивості розподілу ліків (фармакокінетичні). Зокрема, сполуки цього винаходу селективно відрізняють H3R від інших підтипів рецепторів H1R, H2R. З точки зору збільшеного рівня агоністів, зворотних агоністів та антагоністів рецептору гістаміну H3 у рівні техніки, нові сполуки, що взаємодіють з рецептором гістаміну H3, могли б бути високо бажаним внеском у рівень техніки. Заявлений винахід стосується такого внеску у рівень техніки на основі пошуку, нового класу циклобутильних зворотних амідів, що мають високу та специфічну афінність до рецептору гістаміну H3 та мають набагато кращий профіль ліків.

Цей винахід стосується сполуки формули I:



I

або її фармацевтично прийнятної солі, де:

R¹ та R², кожний незалежно, вибрані з групи: гідроген;

C₁-C₈алкіл, необов'язково заміщений 1-4 галогенами;

C₁-C₄алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з OH, одного -чотирьох C₁-C₄ алкілу, C₃-C₇циклоалкілу, C₁-C₄діалкіламіно, C₆-C₁₄арилу, що необов'язково заміщено галогеном, та необов'язково заміщено C₆-C₁₀арилоксилу, що необов'язково заміщено 1-2 галогенами, та 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного C₆-C₁₀ариллом та необов'язково заміщеним одним - трьома C₁-C₄алкілами;

C₃-C₇ циклоалкіл;

C₆-C₁₄арил;

-(C₁-C₃)алкіл-O-(C₁-C₃)алкіл, необов'язково заміщений (C₁-C₃)алкілом;

-(C₁-C₃)алкіл-C(=O)O-(C₁-C₃)алкіл;

3-8-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше C₁-C₄алкіл-карбонілами;

C₆-C₁₀арилсульфоніл, необов'язково заміщений одним або більше C₁-C₂алкілами;

5-10-членний гетероарил; та

C₆-C₁₄арил-C₀-C₄алкілен-O-C₀-C₄алкіл, де кожний C₀-C₄алкіл та кожний C₀-C₄алкілен є необов'язково заміщеними одним-чотирма C₁-C₄алкілами;

або необов'язково R¹ та R² разом з нітрогеном, до котрого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6-, або 7-членне насичене або ненасичене аліфатичне кільце, де один з карбонів у вказаному аліфатичному кільці є необов'язково заміщеним O, S, NR³ або CO, та де вказане кільце є необов'язково конденсованим з C₆-C₁₀ариленом та є необов'язково заміщеним на кільцевому карбоні замісником, вибраним з групи: -OH, 5-10-членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше галогенами та необов'язково заміщений одним або більше C₁-C₂алкілами;

C₁-C₄алкоксил, необов'язково заміщений одним або більше C₁-C₂алкоксилами та необов'язково заміщений одним або більше C₁-C₄діалкіламінокарбонілами, та один або два C₁-C₄алкіла необов'язково та незалежно заміщені одним або більше C₁-C₂алкоксилами;

де R³ - гідроген;

C₁-C₈алкіл, необов'язково заміщений 1-4 галогенами;

5-10-членний гетероарил, необов'язково заміщений замісником, вибраним з групи: галоген, C₁-C₄алкіл, C₁-C₂алкоксил, C₆-C₁₀арил, C₁-C₄алкіламінокарбоніл та ціано;

C₁-C₄алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з групи: C₁-C₂алкоксикарбоніл, 5-10-членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше C₁-C₂алкіл, одним - чотирма C₁-C₄алкілами, C₃-C₇циклоалкіл, та C₆-C₁₄арил;

C_6-C_{10} арил, необов'язково заміщений одним або двома C_1-C_2 алкілами;

C_1-C_4 алкілкарбоніл;

або C_6-C_{14} арил- C_0-C_4 алкілен- $O-C_0-C_4$ алкіл, де кожний C_0-C_4 алкіл та кожний C_0-C_4 алкілен є необов'язково заміщеними одним - чотирма C_1-C_4 алкілами;

R^4 є незалежно вибраним з групи: гідроген, C_1-C_4 алкіл, C_1-C_4 алкоксил, галоген, нітрил, $-SO_2C_1-C_4$, $-SO_2NHC_1-C_4$, та $-C(=O)NHC_1-C_4$;

n дорівнює 0, 1, 2, 3, або 4;

R^5 - OH , $-O$ (C_1-C_3)алкіл, галоген або гідроген;

R^6 - гідроген, C_1-C_4 алкіл, необов'язково заміщений 1-4 галогенами, або C_3-C_7 циклоалкіл- C_0-C_4 алкіл;

R^7 - гідроген, C_1-C_8 алкіл, необов'язково заміщений 1-4 галогенами, або C_3-C_7 циклоалкіл- C_0-C_4 алкіл, де кожний C_0-C_4 є необов'язково заміщеним одним-чотирма C_1-C_4 алкілами; та

R^8 - гідроген, C_1-C_8 алкіл, необов'язково заміщений 1 - 4 галогенами, або C_3-C_7 циклоалкіл- C_0-C_4 алкіл;

або необов'язково R^7 та R^8 разом з нітрогеном, до котрого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6-, або 7-членне гетероциклічне кільце, де вказане гетероциклічне кільце є необов'язково заміщеним одним або двома C_1-C_4 алкілами; та де один з карбонів вказаного гетероциклічного кільця, що відділяється принаймні двома атомами від вказаного нітрогену у вказаному гетероциклічному кільці є необов'язково заміщеним O , S , NR^9 , або $C=O$, де R^9 - гідроген, C_1-C_8 алкіл, необов'язково заміщений 1-4 галогенами, або C_3-C_7 циклоалкіл- C_0-C_4 алкіл, та де кожний C_0-C_4 алкіл є необов'язково заміщеним одним - чотирма C_1-C_4 алкілами.

Краще втілення винаходу охоплює ті сполуки формули I, де R^7 та R^8 разом з нітрогеном, до котрого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6-, або 7-членне гетероциклічне кільце, де вказане гетероциклічне кільце є необов'язково заміщеним одним або двома C_1-C_4 алкілами; та де один з карбонів вказаного гетероциклічного кільця, що відділяється принаймні двома атомами від вказаного нітрогену у вказаному гетероциклічному кільці є необов'язково заміщеним O , S , NR^9 , або $C=O$, де R^9 - гідроген, C_1-C_8 алкіл, необов'язково заміщений 1-4 галогенами, або C_3-C_7 циклоалкіл- C_0-C_4 алкіл, та де кожний C_0-C_4 алкіл є необов'язково заміщеним одним-чотирма C_1-C_4 алкілами.

Ще краще втілення винаходу охоплює ті сполуки формули I, де R^7 та R^8 разом з нітрогеном, до котрого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний насичений гетероцикл.

Найкраще втілення винаходу охоплює ті сполуки формули I, де R^7 та R^8 разом з нітрогеном, до котрого вони приєднані, утворюють піролідиніл.

Ще одне втілення винаходу охоплює ті сполуки формули I, де R^1 - гідроген; R^4 та R^5 , незалежно, - гідроген або F ; R^6 - гідроген або C_1-C_6 алкіл.

Ще одне втілення винаходу охоплює ті сполуки формули I, де R^5 - H .

Ще одне втілення винаходу охоплює ті сполуки формули I, де R^5 - F .

Ще одне втілення винаходу охоплює цис-циклобутильні ізомери формули I.

Ще одне втілення винаходу охоплює транс-циклобутильні ізомери формули I.

Найкраще втілення заявленого винаходу охоплює наступні цис- та транс-сполуки формули I:

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти диметиламід;

[3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутил]-піролідин-1-іл-метанон;

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти етилметил-амід;

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти метиламід;

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти метиламід;

{3-[3-Хлор-4-((R)-2-метил-піролідин-1-ілметил)феніл]-циклобутил}-піролідин-1-іл-метанон;

3-(2,3-Дихлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти диметиламід;

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти етиламід;

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти ізобутил-амід; та

(3-Аза-біцикло[3,2,2]не3-іл)-[3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутил]-метанон.

[3-Флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутил]-піролідин-1-іл-метанон;

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти диметиламід;

[3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутил]-піперидин-1-іл-метанон;

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти ізобутил-метил-амід;

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти циклопропілметил-амід;

[3-(3,5-Дифлуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутил]-піролідин-1-іл-метанон;

3-(2,6-Дифлуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти метил-амід;

3-(5-Хлор-2-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти ізобутил-амід;

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти етиламід;

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти метил-(тетрагідро-піран-4-ілметил)-амід;

3-Флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти метиламід;

{3-[3-Хлор-4-((R)-2-метил-піролідин-1-ілметил)-феніл]-3-флуор-циклобутил}-піролідин-1-іл-метанон;

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти циклопропілметил-метил-амід;

3-Флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти диметиламід;

3-Флуор-3-[3-флуор-4-((S)-2-метил-піролідин-1-ілметил)-феніл]-циклобутанкарбонової кислоти етиламід;

[3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутил]-(2,3-дигідро-5Н-бензо[г][1,4]оксазепін-4-іл)-метанон;

3-Флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти етиламід;

3-Флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти етил-метил-амід;

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти метил-(3-метил-піридин-2-ілметил)-амід;

3-Флуор-3-[3-флуор-4-((R)-2-метил-піролідин-1-ілметил)-феніл]-циклобутанкарбонової кислоти етиламід;

3-Флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти ізобутил-амід;

[3-Флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутил]-піролідин-1-іл-метанон;

[3-Флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутил]-піролідин-1-іл-метанон; та

3-(2,3-Дихлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти диметиламід.

Цей винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування розладу або стану, що можна лікувати протидією рецепторам гістаміну-3, композиція містить сполуку формули I та необов'язково фармацевтично прийнятний носій.

Цей винахід також стосується способу лікування розладу або стану, що можна лікувати протидією рецепторам гістаміну-3, спосіб полягає у призначенні ссавцю, що потребує такого лікування, сполуки формули I.

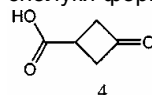
Цей винахід також стосується способу лікування розладу або стану, вибраного з групи: депресія, розлади настрою, шизофренія, розлади з компонентом тривоги, когнітивні розлади, хвороба Альцгеймера, розлад з дефіцитом уваги (ADD), розлад з дефіцитом уваги та гіперактивністю (ADHD), психотичні розлади, розлади сну, ожиріння, запаморочення, епілепсія, морська хвороба, респіраторні хвороби, алергія, індуковані алергією реакції дихальних шляхів, алергічний риніт, назальний застій, алергічний застій, застій, гіпотензія, серцево-судинна хвороба, хвороби шлунково-кишкового тракту, гіпер та гіпорухомість та кислотна секреція шлунково-кишкового тракту, спосіб полягає у призначенні ссавцю, що потребує такого лікування, сполуки формули I.

Цей винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування вибраного з групи: алергічний риніт, назальний застій або алергічний застій, яка містить: (а) антагоніст рецептору H3 сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль; (б) антагоніст рецептору H1 або його фармацевтично прийнятну сіль; та (с) фармацевтично прийнятний носій; де активні інгредієнти (а) та (б) вище є присутніми у кількості, що надає композиції ефективність у лікуванні алергічного риніту, назального застою або алергічного застою.

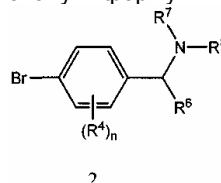
Цей винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування вибраного з групи: ADD, ADHD, депресія, розлади настрою, або когнітивні розлади, що містить: (а) антагоніст рецептору H3

сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль; (б) блокатор перепоглинання нейротрансмітеру або його фармацевтично прийнятну сіль; (с) фармацевтично прийнятний носій; де активні інгредієнти (а) та (б) вище є присутніми у кількості, що надає композиції ефективність у лікуванні депресії, розладів настрою, та когнітивних розладів.

Цей винахід також стосується способу отримання сполуки формули I, що має етап реакції сполуки формули 4,



з металоорганічним реагентом, похідним від сполуки формули 2,



а потім безпосереднім утворенням амиду, отримуючи сполуку формули I.

У загальній формулі I згідно із заявленим винаходом, коли радикал є моно- або полізаміщеним, вказаний замісник може бути розташованим на будь-якій потрібній позиції, якщо не вказане інше. Також, коли радикал є полізаміщеним, вказані замісники можуть бути ідентичними або відмінними, якщо не вказане інше.

Антагоністи рецепторів гістаміну-3 (H3) винаходу є корисними для лікування, зокрема, ADD, ADHD, ожиріння, розлади з компонентом тривоги та респіраторні хвороби. Респіраторні хвороби, що можна лікувати згідно з заявленим винаходом, охоплюють респіраторний дистрес-синдром дорослих, гострий респіраторний дистрес-синдром, бронхіт, хронічний бронхіт, хронічну обструктивну легенеvu хворобу, кистозний фіброз, астму, емфізему, риніт та хронічний синусит.

Фармацевтичну композицію та спосіб цього винаходу можна також застосовувати для попередження рецидиву розладу або стану, описаних у попередніх розділах. Попередження такого рецидиву досягають призначенням ссавцю, що потребує такого попередження, сполуки формули I, яку описано вище.

Розкриті сполуки можна також застосовувати як частину комбінаційної терапії, охоплюючи їх застосування як окремих компонентів або комбінованими у одиничній системі доставки, котра містить ефективну дозу антагоністу гістаміну H3 сполуки загальної формули I та ефективну дозу антагоністу гістаміну H1, як-то цетиризин (Zyrtec™), хлорфенірамін (Chlortrimeton™), лоратидин (Claritin™), фексофенадин (Allegra™), або деслоратадин (Clarinex™) для лікування алергічного риніту, назального застою та алергічного застою.

Розкриті сполуки можна також застосовувати як частину комбінаційної терапії, охоплюючи їх застосування як окремих компонентів або комбінованими у одиничній системі доставки, котра містить ефективну дозу антагоністу гістаміну H3 спо-

луки загальної формули I та ефективну дозу блокатору перепоглинання нейротрансмітерів. Приклади блокаторів перепоглинання нейротрансмітерів охоплюють серотонін-селективні інгібітори перепоглинання (SSRI) типу сертраліну (Auroft™), флуоксетин (Prozac™), та пароксетин (Paxil™), або неселективні інгібітори перепоглинання серотоніну, допаміну або норепінефрину для лікування ADD, ADHD, депресії, розладів настрою, або когнітивних розладів.

Сполуки заявленого винаходу можуть мати оптичні центри та тому можуть бути у відмінних енантімерних конфігураціях. Формула I охоплює усі енантімери, діастереомери, та інші стереоізомери сполук формули I, а також рацемічні та інші їх суміші. Індивідуальні ізомери можна отримувати відомими способами, як-то оптичне розділення, оптично селективні реакції, або хроматографічне розділення, при отриманні кінцевого продукту або його інтермедіату.

Заявлений винахід також стосується мічених ізотопами сполук, котрі є ідентичними описаним у формулі I, але в яких один або більше атомів є заміщеними атомом, що має атомну масу або масове число відмінні від атомної маси або масового числа, звичайно виявлених у природі. Приклади ізотопів, що можна вводити у сполуки заявленого винаходу, охоплюють ізотопи гідрогену, карбону, нітрогену, кисню, фосфору, сульфору, фтору та хлору, як-то ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{15}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , та ^{36}Cl , ^{123}I відповідно. Сполуки заявленого винаходу та фармацевтично прийнятні солі вказаних сполук, котрі містять вищезгадані ізотопи та/або інші ізотопи інших атомів, охоплені рамками цього винаходу. Деякі мічені ізотопами сполуки заявленого винаходу, наприклад, у котрі є уведеними радіоактивні ізотопи, як-то ^3H та ^{14}C , є корисними в аналізах розподілення ліків та/або субстратів тканин. Тритійовані ізотопи, тобто, з ^3H , та ізотопи з карбоном-14, тобто ^{14}C , є особливо кращими стосовно легкості їх отримання та виявлюваності. Далі, заміщення важкими ізотопами, як-то дейтерієм, тобто, ^2H , може давати деякі терапевтичні переваги, утворені від більшої метаболічної стабільності, наприклад, збільшеного напівперіоду *in vivo* або зменшених потреб дозування, а звідси, можуть бути кращими у деяких випадках.

Заміщення ізотопами, що емітують позитрон, як-то ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O та ^{13}N , може бути корисним у дослідженнях позитронною емісійною томографією (PET) для визначення субстратної заселеності рецептору.

Розлади з компонентом тривоги охоплюють, наприклад, генералізований розлад з компонентом тривоги, розлад панічного типу, посттравматичний стресовий розлад, та соціальний розлад з компонентом тривоги. Розлади настрою охоплюють, наприклад, депресивний настрій, змішані тривожність та депресивний настрій, порушення поведінки, та змішані порушення поведінки та депресивний настрій. Когнітивні розлади охоплюють, наприклад, на додаток до ADHD, розлад з дефіцитом уваги (ADD) або інші коректування уваги, або когнітивні розлади внаслідок загальних медичних

станів. Психотичні розлади охоплюють, наприклад, шизоафективні розлади та шизофренію; розлади сну охоплюють, наприклад, нарколепсія та енурез.

Приклади розладів або станів, котрі можна лікувати сполукою, композицією та способом цього винаходу, є також такими: депресія, охоплюючи, наприклад, депресію у пацієнтів з раком, депресію у пацієнтів з хворобою Паркінсона, депресію після інфаркту міокарду, депресію у пацієнтів з вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ), субсиндромальну симптоматичну депресію, депресію у безплідних жінок, депресію у дітей, глибоку депресію, реактивну депресію, рецидивну депресію, індуковану поганим поведінням з дітьми депресію, депресію після пологів, DSM-IV-глибоку депресію, важко виліковну головну депресію, сувору депресію, психотичну депресію, депресію після інсульту, невропатичний біль, маніакально-депресивна хвороба, охоплюючи маніакально-депресивну хворобу зі змішаними епізодами та маніакально-депресивну хворобу з депресивними епізодами, сезонний афективний розлад, біполярну депресію I, біполярну депресію II, або головну депресію з психічною депресією; психічну депресію; фобії, охоплюючи, наприклад, агорафобію, соціальну фобію або легкі фобії; розлади харчування, охоплюючи, наприклад, нейрогенну втрату апетиту або нейрогенну булімію; хімічні залежності, охоплюючи, наприклад, залежність від спирту, кокаїну, амфетаміну та інших психостимуляторів, морфіну, героїну та інших опіоїдних агоністів, фенобарбіталу та інших барбітуратів, нікотину, діазепаму, бензодіазепінів та інших психоактивних речовин; хворобу Паркінсона, охоплюючи, наприклад, деменцію при хворобі Паркінсона, нейрорептик-індукований паркінсонізм або пізні дискінезії; головний біль, охоплюючи, наприклад, головний біль, асоційований із васкулярними розладами; синдром відвчання; асоційовані з віком розлади навчання та розумові розлади; апатію; біполярний розлад; синдром хронічної втоми; хронічний або гострий стрес; розлад поведінки; циклотимічний розлад; соматоформні розлади, як-то соматизаційний розлад, суворий фізичний розлад, больовий розлад, іпохондрію, дисморфічний розлад, недиференційований розлад, та соматоформні NOS; нетримання; інгаляційні розлади; інтоксикаційні розлади; манію; периферійну невропатію; посттравматичний стресовий розлад; дисфоричний розлад пізньої лютеальної фази; специфічні розлади розвитку; нездатність пацієнта підтримувати задовільну реакцію на SSRI-терапію після вихідного періоду задовільної реакції; та розлади з судомами, охоплюючи хвороба Туретта.

Як приклад, ссавець, що потребує лікування або попередження, може бути людиною. Як ще один приклад, ссавець, що потребує лікування або попередження, може не бути людиною.

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули I охоплюють їх кислотнo-адитивні солі та солі основ.

Придатні кислотнo-адитивні солі утворюють з кислот, котрі утворюють нетоксичні солі. Приклади охоплюють ацетат, аспартат, бензоат, бензилат, гідрокарбонат/карбонат, гідросульфат/сульфат,

борат, камзилат, цитрат, едизилат, езилат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафлуорфосфат, гібензат, гідрохлорид/хлорид, гідробромід/бромід, гідройодид/йодид, ізетіонат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафталат, 2-напзилат, нікотинат, нітрат, оротат, оксалат, пальмітат, памоат, фосфат/гідрфосфат/дигідрфосфат, сахарат, стеарат, сукцинат, тартрат, тозилат та трифлуорацетат.

Придатні солі основ утворюють з основ, котрі утворюють нетоксичні солі. Приклади охоплюють солі алюмінію, аргініну, бензатину, кальцію, холіну, діетиламіну, діоламіну, гліцину, лізину, магнію, меглумін, оламіну, калію, натрію, трометаміну та цинку.

Гемісолі кислот та основ можуть бути утвореними також, наприклад, гемісульфати та гемікальцієві солі.

Для огляду придатних солей, дивись "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Сполуки винаходу можуть існувати у несольватованій та сольватованій формах. Термін 'сольват' застосовують тут для опису молекулярного комплексу, що містить сполук винаходу та стехіометричну кількість одної або більше фармацевтично прийнятних молекул розчиннику, наприклад, етанолу. Термін 'гідрат' застосовують, коли вказаний розчинник є водою.

Охоплені рамками винаходу є комплекси, як-то клатрати, комплекси включення ліки-хазяїн, де на відміну до вищезгаданих сольватів ліки та хазяїн є присутніми у стехіометричній або нестехіометричній кількості. Також охоплені комплекси ліків, що містять два або більше органічних та/або неорганічних компонентів, котрі можуть бути у стехіометричній або нестехіометричній кількості. Утворені комплекси можуть бути іонізованими, частково іонізованими або неіонізованими. Для огляду таких комплексів, дивись J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Haleblan (August 1975).

Далі усі посилання на сполуки формули I охоплюють посилання на їх солі, сольвати та комплекси та на сольвати та комплекси їх солей.

Сполуки винаходу охоплюють сполуки формули I, що визначено вище, у тому числі усі їх поліморфи та кристалічні форми та їх ізомери (охоплюючи оптичні, геометричні та таутомерні ізомери), які визначено далі, та мічені ізотопами сполуки формули I.

Сполуки формули I, що містять один або більше асиметричних атомів карбону можуть існувати як два або більше стереоізомерів. Де структурні ізомери є взаємоперетворюваними внаслідок низького енергетичного бар'єру, може відбуватися таутомерна ізомерія ('таутомерія'). Вона може приймати форму протонної таутомерії у сполуках формули I, що містять, наприклад, іміно, кето, або оксимогрупу, або так званої валентної таутомерії у сполук, котрі містять ароматичну групу. Ясно, що одинична сполука може виявляти більше, ніж один тип ізомерії.

Охопленими рамками заявленого винаходу є усі стереоізомери, геометричні ізомери та таутомерні форми сполук формули I, охоплюючи сполуки, що виявляють більше, ніж один тип ізомерії, та суміші одно або більше їх. Також охоплені кислотні-адитивні солі або солі основ, де протион є оптично активним, наприклад, d-лактат або l-лізин, або рацемічним, наприклад, dl-тартрат або dl-аргінін.

Якщо не вказане інше, термін "галоген", як це застосовано тут, охоплює флуор, хлор, бром та йод.

Якщо не вказане інше, термін "(C₁-C₄)алкіл", як це застосовано тут, охоплює насичену вуглеводневу групу з розгалуженим чи нерозгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 4 атомів карбону та охоплює, наприклад, метил, етил, пропіл, і-пропіл, н-бутил, і-бутил, втор-бутил та т-бутил. Це також кажуть, якщо алкіл несе замісники або є замісником для ще одної групи, наприклад, у -O-(C₁-C₄)алкілі та -C(O)(C₁-C₄)алкілі.

Якщо не вказане інше, термін "(C₁-C₄)алкокси", як це застосовано тут, охоплює алкоксили з розгалуженим чи нерозгалуженим ланцюгом та охоплює, наприклад, метоксил, етоксил, н-пропоксил, і-пропоксил, н-бутоксил, і-бутоксил, втор-бутоксил та т-бутоксил.

Якщо не вказане інше, термін "(C₂-C₆)алкілен", як це застосовано тут, охоплює двовалентний радикал, похідний від алкану з розгалуженим чи нерозгалуженим ланцюгом, що містить від 2 до 6 атомів карбону. Прикладами (C₂-C₆)алкіленів є метилен, етилен (1,2-етилен або 1,1-етилен), триметилен (1,3-пропілен), тетраметилен (1,4-бутилен), пентаметилен та гексаметилен.

Якщо не вказане інше, термін "(C₃-C₆)циклоалкіл", як це застосовано тут, охоплює насичений моноциклічний карбоцикл, що має 3-6 атомів карбону та охоплює, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил.

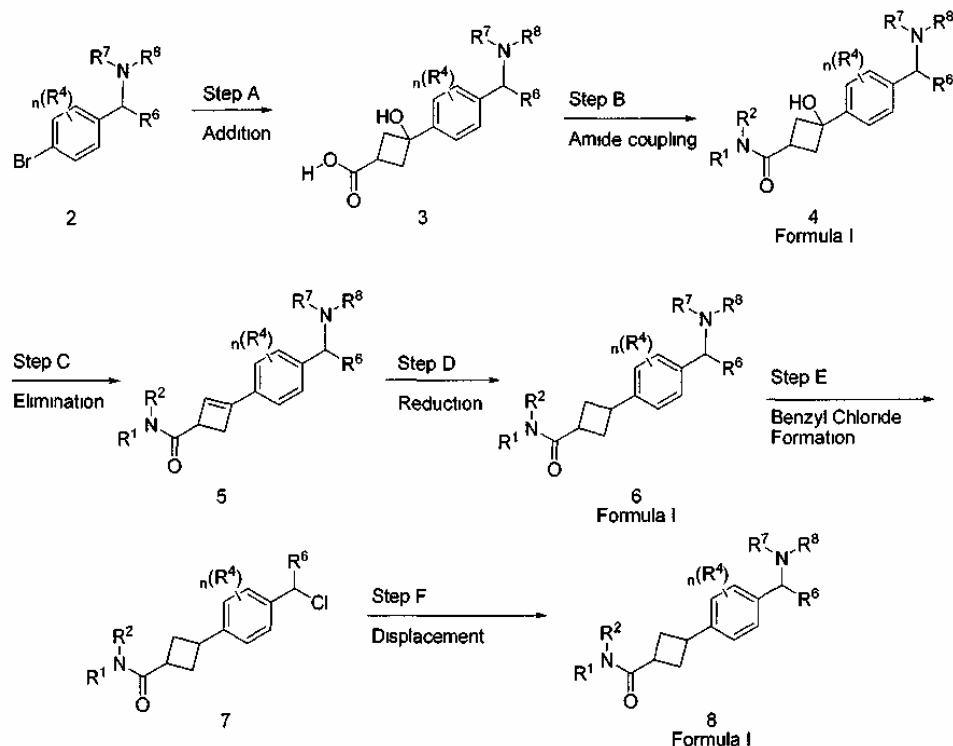
Якщо не вказане інше, термін "насичений гетероцикл", як це застосовано тут, охоплює насичені моноцикли, що мають 4-7 кільцевих членів, котрі містять 1 атом нітрогену. Прикладами насичених гетероциклів є азетидиніл, піролідиніл та піперидиніл.

Якщо не вказане інше, термін "гетероароматичний", як це застосовано тут, охоплює моноциклічні або біциклічні гетероароматичні групи, що мають 5-9 та 5-10 кільцевих членів, котрі містять 1, 2, 3 або 4 гетероатомів, вибраних з групи нітроген, оксиген та сульфур. Гетероароматична група може бути незаміщеною, монозаміщеною або дизаміщеною. Приклади гетероарилів охоплюють, але без обмеження тіофеніл, фураніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, піраніл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, триазиніл, тіадіазиніл, ізобензофураніл, бензофураніл, хроманіл, індолізиніл, ізоіндоліл, індоліл, індазоліл, пуриніл, хінолініл, ізохіноліл, цинолініл, фталазиніл, нафтаридиніл, хіназолініл, хіноксалініл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензотіофе-

ніл, піролопіразиніл, піролопіридиніл, та імідазопіридиніл.

Сполуку формули I згідно з винаходом можна отримувати загальним способом, показаним у схемі 1.

Схема 1



У схемі 1, сполуки формули (I) є отримують таким чином.

Етап А:

Арилбромід загальної структури 2 перетворюють у металоорганічний реагент, як-то: літійорганічний, магнійорганічний галогенід, церійорганічний, титанорганічний, цинкорганічний, купруморганічний, або алюмоорганічний реагент. Магнійорганічний галогенід (реагент Гриньяра) або літійорганічний реагент є кращими. Наприклад літійорганічний реагент можна отримувати реакцією арилброміду (2) з H-BULI. Реакцію звичайно здійснюють у реакційно-інертному розчиннику, як-то тетрагідрофуран, при температурі приблизно між -78°C та кімнатною температурою. До цього літійорганічного реагенту приблизно при -78°C додають розчин 3-оксоциклобутанкарбонової кислоти (J. Org. Chem. 1988, 53, 3841 та J. Org. Chem. 1996, 61, 2174), попередньо охолодженої до -78°C , де кращим розчинником є тетрагідрофуран. Після повного додавання реакційній суміші дають повільно нагрітись до кімнатної температури, отримуючи сполуку загальної структури 3.

Етап В:

Інтермедіат загальної структури 3 може реагувати з первинним або вторинним аміном загальної формули HNR^1R^2 де R^1 та R^2 визначаєно в описі амінів, у присутності реагенту сполучення, як-то дициклогексилкарбодіїмід, карбонілдіїмідазол, трипропілфосфоновий ангідрид, алкілхлорформіат, біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінхлорид, бензотриазол-1-ілокси-трис(диметиламіно)фосфоній

гексафлуорфосфат, або будь-які інші такі стандартні літературні реагенти у присутності триалкіламінової основи, як-то триетиламін або діізопропілетиламін, де трипропілфосфоновий ангідрид та триетиламін є кращою комбінацією у реакційно-інертному розчиннику, де етилацетат є кращим, від -78°C до 40°C , де кімнатна температура є кращою, отримуючи N-ациловані сполуки загальної структури 4, сполуки формули I.

Етап С:

Усунення бензилового спирту (4) досягають реакцією (4) з кислотою, переважно з трифлуороцтовою кислотою, чистою або у реакційно-інертному розчиннику, як-то метиленхлорид або 1,2-дихлоретан при температурі реакції приблизно від кімнатної температури до температури кипіння застосованого розчинника, де приблизно 75°C є кращою температурою реакції, отримуючи сполуку загальної структури 5.

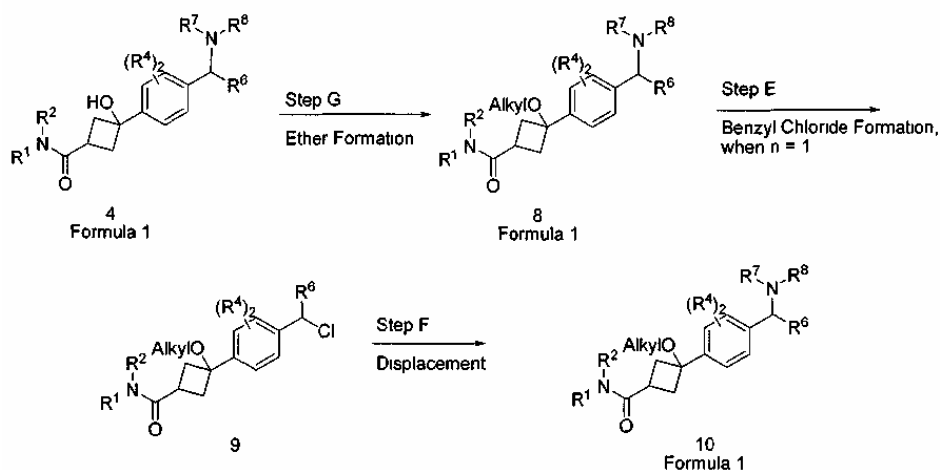
Етап D:

Відновлення циклобутену, (5) можна досягти реакцією (5) у реакційно-інертному розчиннику, де кращими розчинниками є етиловий спирт та етилацетат. Відновлення можна досягти, застосовуючи водень приблизно при 45 фунт/кв.дюйм та каталізатор, де кращими каталізаторами гідрогенування є каталізатор Уілкінсона [хлортрис(трифенілфосфін)родій(I)], або паладій, 5-10мас.% на активованому вугіллі, отримуючи (6), сполуку загальної формули I.

Етап E:

Перетворення бензиламінів загальної структури (6) у бензилхлориди загальної структури (7) досягають, застосовуючи умови, описані у літературі, наприклад, (Nevill, C.R.; Fuchs, P.L; SYNCAV; Synth. Commun.; EN; 20; 5; 1990; 761-772). Реакція (6) з етилхлорформіатом у реакційно-інертному розчиннику, де 1,2-дихлоретан, або метиленхлорид є кращими при температурі реакції приблизно від -78°C до кімнатної температури, де кімнатна температура є кращою, дає бензилхлориди загальної структури (7).

Схема 2



У схемі 2, сполуки формули (I) є отримують таким чином

Етап G:

Етерифікації Фішера можна досягти, застосовуючи стандартні умови з літератури, відомі спеціалістам. Наприклад: реакція гідроксилу (4) з алкілгалогенідом, як-то: алкілхлорид, алкілбромід, або алкілйодид у присутності основи, де NaH є кращим, та у присутності NaI або NaBr, у реакційно-

інертному розчиннику, де диметилформамід є кращим, при температурі реакції від кімнатної температури до 100°C , де 65°C є кращими, дає (8), сполуку формули I.

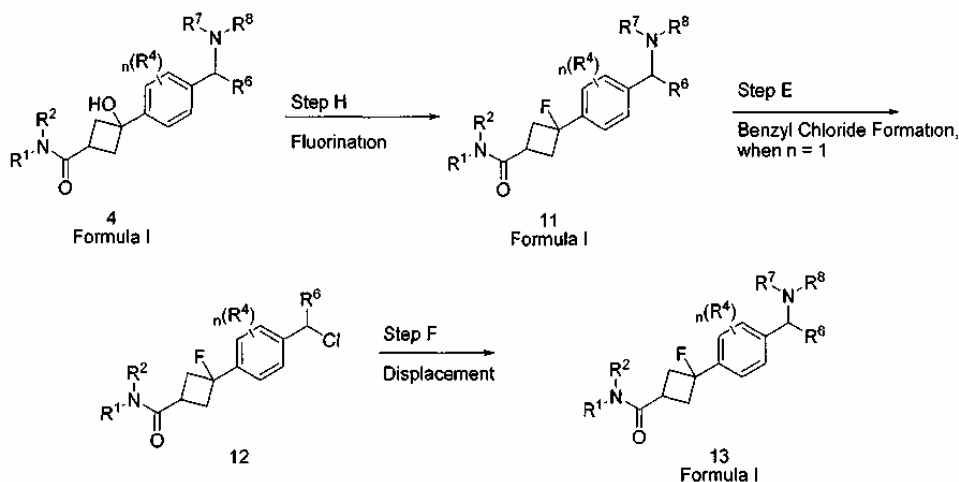
Етап E:

(Дивись Етап E вище)

Етап F:

(Дивись Етап F вище)

Схема 3



У схемі 3, сполуки формули (I) отримують таким чином.

Етап H:

Реакція сполуки загальної структури (4) з флуорувальним реагентом дає сполуку загальної формули 13. Кілька реагентів є доступними для перетворення спиртів у алкілфлуориди, наприклад,

Caldwell, Charles G; et al (Bioorg. Med. Chem. Lett.; EN; 14; 5; 2004; 1265-1268) застосовують BAST. Інші приклади у літературі застосовують DAST для безпосереднього перетворення спиртів в алкілфлуориди. Реакція гідроксилу (3) з біс(2-метоксietил)аміносультур трифлуоридом у реакційно-інертному розчиннику, де метиленхлорид або тетрагідрофуран є кращими, при температурі реакції приблизно від -78°C до кімнатної температури дає (11), сполуку формули I.

Етап E:

(дивись Етап E вище)

Етап F:

(дивись Етап F вище)

Зразкові сполуки формули I згідно із заявленим винаходом є такими:

N-Метил-2-піридин-3-іл-N-[3-(4-піролідин-1-ілметил-фенокси)-циклобутилметил]-ацетамід;

[3-(Гідрокси-3-(4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутил]-морфолін-4-іл-метанон;

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти метил-амід;

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти метиламід;

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти метил-амід;

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти метиламід;

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти диметил-амід;

[3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутил]-піперидин-1-іл-метанон;

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти ізобутил-метил-амід;

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти циклопропілметил-амід;

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти метил-(тетрагідро-піран-4-ілметил)-амід;

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти циклопропілметил-метил-амід;

[3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутил]-(2,3-дигідро-5Н-бензо[*f*][1,4]оксазепін-4-іл)-метанон;

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти метил-(3-метил-піридин-2-ілметил)-амід;

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти диметил-амід;

[3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутил]-піролідин-1-іл-метанон;

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти ізобутил-амід;

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти етиламід;

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти етил-метил-амід;

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти диметил-амід;

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти диметил-амід;

[3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутил]-піролідин-1-іл-метанон;

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти ізобутил-амід;

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти етиламід;

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти етил-метил-амід;

[3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутил]-піперидин-1-іл-метанон;

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти ізобутил-метил-амід;

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти циклопропілметил-амід;

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти метиламід;

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти метиламід;

3-(2,6-Дифлуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти метил-амід;

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти метил-(тетрагідро-піран-4-ілметил)-амід;

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти циклопропілметил-метил-амід;

[3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутил]-(2,3-дигідро-5Н-бензо[*f*][1,4]оксазепін-4-іл)-метанон;

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти метил-(3-метил-піридин-2-ілметил)-амід;

[3-(3,5-Дифлуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутил]-піролідин-1-іл-метанон;

[3-(3,5-Дифлуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутил]-піролідин-1-іл-метанон;

3-(5-Хлор-2-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти ізобутил-амід;

3-(5-Хлор-2-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти ізобутил-амід;

3-Флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти метиламід;

3-Флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти диметил-амід;

3-Флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти етиламід;

3-Флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти етил-метил-амід;

3-Флуор-3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти ізобутил-амід;

3-(3-Флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-3-метокси-циклобутанкарбонової кислоти етил-метил-амід;

[3-Флуор-3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-циклобутил]-піролідін-1-іл-метанон;

3-(2,3-Дихлор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти диметила-мід;

3-(2,3-Дихлор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти диметила-мід;

{3-[3-Хлор-4-((R)-2-метил-піролідін-1-ілметил)-феніл]-3-гідрокси-циклобутил}-піролідін-1-іл-метанон;

3-(3-Хлор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти етил амід;

3-(3-Хлор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти етиламід;

{3-[3-Хлор-4-((R)-2-метил-піролідін-1-ілметил)-феніл]-3-флуор-циклобутил}-піролідін-1-іл-метанон;

{3-[3-Хлор-4-((R)-2-метил-піролідін-1-ілметил)-феніл]-циклобутил}-піролідін-1-іл-метанон;

3-(2,3-Дихлор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти диметила-мід;

3-Флуор-3-[3-флуор-4-((S)-2-метил-піролідін-1-ілметил)-феніл]-циклобутанкарбонової кислоти етиламід;

3-Флуор-3-[3-флуор-4-((R)-2-метил-піролідін-1-ілметил)-феніл]-циклобутанкарбонової кислоти етиламід;

3-(3-Флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти етиламід;

3-(3-Флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти ізобутил-амід; та

3-аза-біцикло[3,2,2]нонан-3-іл(3-(3-флуор-4-гідроксициклобутил)метанон).

У прикладах нижче наступні терміни мають загальні значення:

BAST: [біс(2-метоксietiл)аміно]сульфур трифлуорид

Дезоксо-флуор: [біс(2-метоксietiл)аміно]сульфур трифлуорид

T₃P: 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид

ДІПЕА: діізопропілетиламін

ДМФ: диметилформамід

MgSO₄: магній сульфат

DMA: диметилацетамід

PX-МС: мас-спектрометрія низького розділення

ДХЕ 1,2-дихлоретан

EtOAc: етилацетат

J: стала сполучення (у ЯМР)

ЛАН: літій алюмогідрид

PPTs: піридиній п-толуолсульфонат

TsO: п-толуолсульфонат

Rf: фактор утримання (у хроматографії)

Rt: час утримання (у хроматографії)

s: синглет (ЯМР),

t: триплет

ТФОК: трифлуороцтова кислота

ТФОА: трифлуороцтовий ангідрид

ТГФ: тетрагідрофуран

ТШХ тонко-шарова хроматографія

Ts: тозил, п-толуолсульфоніл

TsOH: п-толуолсульфонова кислота

apt: видимий триплет

Розчинники були отриманими та застосовуваними без очистки. Вихід розраховували для матеріалу оціненого гомогенним за допомогою тонкошарової хроматографії та ЯМР Тонко-шарову хроматографію було проведено на планшетах Merck Kieselgel 60 F 254, елюючи показаними розчинниками, візуалізована за допомогою УФ-лампи 254нм, та проявлено водним розчином KMnO₄ або етанольним розчином 12-молібдофосфатної кислоти. Колонкову флеш-хроматографією, якщо не вказане інше, було проведено, застосовуючи попередньо упаковані колонки Biotage™ або ISCO. Спектри ядерного магнітного резонансу (ЯМР) були отримані на Unity 400 або 500 при 400МГц або 500МГц для ¹H, відповідно, та 100МГц або 125МГц для ¹³C ЯМР, відповідно. Хімічні зсуви для спектрів ¹H ЯМР показано у частинах на мільйон відносно синглету CDCl₃ при 7,24млн⁻¹. Хімічні зсуви для спектрів ¹³C ЯМР показано у частинах на мільйон відносно середньої лінії триплету CDCl₃ при 77,0млн⁻¹. Мас-спектральні аналізи були проведеними на спектрометрі APCI Gilson 215, micromass ZMD (50% Ацетонітрил/50% вод).

ВЕРХ було проведено наступними способами:

Спосіб А: Препаративні умови (Waters 600 & Waters 2767 Система керування зразками); Колонка: Waters Symmetry C₁₈, 5мм, 30×150мм стальна колонка, частина №WAT248000, серійний №M12921A01; розчинник А - 0,1% Трифлуороцтова кислота/вода; розчинник В - Ацетонітрил; об'єм ін'єкції: 850мкл; час 0,0, 100% розчинник А, 0% розчинник В, потік 20; час 2,0, 100% розчинник А, 0% розчинник В, потік 20; час 12,0, 0% розчинник А, 100% розчинник В, потік 20; час 15,0, 0% розчинник А, 100% розчинник В, потік 20; час 15,1, 100% розчинник А, 0% розчинник В, потік 20; час 20,0, 100% розчинник А, 0% розчинник В, потік 20.

Мас-спектральні (micromassZO) умови; Капіляр (кВ): 3,0; Конус (V): 20; Екстрактор (V): 3,0; RF-лінза (V): 0,5; Температура джерела. (°C): 120; Температура десольватації (°C): 360; Потік десольватаційного газу (л/годин): 450; Потік конусного газу (л/годин): 150; LM Розділення: 15; НМ Розділення: 15; Енергія іона: 0,2; Мультиплієр: 550. температура де сольватації.

Розподільник; PX Packings, 1/10,000; Гольчатий клапан установки: 14; Насос (Waters 515) Потік (мл/хвил.): 1.

PDA (Waters 996) Установки; Початок/Кінець довжин хвиль (нм): 200/600; Розділення: 1,2; Оцінка зразку: 1; Канали: TIC, 254нм та 220нм.

Спосіб В: Препаративні умови (Waters 600 & Waters 2767 Система керування зразками); Колонка: Waters Xterra PrepMS CTM, 5мм, 30×150мм стальна колонка, частина №186001120, серійний №T22881T 09; розчинник А - 0,1% Трифлуороцтова кислота/вода; розчинник В - Ацетонітрил; об'єм ін'єкції: 1050мкл; час 0,0, 100% розчинник А, 0%

розчинник В, потік 20; час 2,0, 100% розчинник А, 0% розчинник В, потік 20; час 12,0, 0% розчинник А, 100% розчинник В, потік 20; час 14,0, 0% розчинник А, 100% розчинник В, потік 20; час 14,1, 100% розчинник А, 0% розчинник В, потік 20; час 19,1, 100% розчинник А, 0% розчинник В, потік 20.

Мас-спектральні (micromassZO) умови; Капіляр (кВ): 3,0; Конус (V): 20; Екстрактор (V): 3,0; RF-лінза (V): 0,5; Температура джерела. (°C): 120; Температура десольватації (°C): 360; Потік десольватаційного газу (л/годин): 450; Потік конусного газу (л/годин): 150; LM Розділення: 15; HM Розділення: 15; Енергія іона: 0,2; Мультиплієр: 550.

Розподільник; PX Packings, 1/10,000; Гольчатий клапан установки: 14; Насос (Waters 515) Потік (мл/хвил.): 1.

PDA (Waters 996) Установки; Початок/Кінець довжин хвиль (нм): 200/600; Розділення: 1,2; Оцінка зразку: 1; Канали: TIC, 254нм та 220нм.

Спосіб С: Препаративні умови (Waters 600 & Waters 2767 Система керування зразками); Колонка: Waters Symmetry C₁₈, 5мкм, 30×150мм стальна колонка, частина №WAT248000, серійний №M12921A01; розчинник А - 0,1% Трифлуороцтова кислота/вода; розчинник В - Ацетонітрил; об'єм ін'єкції: 850мкл; час 0,0, 90% розчинник А, 10% розчинник В, потік 20; час 10,0, 0% розчинник А, 100% розчинник В, потік 20; час 12,0, 0% розчинник А, 100% розчинник В, потік 20.

Мас-спектральні (micromassZO) умови; Капіляр (кВ): 3,0; Конус (V): 20; Екстрактор (V): 3,0; RF-лінза (V): 0,5; Температура джерела. (°C): 120; Температура десольватації (°C): 360; Потік десольватаційного газу (л/годин): 450; Потік конусного газу (л/годин): 150; LM Розділення: 15; HM Розділення: 15; Енергія іона: 0,2; Мультиплієр: 550.

Розподільник; PX Packings, 1/10,000; Гольчатий клапан установки: 14; Насос (Waters 515) Потік (мл/хвил.): 1.

PDA (Waters 996) Установки; Початок/Кінець довжин хвиль (нм): 200/600; Розділення: 1,2; Оцінка зразку: 1; Канали: TIC, 254нм та 220нм.

Наступні інтермедіати можна отримувати показаними способами:

Інтермедіат 1

1-(2,3-Дихлорбензил)піролідін.

NaHB(OAc)₃ (15,1г, 0,0714ммоль) було додано при енергійному перемішуванні порціями до розчину 2,3-дихлорбензальдегіду (10г, 0,057ммоль) та піролідину (5,97мл, 0,0714ммоль) у CH₂Cl₂ (200мл). Реакційну суміш енергійно перемішували протягом ночі. Тоді 5Н NaOH (50мл) було додано, та шари були відділеними. Продукт було екстраговано з водного шару CH₂Cl₂ (2×50мл). Комбіновані екстракти були промитими 5Н NaOH (50мл), водою, розсоллом, висушеними безводним Na₂SO₄, та випареними. Залишок було відігнано у вакуумі, отримуючи заголовну сполуку (10,5г, 90%) як безбарвну рідину (тчк.кип.80-84°C/0,5ММ Hg). Дані РХ/МС: 229,9, 230,9, 231,9 (М+Н) (розраховано для C₁₁H₁₃Cl₂N 230,14). ¹Н ЯМР-дані (DMCO-d₆): δ 7,52 (dd, 1H, J₁=1,5Гц, J₂=7,8Гц), 7,46 (dd, 1H, J₁=1,5Гц, J₂=7,8Гц), 7,33 (t, 1H, J=7,8Гц), 3,70 (s, 2H), 2,46-2,52 (m, 4H), 1,66-1,75 (m, 4H).

Приклад 1

3-[2,3-Дихлор-4-(піролідін-1-ілметил)феніл]-3-гідрокси-N,N-диметилциклобутанкарбоксамід.

1,3М розчин n-BuLi у циклогексані (3,7мл, 4,8ммоль) було додано протягом 5хвил. до розчину інтермедіату 1, 1-(2,3-дихлорбензил)піролідину (1,0г, 4,4ммоль) та TMEDA (0,73мл, 4,8ммоль) в абсолютному ТГФ (10мл) у потоці аргону при -90 - -100°C. Реакційну суміш перемішували при -85 - -90°C протягом 30хвил. Тоді розчин 3-оксоциклобутанкарбонової кислоти (250мг, 2,2ммоль), (J. Org. Chem. 1988, 53, 3841 та J. Org. Chem. 1996, 61, 2174) у ТГФ (2мл) було додано краплями протягом 2хвил. при -100°C. Суміш тоді гріли до 0°C протягом 30хвил. та випарювали до сухого стану. Залишок було розчинено у ДМФ (10мл), та було додано диметиламін гідрохлорид (410мг, 5,0ммоль). Тоді було додано порціями ВОР (1,3г, 3,0ммоль) при охолодженні у льодяній бані. Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Зникнення вихідної гідрокси кислоти було відстежено за допомогою РХ/МС. Реакційну масу було випарено до сухого стану під 1мм Hg. Вода (10мл), Et₂O (15мл), та насичений розчин K₂CO₃ (5мл) були доданими. Шари були відділеними, та водний екстрагували Et₂O (2×20мл). Комбінований органічний шар було висушено Na₂SO₄ та випарено. Залишок було очищено хроматографією (30мл силікагелю 63/100мкм, CHCl₃/MeOH 100:0→90:10). Фракції, що містять продукт, збирали, концентрували під зменшеним тиском, отримуючи заголовну сполуку (0,30г, 37%). Дані РХ/МС: 371,0, 372,0, 373,0 (М+Н) (розраховано для C₁₈H₂₄Cl₂N₂O₂ 371,31); ¹Н ЯМР-дані (DMCO-d₆): δ 7,57 (d, 1H, ArH, J=8,0Гц), 7,43 (d, 1H, ArH, J=8,0Гц), 5,59 (s, 1H, OH), 3,71 (s, 2H, CH₂Ar), 2,88-2,97 (m, 2H), 2,86 (s, 3H NMe), 2,82 (s, 3H, NMe), 2,67-2,78 (m, 1H), 2,50-2,57 (m, 6H+DMCO), 1,67-1,77 (m, 4H). Гідрохлорид було зроблено, застосовуючи HCl, етер. Колбу з гвинтовою кришкою на 8мл завантажували 3-[2,3-дихлор-4-(піролідін-1-ілметил)феніл]-3-гідрокси-N,N-диметилциклобутанкарбоксамідом (60мг, 0,161ммоль) та 0,5мл MeOH. Тоді 0,2мл 2М HCl в етері було додано, випарено та висушено, отримуючи оливу, котру було знов розчинено у 1мл ДХМ, випарено та висушено, отримуючи 62мг білого гігроскопічного твердого гідрохлориду. РХ-МС (М+Н): 371,1; ¹Н ЯМР (300МГц, DMCO-d₆): δ 10,57 (br. s, 1H), 7,80 (d, J=8,1Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,2Гц, 1H), 4,57 (d, J=5,64Гц, 2H), 3,50-3,70 (m, 3H), 3,40-3,50 (m, 3H), 2,90-2,97 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,69-2,75 (m, 1H), 2,03-2,07 (m, 2H), 1,80-1,94 (m, 2H).

Інтермедіат 2

3-[2,3-дихлор-4-(піролідін-1-ілметил)феніл]-N,N-диметилциклобут-2-ен-1-карбоксамід, трифлуорацетат.

Розчин 3-[2,3-дихлор-4-(піролідін-1-ілметил)феніл]-3-гідрокси-N,N-диметилциклобутанкарбоксаміду (250мг, 0,673ммоль) та ТФОК (1,04мл, 13,5ммоль) у 5мл ДХЕ кип'ятили під зворотним холодильником під аргонном протягом 6 годин, тоді додаткову кількість ТФОК (1,04мл, 13,5ммоль) було додано та суміш кип'ятили під зворотним холодильником протягом

20 годин. Суміш було випарено до сухого стану. Згідно з даними РХ-МС реакційна суміш містила до 70% заголовної сполуки (353, 354, 355 (M+H) (розраховано для $C_{18}H_{22}Cl_2N_2O$ 353,29)). Суміш було застосовувано на наступному етапі без додаткової очистки.

Приклад 2

транс-3-[2,3-Дихлор-4-(піролідин-1-ілметил)феніл]-N,N-диметилциклобутанкарбоксамід, гідрохлорид.

До розчину інтермедіату 2, 3-[2,3-дихлор-4-(піролідин-1-ілметил)феніл]-N,N-диметилциклобут-2-ен-1-карбоксамід, трифлуорацетат (0,673ммоль) у 5мл етанолу було додано хлортрис(трифенілфосфін)родій(I) (63мг, 0,0673ммоль). Суміш гідрогенували (40 фунт/кв.дюйм H_2 , 50°C) протягом 3 годин; реакційну суміш було відстежено за допомогою РХ-МС. Суміш було випарено до сухого стану, тоді було додано до залишку 5мл 1N HCl та розчин було екстраговано етилацетатом (2×5мл), органічні шари видаляли. 10N NaOH (1мл) було додано до водного шару та водний розчин було екстраговано етилацетатом (3×5мл). Органічні шари були висушеними та випареними у вакуумі. Залишок було очищено хроматографією (SiO_2 63/100мкм, 10г, $CHCl_3$ /гексан 80:20→100:0, $CHCl_3$ /MeOH 100:0→90:10). Фракції, що містять продукт, були випареними. Залишок було розчинено у 2мл етеру та 0,1мл 4N HCl/діоксан було додано при перемішуванні. Суміш було випарено; залишок було висушено у вакуумі, отримуючи заголовну сполуку (74мг, 28%) як білий твердий матеріал. РХ-МС дані: 355, 356, та 357 (M+H)⁺ (розраховано для $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O$ 355,31). ¹H ЯМР-дані (CD_3OD): δ 7,69 (d, 1H, J=8,1Гц), 7,58 (d, 1H, J=8,1Гц), 4,62 (s, 2H), 3,88-3,98 (m, 1H), 3,54-3,63 (m, 2H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,25-3,34 (m, 2H+MeOH), 2,99 (s, 6H), 2,71-2,79 (m, 2H), 2,42-2,52 (m, 2H), 2,16-2,27 (m, 2H), 1,98-2,12 (m, 2H).

Приклад 3

3-[2,3-дихлор-4-(піролідин-1-ілметил)феніл]-3-флуор-N,N-диметилциклобутанкарбоксамід гідрохлорид.

Колбу з гвинтовою кришкою на 8мл, оснащену магнітною мішалкою та мембранною кришкою, завантажували Деоксо-Флуор (Aldrich, 85,5мг, 0,387ммоль) та 3мл безводного ДХМ під азотом. Тоді суміш було охолоджено до -75°C та було додано розчин прикладу 1,3-[2,3-дихлор-4-(піролідин-1-ілметил)феніл]-3-гідрокси-N,N-диметилциклобутанкарбокс-аміду (130мг, 0,350ммоль) у 2мл безводного ДХМ. Суміш перемішували протягом 1 години при -75°C, тоді відбирали зразок для РХ-МС, котра показала 60% перетворення. Тоді ще Деоксо-флуор (Aldrich, 85,5мг, 0,387ммоль) було додано, перемішувано при -75°C протягом 10хв., це гріли до 0°C та гасили насиченим Na_2CO_3 (2мл). РХ-МС показала повне перетворення. Тоді було додано 1мл 2N NaOH та шар ДХМ було відділено, висушено Na_2SO_4 , та випарено. Сиру оливу було очищено на колонці (від ДХМ 99%, NH_4OH 1% до ДХМ 98%, MeOH 1%, NH_4OH 1%, Rf=0,51 у ДХМ 99%, NH_4OH 1%), отримуючи 117мг (90%) продукту як безбарвну оливу. Цей матеріал було розчинено у 0,5мл Me-

ОН, тоді було додано 0,3мл 2M HCl в етері, випарено та висушено, отримуючи оливу, котру було знов розчинено у 1мл ДХМ, випарено та висушено, отримуючи заголовну сполуку (118мг) білого гігроскопічного твердого гідрохлориду. РХ-МС (M+H): 373,3; ¹H ЯМР (300МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,27 (br. s, 1H), 7,81 (d, J=7,71Гц, 1H), 7,65 (dd, J1=8,1Гц, J2=2,07Гц, 1H), 4,59 (d, J=5,64Гц, 2H), 3,62-3,71 (m, 6H), 3,45-3,50 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,85-2,88 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,00-2,10 (т, 2H), 1,80-1,91 (m, 2H).

Інтермедіат 3

4-Бром-1-(бромметил)-2-хлорбензол.

4-Бром-2-хлор-1-метилбензол (CAS 89794-02-5, 30г, 0,15ммоль) та N-бромсукцинімід (26г, 0,15ммоль) були змішаними у CCl_4 (300мл). Азобіс(2-метилпропіонітрил) (~0,3г) було додано порціями при енергійному перемішуванні та кип'ятінні під зворотним холодильником. Суміш кип'ятили під зворотним холодильником протягом 30хв. та охолоджували. Осад було відфільтровано та видалено. Фільтрат було випарено. Залишок було відігнано при 1мм Hg, тчк.кип.75°C, отримуючи заголовну сполуку (28г, 65%). ¹H ЯМР-дані ($CDCl_3$): δ 7,57 (d, J=1,9Гц, 1H ArH), 7,39 (dd, 1H, J1=1,9Гц, J2=8,1Гц, ArH), 7,31 (d, 1H, J=1,9Гц, ArH), 4,53 (s, 2H, $ArCH_2$).

Інтермедіат 4

(2R)-1-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метилпіролідин.

Інтермедіат 3, 4-бром-1-(бромметил)-2-хлорбензол (15,4г, 55ммоль) було додано до суміші (2R)-2-метилпіролідину HBr (9,0г, 55ммоль), калій карбонату (18г, 130ммоль), та 150мл диметилформаміду при охолодженні льодом. Суміші давали досягти кімнатної температури, та перемішування продовжували протягом ночі. Суміш було випарено. Воду (400мл) було додано з наступним додаванням 5M $NaHSO_4$ до pH~2. Органічний шар було відділено. Водну фазу було екстраговано Et_2O (2×200мл). Органічні шари видаляли. Водну фракцію було підлучено K_2CO_3 до pH~12 та це екстрагували Et_2O (2×300мл). Органічний шар було промито розсолем, висушено безводним Na_2SO_4 (100г), та випарено у вакуумі. Залишок було відігнано при 1мм Hg, тчк.кип.95°C, отримуючи заголовну сполуку (12,25г, 79%). Дані РХ/МС: 289,9 та 287,9 (M)⁺ (розраховано для $C_{12}H_{15}BrClN$ 288,6). ¹H ЯМР-дані ($DMCO-d_6$): δ 7,66 (d, 1H, J=1,9Гц, Ar-H); 7,52 (dd, 1H, J1=1,9Гц, J2=8,0Гц, Ar-H), 7,43 (d, 1H, J=8,1Гц, Ar-H), 3,91 (d, 1H, J=14,4Гц), 2,28 (d, 2H, J=8,5Гц); 2,78-2,85 (m, 1H); 2,42-2,49 (m, 1H); 2,11 (dd, 1H, J= 8,8Гц, J2=17,6Гц); 1,87-1,97 (m, 1H); 1,57-1,67 (m, 2H); 1,27-1,39 (m, 1H); 1,08 (d, 3H, J=5,9Гц).

Інтермедіат 5

Піролідин гідрохлорид.

4N HCl/діоксан (70,5мл) було додано до розчину піролідину (20г, 0,28ммоль) у діоксані (20мл). Реакційну суміш було випарено. Залишок було перекристалізовано з Et_2O , відділено фільтруванням, промито етером та висушено, отримуючи заголовну сполуку (28,5г, 96%) як білі кристали. ¹H ЯМР-дані ($DMCO-d_6$): δ 9,40 (br.s, 2H, NH^+); 3,00-3,13 (m, 4H); 1,77-1,85 (m, 4H).

Приклад 4

1-(3-Хлор-4-[[2(R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]феніл)-3-(піролідін-1-ілкарбоніл)циклобутанол.

2,7М розчин n-BuLi у гептан (3,6мл, 9,6ммоль) було додано протягом 5хвил. до розчину інтермедіату 4, (2R)-1-(4-бром-2-хлорбензил)-2-метилпіролідину. (2,52г, 8,8ммоль) в абсолютному ТГФ (20мл) у потоці аргону при -78 - -80°C. Реакційну суміш перемішували при -78 - -80°C протягом 15хвил. Тоді розчин 3-оксоциклобутанкарбонової кислоти (500мг, 4,4ммоль) в абсолютному ТГФ (4мл) було додано краплями протягом 5хвил. при -80°C. Суміш гріли до 0°C протягом 1 години та випарювали до сухого стану. Залишок було розчинено у ДМФ (10мл), було додано інтермедіат 5, піролідін HCl (520мг, 4,8ммоль). Тоді було додано порціями BOP (2,2г, 4,8ммоль) при охолодженні у льодяній бані протягом 16 годин при кімнатній температурі. Зникнення вихідної гідроксикислоти було відстежено за допомогою РХ/МС. Реакційну масу було випарено до сухого стану під 1мм Hg. Вода (100мл), EtOAc (50мл), та насичений розчин K₂CO₃ (до pH10) були доданими. Шари були відділеними, та водний екстрагували EtOAc (2×50мл). Комбінований органічний шар було промито водою (50мл), розсолон, висушено Na₂SO₄, та випарено. Залишок було очищено хроматографією (60мл силікагелю 63/100мкм, гексан/CHCl₃ 20:80→0:100, тоді CHCl₃/MeOH 100:0→90:10). Фракцію з вмістом продукту збирали та концентрували, отримуючи заголовну сполуку (1,03г, 63%). Дані РХ/МС: 377,2 та 379,2 (M)⁺ (розраховано для C₂₁H₂₉ClN₂O₂ 376,93). ¹H ЯМР-дані (DMCO-d₆): δ 7,51 (s, 1H, Ar-H); 7,42-7,49 (m, 2H, Ar-H), 5,75 (s, 1H, OH); 3,96 (d, 1H, J=13,7Гц), 3,25-3,35 (m, ?H+H₂O); 2,78-2,90 (m, 2H); 2,53-2,60 (m, 2H); 2,43-2,52 (m, 7H+DMCO); 2,06-2,16 (m, 1H); 1,88-1,97 (m, 1H); 1,80-1,87 (m, 2H); 1,72-1,79 (m, 2H); 1,57-1,67 (m, 2H); 1,29-1,40 (m, 1H); 1,11 (d, 3H, J=5,8Гц, CH₃).

Інтермедіат 6

(2R)-1-{2-хлор-4-[3-(піролідін-1-ілкарбоніл)циклобут-1-ен-1-іл]бензил}-2-метилпіролідін, трифлуорацетат.

Розчин прикладу 4, 1-(3-Хлор-4-[[2(R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]феніл)-3-(піролідін-1-ілкарбоніл)циклобутанол (400мг, 1,06ммоль) та ТФОК (1,64мл, 21,2ммоль) у 4мл ДХЕ кип'ятили під зворотним холодильником під аргонном протягом 6 годин, тоді було додано додаткову кількість ТФОК (1,64мл, 21,2ммоль) та суміш кип'ятили під зворотним холодильником протягом 24 годин. Суміш було випарено до сухого стану. Згідно з даними РХ-МС реакційна суміш містила до 80% заголовної сполуки (359, 360, 361 (M+H) (розраховано для C₂₁H₂₇ClN₂O 358,92)). Утворену суміш було застосовувано на наступному етапі без додаткової очистки.

Приклад 5

(2R)-1-{2-Хлор-4-[транс-3-(піролідін-1-ілкарбоніл)циклобутил]бензил}-2-метилпіролідін гідрохлорид.

До розчину інтермедіату 6, (2R)-1-{2-хлор-4-[3-(піролідін-1-ілкарбоніл)циклобут-1-ен-1-іл]бензил}-

2-метилпіролідину, трифлуорацетату (1,06ммоль) у 5мл етанолу було додано хлортрис(трифенілфосфін)родій(I) (100мг, 0,106ммоль). Суміш гідрогенували (40 фунт/кв.дюйм H₂, при 50°C) протягом 3 годин. Реакційну суміш було відстежено за допомогою РХ-МС. Суміш було випарено до сухого стану, тоді 5мл 1Н HCl було додано до залишку та розчин було екстраговано етилацетатом (2×5мл), органічні шари видаляли. 10Н NaOH (1мл) було додано до водного шару та водний розчин було екстраговано етилацетатом (3×5мл). Органічні шари були висушеними та випареними у вакуумі. Залишок було очищено хроматографією (SiO₂ 63/100мкм, 10г, CHCl₃/гексан 80:20→100:0, CHCl₃/MeOH 100:0→90:10). Фракції, що містять продукт, збирали та концентрували під зменшеним тиском. Залишок було розчинено у 2мл етеру та 0,1мл суміші 4Н HCl/діоксан було додано при перемішуванні. Розчинник було випарено; залишок було висушено у вакуумі, отримуючи гідрохлорид заголовної сполуки (80мг, 20%) як темно-жовтий аморфний твердий матеріал. РХ-МС дані: 361 та 363 (M+H)⁺ (розраховано для C₂₁H₂₉ClN₂O 360,93). ¹H ЯМР-дані (CD₃OD): δ 7,63 (d, 1H, J=7,5Гц), 7,50 (s, 1H), 7,39 (d, 1H, J=7,5Гц), 4,75 (d, 1H, J=13,3Гц), 4,31 (d, 1H, J=13,3Гц), 3,63-3,77 (m, 2H), 3,34-3,52 (m, 7H), 2,64-2,75 (m, 2H), 2,33-2,49 (m, 3H), 1,72-2,20 (m, 7H), 1,51 (d, 3H, J=6,3Гц).

Приклад 6

(2R)-1-{2-Хлор-4-[цис-1-флуор-3-(піролідін-1-ілкарбоніл)циклобутил]бензил}-2-метилпіролідін HCl.

Розчин прикладу 4, 1-(3-Хлор-4-[[2(R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]феніл)-3-(піролідін-1-ілкарбоніл)циклобутанол (250мг, 0,66ммоль) у 2мл CH₂Cl₂ було додано протягом 5хвил. до розчину Деоксо-флуору (282мг, 1,27ммоль) у CH₂Cl₂ (1мл) у потоці аргону при -78 - -80°C. Реакційну суміш перемішували при -78 - -80°C протягом 1 години. Суміші давали нагрітися до 0°C. Через 2 години, воду (50мл) було додано з наступним додаванням 10Н NaOH, pH~10. Шари були відділеними, та водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (2×30мл). Комбінований органічний шар було промито розсолон, висушено Na₂SO₄, та випарено. Залишок було очищено хроматографією (10мл силікагелю 63/100мкм, гексан/CH₂Cl₂ 20:80→0:100, тоді CH₂Cl₂/i-PrOH 100:0→95:5).

Фракції, що містять продукт, збирали та концентрували. Залишок було розчинено в етері (3мл) та тоді було додано 4Н HCl/діоксан (0,125мл), випарено та висушено у вакуумі, отримуючи гідрохлорид заголовної сполуки (158мг, 57%) як жовту оливу. Дані РХ/МС: 379,2 та 381,2 (M+H)⁺ (розраховано для C₂₁H₂₈ClFN₂O 378,92). ¹H ЯМР-дані (DMCO-d₆): δ 7,68-7,73 (m, 2H, Ar-H); 7,55-7,60 (m, 1H, Ar-H); 4,34 (d, 1H, J=13,4Гц), 3,63-3,75 (m, 2H); 3,34-3,53 (m, 7H); 2,77-2,92 (m, 4H); 2,36-2,46 (m, 1H); 2,10-2,19 (m, 1H); 1,96-2,07 (m, 3H); 1,87-1,94 (m, 2H); 1,72-1,84 (m, 1H); 1,52 (d, 3H, J=6,3Гц, CH₃).

Інтермедіат 7

3-(Морфолін-4-ілкарбоніл)циклобутанон.

CDI (8,1г, 50ммоль) було додано до розчину 3-оксо-циклобутанкарбонової кислоти (5г, 44ммоль)

при енергійному перемішуванні та охолодженні льодяною банею при 0°C протягом 5хв. Реакційну суміш гріли до 25°C, перемішували при цій температурі протягом 1 години, охолоджували до 0°C, та було додано морфолін (4,5мл, 50ммоль). Реакційну суміш гріли до 25°C, перемішували при цій температурі протягом 3 годин, та випарювали у вакуумі. Залишок хроматографували на SiO₂ (600мл, 40-63мм, CCl₄→CHCl₃→5% i-PrOH), отримуючи сполуку 4 (6,5г, 81%) як безбарвну оливу, котра тверднула у холодильнику. РХ МС - дані: M⁺ 184,1 та 185,1 (розраховано для C₁₉H₁₃NO₄ 183,21). ¹H-ЯМР (400МГц)-дані (DMSO-d₆): δ 3,54-3,60 (m, 4H), 3,43-3,52 (m, 5H), 3,16-3,32 (m, 4H).

Приклад 7

[3-Гідрокси-3-(4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутил]-морфолін-4-іл-метанон.

При перемішуванні до розчину 1-(4-бром-бензил)-піролідину (1,6г, 6,5ммоль) у ТГФ (20мл) при -78°C (баня ацетон/сухий лід) було додано повільно по стінці колби розчин n-BuLi (2,6мл, 6,5ммоль, 2,5М ТГФ). Після 15 хвилин було повільно додано розчин інтермедіату 7, 3-(морфолін-4-ілкарбоніл)циклобутанону (1,0г, 5,4ммоль, у 7мл ТГФ) попередньо охолодженого до -78°C. Після 30 хвилин реакцію гасили холодною 1Н НСІ (20мл). Цю суміш було розведено EtOAc та тоді шари були відділеними та органічний шар видаляли. Водний шар було підлучено 1Н NaOH та екстраговано CHCl₃/iPrOH (3:1). Органічний шар було висушено MgSO₄, профільтровано та концентровано, отримуючи жовту оливу. Цей матеріал було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку 40г ISCO™, елюючи з градієнтом 3%, 5%, 10%, 20%, 30% MeOH/CHCl₃ із 0,1% NH₄OH. Фракцію, що містить продукт збирали та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи заголовну сполуку (379мг, 20% виходу): R_f=0,3 (30% MeOH/CH₂Cl₂); РХ-МС m/z. Розраховано для C₂₀H₂₈N₂O₃, 344,4, виявлено 345 (M+1) XIAT; 400МГц ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,42 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,29 (d, J=8,3Гц, 2H), 4,58 (brs, 1H), 3,62-3,55 (m, 8H), 3,34-3,32 (m, 2H), 2,87 (dddd, J=8,3, 8,3, 8,3, 8,3Гц, 1H), 2,77-2,71 (m, 2H), 2,64-2,59 (m, 2H), 2,48-2,45 (m, 4H), 1,75-1,70 (m, 4H); 100МГц ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 173,8, 144,4, 137,8, 129,3, 125,3, 72,9, 67,0, 66,9, 60,3, 54,2, 46,0, 42,6, 40,9, 28,1, 23,5.

Інтермедіат 8

1-(4-бром-2-флуорбензил)піролідин.

Колбу RB на 4л, оснащену магнітною мішалкою, завантажували піролідином (363г, 426мл, 5,1моль) та ацетонітрилом (2750мл). Суміш було охолоджено льодяною банею до 10°C, тоді було додано 6 порціями твердий 4-бром-2-флуорбензилбромід (MATRIX, Cat. №:1707, 375г, 1,4моль), тримаючи температуру нижче 20°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинник видаляли під вакуумом. Тоді 2л насиченого водного Na₂CO₃ та 500мл води було додано, та суміш було екстраговано ДХМ (3×700мл). Екстракт було висушено Na₂SO₄ та випарено. Утворену світло-жовту оливу було відігнано під вакуумом (~1мм, тчк.кип.125°C), отримуючи 324,5г (90%) продукту як безбарвну оливу. РХ-МС (M+N): 258,5.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 7,19-7,31 (m, 3H), 3,63 (m, 2H), 2,53 (m, 4H), 1,78 (m, 4H).

Інтермедіат 9

3-[3-флуор-4-(піролідин-1-ілметил)феніл]-3-гідроксициклобутанкарбонова кислота.

Тригорлу колбу RB на 2л, оснащену механічною мішалкою, лійкою для додавання, термометром та впускним отвором для азоту завантажували

Інтермедіат 8, 1-(4-бром-2-флуорбензил)піролідин (69,86г, 0,27моль) та 700мл безводного ТГФ. Систему було продуте азотом та охолоджено до -85°C рідким азотом/етером/MeOH (1:1). Тоді n-BuLi (10М у гексані, 30мл, 0,298моль) було додано краплями через лійку для додавання при T<-80°C. Суміш перемішували при цій температурі протягом ще 15хв., тоді розчин 3-оксоциклобутанкарбонової кислоти (висушений під вакуумом протягом 2 дб, 15,4г, 0,135моль) у 300мл безводного ТГФ було додано краплями через лійку для додавання, тримаючи температуру менше -80°C. Суміші давали нагрітися до кімнатної температури та випарювали. Залишок було змішано із 500мл води та промито етером (2×300мл). Тоді водний розчин було підкислено до pH1 концентрованою НСІ та промито етером (2×300мл). Тоді водний розчин було нейтралізовано до pH6-5 NaOH та співвипарено три рази із iPrOH (300мл кожного разу). Тоді суміш було співвипарено з ТГФ (200мл) та висушено, отримуючи смолистий залишок, що містив продукт, з неорганічними солями. РХ-МС (M+N): 294,4.

Цей матеріал було застосовувано безпосередньо на наступному етапі.

Приклад 8

N-{2-флуор-4-[1-гідрокси-3-(піролідин-1-ілкарбоніл)циклобутил]бензил}-піролідин.

Тригорлу колбу RB на 2л, оснащену механічною мішалкою, лійкою для додавання та впускним отвором для азоту, завантажували Інтермедіат 9, 3-[3-флуор-4-(піролідин-1-ілметил)феніл]-3-гідроксициклобутанкарбонову кислоту (0,135моль, сирий матеріал вищенаведеного інтермедіату), 500мл безводного ТГФ та DIEA (34,8г, 0,27моль). Вихідну нерозчинну суміш перемішували протягом 1,5 години, доки не утворилася однорідна суспензія. Тоді було додано 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид (50% розчин у EtOAc, 104,5мл, 0,164моль) та це перемішували протягом 5хв. (Зауваження: спостерігали екзотермію у межах ~45-50°C). Тоді було додано піролідин (28,2мл, 24,0г, 0,337моль). (Зауваження: спостерігали екзотермію у межах ~70-80°C). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин, тоді випарювали. Залишок було змішано з 500мл насиченого Na₂CO₃ та 200мл води. Суміш було екстраговано ДХМ (5×300мл), екстракт було висушено Na₂SO₄, випарено та висушено, отримуючи 33,4г (71% за два етапи) чистої заголовної сполуки (РХ-МС (M+N): 347,1. ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 7,37 (t, J=7,37Гц, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,53 (t, J=6,78Гц, 2H), 3,44 (t, J=6,58Гц, 2H), 3,03-3,14 (m, 1H), 2,79-2,87 (m, 2H), 2,5-2,6 (m, 6H), 1,87-2,00 (m, 4H), 1,75-1,80 (m, 4H).

Приклад 9

N-{2-флуор-4-[1-флуор-3-(піролідин-1-ілкарбоніл)циклобутил]бензил}-піролідин гідрохлорид.

Тригорлу колбу RB на 2л, оснащену магнітною мішалкою, термометром, лійкою для додавання та впускним отвором для азоту, завантажували прикладом 8, N-{2-флуор-4-[1-гідрокси-3-(піролідин-1-ілкарбоніл)циклобутил]бензил}-піролідин (43,0г, 0,124моль) та 1л безводного ДХМ під азотом. Суміш було охолоджено до -75°C банею сухий лід/ацетон, тоді було додано краплями Деоксофлуор (Aldrich, 33,0г, 27,5мл, 0,149моль). Суміш гріли до 0°C та перемішували протягом 30хвил. при цій температурі. Тоді суміш гасили 350мл насиченого Na₂CO₃, та екстрагували ДХМ (3×300мл). Екстракт було висушено Na₂SO₄ та випарено. Утворену сиру оливу було очищено на колонці (силікагель, етер 60%, гексан 30%, MeOH 5%, Et₃N 5%, R_f=0,37 в етері 60%, гексан 30%, MeOH 5%, NH₄OH 5%), отримуючи 29,0г (67%) заголовної сполуки. ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 7,39 (t, J=7,64Гц, 1H), 7,21 (d, J=7,92Гц, 1H), 7,14 (d, J=10,9Гц, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,40-3,61 (m, 5H), 2,66-3,00 (m, 4H), 2,50-2,55 (m, 4H), 1,80-2,00 (m, 4H), 1,75-1,80 (m, 4H).

Вільну основу продукту (29,0г) було розчинено у 500мл етеру, тоді 83мл суміші 2M HCl/етер було додано краплями, перемішувано протягом 30хвил., профільровано та висушено під вакуумом, отримуючи 32,5г гідрохлориду (ЯМР: містить приблизно 4,5% цис ізомеру). Тоді цей матеріал було розчинено у 200мл води, підлужено NaOH до pH10, екстраговано ДХМ (3×300мл) випарено та знов очищено на колонці, отримуючи 25,0г вільної основи продукту (ЯМР: містить приблизно 3,5% цис ізомеру). Тоді ці 25г вільної основи було перетворено у гідрохлорид як вище. Гідрохлорид було перекристалізовано розчиненням у 250мл суміші EtOAc/50мл MeOH при 60°C, охолоджено до кімнатної температури, та перемішувано протягом 2 годин. Осад збирали фільтруванням та сушили, отримуючи 8,0г першої партії (ЯМР: містить приблизно 3% цис ізомеру). Залишковий маточник було концентровано під вакуумом до 100мл, тоді 100мл EtOAc було додано та перемішувано протягом 30хвил. Осад було профільровано, комбіновано з першою партією та висушено під вакуумом протягом 2 діб, отримуючи 18,86г гідрохлориду (ЯМР: - містить приблизно 3% цис ізомеру). (PX-МС (M+H): 349,5. ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 12,66 (br. s, 1H), 7,97 (t, J=7,81Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,1Гц, 1H), 7,32 (d, J=10,9Гц, 1H), 4,29 (d, J=5,25Гц, 2H), 3,55-3,70 (m, 3H), 3,45-3,55 (m, 4H), 2,70-3,05 (m, 6H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,03-2,13 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 4H).

Інтермедіат 10

1-(4-Бром-2-хлор-5-флуорбензоїл)піролідин.

При перемішуванні до розчину 4-бром-2-хлор-5-флуорбензойної кислоти (50г, 0,25моль) у 200мл EtOAc при 0°C (баня лід/вода) було додано триетиламін (237мл, 0,50моль), піролідин (41,2мл, 0,5моль), а потім 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид (CAS №68957-94-8) (237мл, 0,37моль, 50мас.%, EtOAc).

Через 1 годину, реакцію гасили насиченим розчином NaHCO₃, та екстрагували EtOAc та CH₂Cl₂. Комбіновані органічні шари були висушеними MgSO₄, профільтованими та концентрованими. Очистку цього матеріалу виконували колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку Biotage™ на 75л, елюючи з градієнтом 2%-50% EtOAc/гексани. Фракції, що містять продукт, збирали та концентрували, отримуючи заголовну сполуку (52г, 68% виходу) як білий твердий матеріал: R_f=0,23 (40% EtOAc/гексани); PX-МС m/z. Розраховано для C₁₁H₁₀BrClFNO, 306,6, виявлено 306, 308, 310 (M+1) ХІАТ; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 7,53 (d, J=6,2Гц, 1H), 7,02 (d, J=7,9Гц, 1H), 3,54 (apt t, J=6,6Гц, 2H), 3,13 (apt t, J=6,6Гц, 2H), 1,92-1,83 (m, 4H); 100МГц ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 164,5, 158,1 (d, J_{C-F}=249,5Гц), 138,2, 134,3, 126,0, 115,5 (d, J_{C-F}=25,5Гц), 110,3 (d, J_{C-F}=22,5Гц), 47,0, 45,8, 26,0, 24,6.

Інтермедіат 11

1-(4-Бром-2-хлор-5-флуорбензил)піролідин.

До інтермедіату 10, 1-(4-бром-2-хлор-5-флуорбензоїл)піролідину (48,0г, 156,5ммоль) у ТГФ (200мл) при кімнатній температурі було повільно додано розчин комплексу ВН₃·ТГФ (400мл, 400ммоль, 1M ТГФ). Утворену реакційну суміш гріли до 65°C (оливово баня) протягом 16 годин, та тоді реакційну суміш було охолоджено до кімнатної температури та її повільно гасили MeOH (додавання краплями). Реакційну суміш кип'ятили під зворотним холодильником протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури, та концентрували під зменшеним тиском. Цей матеріал переносили у EtOAc та гасили повільно 6N HCl, тоді нейтралізували водним натрій гідроксидом (15%). Шари були відділеними та водний шар було знов екстраговано EtOAc. Комбіновані органічні шари були висушеними MgSO₄, профільтованими та концентрованими під зменшеним тиском. Очистку цього матеріалу виконували колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку Biotage™ на 75л, елюючи з градієнтом 5%, 10% MeOH/CH₂Cl₂. Фракції, що містять продукт, збирали та концентрували, отримуючи заголовну сполуку (43г, 94% виходу) як світло-жовту оливу: R_f=0,6 (10% MeOH/CH₂Cl₂); PX-МС m/z. Розраховано для C₁₁H₁₂BrClFN, 292,6, виявлено 292 294, 296 (M+1) ХІАТ; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 7,51 (d, J=6,6Гц, 1H), 7,33 (d, J=9,5Гц, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,59-2,55 (m, 4H), 1,82-1,79 (m, 4H); 100МГц ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 158,3 (d, J_{C-F}=247,2Гц), 139,3, 133,3, 128,9, 117,8 (d, J_{C-F}=24,9Гц), 107,3 (d, J_{C-F}=22,6Гц), 56,7, 54,4, 23,9.

Приклад 10

3-(5-Хлор-2-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти ізобутил-амід.

До інтермедіату 11, 1-(4-Бром-2-хлор-5-флуорбензил)піролідину (4,0г, 13,7ммоль) у ТГФ (34мл) при -78°C (баня ацетон/сухий лід) було додано розчин n-BuLi (5,5мл, 13,7ммоль, 2,5M ТГФ). Після 15хвил., попередньо охолоджений (-78°C) розчин 3-оксоциклобутанкарбонової кислоти (0,78г, 6,8ммоль, у 5мл ТГФ) було додано через канюлю. Реакційній суміші давали повільно нагрі-

тися до кімнатної температури протягом ночі. Через приблизно 16 годин було додано ізобутиламін (1,4мл, 13,7ммоль), а потім 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид (50% розчин у EtOAc, 6,6мл, 10,2ммоль). Через 1 годину реакційну суміш було розведено EtOAc та тоді її гасили 1Н NaOH. Шари були відділеними та водний шар було знов екстраговано EtOAc. Комбіновані органічні шари були висушеними MgSO₄, профільтованими та концентрованими під зменшеним тиском. Очистку цього матеріалу виконували колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 120г ISCO™, елюючи сумішшю 5% MeOH/CH₂Cl₂ з 0,1% NH₄OH. Фракції, що містять продукт, збирали та концентрували, отримуючи заголовну сполуку (400мг, 15% виходу) як жовту піну: R_f=0,23 (10% MeOH/CH₂Cl₂); PX-MC m/z. Розраховано для C₂₀H₂₈ClF₂N₂O₂, 382,9, виявлено 383, 385 (M+H) XІАТ; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 7,37 (d, J=7,0Гц, 1H), 7,20 (d, J=11,6Гц, 1H), 6,25-6,22 (bm, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,09-2,84 (m, 5H), 2,57 (apt bs, 4H), 2,46-2,43 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 5H); 0,88 (d, J=6,6Гц, 6H); 100МГц ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 177,5, 159,5 (d, J_{C-F}=247,2), 138,3, 132,1, 128,2, 117,9 (d, J_{C-F}=24,7Гц), 73,2, 56,5, 54,3, 47,4, 40,1, 34,6, 28,7, 23,8, 20,3.

Приклад 11

3-(5-Хлор-2-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти ізобутил-амід.

До 3мл CH₂Cl₂ при -78°C (баня ацетон/сухий лід) було додано BAST (251мкл, 1,4ммоль), а потім розчин прикладу 10, 3-(5-хлор-2-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти ізобутил-аміду (350мг, 0,91ммоль у 2мл CH₂Cl₂). Через 1 годину реакцію гасили насиченим розчином натрій гідрокарбонату та тоді розводили EtOAc. Шари були відділеними та водний шар було знов екстраговано EtOAc. Комбіновані органічні шари були висушеними MgSO₄, профільтованими та концентрованими під зменшеним тиском. Очистку цього матеріалу виконували флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 40г ISCO™, елюючи сумішшю 5% MeOH/CH₂Cl₂. Фракції, що містять продукт, збирали та концентрували, отримуючи заголовну сполуку як суміш ізомерів (223мг, 63% виходу) як жовту оливу: R_f=0,45 (10% MeOH/CH₂Cl₂); Моногідрохлорид було зроблено розчиненням заголовної сполуки у EtOAc та додаванням 2Н розчину HCl в етері (1,2екв.). Утворений твердий матеріал перемішували 2 години та тоді фільтрували та сушили під зменшеним тиском, отримуючи гідрохлорид заголовної сполуки як жовтий твердий матеріал: PX-MC m/z. Розраховано для C₂₀H₂₇ClF₂N₂O, 384,9, виявлено 386, 388 (M+H) XІАТ: ¹H ЯМР суміш ізомерів, діагностичні піки головного ізомеру (300МГц, CD₃OD): δ 7,62 (dd, J=7,0, 1,6Гц, 1H), 7,54 (d, J=11,2Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,59-3,47 (m, 2H), 3,43 (apt пент, J=7,3Гц, 1H), 3,31-3,02 (m) під MeOH, 3,01-2,77 (m, 6H), 2,24-2,20 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 1H), 0,89 (d, J=7,0Гц, 6H).

Приклад 12

3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти етил амід.

н-Бутиллітій (2,5М/гексани, 251мл, 0,628ммоль) було додано краплями протягом 30 хвилин при -78°C до розчину 1-(4-бром-2-флуорбензил)піролідину (162,0г, 0,63ммоль) у ТГФ (1,8л). Після перемішування при -78°C протягом 2 годин, при -78°C розчин 3-оксоциклобутанкарбонової кислоти (35,8г, 0,31ммоль) у ТГФ (400мл) було додано через канюлю протягом 25хвил. у реакційну суміш. Утворений темно-оранжевий розчин повільно гріли до кімнатної температури протягом 16 годин. PX/MC суміші показала інтермедіатну кислоту 294,2 (M+H). Етиламін (2М у ТГФ, 315мл, 0,630ммоль) та T₃P (50мас.% у EtOAc, 224мл, 0,376ммоль) були додані з 200мл промивки ТГФ. Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі, було додано насичений NaHCO₃ (1000мл), а потім воду (~500мл). Фази були відділеними та водну фазу було екстраговано EtOAc (2×500мл). Комбіновані органічні продукти були промитими розсолем та висушеними MgSO₄. Концентрація дала 161,8г оранжевої оливи, що була поділена на 2 порції та очищена флеш-хроматографією на SiO₂ (колонки 4"×5,5", упаковані з EtOAc). Кожну колонку було промито 3л EtOAc для видалення матеріалу з вищим R_f та тоді було отримано основну масу потрібного продукту елюванням 3л 25% MeOH/EtOAc. Концентрація фракцій, що містять продукт, з обох колонок дала 48,8г (49% виходу) 3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти етиламиду як жирну світло-оранжеву оливу, котра повільно кристалізувалася до воскоподібного твердого матеріалу при вакуумуванні: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,35 (t, J=7,9Гц, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 5,67 (br s, 1H), 5,57 (brs, 1H), 3,66 (d, J=1,3Гц, 2H), 3,37-3,30 (m 2H), 2,84-2,70 (m, 3H), 2,53-2,44 (m, 6H), 1,83-1,70 (m перекрито водою, 4H), 1,16 (t, J=7,3Гц, 3H); PX-MC m/z. Розраховано для C₁₈H₂₅FN₂O₂, 320,4, виявлено 321,3(M+H) XІАТ.

Приклад 13

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти етиламід.

До прикладу 12, 3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти етиламиду (17г, 53,1ммоль) у 200мл ДХЕ при кімнатній температурі було додано ТФОК (80,7мл, 1,1ммоль) та тоді реакційну суміш гріли до 80°C (оливова баня). Після 15 годин реакційну суміш було концентровано до приблизно 45г та застосовувало без наступної очистки. Сирий трифлуорацетат з реакційної суміші було розведено EtOH (500мл), розміщено у колбі Парра, це продували азотом, а тоді було додано 10% Pd/карбон (2,5г, 14мас.%). Утворену реакційну суміш гідрогенували H₂ (45 фунт/кв.дюйм) при кімнатній температурі. Після 1,5 годин реакційну суміш продували азотом, тоді фільтрували через броунмілерит™ та концентрували під зменшеним тиском. Утворену оливу було розведено EtOAc та тоді її повільно гасили насиченим розчином натрій гідрокарбонату. Шари були відділеними та водний шар було знов екстраговано EtOAc. Комбіновані органічні шари

були висушеними MgSO_4 , профільтованими та концентрованими під зменшеним тиском. Очистку цього матеріалу виконували перекристалізацією. Сиру заголовну сполуку переносили у мінімальну кількість гарячого EtOAc та давали охолонути до приблизно 0°C (холодильник). Твердий матеріал було профільтовано, висушено під зменшеним тиском, отримуючи заголовну сполуку (4г, 24% виходу) як білий твердий матеріал: $R_f=0,21$ (10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); PX-MS m/z . Розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}$, 304,4, виявлено 305,3; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,30 (appt, $J=7,9\text{Гц}$, 1H), 6,98 (dd, $J=7,9$, 1,6Гц, 1H), 6,92 (dd, $J=12,0$, 1,6Гц, 1H), 5,36 (bs, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,42-3,26 (m, 3H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,57-2,50 (m, 6H), 2,42-2,33 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 4H), 1,14 (t, $J=7,5\text{Гц}$, 3H); структуру підтверджено рентгенокристалографією та було визначено як цис.

Приклад 14

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти етил-метил-амід.

n-Бутиллітій (2,5М/ гексани, 140мл, 0,350моль) було додано по стінкам колби протягом 25хв. при -78°C до розчину інтермедиату 8, 1-(4-бром-2-флуорбензил)піролідину (90,0г, 0,349моль) у ТГФ (1л). Після перемішування при -78°C протягом 2,5 годин при -78°C було додано розчин 3-оксоциклобутанкарбонової кислоти (19,9г, 174,5ммоль) у ТГФ (200мл) у реакційну суміш через канюлю протягом 15хв. Утворений темно-оранжевий розчин повільно гріли до кімнатної температури протягом 16 годин. PX/MS суміші показала інтермедиатну кислоту 294,2 (M+N). Етилметиламін (30мл, 0,349моль) та T_3P (50мас.% у EtOAc , 125мл, 0,210моль) були доданими з 200мл промивками ТГФ. Після перемішування протягом 1,5 годин при кімнатній температурі, було додано насичений NaHCO_3 (500мл), а потім воду (500мл). Фази були відділеними та водну фазу було екстраговано EtOAc (700мл). Комбіновані органічні продукти були промитими розсолем та висушеними MgSO_4 . Концентрація дала 89,0г оранжевої оливи, що було очищено флеш-хроматографією на SiO_2 (колонка 4"x7", упакована з EtOAc). Колонку було промито R_f та тоді було отримано основну масу потрібного продукту елюванням 4л 25% MeOH/EtOAc . Концентрація фракцій, що містять продукт, дала 35,15г (60%) заголовної сполуки, 3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти етил-метил-аміду як жирну світло-оранжеву оливу, котра повільно кристалізувалася до воскоподібного твердого матеріалу при вакуумуванні: ЯМР (CDCl_3) -1:1 суміш ротамерів, δ 7,35 (t, $J=7,7\text{Гц}$, 1H), 7,23- 7,15 (m, 2H), 5,08 та 4,84 (широкий синглет, 1H загалом), 3,65 (s, 2H), 3,45 та 3,30 (квартети, $J=7,2\text{Гц}$, 2H загалом), 3,21-3,10 (m, 1H), 2,97 та 2,95 (синглет, 3H загалом), 2,84-2,77 (m, 2H), 2,57-2,52 (m, 6H), 1,79-1,72 (m, 4H), 1,18-1,04 (m, 3H).

Інтермедиат 12

М-етил-3-(3-флуор-4-(піролідин-1-ілметил)феніл)-N-метилциклобут-2-енкарбоксамід трифлуорацетат.

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти етил-метил-амід (Приклад 14, 35,15г, 105,1ммоль) було розчинено у суміші 1,2-дихлоретану (1л) та трифлуороцтової кислоти (150мл) та це кип'ятили під зворотним холодильником протягом 16 годин. Утворений темно-коричневий розчин було охолоджено та концентровано, отримуючи коричневу оливу (94,46) сирій заголовної сполуки, N-етил-3-(3-флуор-4-(піролідин-1-ілметил)феніл)-N-метилциклобут-2-енкарбоксаміду трифлуорацетату, з залишковою ТФОК, що було застосовувано на наступному етапі без очистки.

Приклад 15

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти етил-метил-амід.

Посудину для гідрогенування було промито етанолом, це продували азотом та завантажували 50мл етанолу, 10% паладію на вугіллі (10г) та розчином сирого інтермедиату 12, N-етил-3-(3-флуор-4-(піролідин-1-ілметил)феніл)-N-метилциклобут-2-енкарбоксаміду трифлуорацетату (182,0г) в етанолі (1,5л). Цю суміш тоді струшували під воднем (~45 фунт/кв.дюйм) при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, фільтрували через шар діатомової землі, та промивали етанолом (500мл). Фільтрат було концентровано, отримуючи оранжеву оливу, котру було розчинено у EtOAc (500мл) та промито розчином K_2CO_3 (60г) у воді (400мл) та тоді розсолем (200мл), висушено MgSO_4 та концентровано, отримуючи 66,26г оранжевої оливи. Цей матеріал було очищено флеш-хроматографією на колонці 4"x5,5" з силікагелем (упаковано з CH_2Cl_2), промиваючи спершу 2,5л CH_2Cl_2 та тоді, елюючи 3л 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Очищені фракції продукту концентрували, отримуючи 41,75г (58%) >95% чистої заголовної сполуки. Концентрація менш чистої фракції дала ще 9,98г матеріалу ~85-90% чистоти: $R_f=0,17$ (20% MeOH/EtOAc), ^1H ЯМР (CDCl_3) ~1:1 суміш ротамерів, δ 7,28-7,24 (m, частково затемнений CHCl_3 , 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 3,62 (d, $J=0,8\text{Гц}$, 2H), 3,42-3,14 (перекриті мультиплети, 4H), 2,92 та 2,89 (синглети, 3H загалом), 2,58-2,35 (m, 8H), 1,80-1,70 (m, 4H), 1,14 та 1,08 (триплети, $J=7,2\text{Гц}$, 3H загалом).

Очищений матеріал (41,75г, 131,11ммоль) було розчинено у EtOAc (1л) та суміш 2 Н HCl /етер (80мл, 160ммоль) було додано протягом приблизно 1хв. при енергійному перемішуванні. Після 30 хвилин світло-оранжевий осад збирали, промивали EtOAc та сушили продуванням азотом, отримуючи відповідний гідрохлорид (36,15г). Цей матеріал було комбіновано з іншими партіями (39,72г загальна маса), та розчинено у суміші MeOH (30мл) та EtOAc (50мл) з обережним нагріванням. Далі, EtOAc (550мл) було додано краплями до суміші протягом приблизно 15хв. при перемішуванні. Після перемішування ще 15хв. при кімнатній температурі, тверді матеріали були профільтованими, промитими 200мл EtOAc та висушеними під азотом, отримуючи 32,98г гідрохлориду заголовної сполуки як білий кристалічний матеріал, тчк.пл $196-196,5^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (CDCl_3) ~1:1 суміш ротамерів, δ 12,69 (br s, 1H), 7,79 (t, $J=7,9\text{Гц}$, 1H), 7,07-7,00 (m, 2H), 4,20 (d, $J=5,4\text{Гц}$, 2H), 3,64-

3,57 (m, 2H), 3,47-3,53 (m, 2H), 3,30-3,16 (m, 2H), 2,91 та 2,88 (синглети, 3H загалом), 2,85-2,79 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 2H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,26-2,14 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,14 та 1,07 (триплети, J=7,1Гц, 3H загалом), ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ (суміш ротамерів) 173,29, 162,70, 160,24, 150,57, 150,49, 133,62, 133,59, 123,99, 123,97, 114,44, 114,30, 113,98, 113,77, 52,62, 49,92, 49,90, 44,07, 42,65, 35,33, 34,25, 33,45, 32,77, 32,40, 23,21, 14,07, 12,44; PX-МС m/z. Розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}$, 318,4, виявлено 319,4 (M+H) XІАТ; Аналіз: Розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$: С 64,30, Н 7,95, N 7,89. Виявлено С 64,36, Н 8,02, N 7,97.

Приклад 16

3-Флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти етиламід.

Розчин прикладу 12, 3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти етиламіду (48,7г, 152,0ммоль) у CH_2Cl_2 (450мл) було додано протягом 50хвил. по стінкам колби при -78°C до розчину біс(2-метоксіетил)аміносальфур трифлуориду (42,0мл, 227,8ммоль) у CH_2Cl_2 (375мл). Після перемішування протягом 2,5 годин при -78°C , охолодження баню видаляли та суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. При перемішуванні водн. NaHCO_3 обережно додавали порціями, доки уся піна не спала. Твердий K_2CO_3 було тоді додано для гарантії, щоб рН був >8. Фази були відділеними та водну фазу було екстраговано двома додатковими порціями по 100мл CH_2Cl_2 . Органічні фази були комбінованими, висушеними MgSO_4 та концентрованими, отримуючи темно-оранжево-коричневу оливу (50,2г). Цей сирий матеріал було концентровано на 100г силікагелю та тоді очищено флеш-хроматографією на колонці 4"×6" з силікагелем, упакованим з EtOAc. Колонку було елювано 3л кожного EtOAc та 10% MeOH/EtOAc. Очищені фракції були концентрованими, отримуючи 20,82г заголовної сполуки як оранжуватий твердий матеріал, для якого ГХ/МС показала чистоту ~94% з -6% відповідного транс ізомеру, повторна очистка цієї та менш чистої фракції була досягнута повторною MeOH/EtOAc колонковою хроматографією або хроматографією на колонці Chiralcel OD (10см×50см), застосовуючи 93:7 суміш гептан:ізопропіловий спирт при швидкості потоку 460мл/хвил. Ці хроматографовані матеріали тоді розтирали у порошок з 10% сумішшю етил-етер/гексани (~8мл/г), отримуючи 28,21г (58%) 95+% чистої заголовної сполуки: $R_f=0,23$ (20% MeOH/EtOAc); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,38 (t, J=7,7Гц, 1H), 7,20 (d, J=8,3Гц, 1H), 7,13 (dd, J=10,8, 1,6Гц, 1H), 5,43 (br s, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,33-3,18 (m, 3H), 2,92-2,78 (m, 2H), 2,76-2,64 (m, 2H), 2,58-2,48 (m, 4H), 1,81-1,70 (m, 4H), 1,13 (t, J=7,3Гц, 3H).

Гідрохлорид заголовної сполуки було отримано додаванням 53мл 2Н суміші HCl/етил-етер при перемішуванні до розчину вільної основи у 650мл EtOAc. Після перемішування протягом приблизно 2 годин, білий осад збирали, промивали EtOAc та сушили під струмом азоту: тчк.пл 196,5-197,5°C; ^1H ЯМР (MeOH- d_4) δ 7,60 (t, J=7,7Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,37 (p,

J=8,5Гц, 1H), 3,24-3,17 (m, 4H), 2,86-2,67 (m, 4H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,10 (t, J=7,3Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 173,6, 161,3 (d, $J_{\text{C-F}}=248,0\text{Гц}$), 147,1 (dd, $J_{\text{C-F}}=24,0$, 7,7Гц), 134,0 (d, $J_{\text{C-F}}=2,3\text{Гц}$), 121,9 (dd, $J_{\text{C-F}}=8,3$, 2,7Гц), 116,4 (d, $J_{\text{C-F}}=13,2\text{Гц}$), 112,6 (dd, $J_{\text{C-F}}=24,1$, 8,8Гц), 96,7 (d, $J_{\text{C-F}}=197,3\text{Гц}$), 52,83, 49,9 (d, $J_{\text{C-F}}=3,0\text{Гц}$), 38,8 (d, $J_{\text{C-F}}=24,8\text{Гц}$), 34,8, 32,9, 23,3, 15,0; Аналіз: Розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$: С 60,25, Н 7,02, N 7,81. Виявлено С 60,15, Н 7,32, N 7,60.

Інтермедіат 13

1-(4-бром-3,5-дифлуорбензил)піролідин.

3,5-Дифлуорбензальдегід (2,0мл, 18,24ммоль), піролідин (1,8мл, 21,56ммоль), та натрій триацетоксиборогідрид (5,8г, 27,4ммоль) перемішували у ТГФ (50мл) протягом 16 годин при кімнатній температурі. Насичений водний NaHCO_3 (30мл) було додано та після перемішування протягом 30хвил. було додано EtOAc (50мл). Органічну фазу було відділено та промито розсоллом, висушено MgSO_4 та концентровано, отримуючи 2,65г (74%) 1-(3,5-дифлуорбензил)піролідину як трохи мутну оливу: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,88-6,83 (m, 1H), 6,68-6,63 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,53-2,48 (m, 4H), 1,80-1,77 (m, 4H).

Інтермедіат 14

3-(2,6-дифлуор-4-(піролідин-1-ілметил)феніл)-3-гідрокси-N-метилциклобутанкарбоксамід.

2,2,6,6-Тетраметилпіперидин (1,86мл, 11,0ммоль) було додано при -78°C до розчину н-бутиллітію (2,5М у гексанах, 4,4мл, 11,0ммоль) у гексанах (12мл) та ТГФ (25мл). Утворену суміш перемішували протягом 10хвил. та тоді інтермедіат 13, 1-(3,5-дифлуорбензил)піролідин (2,17г, 11,0ммоль) у 3мл ТГФ було додано по стінкам колби протягом 1хвил. Після перемішування протягом 2,5 годин при -78°C розчин 3-оксоциклобутанкарбонової кислоти (0,63г, 5,5ммоль) у ТГФ (10мл) було додано через канюлю у реакційну суміш. Цій суміші давали повільно нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин. Метиламін (2,0М у ТГФ, 5,5мл, 11,0ммоль) та T_3P (50мас.% у EtOAc, 3,9мл, 6,55ммоль) були тоді доданими. Через 2 години перемішування насичений водний NaHCO_3 було додано та суміш було екстраговано в EtOAc, висушено MgSO_4 та концентровано, отримуючи жовто-коричневу оливу. Флеш-хроматографія на силікагелі, застосовуючи спершу 3%, тоді 15% MeOH/ CH_2Cl_2 дала 99мг (5,5%) заголовної сполуки, 3-(2,6-дифлуор-4-(піролідин-1-ілметил)феніл)-3-гідрокси-N-метилциклобутанкарбоксаміду як білий воскоподібний матеріал: $R_f=0,036$ (CH_2Cl_2); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,84-6,78 (m, 2H), 6,25-6,20 (br m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,01-2,95 (m, 2H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,79 (d, J=5,0Гц, 3H), 2,58-2,54 (m, 2H), 2,48-2,44 (m, 4H), 1,77-1,73 (m, 4H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 222,6, 178,5, 161,2 (d, $J_{\text{C-F}}=240,5\text{Гц}$), 142,2, 111,9 (dd, $J_{\text{C-F}}=25,6$, 6,8Гц), 73,0, 59,7, 54,2, 40,8, 37,0, 26,8, 23,7.

Приклад 17

3-(2,6-Дифлуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти метиламід.

Біс(2-метоксіетил)аміносультур трифлуорид (0,070мл, 0,380ммоль) було додано при 0°C до розчину інтермедиату 14, 3-(2,6-дифлуор-4-(піролідин-1-ілметил)феніл)-3-гідрокси-N-метилциклобутанкарбоксаміду (0,099г, 0,305ммоль) у CH_2Cl_2 (2мл) та утвореній суміші давали нагрітисся до кімнатної температури та перемішували протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали у насичений водний NaHCO_3 та екстрагували CH_2Cl_2 (2×15мл), сушили MgSO_4 та концентрували, отримуючи 92мг світло-жовтої оливи: $R_f=0,21$ (20% MeOH/EtOAc). Флеш-хроматографія на силікагелі, застосовуючи EtOAc та тоді 5% та 10% MeOH/EtOAc для елювання, дала 66мг (67% виходу) заголовної сполуки: PX-MS m/z . Розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$, 326,4, виявлено 327,4 ($\text{M}+\text{H}$), 307,4 ($\text{M}+\text{H}-\text{HF}$) XIAT ; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,87 (d, J=8,7Гц, 2H), 5,42 (br s, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,32 (p, J=8,5Гц, 1H), 3,06-2,78 (m, 7H), 2,50 (br s, 4H), 1,79 (br s, 4H).

Інтермедіат 15

3-(3-флуор-4-(піролідин-1-ілметил)феніл)-3-гідроксициклобутанкарбонова кислота.

n-Бутиллітій (2,5М/гексани, 78мл, 0,195ммоль) було додано по стінкам колби протягом 5хв. при -78°C до розчину 1-(4-бром-2-флуорбензил)піролідину (50,0г, 0,194ммоль) у ТГФ (500мл). Після перемішування при -78°C протягом 1 години, при -78°C розчин 3-оксоциклобутанкарбонової кислоти (11,0г, 96,4ммоль) у ТГФ (150мл) було додано через канюлю протягом 10хв. у реакційну суміш. Утворений темно-оранжевий розчин повільно гріли до кімнатної температури протягом 16 годин. PX/MS суміші показала заголовну сполуку 294,2 ($\text{M}+\text{H}$). Цей матеріал було застосовувано як сирий розчин без обробки, припускаючи концентрацію заголовної сполуки ~0,12М.

Приклад 18

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти метил-амід.

ТГФ-розчин приблизно 0,12М інтермедиату 15, 3-(3-флуор-4-(піролідин-1-ілметил)феніл)-3-гідроксициклобутанкарбонової кислоти (160мл, 19,3ммоль) було комбіновано метиламіном (2,0М у ТГФ, 20мл, 40ммоль) та T_3P (50мас.% у EtOAc , 13,8мл, 23,2ммоль) та перемішувало при кімнатній температурі протягом 20 годин. Суміш було зроблено основною насиченим водним NaHCO_3 та було додано EtOAc (50мл). Фази були відділеними та водну фазу було екстраговано знов EtOAc . Комбіновані органічні продукти були промитими розсолом, висушеними MgSO_4 та концентрованими, отримуючи оранжеву оливу (8,6г). Флеш-хроматографія на колонці 2"×4" з силікагелем, промиваючи спершу EtOAc (1л) та 10% MeOH/EtOAc (500мл) для видалення забруднення з вищим R_f , а потім елювання додатково 500мл 10% MeOH/EtOAc та 500мл 20% MeOH/EtOAc дали 3,14г (53%) заголовної сполуки як жирну оранжеву оливу, котра повільно твердне до воскоподібного твердого матеріалу: $R_f=0,30$, 20% MeOH/EtOAc ; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,35 (t, J=7,7Гц, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 5,73 (br s, 1H), 3,66 (d, $J_{\text{H-F}}=1,2$ Гц, 2H), 2,86 (d,

J=4,6Гц, 3H), 2,85-2,73 (m, 3H), 2,55-2,45 (m, 6H), 1,79-1,60 (m, перекритий водою, 4H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 177,5, 161,3 (d, $J_{\text{C-F}}=246,2$ Гц), 147,3 (d, $J_{\text{C-F}}=7,1$ Гц), 131,6 (d, $J_{\text{C-F}}=4,9$ Гц), 124,2 (d, $J_{\text{C-F}}=15,0$ Гц), 120,6 (d, $J_{\text{C-F}}=3,3$ Гц), 112,3 (d, $J_{\text{C-F}}=23,3$ Гц), 74,0 (d, $J_{\text{C-F}}=1,9$ Гц), 54,04, 52,6 (d, $J_{\text{C-F}}=1,5$ Гц), 41,2, 32,9, 26,8, 23,6; PX-MS m/z . Розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2$, 306,4, виявлено 307,4 ($\text{M}+\text{H}$) XIAT .

Приклад 19

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти диметил-амід.

ТГФ-розчин ~0,12М інтермедиату 15, 3-(3-флуор-4-(піролідин-1-ілметил)феніл)-3-гідроксициклобутанкарбонової кислоти (160мл, 19,3ммоль) було комбіновано з диметиламіном (2,0М у ТГФ, 20мл, 40ммоль) та T_3P (50мас.% у EtOAc , 13,8мл, 23,2ммоль) та перемішувало при кімнатній температурі протягом 20 годин. Суміш було зроблено основною насиченим водним NaHCO_3 та було додано EtOAc (50мл). Фази були відділеними та водну фазу було екстраговано знов EtOAc . Комбіновані органічні продукти були промитими розсолом, висушеними MgSO_4 та концентрованими, отримуючи оранжеву оливу (8,6г). Флеш-хроматографія на колонці 2"×4" з силікагелем, промиваючи спершу EtOAc (1л) та 10% MeOH/EtOAc (500мл) для видалення забруднення з вищим R_f , а потім елювання додатково 500мл 10% MeOH/EtOAc та 500мл 20% MeOH/EtOAc дала 3,58г (58%) заголовної сполуки як жирну оранжеву оливу, котра повільно твердне до воскоподібного твердого матеріалу: $R_f=0,17$ (20% MeOH/EtOAc); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,36 (t, J=7,9Гц, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 4,70 (br s, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,21-3,12 (m, 1H), 3,00 (3, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,84-2,78 (m, 2H), 2,57-2,43 (m, 6H), 1,80-1,74 (m, перекритий водою, 4H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 175,8, 161,3 (d, $J_{\text{C-F}}=246,2$ Гц), 147,4 (d, $J_{\text{C-F}}=7,1$ Гц), 131,6 (d, $J_{\text{C-F}}=4,5$ Гц), 124,3 (d, $J_{\text{C-F}}=15$ Гц), 120,7 (d, $J_{\text{C-F}}=3,0$ Гц), 112,4 (d, $J_{\text{C-F}}=23,3$ Гц), 73,3 (d, $J_{\text{C-F}}=1,1$ Гц), 54,03, 52,6 (d, $J_{\text{C-F}}=1,1$ Гц), 41,1, 37,4, 36,2, 28,5, 23,6; PX-MS m/z . Розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_2$, 320,4, виявлено 321,4($\text{M}+\text{H}$) XIAT .

Приклад 20

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти ізобутил-амід.

ТГФ-розчин сирого ~0,12М інтермедиату 15, 3-(3-флуор-4-(піролідин-1-ілметил)феніл)-3-гідроксициклобутанкарбонової кислоти (160мл, 19,3ммоль) було комбіновано з ізобутиламіном (3,8мл, 38,2ммоль) та T_3P (50мас.% у EtOAc , 13,8мл, 23,2ммоль) та перемішувало при кімнатній температурі протягом 20 годин. Суміш було зроблено основною насиченим водним NaHCO_3 та було додано EtOAc (50мл). Фази були відділеними та водну фазу було екстраговано знов EtOAc . Комбіновані органічні продукти були промитими розсолом, висушеними MgSO_4 та концентрованими, отримуючи оранжеву оливу. Флеш-хроматографія на колонці 2"×4" з силікагелем, промиваючи спершу EtOAc (1л) та 10% MeOH/EtOAc (500мл) для видалення забруднення з вищим R_f , а потім елю-

вання додатково 500мл 10% MeOH/EtOAc та 500мл 20% MeOH/EtOAc дали 4,22г (63%) заголовної сполуки як оранжевий воскоподібний матеріал: $R_f=0,3$ (30% MeOH/EtOAc); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,34 (t, $J=7,9\text{Гц}$, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 5,84 (br s, 1H), 3,66 (d, $J_{\text{H-F}}=1,3\text{Гц}$, 2H), 3,11 (t, $J=6,4\text{Гц}$, 2H), 2,84-2,76 (m, 3H), 2,55-2,45 (m, 6H), 1,81-1,72 (m, 4H), 0,91-0,87 (d@0,90 ($J=6,6\text{Гц}$, 6H) перекритий m (1H)); PX-МС m/z. Розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_2$, 348,5, виявлено 349,4 (M+H) XIAT.

Приклад 21

3-Флуор-3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти метиламід.

Біс(2-метоксіетил)аміносальфур трифлуорид (0,29мл, 1,57ммоль) було додано при 0°C до розчину прикладу 18, 3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти метиламіду (0,40г, 1,31ммоль) у CH_2Cl_2 (8мл). Цю суміш повільно гріли до кімнатної температури та перемішували протягом 18 годин та тоді виливали у насичений водний NaHCO_3 . Органічну фазу було відділено, висушено MgSO_4 та концентровано, отримуючи оранжеву оливу (0,40г). Флеш-хроматографія на колонці $1,5''\times 2''$ з силікагелем, промиваючи спершу 200мл кожного EtOAc, 2% та 5% MeOH/EtOAc для видалення забруднення з вищим R_f , а потім елювання 400мл 10% MeOH/EtOAc та 200мл 20% MeOH/EtOAc дали 0,244г (61%) заголовної сполуки як оранжеву оливу: $R_f=0,11$ (20% MeOH/EtOAc).

Гідрохлорид заголовної сполуки було отримано у EtOAc з 1,5 еквівалентами суміші 2H HCl/етил-етер. Гіроскопічний білий твердий матеріал збирали та сушили під азотом: ^1H ЯМР (MeOH-d_4) δ 7,60 (t, $J=7,9\text{Гц}$, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,60-3,45 (m, 2H), 3,37 (p, $J=8,7\text{Гц}$, 1H), 3,24-3,14 (m, 2H), 2,87-2,67 (s@2,72 (3H) перекритий мультиплет (4H)), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,02-1,97 (m, 2H); ^{13}C ЯМР (MeOH-d_4) δ 175,6, 161,5 (d, $J_{\text{C-F}}=248,8\text{Гц}$), 147,4 (dd, $J_{\text{C-F}}=24,1$, 7,1), 133,1 (d, $J_{\text{C-F}}=2,6\text{Гц}$), 121,4 (d, $J_{\text{C-F}}=4,9\text{Гц}$), 117,6 (d, $J_{\text{C-F}}=15,8\text{Гц}$), 112,4 (dd, $J_{\text{C-F}}=23,3$, 8,9Гц), 96,4 (d, $J_{\text{C-F}}=195,4\text{Гц}$), 54,0, 51,0, 38,3 (d, $J_{\text{C-F}}=25,2\text{Гц}$), 32,2, 25,3, 22,7; PX-МС m/z. Розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$, 308,4, виявлено 309,4 (M+H) XIAT.

Приклад 22

3-Флуор-3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти диметиламід.

Розчин прикладу 19, 3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти диметиламіду (0,40г, 1,25ммоль) у CH_2Cl_2 (4мл) було додано при -78°C до розчину біс(2-метоксіетил)аміносальфур трифлуориду (0,28мл, 1,52ммоль) у CH_2Cl_2 (4мл). Через 1 годину, додаткову порцію біс(2-метоксіетил)аміносальфур трифлуориду (0,050мл) було додано та розчин перемішували протягом ще 15хв., а тоді насичений водний NaHCO_3 було додано та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Фази були відділеними та водний шар було екстраговано CH_2Cl_2 . Комбіновані органічні продукти були висушеними MgSO_4 та концентрованими, отримуючи 296мг світло-оранжевої оливи. Флеш-

хроматографія на колонці $1,5''\times 1,5''$ з силікагелем, промиваючи спершу 200мл EtOAc для видалення забруднення з вищим R_f , а потім елювання 200мл 20% MeOH/EtOAc дали 0,244г (61%) заголовної сполуки як світло-жовту оливу: $R_f=0,10$ (20% MeOH/EtOAc).

Гідрохлорид заголовної сполуки було отримано у EtOAc з 1,5 еквівалентами суміші 2H HCl/етил-етер, отримуючи білий твердий матеріал: ^1H ЯМР (MeOH-d_4) δ 7,59 (t, $J=7,9\text{Гц}$, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,75 (p, $J=8,7\text{Гц}$, 1H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,22-3,15 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,84-2,80 (m, 2H), 2,76 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 2,21-2,09 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 2H); ^{13}C ЯМР (MeOH-d_4) δ 174,2, 161,5 (d, $J_{\text{C-F}}=248,8\text{Гц}$), 147,4 (dd, $J_{\text{C-F}}=24,1$, 7,5Гц), 133,1 (d, $J_{\text{C-F}}=3,0\text{Гц}$), 121,3 (dd, $J_{\text{C-F}}=7,9$, 3,2Гц), 117,6 (d, $J_{\text{C-F}}=15,4\text{Гц}$), 112,3 (dd, $J_{\text{C-F}}=23,3$, 9,0Гц), 95,9 (dd, $J_{\text{C-F}}=197,3$, 2,1Гц), 53,9, 50,7 (d, $J_{\text{C-F}}=3,0\text{Гц}$), 38,1 (d, $J_{\text{C-F}}=24,8\text{Гц}$), 36,0, 34,8, 29,8, 22,6; PX-МС m/z. Розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$, 322,4, виявлено 323,4 (M+H) XIAT.

Приклад 23

3-Флуор-3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти етил-метиламід.

Розчин прикладу 14, 3-(3-Флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти етил-метил-аміду (0,40г, 1,20ммоль) у CH_2Cl_2 (4мл) було додано при -78°C до розчину біс(2-метоксіетил)аміносальфур трифлуориду (0,27мл, 1,46ммоль) у CH_2Cl_2 (4мл). Через 1 годину, насичений водний NaHCO_3 (10мл) було додано та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Фази були відділеними та водний шар було екстраговано CH_2Cl_2 . Комбіновані органічні продукти були висушеними MgSO_4 та концентрованими, отримуючи 296мг світло-оранжевої оливи. Флеш-хроматографія на колонці $1,5''\times 1,5''$ з силікагелем, промиваючи спершу 200мл EtOAc для видалення забруднення з вищим R_f , а потім елювання 200мл кожного 10% та 20% MeOH/EtOAc дала 0,242г (61%) заголовної сполуки як світло-жовту оливу: $R_f=0,24$ (20% MeOH/EtOAc); PX-МС m/z. Розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$, 336,4, виявлено 337,4 (M+H), 317,4 (M+H-HF) XIAT.

Гідрохлорид заголовної сполуки було отримано у EtOAc з 1,5 еквівалентами суміші 2H HCl/етил-етер, отримуючи світло-жовтий твердий матеріал: ^1H ЯМР (MeOH-d_4) δ ~1:1 суміш ротамерів, 7,58 (t, $J=7,7\text{Гц}$, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,79-3,67 (m, 1H), 3,49 (br s, 2H), 3,42-3,34 (m, 2H), 3,21 (br s, 2H), 2,98 та 2,90 (синглети, 3H загально), 2,86-2,74 (m, 4H), 2,23-1,90 (brm, 4H), 1,18 та 1,07 (триплети, $J=7,1\text{Гц}$, 3H загально); ^{13}C ЯМР (MeOH-d_4) δ (суміш ротамерів) 173,87, 173,65, 162,73, 160,26, 147,56, 147,49, 147,33, 147,25, 133,11, 133,08, 121,34, 121,31, 121,26, 121,23, 117,74, 117,59, 112,48, 112,39, 112,25, 112,16, 97,12, 96,89, 95,18, 94,93, 53,88, 50,75, 50,72, 44,12, 42,75, 38,55, 38,30, 38,19, 37,94, 33,66, 32,21, 29,97, 29,46, 22,62, 12,86, 11,25; PX-МС m/z. Розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$, 336,4, виявлено 337,4 (M+H) XIAT.

Приклад 24

3-(3-Флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-3-метокси-циклобутанкарбонової кислоти етил-метил-амід.

Натрій гідрид (60мас.%, 0,040г, 1,00ммоль) було додано до розчину прикладу 14, 3-(3-Флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти етил-метил-аміду (0,25г, 0,748ммоль) у ТГФ (5мл). Після перемішування протягом 15хвил., виділення газу припинилося та було додано метилйодид (0,06мл, 0,96ммоль). Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, тоді гасили водою та екстрагували в EtOAc. Екстракт було промито розсоллом, висушено $MgSO_4$ та концентровано, отримуючи заголовну сполуку як світло-жовту оливу (0,13г); $R_f=0,16$ (20% MeOH/EtOAc); PX-MC m/z. Розраховано для $C_{20}H_{29}FN_2O_2$, 348,5, виявлено 349,4 (M+H) XIAT.

Гідрохлорид заголовної сполуки було отримано у EtOAc з 1,5 еквівалентами суміші 2H HCl/етил-етер, отримуючи білий твердий матеріал: 1H ЯМР (MeOH- d_4) δ ~1:1 суміш ротамерів, 7,67 (t, J=7,7Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,3Гц, 1H), 7,42 (dt, J=11,2, 1,9Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,55 (br s, 2H), 3,42-3,18 (мультиплети перекриті MeOH 4H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,94-2,90 (перекритий -OCH₃ синглет @2,94 та оптометричні -NCH₃ синглети @2,94 та 2,90, 6H загалом), 2,67-2,54 (m, 4H), 2,18 (br s, 2H), 2,03 (br s, 2H), 1,13 та 1,08 (триплети, J=7,3Гц, 3H загалом); ^{13}C ЯМР (MeOH- d_4) δ (суміш ротамерів) 173,93, 173,84, 163,09, 160,61, 148,64, 148,57, 133,20, 133,18, 123,02, 117,39, 117,20, 114,13, 114,08, 113,91, 133,86, 76,72, 76,63, 53,88, 50,80, 50,77, 49,78, 43,97, 42,76, 36,58, 36,24, 33,64, 32,17, 27,87, 27,32, 22,67, 12,87, 11,28; PX-MC m/z. Розраховано для $C_{20}H_{29}FN_2O_2$, 348,5, виявлено 349,4 (M+H) XIAT.

Інтермедіат 16

3-(3-флуор-4-((піролідін-1-іл)метил)феніл)-N-ізобутилциклобут-2-енкарбоксамід.

Розчин прикладу 20, 3-(3-Флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти ізобутил-аміду (3,71г, 10,64ммоль) у трифлуороцтовій кислоті (20мл) та 1,2-дихлоретану (120мл) кип'ятили під зворотним холодильником протягом 21 годин та концентрували, отримуючи 8,6г сирого 3-(3-флуор-4-((піролідін-1-іл)метил)феніл)-N-ізобутилциклобут-2-енкарбоксамід трифлуорацетату та залишкову ТФОК як темно-червоно-коричневу оливу. Діагностичні сигнали 1H ЯМР: (CDCl₃) δ 7,48 (t, J=7,7Гц, 1H), 7,23 (d, частково затемнений CHCl₃ сигнал, 1H), 7,09 (dd, J =10,3, 1,5Гц, 1H), 6,38 (d, J=0,8Гц, 1H), 4,33 (d, J=5,0Гц, 1H), 3,77 (br s, 2H), 3,68 (d, J=4,6Гц, 1H), 3,20-3,07 (m, 3 годин), 2,98 (br s, 2H), 2,83 (dd, J=13,3, 1,7Гц, 1H), 2,19-2,07 (m, 4H), 0,90 (d, J=7,1 H, 6H).

Приклад 25

3-(3-Флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти ізобутил-амід.

Сирий інтермедіат 16, 3-(3-флуор-4-((піролідін-1-іл)метил)феніл)-N-ізобутилциклобут-2-енкарбоксамід, отриманий вище, було розчинено

у EtOH (100мл) та додано до колби для гідрогенування, що містить 10% паладій на вугіллі у EtOH (~5мл). Суміш струшували при кімнатній температурі при 45 фунт/кв.дюйм водню протягом 2 годин, фільтрували через діатомову землю з промивкою EtOH та концентрували, отримуючи оранжеву оливу. Це було розчинено у EtOAc (150мл) та промито водним K₂CO₃ та розсоллом, висушено $MgSO_4$ та концентровано, отримуючи 3,29г воскоподібного оранжевого твердого матеріалу. Флеш-хроматографія на колонці 2,5"×4" з силікагелем, елюючи 1000мл EtOAc та 500мл 10% MeOH/EtOAc дала 1,90г (54%) заголовної сполуки як жовтуватий твердий матеріал: $R_f=0,26$ (20% MeOH/EtOAc).

Гідрохлорид заголовної сполуки було отримано додаванням ~1,2екв. суміші 2H HCl/етил-етеру до вільної основи у розчині EtOAc. Утворений гіроскопічний, склоподібний, світло-оранжевий твердий матеріал мав: 1H ЯМР (MeOH- d_4) δ 7,49 (t, J=8,1Гц, 1H), 7,20-7,17 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,55-3,45 (m, 3H), 3,21-3,15 (m, 2H), 3,09 (p, 8,7Гц, 1H), 2,98 (d, J=6,6Гц, 2H), 2,57-2,50 (сим. мульт., 2H), 2,31 (dq, J=9,7, 2,5Гц, 2H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,75 (rept, J=6,8Гц, 1H), 0,88 (d, J=6,6Гц, 6H); ^{13}C ЯМР (CDCl₃) δ 176,1, 161,64 (d, J_{C-F}=248,1Гц), 150,7 (d, J_{C-F}=7,9Гц), 132,8 (d, J_{C-F}=3,4Гц), 123,2 (d, J_{C-F}=3,0Гц), 115,7 (d, J_{C-F}=5,4Гц), 113,8 (d, J_{C-F}=21,8Гц), 53,73, 50,9, 50,8, 35,2, 34,9, 32,5, 28,4, 22,6, 19,3; PX-MC m/z. Розраховано для $C_{20}H_{29}FN_2O$, 332,5, виявлено 333,5 (M+H) XIAT.

Приклад 26

3-аза-біцикло[3,2,2]нонан-3-іл(3-(3-флуор-4-(піролідін-1-ілметил)феніл)-3-гідроксициклобутил)метанон.

Розчин у ТГФ сирого інтермедіату 15, 3-(3-флуор-4-(піролідін-1-ілметил)феніл)-3-гідроксициклобутанкарбонової кислоти (~5,3ммоль, ~0,12M ТГФ) було комбіновано із 3-аза-біцикло[3,2,2]нонаном (1,00г, 7,99ммоль) та T₃P (50мас.% у EtOAc, 3,8мл, 6,38ммоль) та перемішувало при кімнатній температурі протягом 30хвил. Суміш було зроблено основною насиченим водним NaHCO₃ та тоді було додано EtOAc (50мл). Фази були відділеними та водну фазу було екстраговано знов EtOAc. Комбіновані органічні шари були промитими розсоллом, висушеними $MgSO_4$ та концентрованими, отримуючи жирну оранжеву оливу (1,86г). Флеш-хроматографія на колонці 2"×5" з силікагелем, промиваючи спершу EtOAc (500мл), а потім елювання 500мл 25% MeOH/EtOAc дали заголовну сполуку (0,59г 28% виходу) як воскоподібний жовтий твердий матеріал: PX-MC m/z. Розраховано для $C_{24}H_{33}FN_2O_2$, 400,5, виявлено 401,1 (M+H) XIAT; 1H ЯМР (CDCl₃) δ 7,40 (t, J=7,5Гц, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 3,75 (d, J=4,6Гц, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,29 (d, J=3,7Гц, 2H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,84-2,78 (m, 2H), 2,62-2,45 (m, 6H), 2,10-2,08 (m, 1H), 2,03-2,00 (m, 1H), 1,93-1,40 (m, 12H).

Приклад 27

3-аза-біцикло[3,2,2]нонан-3-іл(3-(3-флуор-4-(піролідін-1-ілметил)феніл)циклобутил)метанон.

Розчин прикладу 26, 3-аза-біцикло[3,2,2]нонан-3-іл(3-(3-флуор-4-(піролідін-1-ілметил)феніл)-3-гідроксициклобутил)метанону (0,59г, 1,48ммоль) у

трифлуороцтовій кислоті (2,5мл) та 1,2-дихлоретані (16мл) кип'ятили під зворотним холодильником протягом 20 годин та концентрували, отримуючи сирий 3-аза-біцикло[3,2,2]нонан-3-іл(3-(3-флуор-4-(піролідін-1-ілметил)феніл)циклобут-2-еніл)метанон трифлуорацетат як темно-пурпурово-коричневу оливу, з залишковою ТФОК. Цей матеріал було розчинено у EtOH (40мл) та додано колби для гідрогенування, що містить 10% паладій на вугіллі (93мг) у EtOH (~3мл). Суміш струшували при кімнатній температурі при 48 фунт/кв.дюйм водню протягом 2 годин, фільтрували через діатомову землю з промивкою EtOH та концентрували, отримуючи оранжеву оливу. Це було розчинено у EtOAc та промито водним K_2CO_3 та розсоллом, висушено $MgSO_4$ та концентровано, отримуючи 0,38г світло-оранжевої оливи. Флеш-хроматографія на колонці 2"×3,5" з силікагелем, промиваючи 2% MeOH/EtOAc (500мл) та тоді, елюючи 500мл кожного 5% та 10% MeOH/EtOAc дала 0,256г (45%) заголовної сполуки як світло-оранжеву оливу: $R_f=0,21$ (20% MeOH/EtOAc).

Гідрохлорид було отримано додаванням -1,5екв. суміші 2Н HCl/етил-етер до вільної основи у EtOAc. Утворений білий твердий матеріал збирали, та сушили, отримуючи гідрохлорид заголовної сполуки: 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 12,68 (br s, 1H), 7,80 (t, J=7,7Гц, 1H), 7,19-6,97 (m, 2H), 4,21 (d, J= 4,2Гц, 2H), 3,80-3,56 (m, 4H), 3,55-3,37 (m, 3H), 3,28 (p, J=8,9Гц, 1H), 2,83 (br s, 2H), 2,61-2,54 (m, 2H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,32-2,12 (m, 2H), 2,12-1,92 (m, 4H), 1,77-1,54 (m, 8H); ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 173,4, 161,5 (d, $J_{C-F}=248,4$ Гц), 150,6 (d, $J_{C-F}=7,5$ Гц), 133,6 (d, $J_{C-F}=2,3$ Гц), 124,0 (d, $J_{C-F}=3,0$ Гц), 114,3 (d, $J_{C-F}=13,9$ Гц), 113,8 (d, $J_{C-F}=21,8$ Гц), 54,3, 52,7, 50,3, 50,03, 50,0, 35,2, 33,9, 33,0, 30,4, 30,0, 25,0, 24,7, 23,3; PX-МС m/z. Розраховано для $C_{24}H_{33}FN_2O$, 384,5, виявлено 385,5 (M+H) XIAT.

Інтермедіат 17

3-(3-хлор-4-((піролідін-1-іл)метил)феніл)-3-гідроксициклобутанкарбонова кислота.

2,5М розчин n-BuLi у гексанах (101мл, 254ммоль) було додано протягом 15 хвилин до розчину 1-(4-бром-2-хлорбензил)піролідину (69,6г, 254ммоль) в абсолютному ТГФ (450мл) під потоком азоту при -78°C. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин. Тоді охолоджений до -78°C розчин 3-оксоциклобутанкарбонової кислоти (14,4г, 126,7ммоль) в абсолютному ТГФ (150мл) було додано краплями протягом 10хв. при -78°C. Суміш повільно гріли до кімнатної температури та залишали при перемішуванні протягом 18 годин та утворений розчин було застосовано. PX-МС m/z. Розраховано для $C_{16}H_{20}NClO_3$, 309,8, виявлено 308,1 (M-H) XIAT.

Приклад 28

3-(3-Хлор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти метиламід.

До сирого розчину інтермедіату 17, 3-(3-хлор-4-((піролідін-1-іл)метил)феніл)-3-гідроксициклобутанкарбонової кислоти (~666мл, ~121,5ммоль) було додано 2,0М метиламіну (95мл, 190ммоль, у ТГФ) та T_3P (50мас.% розчин у EtOAc, 96,6мл, 152ммоль). Утворену реакційну

суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та тоді були доданими 300мл 1Н NaOH та 400мл EtOAc та шари були відділені. Водний шар екстрагували EtOAc (2×500мл) знов та комбіновані органічні шари були висушеними $MgSO_4$ та випареними. Залишок було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 75л Biotage™, елюючи з градієнтом 5%, 8%, 10%, 15% MeOH/ CH_2Cl_2 із 0,25% NH_4OH . Фракції, що містять продукт, збирали та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи заголовну сполуку (18,9г, 48% виходу). $R_f=0,35$ (20% MeOH/ CH_2Cl_2 +0,2% NH_4OH); PX-МС m/z. Розраховано для $C_{17}H_{23}ClN_2O_2$, 322,2, виявлено 323,1 (M+1) XIAT; 400МГц 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,47-7,45 (m, 2H), 7,33 (dd, J=7,9, 1,7Гц, 1H), 5,94 (brs, 1H), 5,67 (brs, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,85 (d, J=4,9Гц, 3H), 2,86-2,73 (m, 3H), 2,62-2,56 (m, 4H), 2,54-2,47 (m, 2H), 1,84-1,76 (m 4H); 100МГц ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 177,6, 146,0, 135,5, 134,0, 130,8, 126,3, 123,6, 74,3, 56,8, 54,3, 41,1, 33,3, 26,9, 23,7.

Приклад 29 та Приклад 30

Транс-3-(3-Хлор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти метиламід та Цис-3-(3-Хлор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти метиламід.

ТФОК (48мл, 627ммоль) було додано до розчину у ДХЕ (202мл) прикладу 28, 3-(3-хлор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти метиламіду (10г, 31,4ммоль) та утворену суміш гріли до 75°C протягом 18 годин та концентрували для отримання трифлуорацетату 3-(3-хлор-4-(піролідін-1-іл)метил)феніл)-N-метилциклобут-2-енкарбоксаміду. Це було знов розчинено в абсолютному EtOH (130мл), було тоді додано каталізатор Уілкінсона (1,5г) та реакційну суміш гідрогенували при 60°C, застосовуючи 45 фунт/кв.дюйм H_2 . Через 2 години реакції це було концентровано та залишок було знов розчинено у 1Н HCl (100мл) та екстраговано двічі EtOAc (2×100мл). Водний шар було тоді підлучено 1Н NaOH (100мл) та екстраговано EtOAc (2×500мл). Комбіновані органічні фази були висушеними $MgSO_4$, та концентрованими для отримання сирого матеріалу. Це було очищено флеш-хроматографією, застосовуючи колонку 120г ISCO™, елюючи з градієнтом 5%, 10% та 15% MeOH/ CH_2Cl_2 із 0,25% NH_4OH . Фракції, що містять продукт, були комбінованими та концентрованими під зменшеним тиском, отримуючи суміш цис та транс ізомерів (4,6г, 48% виходу). Ізомери були відділеними препаративною хроматографією на колонці Chiralcel OD (10см×50см) при швидкості потоку 295мл/хвил, застосовуючи Гептан/ІПА (90/10) як елюент, отримуючи транс (3,6г) та цис (0,52г) ізомери.

Приклад 29

Транс-3-(3-Хлор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти

метиламід: $R_f=0,50$ (20% MeOH/ CH_2Cl_2 +0,2% NH_4OH); PX-МС m/z. Розраховано для $C_{17}H_{23}ClN_2O$, 306,8, виявлено 307,4(M+1) XIAT; 400МГц 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,42 (d, J=7,8Гц, 1H), 7,20 (d, J=1,6Гц, 1H), 7,09 (dd, J=7,8, 1,2Гц, 1H), 5,76 (brs, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,76-3,67 (m, 1H), 2,98-2,90 (m,

1H), 2,82 (d, J=5,1Гц, 3H), 2,80-2,62 (m, 6H), 2,36-2,26 (m, 2H), 1,87-1,78 (m, 4H); 100МГц ¹³С ЯМР (CDCl₃) δ 146,7, 134,2, 131,3, 176,1, 127,5, 125,3, 56,3, 54,3, 54,1, 36,5, 36,3, 32,1, 26,6, 23,6.

Приклад 30

Цис-3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти

метиламід: R_f=0,50 (20% MeOH/CH₂Cl₂+0,2% NH₄OH); PX-MC m/z. Розраховано для C₁₇ H₂₃ Cl N₂ O, 306,8, виявлено 307,4(M+1) ХІАТ; 400МГц ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,30 (d, J=7,9Гц, 1H), 7,15 (d, J=1,2Гц, 1H), 7,03 (dd, J=7,8, 1,2Гц, 1H), 6,48 (brs, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,30-3,19 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,70 (d, J=5,0Гц, 3H), 2,52-2,26 (m, 8H), 1,74-1,66 (m, 4H).

Приклад 31

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти диметил-амід.

До розчину сирого інтермедиату 17, 3-(3-хлор-4-((піролідин-1-іл)метил)феніл)-3-гідроксициклобутанкарбонової кислоти (~4,3мл, ~0,65ммоль) було додано диметиламін у ТГФ (0,65мл, 1,29ммоль, 2,0М ТГФ) та Т₃Р (50мас.% розчин у EtOAc, 0,62мл, 0,97ммоль). Утворену реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та тоді 25мл 1N NaOH та 100мл EtOAc були доданими та шари були відділеними. Водний шар екстрагували EtOAc (2×60мл) знов та комбіновані органічні шари були висушеними MgSO₄ та випареними. Залишок було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 40г ISCO™, елюючи сумішшю 5% MeOH/CH₂Cl₂, що містить 0,25% NH₄OH. Фракції, що містять продукт, збирали та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи заголовну сполуку (112мг, 52% виходу). R_f=0,65 (20% MeOH/CH₂Cl₂+0,2% NH₄OH); PX-MC m/z. Розраховано для C₁₈ H₂₅ Cl N₂ O₂, 336,8, виявлено 337,1 (M+1) ХІАТ; 400МГц ¹H ЯМР (CDCl₃) δ (d, J=1,7Гц, 1H), 1,746, 7,40 (d, J=7,9Гц, 1H), 7,33 (dd, J=7,9, 1,7Гц, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,92 (s, 6H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,62-2,46 (m, 6H), 1,76-1,68 (m, 4H); 100МГц ¹³С ЯМР (CDCl₃) δ 175,5, 146,2, 135,5, 133,9, 130,7, 126,5, 123,7, 72,9, 56,8, 54,3, 40,9, 37,4, 36,1, 28,5, 23,7.

Приклад 32

[3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутил]-піперидин-1-іл-метанон.

До розчину сирого інтермедиату 17, 3-(3-хлор-4-((піролідин-1-іл)метил)феніл)-3-гідроксициклобутанкарбонової кислоти (~4,3мл, ~0,65ммоль) було додано піперидин (0,13мл, 1,29ммоль) та Т₃Р (50мас.% розчин у EtOAc, 0,62мл, 0,97ммоль). Утворену реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та тоді були доданими 25мл 1N NaOH та 100мл EtOAc та шари були відділеними. Водний шар екстрагували EtOAc (2×60мл) знов та комбіновані органічні шари були висушеними MgSO₄ та випареними. Залишок було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 40г ISCO™, елюючи сумішшю 5% MeOH/CH₂Cl₂, що містить 0,25% NH₄OH. Фракції, що містять продукт, збирали та концентрували під зменшеним

тиском, отримуючи заголовну сполуку (113мг, 46% виходу). R_f=0,80 (20% MeOH/CH₂Cl₂+0,2% NH₄OH), PX-MC m/z. Розраховано для C₂₁ H₂₉ Cl N₂ O₂, 376,9, виявлено 377,1 (M+1) ХІАТ, 400МГц ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,47 (d, J=2,1Гц, 1H), 7,42 (d, J=7,9Гц, 1H), 7,34 (dd, J=7,9, 1,7Гц, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,32-3,26 (m, 2H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 2H), 2,65-2,51 (m, 6H), 1,78-1,71 (m, 4H), 1,63-1,44 (m, 6H); 100МГц ¹³С ЯМР (CDCl₃) δ 173,5, 146,3, 135,4, 133,9, 130,8, 126,5, 123,7, 72,9, 56,7, 54,3, 46,8, 43,5, 41,0, 28,4, 26,8, 25,8, 24,7, 23,7.

Приклад 33

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти ізобутил-метил-амід.

До розчину сирого інтермедиату 17, 3-(3-хлор-4-((піролідин-1-іл)метил)феніл)-3-гідроксициклобутанкарбонової кислоти (~4,3мл, ~0,65ммоль) було додано N-метилізобутиламін (0,15мл, 1,29ммоль) та Т₃Р (50мас.% розчин у EtOAc, 0,62мл, 0,97ммоль). Утворену реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та тоді були доданими 25мл 1N NaOH та 100мл EtOAc та шари були відділеними. Водний шар екстрагували EtOAc (2×60мл) знов та комбіновані органічні шари були висушеними MgSO₄ та випареними. Залишок було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 40г ISCO™, елюючи сумішшю 5% MeOH/CH₂Cl₂, що містить 0,25% NH₄OH. Фракції, що містять продукт, збирали та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи заголовну сполуку (108мг, 44% виходу). R_f=0,80 (20% MeOH/CH₂Cl₂+0,2% NH₄OH); PX-MC m/z. Розраховано для C₂₁ H₃₁ Cl N₂ O₂, 378,9, виявлено 379,1 (M+1) ХІАТ; 400МГц ¹H ЯМР (CDCl₃) 1:1 суміш ротамерів, δ 7,47-7,45 (m, 1H), 7,42 (d, J=7,9Гц, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,20-3,02 (m, 3H), 2,92 & 2,90 (2s, 3H загально), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 6H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 4H), 0,76-0,58 (m, 6H), 100МГц ¹³С ЯМР (CDCl₃) 1:1 суміш ротамерів, δ 176,6, 175,8, 146,4, 135,2, 135,1, 134,0, 130,9, 130,8, 126,4, 123,7, 123,6, 73,5, 73,3, 57,9, 56,7, 55,6, 54,3, 41,4, 41,0, 36,1, 35,0, 29,0, 28,2, 27,9, 26,9, 23,7, 20,2, 20,1.

Приклад 34

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти циклопропілметил-амід.

До розчину сирого інтермедиату 17, 3-(3-хлор-4-((піролідин-1-іл)метил)феніл)-3-гідроксициклобутанкарбонової кислоти (~4,3мл, ~0,65ммоль) було додано амінометилциклопропан (0,112мл, 1,29ммоль) та Т₃Р (50% розчин у EtOAc, 0,62мл, 0,97ммоль). Утворену реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та тоді були доданими 25мл 1N NaOH та 100мл EtOAc та шари були відділеними. Водний шар екстрагували EtOAc (2×60мл) знов та комбіновані органічні шари були висушеними MgSO₄ та випареними. Залишок було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 40г ISCO™, елюючи сумішшю 5% MeOH/CH₂Cl₂, що містить 0,25% NH₄OH. Фракції, що містять про-

дукт, збирали та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи заголовну сполуку (101мг, 43% виходу). $R_f=0,80$ (20% MeOH/CH₂Cl₂+0,2% NH₄OH); PX-MC m/z. Розраховано для C20 H27 Cl N2 O2, 362,9, виявлено 363,2 (M+1) XIAT; 400МГц ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,44-7,38 (m, 2H), 7,28 (dd, J=7,9, 2,6Гц, 1H), 6,40 (br apt t, J=5,4Гц, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,10-3,04 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 3H), 2,57-2,42 (m, 6H), 1,78-1,69 (m, 4H), 0,94-0,84 (m, 1H), 0,48-0,40 (m, 2H), 0,18-0,12 (m, 2H); 100МГц ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 176,7, 146,1, 135,3, 133,9, 130,8, 126,3, 123,6, 74,0, 56,7, 54,3, 44,9, 41,1, 40,7, 33,1, 23,7, 10,8, 3,7.

Приклад 35

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти метил-(тетрагідро-піран-4-ілметил)-амід.

До розчину сирого інтермедіату 17, 3-(3-хлор-4-((піролідин-1-іл)метил)феніл)-3-гідроксициклобутанкарбонової кислоти (~4,3мл, ~0,65ммоль) було додано метил-(тетрагідро-піран-4-ілметил)-амін гідрохлорид (200мг, 1,21ммоль), триетиламін (0,108мл, 0,78ммоль) та Т₃Р (50% розчин у EtOAc, 0,62мл, 0,97ммоль). Утворену реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та тоді були доданими 25мл 1Н NaOH та 100мл EtOAc та шари були відділеними. Водний шар екстрагували EtOAc (2×60мл) знов та комбіновані органічні шари були висушеними MgSO₄ та випареними. Залишок було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 40г ISCO™, елюючи сумішшю 5% MeOH/CH₂Cl₂, що містить 0,25% NH₄OH. Фракції, що містять продукт, збирали та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи заголовну сполуку (87мг, 32% виходу). $R_f=0,80$ (20% MeOH/CH₂Cl₂+0,2% NH₄OH); PX-MC m/z. Розраховано для C23 H33 Cl N2 O, 420,9, виявлено 421,3 (M+1) XIAT; 400МГц ¹H ЯМР (CDCl₃) суміш ротамерів, діагностичні піки, δ 3,98-3,88 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 6H), 1,70-1,46 (m, 2H), 1,38-1,17 (m, 2H).

Приклад 36

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти циклопропілметил-метил-амід.

До розчину сирого інтермедіату 17, 3-(3-хлор-4-((піролідин-1-іл)метил)феніл)-3-гідроксициклобутанкарбонової кислоти (~4,3мл, ~0,65ммоль) було додано циклопропілметил-метил-амін гідрохлорид (61мг, 0,51ммоль), триетиламін (0,18мл, 1,29ммоль) та Т₃Р (50% розчин у EtOAc, 0,62мл, 0,97ммоль). Утворену реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та тоді 25мл 1Н NaOH та 100мл EtOAc були доданими та шари були відділеними. Водний шар екстрагували EtOAc (2×60мл) знов та комбіновані органічні шари були висушеними MgSO₄ та випареними. Залишок було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 40г ISCO™, елюючи сумішшю 5% MeOH/CH₂Cl₂, що містить 0,25% NH₄OH. Фракції, що містять продукт, збирали та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи заголовну сполуку (71мг, 29% виходу). $R_f=0,50$ (15% MeOH/CH₂Cl₂+0,2% NH₄OH); PX-MC m/z. Розрахова-

но для C21 H29 Cl N2 O2, 376,9, виявлено 377,2 (M+1) XIAT; 400МГц ¹H ЯМР (CDCl₃) 1:1 суміш ротамерів, діагностичні піки, δ 3,75 (s, 2H), 3,02 & 3,01 (2 синглети, 3Н загально), 2,62-2,54 (m, 6H), 1,82-1,74 (m, 4H); 100МГц ¹³C ЯМР (CDCl₃) 1:1 суміш ротамерів, δ 175,9, 175,7, 146,4, 146,3, 135,2, 134,0, 130,9, 130,8, 126,5, 126,4, 123,7, 73,7, 73,5, 56,7, 54,6, 54,3, 52,4, 41,3, 41,0, 35,5, 34,5, 29,0, 28,5, 23,7, 10,5, 9,5, 3,8, 3,6.

Приклад 37

[3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутил]-(2,3-дигідро-5Н-бензо[і][1,4]оксазепін-4-іл)-метанон.

До розчину сирого інтермедіату 17, 3-(3-хлор-4-((піролідин-1-іл)метил)феніл)-3-гідроксициклобутанкарбонової кислоти (~4,3мл, ~0,65ммоль) було додано 2,3,4,5-тетрагідро-бензо[і][1,4]оксазепін гідрохлорид (239мг, 1,29ммоль), триетиламін (0,18мл, 1,29ммоль) та Т₃Р (50% розчин у EtOAc, 0,62мл, 0,97ммоль). Утворену реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та тоді були доданими 25мл 1Н NaOH та 100мл EtOAc та шари були відділеними. Водний шар екстрагували EtOAc (2×60мл) знов та комбіновані органічні шари були висушеними MgSO₄ та випареними. Залишок було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 40г ISCO™, елюючи сумішшю 5% MeOH/CH₂Cl₂, що містить 0,25% NH₄OH. Фракції, що містять продукт, збирали та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи заголовну сполуку 104мг, 37% виходу. $R_f=0,50$ (15% MeOH/CH₂Cl₂+0,2% NH₄OH); PX-MC m/z. Розраховано для C25 H29 Cl N2 O3, 440,9, виявлено 441,2 (M+1) XIAT; 100МГц ¹³C ЯМР (CDCl₃) 1:1 суміш ротамерів, діагностичні піки, δ 175,4, 173,9, 159,5, 159,3, 134,2, 134,1, 131,4, 131,3, 122,0, 121,3, 121,0, 74,9, 72,6, 72,2, 56,3, 54,1, 53,9, 49,3, 48,7, 41,2, 41,0, 28,8, 28,5, 23,7, 23,6.

Приклад 38

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти метил-(3-метил-піридин-2-ілметил)-амід.

До розчину сирого інтермедіату 17, 3-(3-хлор-4-((піролідин-1-іл)метил)феніл)-3-гідроксициклобутанкарбонової кислоти (~4,3мл, ~0,65ммоль) було додано метил-(3-метил-піридин-2-ілметил)-амін (176мг, 1,29ммоль) та Т₃Р (50% розчин у EtOAc, 0,62мл, 0,97ммоль). Утворену реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та тоді були доданими 25мл 1Н NaOH та 100мл EtOAc та шари були відділеними. Водний шар екстрагували EtOAc (2×60мл) знов та комбіновані органічні шари були висушеними MgSO₄ та випареними. Залишок було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 40г ISCO™, елюючи сумішшю 5% MeOH/CH₂Cl₂, що містить 0,25% NH₄OH. Фракції, що містять продукт, збирали та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи заголовну сполуку 127мг, 46% виходу). $R_f=0,30$ (15% MeOH/CH₂Cl₂+0,2% NH₄OH); PX-MC m/z. Розраховано для C24 H30 Cl N3 O2, 427,9, виявлено 428,2 (M+1) XIAT; 400МГц ¹H ЯМР (CDCl₃) 2:1 суміш ротамерів, діагностичні піки, δ 4,72, 4,53 (s,

2H), 3,72 & 3,70 (s, 2H), 2,97, 2,93 (s, 3H), 1,76-1,74 (m, 4H); 100МГц ^{13}C ЯМР (CDCl_3) 2:1 суміш ротамерів, діагностичні піки δ 177,6, 175,7, 154,7, 153,6, 146,8, 146,6, 126,5, 126,4, 122,8, 122,7, 73,4, 73,2, 56,7, 56,6, 54,3, 54,2, 51,1, 41,4, 40,9, 35,6, 35,4, 28,9, 28,7, 23,7, 23,6, 18,3, 18,2.

Приклад 39

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти диметиламід.

ТФОК (9,9мл, 128ммоль) було додано до розчину у ДХЕ (64мл) прикладу 19, 3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідроксициклобутанкарбонової кислоти диметиламиду (2,05г, 6,4ммоль) та суміш гріли до 75°C протягом 18 годин та концентрували для отримання трифлуорацетату інтермедіату 3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобут-2-енкарбонової кислоти диметиламиду. Це було знов розчинено в абсолютному EtOH (64мл), було тоді додано каталізатор Уілкінсона (296мг) та цю суміш гідрогенували при 60°C, застосовуючи 45 фунт/кв.дюйм H_2 . Через 1 годину 45хв. реакції суміш було концентровано та залишок було знов розчинено у 1Н HCl (50мл) та екстраговано двічі EtOAc (2×120мл). Водний шар було тоді підлужено 15% водн. NaOH (40мл) та екстраговано EtOAc (3×200мл). Комбіновані органічні фази були висушеними MgSO_4 та концентрованими для отримання сирого матеріалу. Це було очищено флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 120г ISCO™ та суміш 4% MeOH/ CH_2Cl_2 із 0,1% NH_4OH . Фракції, що містять продукт, були комбінованими та концентрованими під зменшеним тиском, отримуючи заголовну сполуку (1,0г, 51% виходу). $R_f=0,40$ (10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2+0,2\%$ NH_4OH); PX-MC m/z. Розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{F}\text{N}_2\text{O}$, 304,4, виявлено 305,4 (M+1) ХІАТ; 400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,10 (t, J=7,8Гц, 1H), 6,78 (dd, J=1,2, 6,6Гц, 1H), 6,72 (dd, J=1,7, 11,2Гц, 1H), 3,4 (s, 2H), 3,48-3,38 (m, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,58-2,50 (m, 2H), 2,37-2,30 (m, 4H), 2,22-2,12 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 4H); 100МГц ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 174,3, 161,2 (d, $J_{\text{C-F}}=245,7\text{Гц}$), 147,0, 131,4, 123,4 (d, $J_{\text{C-F}}=15,0\text{Гц}$), 121,9, 113,0 (d, $J_{\text{C-F}}=22,5\text{Гц}$), 54,0, 52,5, 36,7, 35,8, 35,5, 33,3, 31,6, 23,5.

Приклад 40

[3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутил]-піролідин-1-іл-метанон.

ТФОК (10,2мл, 133ммоль) було додано до розчину у ДХЕ (66мл) прикладу 8, N-[2-флуор-4-[1-гідрокси-3-(піролідин-1-ілкарбоніл)циклобутил]бензил]-піролідину, (2,3г, 6,7ммоль), та суміш гріли до 75°C протягом 18 годин та концентрували для отримання трифлуорацетату інтермедіату [3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобут-2-еніл]-піролідин-1-іл-метанон. Це було знов розчинено в абсолютному EtOH (67мл), було тоді додано каталізатор Уілкінсона (308мг) та суміш гідрогенували при 60°C, застосовуючи 45 фунт/кв.дюйм H_2 . Через 1 годину 45хв. реакції суміш було концентровано та залишок було знов розчинено у 1Н HCl (50мл) та екстраговано двічі EtOAc (2×120мл). Водний шар було тоді підлужено 15% водн. NaOH (40мл) та екстраговано EtOAc (3×200мл). Комбіновані орга-

нічні фази були висушеними MgSO_4 та концентрованими для отримання сирого матеріалу. Це було очищено флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 120г ISCO™ та 4% MeOH/ CH_2Cl_2 із 0,1% NH_4OH . Фракції, що містять продукт, були комбінованими та концентрованими під зменшеним тиском, отримуючи заголовну сполуку (1,1г, 50% виходу). $R_f=0,40$ (10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2+0,2\%$ NH_4OH); PX-MC m/z. Розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{F}\text{N}_2\text{O}$, 330,4, виявлено 331,4 (M+1) ХІАТ; 400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,30 (t, J=7,6Гц, 1H), 6,97 (dd, J=1,3, 7,9Гц, 1H), 6,91 (dd, J=1,3, 11,2Гц, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,73-3,63 (m, 1H), 3,50 (t, J=6,7Гц, 2H), 3,31 (t, J=6,5Гц, 2H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,77-2,69 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 4H), 2,38-2,28 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 4H), 1,80-1,74 (m, 4H); 100МГц ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 173,4, 161,4 (d, $J_{\text{C-F}}=246,5\text{Гц}$), 147,4, 131,6 (d, $J_{\text{C-F}}=4,50\text{Гц}$), 122,1, 113,2 (d, $J_{\text{C-F}}=22,6\text{Гц}$), 112,5, 54,1, 52,7, 46,2, 46,1, 36,1, 34,6, 31,5, 26,3, 24,5, 23,6.

Приклад 41

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти ізобутил-амід.

ТФОК (14мл, 184ммоль) було додано до розчину у ДХЕ (80мл) прикладу 20, 3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідроксициклобутанкарбонової кислоти ізобутил-аміду (3,2г, 9,2ммоль) та суміш гріли до 75°C протягом 18 годин та концентрували для отримання трифлуорацетату інтермедіату 3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобут-2-енкарбонової кислоти ізобутил-амід. Це було знов розчинено в абсолютному EtOH (90мл), було тоді додано каталізатор Уілкінсона (424мг) та суміш гідрогенували при 60°C, застосовуючи 45 фунт/кв.дюйм H_2 . Через 2 години реакції суміш було концентровано та залишок було знов розчинено у 1Н HCl (60мл) та екстраговано двічі EtOAc (2×120мл). Водний шар було тоді підлужено 15% NaOH (40мл) та екстраговано EtOAc (3×250мл). Комбіновані органічні фази були висушеними MgSO_4 та концентрованими для отримання сирого матеріалу. Це було очищено флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 120г ISCO™ та 4% та 8% MeOH/ CH_2Cl_2 із 0,1% NH_4OH . Фракції, що містять продукт, були комбінованими та концентрованими під зменшеним тиском, отримуючи заголовну сполуку (885мг, 26% виходу). $R_f=0,30$ (10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2+0,2\%$ NH_4OH); PX-MC m/z. Розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{F}\text{N}_2\text{O}$, 332,4, виявлено 333,5 (M+1) ХІАТ; 400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,22 (t, J=7,9Гц, 1H), 6,87 (dd, J=0,8, 8,7Гц, 1H), 6,82 (dd, J=1,2, 16,2Гц, 1H), 6,08 (m) 3,72-3,61 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,04 (t, J=6,3Гц, 2H), 3,02-2,82 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 2H), 2,50-2,43 (m, 4H), 2,32-2,22 (m, 2H), 1,78-1,66 (m, 5H), 0,86 (s, 3H), 0,84 (s, 3H); 100МГц ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 175,5, 161,4 (d, $J_{\text{C-F}}=246,4\text{Гц}$), 147,1, 131,5, 123,4 (d, $J_{\text{C-F}}=14,3\text{Гц}$), 122,1, 113,1 (d, $J_{\text{C-F}}=22,5\text{Гц}$), 54,1, 52,7, 47,1, 36,6, 36,3, 32,3, 28,8, 23,6, 20,3.

Приклад 42

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти етиламід.

ТФОК (13мл, 169ммоль) було додано до розчину у ДХЕ (71мл) прикладу 12, 3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідроксициклобутанкарбонової кислоти етиламиду (2,7г,

8,4ммоль) та суміш гріли до 75°C протягом 18 годин та концентрували для отримання трифлуорацетату інтермедиату 3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобут-2-енкарбонової кислоти етиламід. Це було знов розчинено в абсолютному EtOH (84мл). каталізатор Уілкінсона (390мг) було тоді додано та суміш гідрогенували при 60°C, застосовуючи 45 фунт/кв.дюйм H₂ Через 2 години реакції суміш було концентровано та залишок було знов розчинено у 1Н HCl (60мл) та екстраговано двічі EtOAc (2×120мл). Водний шар було тоді підлучено 15% NaOH (40мл) та екстраговано EtOAc (3×250мл). Комбіновані органічні фази були висушеними MgSO₄ та концентрованими для отримання сирого матеріалу. Це було очищено флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 120г ISCO™ та 4% та 8% MeOH/ CH₂Cl₂ із 0,1% NH₄OH. Фракції, що містять продукт, були комбінованими та концентрованими під зменшеним тиском, отримуючи заголовну сполуку (1,0г, 39% виходу). R_f=0,30 (10% MeOH/CH₂Cl₂+0,2% NH₄OH); PX-МС m/z. Розраховано для C₁₈ H₂₅ F N₂ O, 304,4, виявлено 305,5 (M+1) XIAT; 400МГц ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,13 (t, J=7,9Гц, 1H), 6,79 (dd, J=1,2, 7,9Гц, 1H), 6,82 (dd, J=11,2, 0,8Гц, 1H), 6,68 (m, 1H), 3,64-3,53 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,20-3,10 (m, 2H), 2,94-2,84 (1H), 2,58-2,50 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 4H), 2,22-2,12 (m, 2H), 1,66-1,56 (m, 4H), 1,00 (t, J=24,5Гц, 3H); 100МГц ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 175,4, 161,2 (d, J_{C-F}=246,5Гц), 147,1, 131,4, 123,3 (d, J_{C-F}=15,0Гц), 121,9, 113,0 (d, J_{C-F}=21,8Гц), 54,0, 36,5, 36,1, 34,5, 34,2, 32,1, 23,6, 15,0.

Приклад 43

3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти етил-метил-амід.

ТФОК (13,5мл, 175ммоль) було додано до розчину у ДХЕ (87мл) прикладу 14, 3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти етил-метил-аміду (2,9г, 8,74ммоль) та суміш гріли до 75°C протягом 18 годин та концентрували для отримання трифлуорацетату інтермедиату 3-(3-Флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобут-2-енкарбонової кислоти етил-метил-аміду. Це було знов розчинено в абсолютному EtOH (87мл), було тоді додано каталізатор Уілкінсона (404мг) та суміш гідрогенували при 60°C, застосовуючи 45 фунт/кв.дюйм H₂. Через 2 години реакції суміш було концентровано та залишок було знов розчинено у 1Н HCl (60мл) та екстраговано двічі EtOAc (2×120мл). Водний шар було тоді підлучено 15% NaOH (40мл) та екстраговано EtOAc (3×250мл). Комбіновані органічні фази були висушеними MgSO₄ та концентрованими для отримання сирого матеріалу. Це було очищено флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 120г ISCO™ та 4% та 8% MeOH/ CH₂Cl₂ із 0,1% NH₄OH. Фракції, що містять продукт, були комбінованими та концентрованими під зменшеним тиском, отримуючи заголовну сполуку (1,4г, 44% виходу). R_f=0,30 (10% MeOH/CH₂Cl₂+0,2% NH₄OH); PX-МС m/z. Розраховано для C₁₉ H₂₇ F N₂ O, 318,4, виявлено 319,5 (M+1) XIAT; 400МГц ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,19 (t, J=7,9Гц, 1H), 6,85 (dd, J=1,3, 7,9Гц, 1H), 6,79 (dd, J=1,3, 11,2Гц, 1H), 3,58-3,44 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,33 (q J=2,9Гц, 1H), 3,20-

3,07 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,45-2,36 (m, 4H), 2,28-2,18 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 4H), 1,02 (q, J=7,1Гц, 3H); 100МГц ¹³C ЯМР (CDCl₃) 1:1 суміш ротамерів, δ 174,2, 173,9, 161,2 (d, J_{C-F}=246,5Гц), 147,1, 131,4, 123,3 (d, J_{C-F}=15,0Гц), 121,9, 113,1 (d, J_{C-F}=21,8Гц), 54,0, 52,6, 43,9, 42,6, 36,0, 35,8, 34,1, 33,6, 33,0, 32,7, 31,8, 31,6, 23,6, 13,8, 12,4.

Приклад 44

[3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутил]-піперидин-1-іл-метанон.

Розчин прикладу 32, [3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутил]-піперидин-1-іл-метанону (106мг, 0,28ммоль) у дихлорметані (5мл) було охолоджено при -78°C та додано краплями охолоджений до -78°C розчин BAST (0,1мл, 0,31ммоль) у дихлорметані (5мл) під азотом. Через 1 годину перемішування при -78°C, реакційну суміш виливали у насичений водний NaHCO₃ (15мл) та перемішували протягом 15 хвилин. Шари були відділеними та після ще двох екстракцій водної фази CH₂Cl₂ (2×20мл), комбіновані органічні екстракти були висушеними MgSO₄ та концентрованими під зменшеним тиском для отримання залишкової оливи. Це було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 12г ISCO™ та 2% MeOH/CH₂Cl₂, отримуючи заголовну сполуку (28мг, 26% виходу) R_f=0,30 (5% MeOH/CH₂Cl₂); PX-МС m/z. Розраховано для C₂₁ H₂₈ Cl F N₂ O, 378,9, виявлено 379,4, 359,4 (M+1) & (M+1-HF) XIAT; 400 МГц ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,50-7,46 (m, 1H), 7,40 (bs, 1H), 7,28 (dd, J=1,3, 7,9Гц, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,70-3,52 (m, 3H), 3,38-3,32 (m, 2H), 2,96-2,80 (m, 2H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 4H), 1,84-1,74 (m, 4H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,58-1,50 (m, 4H).

Приклад 45

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти ізобутил-метил-амід.

Розчин прикладу 33, 3-(3-хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти ізобутил-метил-амід (102мг, 0,27ммоль) у дихлорметані (5мл) було охолоджено при -78°C та додано краплями охолоджений до -78°C розчин BAST (0,06мл, 0,30ммоль) у дихлорметані (5мл) під азотом. Через 1 годину перемішування при -78°C, реакційну суміш виливали у насичений водний NaHCO₃ (15мл) та перемішували протягом 15 хвилин. Шари були відділеними та після ще двох екстракцій водної фази CH₂Cl₂ (2×20мл), комбіновані органічні екстракти були висушеними MgSO₄ та концентрованими під зменшеним тиском для отримання залишкової оливи. Це було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 12г ISCO™ та 2% MeOH/CH₂Cl₂, отримуючи заголовну сполуку (24мг, 23% виходу).

R_f=0,35 (5% MeOH/CH₂Cl₂); PX-МС m/z. Розраховано для C₂₁ H₃₀ Cl F N₂ O, 380,9, виявлено 381,4, 361,4 (M+1) & (M+1-HF) XIAT; 400МГц ¹H ЯМР (CDCl₃) 1.1 суміш ротамерів, діагностичні піки, δ 3,74 (s, 2H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,21 (d, J=7,9Гц, 1H), 3,07 (d, J=7,5Гц, 1H), 2,62-2,54 (m, 4H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 4H); 100МГц ¹³C ЯМР (CDCl₃) 1:1 суміш ротамерів, δ 173,7,

173,4, 136,8, 134,0, 130,8, 125,8, 125,8, 123,3, 123,2, 57,2, 56,8, 55,5, 54,4, 35,6, 34,2, 31,0, 39,2, 27,6, 26,9, 23,8, 20,2, 20,1.

Приклад 46

3-(3-Хлор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти циклопропілметил-амід.

Розчин прикладу 34 3-(3-Хлор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти циклопропілметил-аміду (92мг, 0,25ммоль) у дихлорметані (5мл) було охолоджено при -78°C та додано краплями охолоджений до -78°C розчин BAST (0,05мл, 0,28ммоль) у дихлорметані (5мл) під азотом. Через 1 годину перемішування при -78°C , реакційну суміш виливали у насичений водний NaHCO_3 (15мл) та перемішували протягом 15 хвилин. Шари були відділеними та після ще двох екстракцій водної фази CH_2Cl_2 ($2 \times 20\text{мл}$), комбіновані органічні екстракти були висушеними MgSO_4 та концентрованими під зменшеним тиском для отримання залишкової оливи. Це було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 12г ISCO^{TM} та 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, отримуючи заголовну сполуку (47мг, 51% виходу). $R_f=0,35$ (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); PX-MC m/z. Розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClFNO}$, 364,9, виявлено 365,4, 345,4 (M+1) & (M+1-HF) XIAT; 400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,48 (dd, J=1,2, 7,9Гц, 1H), 7,43 (bs, 1H), 7,33 (dd, J=1,3, 7,9Гц, 1H), 5,69 (bs, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,32-3,22 (m, 1H), 3,15-3,10 (2H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,78-2,63 (m, 2H), 2,62-2,52 (m, 4H), 1,85-1,75 (m, 4H), 1,00-0,88 (m, 1H), 0,54-0,46 (m, 2H), 0,22-0,15 (m, 2H); 100МГц ^{13}C ЯМР (CDCl_3) 1:1 суміш ротамерів, δ 173,6, 142,0, 141,8, 134,0, 130,7, 125,8, 123,3, 56,9, 54,4, 44,8, 38,9, 38,6, 33,4, 23,8, 10,9, 3,6.

Приклад 47 та Приклад 48

цис 3-(3-Флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти метиламід та транс 3-(3-Флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти метиламід.

ТФОК (34,7мл, 450ммоль) було додано до розчину у ДХЕ (150мл) прикладу 18, 3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти метиламіду (10г, 31,4ммоль) та суміш гріли до 75°C протягом 18 годин та концентрували для отримання трифлуорацетату інтермедіату 3-(3-флуор-4-(піролідін-1-ілметил)феніл)-циклобут-2-енкарбонової кислоти метиламіду. Це було знов розчинено в абсолютному EtOH (79мл), було тоді додано каталізатор Уілкінсона (1000мг) та суміш гідрогенували при 60°C , застосовуючи 45 фунт/кв.дюйм H_2 . Через 2 години реакції суміш було концентровано та залишок було знов розчинено у 1Н HCl (100мл) та екстраговано двічі EtOAc ($2 \times 100\text{мл}$). Водний шар було тоді підлучено 1Н NaOH (100мл) та екстраговано EtOAc ($2 \times 500\text{мл}$). Комбіновані органічні фази були висушеними MgSO_4 та концентрованими для отримання сирого матеріалу. Це було очищено флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 120г ISCO^{TM} та 5%, 10% та 15% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ із 0,25% NH_4OH . Фракції, що містять продукт, були комбінованими та концентрованими під зменшеним тиском, отримуючи суміш цис та транс ізомерів (4,8г, 74% виходу). Ізомери були відділеними препаративною хроматографією на колонці Chiralcel OD ($10\text{см} \times 50\text{см}$) при швидкості потоку 295мл/хвил, застосовуючи Гептан/EtOH (95/5) як елюент, отримуючи транс 3-(3-Флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти метиламід (2,5г) та цис 3-(3-Флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти метиламід (0,23г).

Приклад 47
цис 3-(3-Флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти метиламід: $R_f=0,50$ (25% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2+0,2\% \text{NH}_4\text{OH}$); PX-MC m/z. Розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FNO}$, 290,4, виявлено 291,1 (M+1) XIAT; 400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,19 (t, J=7,8Гц, 1H), 6,89 (dd, J=1,3, 8,2Гц, 1H), 6,83 (dd, J=1,3, 10,9Гц, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,30-3,19 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,68 (d, J=4,7Гц, 3H), 2,48-2,36 (m, 6H), 2,34-2,24 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 4H); 100МГц ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 175,1, 161,2 (d, $J_{\text{C-F}}=245,5\text{Гц}$), 146,4, 146,2, 131,4, 122,1 (d, $J_{\text{C-F}}=15,0\text{Гц}$), 113,4 (d, $J_{\text{C-F}}=22,8\text{Гц}$), 54,0, 52,7, 35,7, 35,4, 32,9, 26,4, 23,5

Приклад 47

цис 3-(3-Флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти метиламід: $R_f=0,50$ (25% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2+0,2\% \text{NH}_4\text{OH}$); PX-MC m/z. Розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FNO}$, 290,4, виявлено 291,1 (M+1) XIAT; 400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,16 (t, J=7,8Гц, 1H), 6,85-6,74 (m, 2H), 4,03 (bs, 1H), 3,62-3,50 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,68-2,40 (m, 7H), 2,24-2,13 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 4H); 100МГц ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 176,7, 161,2 (d, $J_{\text{C-F}}=245,5\text{Гц}$), 147,7, 147,6, 131,8, 122,1 (d, $J_{\text{C-F}}=15,0\text{Гц}$), 113,2 (d, $J_{\text{C-F}}=22,8\text{Гц}$), 53,7, 52,3, 50,0, 35,6, 32,0, 26,4, 23,3.

Приклад 48

транс 3-(3-Флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти метиламід: $R_f=0,50$ (25% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2+0,2\% \text{NH}_4\text{OH}$); PX-MC m/z. Розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FNO}$, 290,4, виявлено 291,1 (M+1) XIAT; 400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,16 (t, J=7,8Гц, 1H), 6,85-6,74 (m, 2H), 4,03 (bs, 1H), 3,62-3,50 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,68-2,40 (m, 7H), 2,24-2,13 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 4H); 100МГц ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 176,7, 161,2 (d, $J_{\text{C-F}}=245,5\text{Гц}$), 147,7, 147,6, 131,8, 122,1 (d, $J_{\text{C-F}}=15,0\text{Гц}$), 113,2 (d, $J_{\text{C-F}}=22,8\text{Гц}$), 53,7, 52,3, 50,0, 35,6, 32,0, 26,4, 23,3.

Приклад 49

3-(3-Хлор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти метил-(тетрагідро-піран-4-ілметил)-амід.

Розчин прикладу 35, 3-(3-Хлор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти метил-(тетрагідро-піран-4-ілметил)-аміду (70мг, 0,17ммоль) у дихлорметані (5мл) було охолоджено при -78°C та додано краплями охолоджений до -78°C розчин BAST (0,034мл, 0,18ммоль) у дихлорметані (5мл) під азотом. Через 1 годину перемішування при -78°C , реакційну суміш виливали у насичений водний NaHCO_3 (15мл) та перемішували протягом 15 хвилин. Шари були відділеними та після ще двох екстракцій водної фази CH_2Cl_2 ($2 \times 20\text{мл}$), комбіновані органічні екстракти були висушеними MgSO_4 та концентрованими під зменшеним тиском для отримання залишкової оливи. Це було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 12г ISCO^{TM} та 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, отримуючи суміш цис/транс ізомерів заголовної сполуки (40мг, 57% виходу).

$R_f=0,30$ (10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); PX-MC m/z. Розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{ClFNO}$, 422,9, виявлено 423,4 (M+1) & 403,4 (M+1-HF).

Приклад 50

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти циклопропілметил-метил-амід.

Розчин прикладу 36, 3-(3-хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти циклопропілметил-метил-аміду (75мг, 0,20ммоль) у дихлорметані (5мл) було охолоджено при -78°C та додано краплями охолоджений до -78°C розчин BAST (0,074мл, 0,4ммоль) у дихлорметані (5мл) під азотом. Через 1 годину перемішування при -78°C , реакційну суміш виливали у насичений водний NaHCO_3 (15мл) та перемішували протягом 15 хвилин. Шари були відділеними та після ще двох екстракцій водної фази CH_2Cl_2 ($2 \times 20\text{мл}$), комбіновані органічні екстракти були висушеними MgSO_4 та концентрованими під зменшеним тиском для отримання залишкової оливи. Це було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 12г ISCO^{TM} та 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, отримуючи суміш цис/транс ізомерів заголовної сполуки (75мг, 99% виходу). $R_f=0,60$ (15% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); PX-MC m/z. Розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{Cl}\text{F}\text{N}_2\text{O}$, 378,9, виявлено 379,4 (M+1) & 359,4 (M+1-HF).

Приклад 51

[3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутил-(2,3-дигідро-5Н-бензо[і][1,4]оксазепін-4-іл)-метанон.

Розчин прикладу 37, [3-(3-хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутил-(2,3-дигідро-5Н-бензо[і][1,4]оксазепін-4-іл)-метанону (82мг, 0,19ммоль) у дихлорметані (5мл) було охолоджено при -78°C та додано краплями охолоджений до -78°C розчин BAST (0,069мл, 0,37ммоль) у дихлорметані (5мл) під азотом. Через 1 годину перемішування при -78°C , реакційну суміш виливали у насичений водний NaHCO_3 (15мл) та перемішували протягом 15 хвилин. Шари були відділеними та після ще двох екстракцій водної фази CH_2Cl_2 ($2 \times 20\text{мл}$), комбіновані органічні екстракти були висушеними MgSO_4 та концентрованими під зменшеним тиском для отримання залишкової оливи. Це було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 12г ISCO^{TM} та суміш 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, отримуючи суміш цис/транс ізомерів заголовної сполуки (80мг, 99% виходу). $R_f=0,65$ (15% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); PX-MC m/z. Розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{Cl}\text{F}\text{N}_2\text{O}_2$, 442,9, виявлено 443,9 (M+1) & 423,9 (M+1-HF).

Приклад 52

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти метил-(3-метил-піридин-2-ілметил)-амід.

Розчин прикладу 38, 3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти метил-(3-метил-піридин-2-ілметил)-аміду (116мг, 0,27ммоль) у дихлорметані (5мл) було охолоджено при -78°C та додано краплями охолоджений до -78°C розчин BAST (0,1мл, 0,54ммоль) у дихлорметані (5мл) під азотом. Через 1 годину перемішування при -78°C , реакційну суміш виливали у насичений водний NaHCO_3 (15мл) та перемішували протягом 15 хвилин. Шари були відділе-

ними та після ще двох екстракцій водної фази CH_2Cl_2 ($2 \times 20\text{мл}$), комбіновані органічні екстракти були висушеними MgSO_4 та концентрованими під зменшеним тиском для отримання залишкової оливи. Це було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 12г ISCO^{TM} та 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, отримуючи заголовну сполуку (88мг, 76% виходу).

$R_f=0,45$ (15% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); PX-MC m/z. Розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}$, 429,96, виявлено 430,4 (M+H) $^+$ XIAT; репрезентативні ^1H -ЯМР піки: (CDCl_3) δ 4,70 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,78 (s, 4H).

Інтермедіат 18a

4-Бром-2,6-дифлуорбензальдегід

n-BuLi (2,7М розчин у гептані, 134мл, 0,36ммоль) було додано краплями при -75°C до розчину (i-Pr) $_2\text{NH}$ (51мл, 0,36ммоль) у ТГФ (300мл) та суміш перемішували при цій температурі протягом 5хвил. 1-Бром-3,5-дифлуорбензол (CAS 461-91-1) (70г, 0,36ммоль) у ТГФ (100мл) було додано до суміші при -80°C , та суміш перемішували при цій температурі протягом 2 годин. ДМФ (28мл, 0,36ммоль) було додано до суміші при -80°C , та суміш перемішували при цій температурі протягом 15хвил. Розчин AcOH у Et $_2$ O (1:1, 100мл) було додано до pH~4-5 при -80°C , та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15хвил. Воду (500мл) було додано, та шари були відділеними. Водний шар було екстраговано Et $_2$ O (300мл). Комбіновані органічні фази були промити водою, розсолем, висушеними безводним Na_2SO_4 (100г), випареними та перекристалізованими з гексану, отримуючи заголовну сполуку (53,5г, 67%, 0,24ммоль) як білі кристали. ГХ/МС-дані: 219 та 221 (M-H) $^+$; 220 та 222 (M) $^+$ (розраховано для $\text{C}_7\text{H}_3\text{BrF}_2\text{O}$ 221). ^1H ЯМР-дані (DMCO-d $_6$): δ 10,15 (s, 1H, CHO), 7,71-7,65 (m, 2H, Ar-H).

Інтермедіат 18

1-(4-Бром-2,6-дифлуорбензил)піролідин.

Піролідин (25мл, 0,30ммоль) та натрій триацетоксиборогідрид (64г, 0,30ммоль) були доданими порціями при перемішуванні до розчину інтермедіату 18a, 4-Бром-2,6-дифлуорбензальдегіду (53,5г, 0,24ммоль) у дихлорметані (500мл) на льодяній бані. Реакційну суміш інтенсивно перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі. Воду (400мл) було додано з наступним додаванням 5М водн. NaHSO_4 до pH~2. Органічний шар було відділено. Водний шар було екстраговано CH_2Cl_2 ($2 \times 200\text{мл}$). Органічні шари видаляли. Водну фракцію було підлучено K_2CO_3 до pH~10, та екстраговано CHCl_3 ($2 \times 300\text{мл}$). Органічний екстракт було промито розсолем, висушено безводним Na_2SO_4 (100г) та випарено у вакуумі, отримуючи заголовну сполуку (52,5г, 79%, 0,19ммоль). Дані PX/МС: 275,9 та 277,9 (M+H) $^+$ (розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrF}_2\text{N}$, 276,13). ^1H ЯМР-дані (DMCO-d $_6$): 7,40-7,48 (m, 2H, Ar-H), 3,66 (s, 2H, Ar-CH $_2$), 2,38-2,46 (m, 4H піролідин (CH_2) $_2$), 1,61-1,71 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

Приклад 53

[3-(3,5-Дифлуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутил]-піролідин-1-іл-метанон.

2,5М розчин n-BuLi у гексанах (4,34мл, 10,9ммоль) було додано протягом 15хвил. до роз-

чину інтермедиату 18, 1-(4-бром-2, 6-дифлуор-бензил)-піролідину (3,0г, 10,9ммоль) в абсолютно-му ТГФ (20мл) під потоком азоту при -78°C. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин. Тоді додано краплями при -78°C охолоджений до -78°C розчин 3-оксоциклобутанкарбонової кислоти (0,62г, 5,43ммоль) в абсолютному ТГФ (6мл) було. Суміш повільно гріли до кімнатної температури та залишали при перемішуванні протягом 18 годин. Піролідін (0,674мл, 8,15ммоль) та T₃P (3,8мл, 5,97ммоль, 50% розчин у EtOAc) були доданими та перемішували протягом 30 хвилин, та реакційну суміш тоді гасили 1N NaOH (25мл) та екстрагували CH₂Cl₂ (3×100мл) для отримання 2,8г сирого продукту. Це було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 120г ISCO™ та 5% та 8% MeOH/CH₂Cl₂ із 0,2% NH₄OH, отримуючи заголовну сполуку (520мг, 26% виходу). R_f=0,75 (20% MeOH/CH₂Cl₂+0,2% NH₄OH); PX-МС m/z. Розраховано для C₂₀H₂₆F₂N₂O₂, 364,2, виявлено 365,4 (M+H) XІAT; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 7,03 (ddd, J=8,7, 3,7, 2,5Гц, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,51 (t, J=6,8Гц, 2H), 3,47-3,40 (m, 4H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,80-2,73 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 5H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,76-1,72 (m, 4H).

Приклад 54

[3-(3,5-Дифлуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутил]-піролідін-1-іл-метанон.

Розчин прикладу 53, [3-(3,5-Дифлуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутил]-піролідін-1-іл-метанон (250мг, 0,68ммоль) у дихлорметані (5мл) було охолоджено при -78°C та додано краплями охолоджений до -78°C розчин BAST (0,25мл, 1,37ммоль) у дихлорметані (5мл) під азотом. Через 1 годину перемішування при -78°C, реакційну суміш виливали у насичений водний NaHCO₃ (20мл) та перемішували протягом 15 хвилин. Шари були відділеними та після ще двох екстракцій водної фази CH₂Cl₂ (2×50мл), комбіновані органічні екстракти були висушеними MgSO₄ та концентрованими під зменшеним тиском для отримання залишкової оливи. Це було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 12г ISCO™ та 2% MeOH/CH₂Cl₂, отримуючи заголовну сполуку (130мг, 52% виходу). R_f=0,50 (15% MeOH/CH₂Cl₂); PX-МС m/z. Розраховано для C₂₀H₂₅F₃N₂O, 366,2, виявлено 367,4 (M+H) XІAT; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 6,94 (ddd, J=7,9, 4,6, 2,5Гц, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,51-3,25 (m, 5H), 2,84-2,59 (m, 4H), 2,47 (br s, 4H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 4H); ¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ 171,2, 161,9 (dd, J_{C-F}=248,7, 9,0Гц), 144,4-143,9 (мультиплет), 113,7-113,4 (мультиплет), 107,8 (dd, J_{C-F}=27,8, 8,7Гц), 96,7 (d, J_{C-F}=196,1Гц), 53,4, 46,3, 46,1, 38,4 (d, J_{C-F}=24,8Гц), 31,2, 26,2, 24,4, 23,6.

Приклад 20 - Альтернативне отримання

3-(3-Флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти ізобутил-амід.

2,5М розчин n-BuLi у гексанах (155мл, 388ммоль) було додано протягом 30хвил. до розчину 1-(4-бром-2-флуор-бензил)-піролідину (100г, 388ммоль) у ТГФ (600мл) у колбі на 2л з круглим

дном під потоком азоту при -78°C. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 60хвил. Тоді охолоджений до -78°C розчин 3-оксоциклобутанкарбонової кислоти (22г, 194ммоль) у ТГФ (264мл) було додано через канюлю під азотом при -78°C. Суміш повільно гріли до кімнатної температури та залишали при перемішуванні протягом 18 годин. Ізобутиламін (38,5мл 388ммоль) та T₃P (148мл, 233ммоль, 50мас.% розчин у EtOAc) були доданими. Суміш перемішували протягом 60хвил. та тоді гасили 1N NaOH (800мл) та розводили ще 800мл EtOAc. Шари були відділеними та водну фазу було екстраговано EtOAc (2×1л), отримуючи сирий продукт. Це було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 75л Biotage™, елюючи 100% EtOAc, а потім 25%, 30%, та 40% MeOH/EtOAc. Фракції, що містять продукт, були комбінованими та концентрованими під зменшеним тиском для отримання напівтвердого матеріалу, котрий розтирали у порошок з Et₂O та фільтрували, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий матеріал (43г, 61% виходу).

Приклад 55

3-Флуор-3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти ізобутил-амід.

Кашку прикладу 20, 3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти ізобутил-аміду (32,0г, 91,8ммоль) у безводному ТГФ (1,2л) було охолоджено до -78°C та додано через канюлю у колбу на 2л з круглим дном, що містила охолоджений до -78°C розчин BAST (33,8мл, 183,5ммоль) у безводному ТГФ (500мл) під азотом. Утворену реакційну кашку повільно гріли до кімнатної температури та залишали при перемішуванні протягом 18 годин, коли вона стала прозорою. Реакційну суміш виливали у насичений водний NaHCO₃ (1л) та розводили 1,5л EtOAc і перемішували протягом 30хвил. Шари були відділеними та після ще двох екстракцій водної фази EtOAc (2×1л), комбіновані органічні екстракти були висушеними MgSO₄ та концентрованими під зменшеним тиском для отримання залишкової оливи (35г). Це було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 75л Biotage™ та CH₂Cl₂, 5% та 10% MeOH/CH₂Cl₂, отримуючи цис:транс суміш заголовної сполуки (32г, 91% виходу). Цис/транс ізомери були відділеними, застосовуючи колонку Chiralpak™ AS (10см×50см) та 90/10 Гептан/ІПА із 0,2% діетиламіном як елюент та при швидкості потоку 450мл/хвил, отримуючи заголовну сполуку (27г, 85% виходу): R_f=0,25 (10% MeOH/CH₂Cl₂); PX-МС m/z. Розраховано для C₂₀H₂₈F₂N₂O, 350,2, виявлено 351,4 (M+H) & 331,4 (M+H-HF) XІAT; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 7,35 (t, J=7,7Гц, 1H), 7,18 (d, J=7,9Гц, 1H), 7,11 (d, J=10,8Гц, 1H), 5,96 (br s, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,27 (p, J=8,5Гц, 1H), 3,05 (t, J=6,4Гц, 2H), 2,90-2,77 (m, 2H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,49 (br s, 4H), 1,80-1,67 (m, 5H), 0,86 (d, J=6,6Гц, 6H); ¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ 173,9, 161,1, (d, J_{C-F}=246,5Гц), 143,0 (dd, J_{C-F}=24,1, 7,1Гц), 131,5 (d, J=4,5Гц), 125,9 (d, J_{C-F}=14,3Гц), 120,3 (dd, J_{C-F}=7,5, 3,0Гц), 111,9 (dd, J_{C-}

δ =24,0, 9,0Гц), 97,2 (d, J_{C-F} =193,9Гц), 54,1, 52,7, 47,22, 38,8 (d, J_{C-F} =25,6Гц), 33,24, 28,7, 23,6, 20,3.

Приклад 9 (Альтернативне отримання)

[3-Флуор-3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-циклобутил]-піролідін-1-іл-метанон.

Приклад 56

[3-Флуор-3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-циклобутил]-піролідін-1-іл-метанон.

Розчин прикладу 8, [3-(3-Флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутил]-піролідін-1-іл-метанону (1,2г, 3,5ммоль) у дихлорметані (10мл) було охолоджено при -78°C та додано краплями охолоджений до -78°C розчин BAST (0,96мл, 5,2ммоль) у дихлорметані (7,5мл) під азотом. Через 1 годину перемішування при -78°C , реакційну суміш виливали у насичений водний NaHCO_3 (50мл) та перемішували протягом 15хв. Шари були відділеними та після ще двох екстракцій водної фази CH_2Cl_2 (2 \times 75мл), комбіновані органічні екстракти були висушеними MgSO_4 та концентрованими під зменшеним тиском для отримання залишкової оливи. Це було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 220г ISCOTM та суміш 20% MeOH/EtOAc, отримуючи суміш цис/транс ізомерів заголовної сполуки (660мг, 54% виходу). Це було очищено, застосовуючи хроматографію на колонці ChiralcelTM OJ (2,1см \times 25см), застосовуючи 95/5 Гептан/EtOH із 0,1% DEA як елюент при швидкості потоку 20мл/хвил для отримання 370мг прикладу 9 та 45мг прикладу 56.

Приклад 56

[3-Флуор-3-(3-флуор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-циклобутил]-піролідін-1-іл-метанон: R_f =0,30 (20% MeOH/EtOAc); PX-MC m/z. Розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$, 348,2, виявлено 349,4 (M+H) & 329,4 (M+H-HF) XIAT; ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,43 (t, J =7,7Гц, 1H), 7,20 (d, J =7,9Гц, 1H), 7,13 (d, J =10,8Гц, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,46 (t, J =6,8Гц, 2H), 3,32 (t, J =6,8Гц, 2H), 3,04-2,93 (m, 2H), 2,79-2,65 (m, 3H), 2,55 (br s, 4H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 4H), ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 171,2, 161,26 (d, J_{C-F} =247,2Гц), 143,1-142,8 (мультіплет), 131,8 (d, J_{C-F} =4,5Гц), 126,06, 120,4, 112,2 (dd, J_{C-F} =24,1, 6,8Гц), 91,6 (d, J_{C-F} =159,3Гц), 54,19, 52,61, 46,2, 38,5, 38,3, 28,2 (d, J_{C-F} =13,5Гц), 26,2, 24,4, 23,7.

Інтермедіат 19

(4-Бром-2-хлор-феніл)-піролідін-1-іл-метанон.

4-Бром-2-хлор-бензойну кислоту (30г, 127,4ммоль) було розміщено у колбі на 3л з круглим дном та 1,5л EtOAc переносили в неї. Триетиламін (25,8г, 255ммоль), піролідін (18г, 255ммоль), та T_3P (48,6г, 152,9ммоль, 50мас.% у EtOAc) були тоді доданими Через 1 годину реакцію гасили 200мл 1N NaOH та перемішували протягом 10 хв. Шари були відділеними та після ще 2 екстракцій водної фази EtOAc (2 \times 500мл), комбіновані органічні екстракти були висушеними MgSO_4 та профільтованими Фільтрат було концентровано під зменшеним тиском для отримання в'язкої оливи Флеш-хроматографія, застосовуючи колонку на 330г ISCOTM та 50%, 80% EtOAc/Гексани дала заголовну сполуку як світло-жовту в'язку оливу (35,4г, 96% виходу) R_f =0,25

(50% EtOAc/Гексани), PX-MC m/z. Розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrClNO}$, 288,6, виявлено 289,9 (M+H) XIAT, ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,56 (d, J =1,7Гц, 1H), 7,43 (dd, J =1,7, 8,3Гц, 1H), 7,17 (d, J =8,3Гц, 1H), 3,63 (b apt t, J =6,6Гц, 2H), 3,17 (B apt t, J =6,6Гц, 2H), 2,00-1,84 (m, 4H) ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 166,0, 136,6, 132,6, 131,3, 130,7, 128,9, 123,3, 48,0, 45,8, 26,1, 24,7.

Інтермедіат 20

1-(4-бром-2-хлорбензил)піролідін.

До сухого розчину у ТГФ (120мл) 4-Бром-2-хлор-феніл)-піролідін-1-іл-метанону (35,3г, 122,3ммоль) було додано краплями 1,0М BH_3/TGF (367мл, 376ммоль) під азотом та утворену реакційну суміш залишали при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 21 години. Реакцію гасили 120мл MeOH та гріли до 80°C протягом 18 годин. Це було тоді охолоджено до кімнатної температури та концентровано під зменшеним тиском для отримання залишку, котрий було очищено флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 330г ISCOTM та суміш 50% EtOAc/гексани, отримуючи заголовну сполуку як безбарвну в'язку оливу (24,4г, 74% виходу) R_f =0,25 (60% EtOAc/Гексани), PX-MC m/z. Розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrClN}$, 274,6, виявлено 276,0 (M+H) XIAT, ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,47 (bs, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,58-2,54 (m, 4H), 1,80-1,76 (m, 4H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 136,4, 134,8, 132,0, 131,9, 130,0, 120,7, 56,6, 54,4, 23,8.

Інтермедіат 17

3-(3-хлор-4-((піролідін-1-іл)метил)феніл)-3-гідроксициклобутанкарбонова кислота.

2,5М розчин n-BuLi у гексанах (60мл, 150ммоль) було додано протягом 15хв. до розчину інтермедіату 20, 1-(4-бром-2-хлорбензил) піролідину (41,2г, 150ммоль) у ТГФ (350мл) під потоком азоту при -78°C . Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хв. Тоді охолоджений до -78°C розчин 3-оксоциклобутанкарбонової кислоти (8,6г, 75ммоль) у ТГФ (100мл) було додано краплями протягом 10хв. при -78°C . Суміш повільно гріли до кімнатної температури та залишали при перемішуванні протягом 18 годин та утворений розчин було застосовувано як інтермедіат.

Приклад 57

3-(3-Хлор-4-піролідін-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти етиламід.

До сирого розчину інтермедіату 17, 3-(3-хлор-4-((піролідін-1-іл)метил)феніл)-3-гідроксициклобутанкарбонової кислоти (~30мл, ~34,5ммоль) було додано 2,0М етиламін у ТГФ (34,5мл, 69ммоль) та T_3P (50% розчин у EtOAc, 33мл, 51,8ммоль). Утворену реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та тоді були доданими 300мл 1N NaOH та 400мл EtOAc та шари були відділеними Водний шар екстрагували EtOAc (2 \times 500мл) знов та комбіновані органічні шари були висушеними MgSO_4 та випареними. Залишок було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 75М BiotageTM, елюючи з градієнтом 5%, 8%, 10%, 15% MeOH/ CH_2Cl_2 із 0,25% NH_4OH . Фракції, що містять продукт, збирали та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи заголовну сполуку

(4,0г, 35% виходу) $R_f=0,40$ (15% MeOH/CH₂Cl₂+0,2%NH₄OH), РХ-МС m/z. Розраховано для C₁₈H₂₅ClN₂O₂, 336,9, виявлено 337,4 (M+H) ХІАТ; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 7,54 (dd, J=8,3, 2,7Гц, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,33 (d, J=7,9Гц, 1H), 6,52-6,35 (br m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,29-3,22 (m, 2H), 2,81-2,60 (m, 7H), 2,48 (d, J=8,3Гц, 2H), 1,83 (br s, 4H), 1,11 (dt, J=7,3, 2,9Гц, 3H); ¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ 176,7, 147,0, 134,2, 133,3, 131,4, 126,5, 123,8, 73,8, 73,9, 56,1, 54,1, 41,2, 35,0, 33,0, 23,6, 14,9.

Приклад 58

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти етиламід.

Розчин прикладу 57, 3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти етиламід (52,2г, 155ммоль) у дихлорметані (400мл) було охолоджено до -78°C та додано краплями при -78°C до розчину BAST (43мл, 233ммоль) у дихлорметані (150мл) під азотом. Це повільно гріли до кімнатної температури та залишали при перемішуванні протягом 18 годин, після чого реакційну суміш виливали у насичений водний NaHCO₃ (1л) та перемішували протягом 15 хвилин. Шари були відділеними та після ще двох екстракцій водної фази CH₂Cl₂ (2×1л), комбіновані органічні екстракти були висушеними MgSO₄ та концентрованими під зменшеним тиском для отримання залишкової оливи. Це було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 75л Biotage™ та 5%, 10%, 20% MeOH/EtOAc, отримуючи суміш цис/транс ізомерів заголовної сполуки. Це було далі очищено хроматографією, застосовуючи колонку Chiralcel™ OD (10см×50см) з сумішшю 93/7 Гептан/ІПА як елюентом при швидкості потоку 435мл/хвил, отримуючи заголовну сполуку (31,7г, 60% виходу): $R_f=0,30$, (15% MeOH/EtOAc), РХ-МС m/z. Розраховано для C₁₈H₂₄ClFN₂O, 338,9, виявлено 339,4 (M+H) ХІАТ; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 7,46 (d, J=7,9Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (dd, J=7,1, 1,5Гц, 1H), 5,76 (br s, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,32-3,20 (m, 3H), 2,92-2,77 (m, 2H), 2,73-2,62 (m, 2H), 2,57-2,52 (m, 4H), 1,80-1,73 (m, 4H), 1,12 (t, J=7,3Гц, 3H); ¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ 173,7, 141,8 (d, J_{C-F}=23,3Гц), 137,0, 134,0, 130,7, 125,8 (d, J_{C-F}=9,0Гц), 123,2 (d, J_{C-F}=7,5Гц), 97,2 (d, J_{C-F}=194,6Гц), 56,9, 54,4, 38,7 (d, J_{C-F}=24,8Гц), 34,8, 33,4, 23,8, 15,1. Структуру було підтверджено рентгенокристалографією та визначено як (1S,3R)-N-етил-3-флуор-3-(3-флуор-4-((S)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)феніл)циклобутанкарбоксамід.

Інтермедіат 21

транс-3-[4-(хлорметил)-3-флуорфеніл]-N-етил-3-флуорциклобутанкарбоксамід.

Етилхлорформіат (0,505мл, 5,28ммоль) було додано до розчину прикладу 16, 3-флуор-3-(3-флуор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутанкарбонової кислоти етиламід (1,7г, 5,28ммоль) у ДХЕ (50мл) Через 1 годину перемішування при кімнатній температурі, реакцію гасили насиченим водним NaHCO₃ (150мл) та екстрагували CH₂Cl₂ (3×100мл), отримуючи залишкову оливу. Це було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи патрон на 120г ISCO™ та 35% та 40% EtOAc/гексани для отримання інтермедіату 3-(4-хлорметил-3-флуор-

феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти етиламід (1,1г, 75% виходу).

$R_f=0,50$, (EtOAc/гексани), РХ-МС m/z. Розраховано для C₁₄H₁₆ClF₂NO, 287,7, виявлено 288,3 (M+H) ХІАТ; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 7,30 (t, J=7,9Гц, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (dd, J=10,8, 1,2Гц, 1H), 6,85(brs, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,35-3,26 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,68-2,52 (m, 2H), 1,03 (t, J=10,9Гц, 3H); ¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ 173,9, 160,2 (d, J_{C-F}=241,2Гц), 145,2 (dd, J_{C-F}=24,0, 7,8Гц), 131,1, 124,5, 120,9, 112,4, (dd, J_{C-F}=23,3, 9,4Гц), 96,2 (d, J_{C-F}=196,0Гц), 60,6, 38,8, 34,7, 32,8, 14,8.

Приклад 59

3-Флуор-3-[3-флуор-4-((S)-2-метил-піролідин-1-ілметил)-феніл]-циклобутанкарбонової кислоти етиламід.

До інтермедіату 21, транс-3-[4-(хлорметил)-3-флуорфеніл]-N-етил-3-флуорциклобутанкарбоксамід (0,482г, 1,67ммоль) у ДХЕ (16мл) було додано триетиламін (0,69мл, 5,01ммоль) та 2-8-метил піролідин гідробромід (0,56г, 3,35ммоль). Цю суміш гріли до 50°C протягом 3 годин. Реакційну суміш було охолоджено до кімнатної температури та її гасили насиченим водним NaHCO₃ (200мл) та екстрагували CH₂Cl₂ (3×200мл), отримуючи 600мг сирого матеріалу. Це було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 40г ISCO™ та 5% та 10% MeOH/EtOAc, отримуючи заголовну сполуку (400мг, 71% виходу). $R_f=0,50$ (15%MeOH//EtOAc); РХ-МС m/z. Розраховано для C₁₉H₂₆F₂N₂O, 336,4, виявлено 337,2 (M+H) ХІАТ; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 7,29 (t, J=7,7Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,9Гц, 1H), 7,06 (d, J=10,8Гц, 1H), 6,46 (br s, 1H), 3,86 (d, J=13,3Гц, 1H), 3,29-3,15 (m, 4H), 2,86-2,71 (m, 3H), 2,66-2,54 (m, 2H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,06 (q, J=8,9Гц, 1H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,67-1,40 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 1H), 1,09-1,03 (m, 6H); ¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ 173,9, 161,2 (d, J_{C-F}=246,5Гц), 142,8 (dd, J_{C-F}=24,0, 7,5Гц), 131,7 (d, J_{C-F}=4,5Гц), 126,0 (d, J_{C-F}=15,0Гц), 120,2 (dd, J_{C-F}=7,5, 3,0Гц), 111,8 (dd, J_{C-F}=24,0, 9,0Гц) 97,1 (d, J_{C-F}=193,9Гц), 59,4, 54,0, 50,2, 38,6 (dd, J_{C-F}=24,9, 6,4Гц), 34,7, 33,1, 32,9, 21,7, 19,3, 14,9.

Приклад 60

3-Флуор-3-[3-флуор-4-((R)-2-метил-піролідин-1-ілметил)-феніл]-циклобутанкарбонової кислоти етиламід.

До інтермедіату 21, транс-3-[4-(хлорметил)-3-флуорфеніл]-N-етил-3-флуорциклобутанкарбоксамід (0,48г, 1,67ммоль) у ДХЕ (16мл) було додано триетиламін (0,69мл, 5,01ммоль) та 2-R-метилпіролідин гідробромід (0,56г, 3,35ммоль). Цю суміш гріли до 50°C протягом 3 годин. Реакційну суміш було охолоджено до кімнатної температури та її гасили насиченим водним NaHCO₃ (200мл) та екстрагували CH₂Cl₂ (3×200мл), отримуючи 610мг сирого матеріалу. Це було очищено колонковою флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 40г ISCO™ та 5% та 10% MeOH/EtOAc, отримуючи заголовну сполуку (406мг, 72% виходу): $R_f=0,50$ (15%MeOH//EtOAc); РХ-МС m/z. Розраховано для C₁₉H₂₆F₂N₂O, 336,4, виявлено 337,2 (M+H) ХІАТ; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 7,29 (t, J=7,7Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,9Гц, 1H), 7,05 (dd, J=10,8, 1,3Гц, 1H), 6,49 (brt, J=5,0Гц, 1H), 3,86 (d,

$J=13,2\text{Гц}$, 1H), 3,48-3,15 (m, 4H), 2,86-2,71 (m, 3H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,05 (q, $J=8,7\text{Гц}$, 1H), 1,86-1,78 (m, 1H), 1,67-1,40 (m, 2H), 1,38-1,27 (m, 1H), 1,10-1,00 (m, 6H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 173,9, 161,2 (d, $J_{\text{C-F}}=246,5\text{Гц}$), 142,8 (dd, $J_{\text{C-F}}=23,3$, 7,5Гц), 131,7 (d, $J_{\text{C-F}}=4,5\text{Гц}$), 126,0 (d, $J_{\text{C-F}}=15,0\text{Гц}$), 120,2 (dd, $J_{\text{C-F}}=7,5$, 3,0Гц), 111,8 (dd, $J_{\text{C-F}}=24,0$, 9,0Гц) 97,1 (d, $J_{\text{C-F}}=194,6\text{Гц}$), 59,4, 54,0, 50,2, 38,6 (dd, $J_{\text{C-F}}=25,6$, 6,4Гц), 34,7, 33,0, 32,9, 21,7, 19,3, 14,9.

Приклад 61

3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-флуор-циклобутанкарбонової кислоти диметиламід.

При перемішуванні до розчину BAST (0,072г, 0,327ммоль) при -78°C у сухому ДХМ (2мл) було додано краплями розчин прикладу 31, 3-(3-Хлор-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-3-гідрокси-циклобутанкарбонової кислоти диметиламід (0,1г, 0,296ммоль) у сухому ДХМ (5мл). Через 1 годину, реакцію гасили холодним насиченим водним NaHCO_3 (10мл) та розводили CH_2Cl_2 . Шари були відділеними та водну фазу знов екстрагували CH_2Cl_2 (25мл) та комбіновані органічні фази були висушеними MgSO_4 та концентрованими під зменшеним тиском для отримання залишкової оливи. Це було очищено флеш-хроматографією, застосовуючи колонку на 10г ISCO^{TM} та суміш 2,5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, отримуючи заголовну сполуку (56мг, 56% виходу). $R_f=0,30$, (10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); PX-MS m/z . Розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClFN}_2\text{O}$, 338,9, виявлено 339,4 (M+H), 319,4 (M+H-HF) ХІАТ; ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,46 (d, $J=7,9\text{Гц}$, 1H), 7,39 (bs, 1H), 7,28 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,68-3,57 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,96-2,66 (m, 4H), 2,60-2,52 (m, 4H), 1,82-1,74 (m, 4H); ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 173,3, 141,8 (d, $J_{\text{C-F}}=23,5\text{Гц}$), 137,0, 134,0, 130,7, 125,8 (d, $J_{\text{C-F}}=8,3\text{Гц}$), 123,2 (d, $J_{\text{C-F}}=8,0\text{Гц}$), 97,5 (d, $J_{\text{C-F}}=194,0\text{Гц}$), 56,9, 54,4, 38,6, 38,4 36,9, 35,8, 30,1 23,8.

Там, де для винайденої сполуки формули I, є можливими цис та транс ізомери, ці цис та транс ізомери охоплені рамками винаходу. Ротамери є можливими для винайденої сполуки формули I та охоплені рамками винаходу.

Звичайні способи отримання/виділення індивідуальних енантіомерів охоплюють хіральний синтез з придатного оптично чистого попередника або розділення of рацемат (або рацемат солі або похідного), застосовуючи, наприклад, хіральну високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ).

Альтернативно, рацемат (або рацемічний попередник) можуть реагувати з придатною оптично активною сполукою, наприклад, спиртом, або у випадку, де сполука формули I містить кислотну або основну групу, кислотою або основою, як-то винна кислота або 1-фенілетиламін. Утворена діастереомерна суміш може бути розділеною хроматографією та/або фракційною кристалізацією та один або обидва діастереоізомери перетвореними у відповідні чисті енантіомери засобами, добре відомими спеціалістам.

Хіральні сполуки винаходу (та їх хіральні попередники) можна отримувати у енантіомерно збагаченій формі, застосовуючи хроматографію, зви-

чайно ВЕРХ, на асиметричній смолі з мобільною фазою, що складається з вуглеводню, звичайно гептану або гексану, що містять від 0 до 50об.% ізопропанолу, звичайно від 2% до 20%, та від 0 до 50б.% алкіламіну, звичайно 0,1% діетиламіну. Концентрація елюату дає збагачену суміш.

Стереоізомерні конгломерати можуть бути розділеними звичайними способами, відомими спеціалістам - дивись, наприклад, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

Композицію заявленого винаходу можна формувати звичайним чином, застосовуючи один або більше фармацевтично прийнятних носіїв. Композицію можна формувати для перорального, букального, інтраназального, парентерального (наприклад, внутрішньовенного, внутрішньом'язового, інтраперитонеального, або підшкірного, або через імплантат) назального, вагінального, сублінгвального, ректального або місцевого застосування або у формі, придатній для застосування інгаляцією або вдиханням.

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули I можна отримувати одним або більше з трьох способів: (i) реакцією сполуки формули I з потрібною кислотою або основою; (ii) видаленням кислотного або основно-лабільної захисної групи з придатного попередника сполуки формули I або відкриттям кільця придатного циклічного попередника, наприклад, лактону або лактаму, застосовуючи потрібну кислоту або основу; або (iii) перетворенням одної солі сполуки формули I у ще одну реакцією із прийнятною кислотою або основою, або за допомогою придатних іонообмінних колонок.

Усі три реакції звичайно проводять у розчині. Утворену сіль можна осадити та зібрати фільтруванням або можна отримувати випарюванням розчинника. Ступінь іонізації утвореної солі може варіювати від повністю іонізованої до майже неіонізованої.

Також охоплені рамками винаходу метаболіти сполук формули I, що є сполуками, утвореними *in vivo* при застосуванні ліків. Деякі приклади метаболітів згідно з винаходом охоплюють: (i) ті, де сполука формули (I) містить її метильні, гідроксиметильні похідні ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$); (ii) ті, де сполука формули (I) містить її алкоксильні, гідроксильні похідні ($-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$); (iii) ті, де сполука формули (I) містить третинну аміногрупу, її вторинне амінопохідне ($-\text{NR}^a\text{R}^b \rightarrow -\text{NHR}^a$ або $-\text{NHR}^b$); (iv) ті, де сполука формули (I) містить вторинну аміногрупу, її первинне похідне ($-\text{NHR}^a \rightarrow -\text{NH}_2$); (v) ті, де сполука формули (I) містить амідну групу, її карбоново-кислотне похідне ($-\text{CONR}^c\text{R}^d \rightarrow -\text{COOH}$).

Мічені ізотопами сполуки формули I цього винаходу можуть загалом бути отриманими способами, розкритими у вищенаведених Схемах та/або у прикладах та отриманнях, заміною на легко доступні мічені ізотопами реагенти немічених ізотопами реагентів.

Для перорального застосування, фармацевтична композиція може мати форму, наприклад, таблетки або капсули, отриманої звичайними засобами з фармацевтично прийнятними

наповнювачами, як-то засоби зв'язування, як-то попередньо клейстеризований кукурудзяний крохмаль, полівінілпіролідон або гідроксипропілметилцелюлоза; наповнювачі, як-то лактоза, мікрокристалічна целюлоза або кальцій фосфат; змащувальні засоби, як-то магній стеарат, тальк або силікагель; дезинтергатори, як-то картопляний крохмаль або натрій-крохмальний гліколят; або змочувальні засоби, як-то натрій лаурилсульфат. Таблетки можуть бути покритими способами, добре відомими у рівні техніки. Рідкі препарати для перорального застосування можуть мати форму, наприклад, розчинів, сиропів або суспензій, або їх можна представляти як сухий продукт для відтворення водою або іншою придатною основою перед застосуванням. Такі рідкі препарати можна отримувати звичайними засобами з фармацевтично прийнятними добавками, як-то суспендувальні засоби, як-то сироп сорбітолу, метилцелюлоза або гідрогеновані істивні жири; емульгатори, як-то лецитин або гуміарабік, неводні основи, як-то мигдальна олія, жирні естери або етиловий спирт; та консерванти, як-то метил або пропіл п-гідроксибензоати або сорбінова кислота.

Для букального застосування, композиція може мати форму таблеток, сформованих звичайним чином.

Композицію винаходу можна формувати для парентерального застосування ін'єкціями, охоплюючи, застосовуючи звичайні способи катетеризації або інфузійні способи. Композиції для ін'єкцій можна представляти у формі окремої дози, наприклад, у ампулах або у багатодозових контейнерах, з доданим консервантом. Композиція може приймати такі форми як суспензії, розчини або емульсії в олійній або водній основах та може містити формувальні засоби, як-то суспендувальні засоби, стабілізатори та/або диспергувальні засоби. Альтернативно, активні інгредієнти або інгредієнти у композиції можуть бути у формі порошку для відтворення придатною основою, наприклад, стерильною водою без пірогену, перед застосуванням. Термін "активний інгредієнт", як це застосовано тут, стосується сполуки формули I, антагоністу гістаміну H₁, або блокатору перепоглинання нейротрансмітерів.

Композицію винаходу можна також формувати у ректальні композиції, як-то супозиторії або утримувальні клізми, що містять, наприклад, звичайні основи супозиторіїв, як-то масло какао або інші гліцериди. Композиція для вагінального застосування переважно складає супозиторій, що може містити, на додаток до активного інгредієнту або інгредієнтів, наповнювачі, як-то масло какао або віск для супозиторію. Композицію для назального або сублінгвального застосування також отримують із стандартними наповнювачами, добре відомими у рівні техніки.

Для інтраназального застосування або застосування інгаляцією, композиція може бути зручною доставленою у формі розчину або суспензії насосом для розпилення з контейнеру, який призводить у дію пацієнт, або аерозольного розпилення з герметизованого контейнеру або розпилювачу, із застосуванням придатного пропеленту, як-то, дих-

лордифлуорметан, трихлорфлуорметан, дихлортетрафлуоретан, карбон діоксид або інший придатний газ. У випадку герметизованого аерозолю окрема доза може бути визначеною клапаном для доставки вимірної кількості. Герметизований контейнер або розпилювач може містити розчин або суспензію активного інгредієнту або інгредієнтів. Капсули та патрони, зроблені, наприклад, з желатину, для застосування у інгалятор або апарат для вдихання можна формувати такими, що містять порошок активного інгредієнту або інгредієнтів та придатну порошкову основу, як-то лактоза або крохмаль. Активний інгредієнт або інгредієнти у композиції можуть бути за розміром у межах від наночастинок до мікрочастинок.

Зразковою дозою композиції винаходу, що містить сполуку формули I для перорального, парентерального або букального застосування для середньої дорослої людини для лікування станів, визначених тут, є приблизно 0,01 -1000мг сполуки формули I на окрему дозу, котру можна було б призначати, наприклад, 1 - 3 рази на добу.

Зразковою дозою композиції винаходу, що містить сполуку формули I та антагоніст гістаміну H₁ або блокатор перепоглинання нейротрансмітерів для перорального, парентерального або букального застосування для середньої дорослої людини для лікування станів, визначених тут, є приблизно 0,01-500мг сполуки формули I та приблизно 0,01мг-500мг антагоністу гістаміну H₁ або блокатору перепоглинання нейротрансмітерів на окрему дозу, котру можна було б призначати, наприклад, 1-3 рази на добу.

Аерозольні композиції для лікування станів, визначених тут, для середньої дорослої людини переважно створюють так, щоб кожна виміряна доза аерозолю містила приблизно 20мкг-1000мг сполуки формули I. Загальна добова доза в аерозолі повинна бути у межах приблизно 100мкг-10мг. Застосування може бути кілька разів на добу, наприклад, 2, 3, 4 або 8 разів, даючи, наприклад, 1, 2 або 3 дози кожного разу. Аерозольні композиції, які містять сполуку формули I та антагоніст гістаміну H₁ або блокатор перепоглинання нейротрансмітерів переважно створюють так, щоб кожна виміряна доза аерозолю містила приблизно 100мкг-10000мг сполуки формули I та приблизно 100мкг до приблизно 30000мг антагоністу гістаміну H₁ або блокатору перепоглинання нейротрансмітерів. Застосування може бути кілька разів на добу, наприклад, 1, 3, 4 або 8 разів, даючи, наприклад, 1, 2 або 3 дози кожного разу. Композиція винаходу, що містить сполуку формули I та антагоніст гістаміну H₁ або блокатор перепоглинання нейротрансмітерів, може необов'язково містити фармацевтично прийнятний носій та її можна призначати у одиничних та багатократних дозах як різноманітність відмінних дозованих форм, як-то таблетки, капсули, пастилки, тверді льодяники, порошки, спреї, водні суспензії, розчини для ін'єкцій, еліксири, сиропи, тощо. Фармацевтично прийнятні носії охоплюють тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильні водні середовища та різні нетоксичні органічні розчинники, тощо. Пероральні фармацевтичні композиції можуть бути відповідно

підсолодженими та/або ароматизованими різними засобами, звичайно застосованими для таких цілей. Загалом, сполука формули I є у таких дозованих формах у межах приблизно від 0,1% до 99,9мас.% загальної композиції, тобто, у кількості, котра є достатньою для забезпечення потрібної окремої дози, а антагоніст гістаміну H1 або блокатор перепоглинання нейротрансмітерів є у таких дозованих формах у межах приблизно від 0,1% до 99,9мас.% загальної композиції, тобто, у кількості, котра є достатньою для забезпечення потрібної окремої дози.

Сполуку формули I та антагоніст гістаміну H1 можна призначати разом або роздільно. При роздільному призначенні, сполуку формули I та антагоніст гістаміну H1 можна призначати у будь-якому порядку, за умови, що після застосування першого з двох активних інгредієнтів, другий активний інгредієнт призначають в межах 24 годин або менше, переважно 12 годин або менше.

Сполуку формули I та блокатор перепоглинання нейротрансмітерів можна призначати разом або роздільно. При роздільному призначенні, сполук формули I та блокатору перепоглинання нейротрансмітерів можна призначати у будь-якому порядку, за умови, що після застосування першого з двох активних інгредієнтів, другий активний інгредієнт призначають в межах 24 годин або менше, переважно 12 годин або менше.

Краще співвідношення дози сполуки формули I до дози антагоністу гістаміну H1 або до дози блокатору перепоглинання нейротрансмітерів перорального, парентерального або букального застосування для середньої дорослої людини для лікування станів, визначених тут, є приблизно від 0,001 до 1000, переважно приблизно від 0,01 до 100.

Композиція може бути гомогенною, де гомогенна означає, що активний інгредієнт або інгредієнти диспергують у композиції так, щоб композицію можна було легко поділити далі на однаково ефективні форми окремих доз, як-то таблетки, пілюлі та капсули. Цю тверду композицію тоді поділяють далі на форми окремих доз, описаних тут, що містять приблизно від 0,1 до 1000мг активного інгредієнту або інгредієнти. Звичайні форми окремих доз містять приблизно від 1 до 300мг, наприклад, приблизно 1, 2, 5, 10, 25, 50 або 100мг, активного інгредієнту або інгредієнтів. Таблетки або пілюлі нової композиції можуть бути покритими або інакше сполученими для забезпечення дозованої форми, що дає перевагу пролонгованої дії. Наприклад, таблетка або пілюля може містити внутрішній та зовнішній компоненти дози, останній у формі оболонки. Два компоненти можуть бути розділеними шаром ентросолюбільного покриття, котрий протидіє розкладанню у шлунку та дозволяє внутрішньому компоненту пройти непошкодженим у дванадцятипалу кишку або мати затримане вивільнення. Різноманітність матеріалів можна застосовувати для таких ентросолюбільних шарів або покриттів, такі матеріали, охоплюють ряд полімерних кислот та сумішей полімерних кислот з такими матеріалами, як шелак, цетиловий спирт та ацетат целюлози.

Дозування активного інгредієнту або інгредієнтів у композиціях та способах цього винаходу може варіювати; однак, тому необхідно, щоб кількість активного інгредієнту або інгредієнтів у такій композиції була такою, щоб отримати придатну дозовану форму. Вибране дозування залежить від потрібної терапевтичної дії, шляху застосування, конкретної призначеної сполуки, тривалості лікування, та інших факторів. Усі рівні дозування, згадані тут, стосуються кожного активного інгредієнту у фармацевтичній композиції заявленого винаходу, а також застосовуваних у способах заявленого винаходу. Загалом, рівні дозування приблизно між 0,01 та 100 мг/кг маси тіла на добу призначені для людей та інших ссавців. Кращі межі дозування у людей є приблизно 0,1-50мг/кг маси тіла на добу, котрі можна призначати як одиничну дозу або поділеними на багато доз. Кращі межі дозування у ссавців, що не є людьми, є приблизно 0,01-10,0мг/кг маси тіла на добу, котрі можна призначати як одиничну дозу або поділеними на багато доз. Ще кращі межі дозування у ссавців, що не є людьми, є приблизно 0,1-5,0мг/кг маси тіла на добу, котрі можна призначати як одиничну дозу або поділеними на багато доз.

Фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I та антагоніст гістаміну H1 або блокатор перепоглинання нейротрансмітерів можна призначати при дозуванні терапевтично ефективної кількості сполуки формули I та другого активного інгредієнту як одиничну дозу або поділену на багато доз.

Конкретні рівні терапевтично ефективної дози для будь-якого конкретного пацієнта повинні залежати від різних факторів, як-то розладу, що лікують та суворості розладу; активності конкретної застосованої сполук; конкретної застосованої композиції; віку. Однак, деякі варіації у дозуванні повинні обов'язково відбуватися залежно від стану особи, що лікують. Особина, відповідальна за застосування, повинна, у будь-якому випадку визначати прийнятну дозу для індивідуальної особи.

Дозовані кількості, представлені у цьому описі та у доданій формулі винаходу можна застосовувати, наприклад, для середньої людини, що має масу приблизно 65-70кг. Спеціалістам треба вміти визначати будь-які варіації у дозуванні, що можуть бути потрібними для індивідуалів, чия маса поза цими межами, на основі медичної історії особи. Фармацевтичні комбінації можна призначати у режимі до 6 разів на добу, переважно 1-3 рази на добу, як-то 2 рази на добу або раз на добу.

Визначення біологічної активності

In vitro афінність сполук заявленого винаходу стосовно рецепторів гістаміну H3 щурів або людей може бути визначеною наступним способом. Заморожену лобну частину мозку щура або заморожену помертню лобну частину мозку людини гомогенізують у 20 об'ємах холодного 50мМ Трис HCl, що містить 2мМ MgCl₂ (pH до 7,4 при 4°C). Гомогенат тоді центрифугують при 45000g протягом 10 хвилин. Супернатант декантують та гранулу мембран ресуспендують у холодному 50мМ Трис HCl, що містить 2мМ MgCl₂ (pH до 7,4 при 4°C) та центрифугують знов. Кінцеву гранулу ре-

суспендують у 50мМ Трис HCl, що містить 2мМ $MgCl_2$ (рН до 7,4 при 25°C) при концентрації 12мг/мл. Розведення сполук роблять у 10% ДМСО/50мМ Трис буфер (рН7,4) (при 10× кінцевий концентрації, так, щоб кінцева концентрація ДМСО була 1%). Інкубування ініціюють додаванням мембран (200 мікролітрів) до 96-коміркових поліпропіленових планшетів з V-дном, що містять 25 мікролітрів розведень ліків та 25 мікролітрів радіоліганду (1нМ кінцева концентрація 3H-N-метил-гістамін). Через 1 годину інкубування аналізовані зразки швидко фільтрують через фільтри Whatman GF/B та промивають охолодженим льодом 50мМ Трис-буфером (рН7,4), застосовуючи збирач клітин Skatron. Радіоактивність визначають, застосовуючи лічильник сцинтиляції BetaPlate. Процент інгібування специфічного зв'язування може тоді бути розрахованим.

Спеціаліст пристосує вищенаведений спосіб до інших аналізів.

Таблиця

Зв'язування рецептору гістаміну H3 щура

Приклад №	щH3 K_i (нМ)
9	18,9
11	24,1
13	10,1
15	44,1
16	20,7
23	28,8
46	10,9
50	32,3
55	10,1
59	21,4