



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **89846** (13) **C2**

(51) МПК (2009)

**C07D 207/12** (2006.01)**C07D 413/12** (2006.01)**C07D 211/46** (2006.01)**C07D 205/00****A61K 31/397****A61K 31/40****A61K 31/4409****A61P 37/00**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**  
**ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД****(54) ПОХІДНІ КАРБОКСАМІДУ ЯК АНТАГОНІСТИ МУСКАРИНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ**

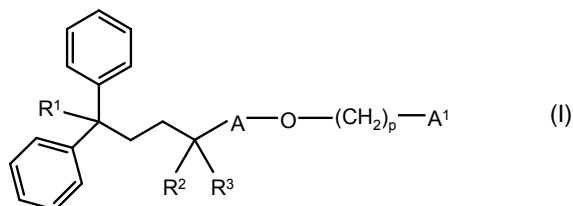
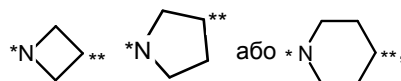
1

2

**(21)** a200803579**(22)** 01.09.2006**(24)** 10.03.2010**(86)** РСТ/ІВ2006/002727, 01.09.2006**(31)** 60/719,467**(32)** 21.09.2005**(33)** US**(31)** 60/719,468**(32)** 21.09.2005**(33)** US**(31)** 60/719,477**(32)** 21.09.2005**(33)** US**(46)** 10.03.2010, Бюл.№ 5, 2010 р.**(72)** ГЛОССОП ПОЛ АЛАН, GB, МАНТЕЛЛ САЙ-  
МОН ДЖОН, GB, СТРЕНГ РОСС СІНКЛЕР, GB,  
ВАТСОН КРІСТІН АНН ЛУІС, GB, ВУД ЕНТОНІ, GB**(73)** ПФАЙЗЕР ЛІМІТЕД, GB**(56)** JP 11100366 A

EP 0365093 A1

EP 0948964 A1

DATABASE BEILSTEIN. BEILSTEIN CROSSFIRE  
INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN  
WISSENSCHAFTEN; BRN 1520424 1976,  
XP002419977, abstract. & GROCHOWSKY et al:  
HETEROCYCLES, vol. 5, 1976, pages 101-107.DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS  
SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; RegNo 23101-  
99-7 1968, MAKOSZA, MIECZYSLAW et al:  
"Reactions of organic anions. XXIII. Reaction of  
arylacetic nitriles with 1-bromo-3-nitro-3-  
methylbutane" XP002419978 retrieved from STN,  
Database accession no. 1969:421831 abstract &  
BULLETIN DE L'ACADEMIE POLONAISE DES  
SCIENCES, SERIE DES SCIENCES CHIMIQUES,  
16(11-12), 597-600 CODEN: BARCAQ; ISSN:0001-  
4095, 1968**(57)** 1. Сполука формули (I)в якій,  
 $R^1$  є CN або  $\text{CONH}_2$ ;  
A вибирають зде \* і \*\* представляють точки приєднання, \*\* є міс-  
цем приєднання до кисню,  
 $R^2$  і  $R^3$  є метилом, або  
A є групою формули $R^2$  і  $R^3$  разом з атомом вуглецю, до якого вони  
приєднані, можуть також утворювати циклопента-  
нове кільце;

p дорівнює 0 або 1;

 $A^1$  вибирають за) фенілу, необов'язково заміщеного 1, 2 або 3  
групами, незалежно вибраними з галогену, CN,  
 $\text{CF}_3$ ,  $\text{OR}^4$ ,  $\text{SR}^4$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкілу і фенілу, не-  
обов'язково заміщеного OH;b) нафтилу, необов'язково заміщеного 1 або 2 гру-  
пами, незалежно вибраними з галогену, CN,  $\text{CF}_3$ ,  
 $\text{OR}^4$ ,  $\text{SR}^4$ ,  $\text{OCF}_3$  і  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкілу;c) 9- або 10-членної біциклічної ароматичної гете-  
роциклічної групи, що включає 1, 2 або 3 гетероа-  
томи, незалежно вибрані з O, S або N, згадана  
гетероциклічна група є необов'язково заміщеною 1**(13) C2****(11) 89846****(19) UA**

або 2 замісниками, незалежно вибраними з  $OR^4$ ,  $(C_1-C_4)$ алкілі і галогену;  
 $R^4$  є H або  $(C_1-C_4)$ алкілом;  
 або, при необхідності, фармацевтично прийнятні солі або їх сольвати.

2. Сполука за п. 1, де  $R^1$  є  $CONH_2$ .

3. Сполука за п. 1 або 2, де  $r$  дорівнює 0.

4. Сполука за п. 1 або 2, де  $r$  дорівнює 1.

5. Сполука згідно з будь-яким з пунктів 1-4, де  $A^1$  є фенілом, необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними з F, Cl,  $CF_3$ , OH,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$  і  $CH_3$ .

6. Сполука за будь-яким з пунктів 1-5, де  $A^1$  є фенілом, необов'язково заміщеним 1 або 2 групами, незалежно вибраними з F, Cl,  $CF_3$ , OH,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$  і  $CH_3$ .

7. Сполука за будь-яким з пунктів 1-4, де  $A^1$  є нафтилом, необов'язково заміщеним OH.

8. Сполука за будь-яким з пунктів 1-4, де  $A^1$  вибирають з індолілу, ізоіндолілу, хінолілу, ізохінолілу, бензофуранілу, ізобензофуранілу, бензотієнілу, ізобензотієнілу, хіназолілу, хіноксалілу, фталазинілу, бензотіазолілу, бензоксазолілу, бензізотіазолілу, бензізоксазолілу, бензімідазолілу, індазолілу, бензотриазолілу, бензоксадіазолілу, бензізоксадіазолілу, бензотіадіазолілу і бензізотіадіазолілу.

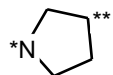
9. Сполука за будь-яким з пунктів 1-4, в якій  $A^1$  є бензоксазолілом.

10. Сполука за будь-яким з пунктів 1-9, де  $R^2$  і  $R^3$  є метилом.

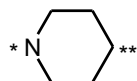
11. Сполука за будь-яким з пунктів 1-10, де A є групою формули



12. Сполука за будь-яким з пунктів 1-10, де A є групою формули



13. Сполука за будь-яким з пунктів 1-10, де A є групою формули



14. Сполука за п. 1, де згадану сполуку вибирають з наступних:

5-метил-5-[(3S)-3-феноксипіролідін-1-іл]-2,2-дифенілгексанамід;

5-метил-5-[(3R)-3-феноксипіролідін-1-іл]-2,2-дифенілгексанамід;

5-[(3S)-3-(3-гідроксифеноксі)піролідін-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід;

5-[(3R)-3-(3-гідроксифеноксі)піролідін-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід;

5-[(3S)-3-(3-фтор-5-гідроксифеноксі)піролідін-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід;

5-[(3S)-3-(2-фтор-3-гідроксифеноксі)піролідін-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід;

5-[(3R)-3-(2-фтор-3-гідроксифеноксі)піролідін-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід;

5-[(3R)-3-(2-хлор-3-гідроксифеноксі)піролідін-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід;

5-метил-5-(4-феноксипіперидин-1-іл)-2,2-дифенілгексанамід;

5-[4-(3-гідроксифеноксі)піперидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід;

5-метил-5-(3-феноксіазетидин-1-іл)-2,2-дифенілгексанамід;

5-[3-(3-гідроксифеноксі)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід;

5-{3-(4-хлор-3-гідроксифеноксі)азетидин-1-іл}-5-метил-2,2-дифенілгексанамід;

5-{3-(3-фтор-5-гідроксифеноксі)азетидин-1-іл}-5-метил-2,2-дифенілгексанамід;

5-{3-(3-хлор-5-гідроксифеноксі)азетидин-1-іл}-5-метил-2,2-дифенілгексанамід;

4-{1-[3-(3-гідроксифеноксі)азетидин-1-іл]циклопентил}-2,2-дифенілбутирамід;

5-[3-(2-фтор-3-гідроксифеноксі)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід;

5-[3-(2-фтор-5-гідроксифеноксі)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід і

5-[3-(4-хлор-3-гідроксифеноксі)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

або, при необхідності, їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

15. Сполука за п. 1, де згадану сполукою є 5-[3-(3-гідроксифеноксі)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід або його фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

16. Фармацевтична композиція, що містить щонайменше ефективну кількість сполуки формули (I), як описано в будь-якому з пунктів 1-15, або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

17. Сполука формули (I), за будь-яким з пунктів 1-15, або її фармацевтично прийнятні солі або сольвати, для застосування як медикаменту.

18. Застосування сполуки формули (I), як описано в будь-якому з пунктів 1-15, або її фармацевтично прийнятних солей або сольватів, для одержання лікарського засобу, що має антагоністичну активність по відношенню до  $M_3$  рецепторів.

19. Застосування сполуки формули (I), як описано в будь-якому з пунктів 1-15, або її фармацевтично прийнятних солей або сольватів, для одержання лікарського засобу для лікування захворювань, розладів і станів, що вибирають з групи, яка включає:

хронічну або гостру бронхоконстрикцію, хронічний бронхіт, обструкцію малих дихальних шляхів та емфізему,

обструктивні або запальні захворювання дихальних шляхів будь-якого типу, етіології або патогенезу, зокрема обструктивне або запальне захворювання дихальних шляхів, що є членом, який вибирають з групи, що включає хронічну еозинофілну пневмонію, хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD), COPD, що включає хронічний бронхіт, легеневу емфізему або диспное, пов'язане або непов'язане з COPD, COPD, що характеризується незворотною прогресуючою обструкцією дихальних шляхів, респіраторний дистрессиндром повнолітніх (ARDS), загострення респіраторної гіперреактивності на фоні іншої фармакотерапії і захворювання дихальних шляхів, що пов'язані з легеневою гіпертензією, бронхіт будь-якого типу, етіології або патогенезу; зокрема бронхіт, що є членом, який вибирають з

групи, яка включає гострий бронхіт, гострий ларинготрахеальний бронхіт, арахідоновий бронхіт, катаральний бронхіт, крупозний бронхіт, сухий бронхіт, інфекційний астматичний бронхіт, продуктивний бронхіт, стафілококовий або стрептококовий бронхіт і везикулярний бронхіт, астму будь-якого типу, етіології або патогенезу, зокрема астму, що є членом, який вибирають з групи, яка включає atopічну астму, неатопічну астму, алергічну астму, atopічну бронхіальну IgE-опосередковану астму, бронхіальну астму, есенціальну астму, істинну астму, інфекційно-алергічну астму, викликану патофізіологічними розладами, зовнішню астму, викликану зовнішніми факторами, есенціальну астму невідомого або неочевидного походження, неатопічну астму, бронхітну астму, емфізематозну астму, астму, викликану фізичним навантаженням, астму, індуковану алергеном, астму, індуковану холодним повітрям, професійну астму, інфекційну астму, спричинену бактеріальною, фунгальною, протозойною або вірусною інфекцією, неалергічну астму, початкову астму, синдром ядухи у немовлят і бронхіоліт, гостре ушкодження легень,

бронхоектазію будь-якого типу, етіології або патогенезу, зокрема бронхоектазію, що є членом, який вибирають з групи, що включає циліндричну бронхоектазію, осумковану бронхоектазію, веретеноподібну бронхоектазію, капілярну бронхоектазію, циститну бронхоектазію, суху бронхоектазію і фолікулярну бронхоектазію.

20. Комбінація сполуки згідно з будь-яким з пунктів 1-15 з іншим терапевтичним агентом(и), що вибирають з наступних:

(a) інгібітори 5-ліпоксигенази (5-LO) або антагоністи 5-ліпоксигенази активуючого протеїну (FLAP),  
(b) антагоністи лейкотриєну (LTRAs), включаючи антагоністи LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> і LTE<sub>4</sub>,

(c) антагоністи рецептора гістаміну, включаючи H1 і H3 антагоністи,

(d) агоністи  $\alpha_1$ - і  $\alpha_2$ -адренорецептора для протизастійного застосування,

(e)  $\beta_2$  агоністи короткотривалої або довготривалої активності,

(f) інгібітори PDE, наприклад, інгібітори PDE3, PDE4 і PDE5,

(g) теофілін,

(h) хромоглікат натрію,

(i) інгібітори COX, як неселективні, так і селективні інгібітори COX-1 або COX-2 (NSAIDs),

(j) пероральні глюкокортикостероїди і глюкокортикостероїди, що інгалюються,

(k) моноклональні антитіла, активні проти ендогенного запалення,

(l) агенти проти фактора некрозу пухлини (анти-TNF- $\alpha$ ),

(m) інгібітори адгезії молекули, включаючи VLA-4 антагоністи,

(n) антагоністи рецептора кініну-B<sub>1</sub> і B<sub>2</sub>,

(o) імуносупресивні агенти,

(p) інгібітори матриксних металопротеаз (MMPs),

(q) антагоністи рецептора тахікініну NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub> і NK<sub>3</sub>,

(r) інгібітори еластази,

(s) агоністи рецептора аденозину A2a,

(t) інгібітори урокінази,

(u) сполуки, що діють як допамінові рецептори, наприклад, D2 агоністи,

(v) модулятори NF- $\kappa$ B шляху, наприклад, IKK інгібітори,

(w) модулятори цитокінових сигнальних шляхів, такі як p38 MAP кінза або сук кінза,

(x) агенти, що можуть класифікуватись як муколітики або протикашлеві агенти,

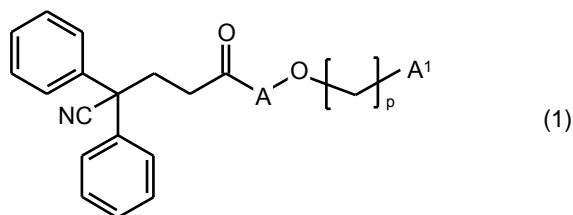
(y) антибіотики,

(z) інгібітори HDAC,

(aa) інгібітори PI3 кінзи та

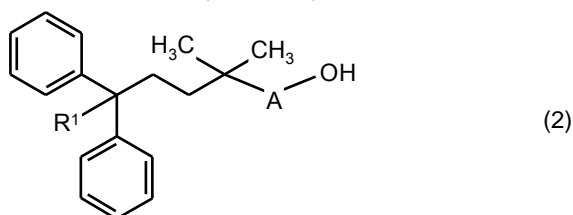
(bb) антагоністи CXCR2.

21. Проміжна сполука формули



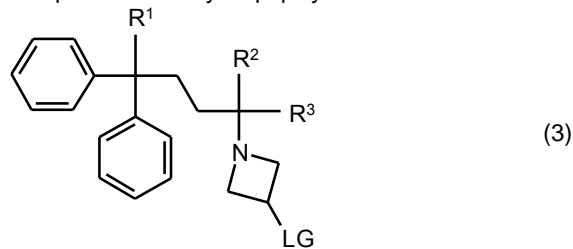
в якій A, p і A<sup>1</sup> мають значення, як визначено в пункті 1.

22. Проміжна сполука формули



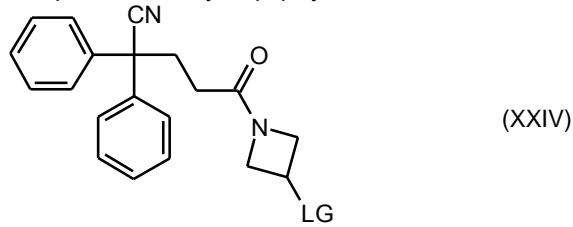
в якій A і R<sup>1</sup> мають значення, як визначено в пункті 1.

23. Проміжна сполука формули



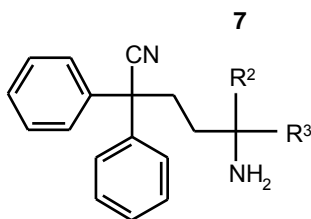
в якій R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> мають значення, як визначено в пункті 1, і LG є придатною відхідною групою.

24. Проміжна сполука формули



в якій LG є придатною відхідною групою.

25. Проміжна сполука формули



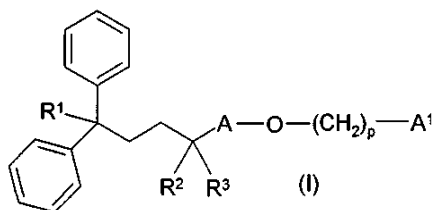
89846

8

в якій  $R^2$  і  $R^3$  мають значення, як визначено в пункті 1.

(XVII)

Даний винахід стосується сполук загальної формули (I):



в якій  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A,  $A^1$  і p мають значення, наведені нижче та способів їх одержання, композицій, що їх містять, та застосування таких похідних.

Холінергічні мускаринові рецептори є членами надродини рецепторів, зв'язаних з G-протеїном і надалі підрозділяються на 5 підтипів, від  $M_1$  до  $M_5$ . Підтипи мускаринових рецепторів експресуються в різних місцях організму і по-різному. Гени були клоновані для всіх 5 підтипів і з них  $M_1$ ,  $M_2$  і  $M_3$  рецептори були значною мірою фармакологічно охарактеризовані у тканинах тварин і людей.  $M_1$  рецептори експресуються у мозку (корі головного мозку і гіпокампі), залозах і у гангліях симпатичних і парасимпатичних нервів.  $M_2$  рецептори експресуються в серці, ромбоподібному мозку, гладкій мускулатурі і у синапсі вегетативної нервової системи.  $M_3$  рецептори експресуються у мозку, залозах і гладкій мускулатурі. У дихальних шляхах, стимуляція  $M_3$  рецепторів викликає скорочення гладкої мускулатури дихальних шляхів, що приводить до бронхоконстрикції, в той же час стимуляція  $M_3$  рецепторів у слинній залозі підвищує виділення мокротиння та слизу, що приводить до підвищення слиновиділення. Зрозуміло, що  $M_2$  рецептори, експресовані у клітинах гладкої мускулатури відповідають за скорочення, в той час як пресинаптичні  $M_2$  рецептори модулюють вивільнення ацетилхоліну з парасимпатичних нервів. Стимуляція  $M_2$  рецепторів експресованих у серці викликає брадикардію.

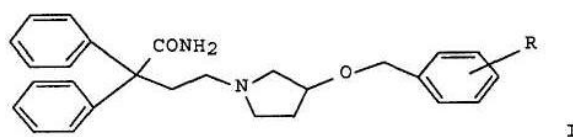
Мускаринові антагоністи короткотривалої і довготривалої дії застосовують у перебігу астми і ХОЗЛ; вони включають агенти короткотривалої дії Атровент® (іпраторію бромід) і Оксивент® (окситропію бромід) і агент довготривалої дії Спіріва® (тіотропію бромід). Після введення інгаляційним шляхом ці сполуки викликають ефект бронходилатації. На додаток до покращення у спірометричних оцінках, застосування мускаринових препаратів при лікуванні хронічного обструктивного захворювання дихальних шляхів (ХОЗЛ) пов'язане з пок-

ращенням стану здоров'я та показники якості життя.

Внаслідок широкого розповсюдження мускаринових рецепторів у організмі, значне систематичне застосування мускаринових антагоністів пов'язане з ефектами такими як сухість у роті, запори, мідріаз, затримання сечі (все це переважно викликається через блокаду  $M_3$  рецепторів) і тахікардія (викликана через блокаду  $M_2$  рецепторів). У більшості випадків побічним ефектом, що спостерігався після введення терапевтичної дози інгаляційним шляхом, при клінічному використанні відомих на сьогодні неселективних мускаринових антагоністів є відчуття сухості у роті і хоча це проявляється тільки у незначному ступені, це дійсно обмежує дозу агента, що інгалюють.

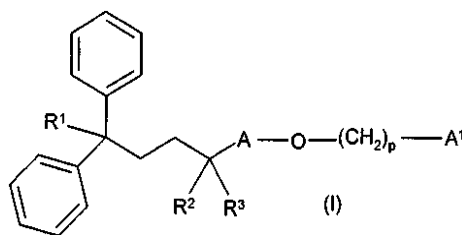
Відповідно, все ще існує потреба у покращенні антагоністів  $M_3$  рецепторів, які будуть мати прийнятний фармакологічний профіль, наприклад, в одиницях активності, фармакокінетики або тривалості дії. В даному контексті, представлений винахід стосується нових антагоністів  $M_3$  рецепторів. Зокрема, існує потреба в антагоністах  $M_3$  рецепторів, які будуть мати фармакологічний профіль, що придатний для введення шляхом інгаляції.

У науковій літературі описано багато сполук, що мають дію антагоністів мускаринових рецепторів. Фактично, наприклад, EP0948964A1 розкриває сполуки формули



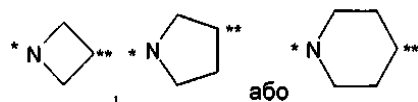
в якій R означає атом водню, атом галогену або нижчу алкоксигрупу.

Винахід стосується сполуки формули (I)

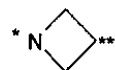


в якій,

- $R^1$  є CN або CONH<sub>2</sub>;
- A вибирають з



де \* і \*\* представляють точки приєднання, \*\* є місцем приєднання до кисню,  
-  $R^2$  і  $R^3$  є метилом або, де А є групою формули



$R^2$  і  $R^3$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть також утворювати циклопентанове кільце;

- р дорівнює 0 або 1;
- $A^1$  вибирають з

а) фенілу, необов'язково заміщеного 1, 2 або 3 групами незалежно вибраними з галогену, CN,  $CF_3$ ,  $OR^4$ ,  $SR^4$ ,  $OCF_3$ ,  $(C_1-C_4)$ алкілу і фенілу необов'язково заміщеного OH;

б) нафтілу, необов'язково заміщеного 1 або 2 групами незалежно вибраними з галогену, CN,  $CF_3$ ,  $OR^4$ ,  $SR^4$ ,  $OCF_3$  і  $(C_1-C_4)$ алкілу;

с) 9 або 10-членної біциклічної ароматичної гетероциклічної групи, що включає 1, 2 або 3 гетероатоми незалежно вибрані з O, S або N, згадана гетероциклічна група є необов'язково заміщеною 1 або 2 замісниками незалежно вибраними з  $OR^4$ ,  $(C_1-C_4)$ алкілу і галогену;

- $R^4$  є H або  $(C_1-C_4)$ алкілом;

або, при необхідності, фармацевтично прийнятних солей або їх сольватів.

В наведеній вище формулі (I),  $(C_1-C_4)$ алкіл означає нерозгалужену або розгалужену групу, що містить 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю. Це стосується також, якщо вони несуть замісники або зустрічаються як замісники на інших радикалах, наприклад, у  $O-(C_1-C_4)$ алкільних радикалах,  $S-(C_1-C_4)$ алкільних радикалах і т.і... Прикладами придатних  $(C_1-C_4)$ алкільних радикалів є метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, ізо-бутил, втор-бутил, трет-бутил. Прикладами придатних  $O-(C_1-C_4)$ алкільних радикалів є метокси, етокси, н-пропілокси, ізопропілокси, н-бутилокси, ізо-бутилокси, втор-бутилокси і трет-бутилокси...

Прикладами 9 або 10-членної біциклічної ароматичної гетероциклічної групи, що включає 1, 2 або 3 гетероатоми незалежно вибрані з O, S або N є індоліл, ізоіндоліл, хіноліл, ізохіноліл, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотієніл, ізобензотієніл, хіназоліл, хіноксаліл, фталазиніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензізотіазоліл, бензізоксазоліл, бензімідазоліл, індазоліл, бензотриазоліл, бензоксадіазоліл, бензізоксадіазоліл, бензотіадіазоліл і бензізотіадіазоліл.

Переважаючими 9 або 10-членними біциклічними ароматичними гетероциклічними групами є бензоксазоліл, бензотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, ізохіноліл і хіноліл. Бензоксазоліл є особливо переважним.

Гало- означає атом галогену, що вибирають з групи, що включає фтор, хлор, бром і йод. Переважними галогрупами є фтор і хлор.

У наведених вище сполуках формули (I) і у проміжних сполуках корисних для їх одержання, переважними є наступні визначення:

Переважно,  $R^1$  є  $CONH_2$ .

Переважно,  $R^4$  є H або  $CH_3$ .

Переважно,  $A^1$  є фенілом, необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 групами незалежно вибраними з F, Cl,  $CF_3$ , OH,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$  і  $CH_3$ . Більш переважно,  $A^1$  є фенілом, необов'язково заміщеним 1 або 2 групами незалежно вибраними з F, Cl,  $CF_3$ , OH,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$  і  $CH_3$ .

Переважно,  $A^1$  є нафтілом, необов'язково заміщеним OH.

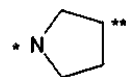
Переважно,  $A^1$  є бензоксазолілом.

Переважно,  $R^2$  і  $R^3$  є метилом.

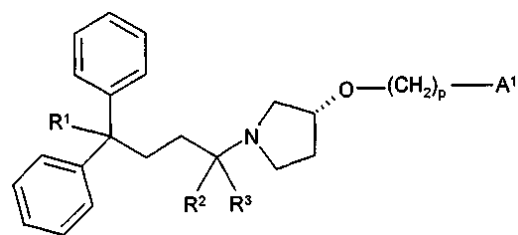
У переважному втіленні, р дорівнює 0.

У іншому переважному втіленні, р дорівнює 1.

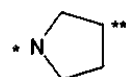
У переважному втіленні, сполука формули (I), в якій А є групою формули



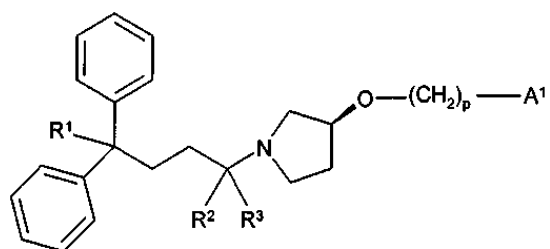
має наведену нижче (R) конфігурацію:



У переважному втіленні, сполуки формули (I), в якій А є групою формули



має наведену нижче (S) конфігурацію:



Переважаючими сполуками згідно з винаходом є наступні:

5-Метил-5-[(3S)-3-феноксипіролідін-1-іл]-2,2-дифенілгексаннітрил;

5-Метил-5-[(3S)-3-феноксипіролідін-1-іл]-2,2-дифенілгексанамід;

5-Метил-5-[(3R)-3-феноксипіролідін-1-іл]-2,2-дифенілгексаннітрил;

5-Метил-5-[(3R)-3-феноксипіролідін-1-іл]-2,2-дифенілгексанамід;

5-[(3S)-3-(3-Метоксифеноксипіролідін-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил];

5-[(3S)-3-(4-Хлор-2-Гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід;  
5-[(3S)-3-(2-Хлор-3-Метоксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід;  
5-[(3S)-3-(2-Хлор-3-Гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід;  
5-[(3S)-3-(4-Хлор-3-Гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід;  
5-[(3S)-3-(2-Хлор-5-Гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід;  
5-[(3R)-3-(3-Хлор-2-Метоксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил;  
5-[(3R)-3-(3-Хлор-2-Метоксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід;  
5-[(3R)-3-(3-Хлор-2-Гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід;  
5-[(3S)-3-(3-Гідроки-2,5-диметилфенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід;  
5-[(3S)-3-(3-Фтор-5-Метоксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід;  
5-[(3S)-3-(3-Фтор-5-Гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід;  
5-[(3R)-3-(3-Метокси-5-трифторметилфенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил;  
5-[(3R)-3-(3-Метокси-5-трифторметилфенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід;  
5-[(3R)-3-(3-Гідроки-5-трифторметилфенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід;  
5-[(3S)-3-(4-Фтор-3-Метоксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід;  
5-[(3S)-3-(2-Фтор-3-Метоксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід;  
5-[(3S)-3-(4-Фтор-3-Гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід;  
5-[(3S)-3-(2-Фтор-3-Гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід;  
5-[(3R)-3-(3-Гідроксibenзилокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід;  
5-[(3S)-3-(3-Бромбензил)окси]піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил;  
5-[(3S)-3-[(3'-Гідроксибіфеніл-3-іл)метокси]піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил;  
5-[(3S)-3-(Біфеніл-3-ілметокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил;  
5-[(3S)-3-[(2'-Гідроксибіфеніл-3-іл)метокси]піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил;  
5-[(3S)-3-[(4-Бромбензил)окси]піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил;  
5-[(3S)-3-[(3'-Гідроксибіфеніл-4-іл)метокси]піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил;



5-[3-[(4-Гідроксибензил)окси]азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил; і

5-[3-(4-Гідроксибензилокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід.

Більш переважними сполуками є наступні:

5-Метил-5-[(3S)-3-феноксипіролідин-1-іл]-2,2-дифенілгексанамід;

5-Метил-5-[(3R)-3-феноксипіролідин-1-іл]-2,2-дифенілгексанамід;

5-[(3S)-3-(3-Гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід;

5-[(3R)-3-(3-Гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід;

5-[(3S)-3-(3-Фтор-5-Гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід;

5-[(3S)-3-(2-Фтор-3-Гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід;

5-[(3R)-3-(2-Фтор-3-гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід;

5-[(3R)-3-(2-Хлор-3-гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід;

5-Метил-5-(4-феноксипіперидин-1-іл)-2,2-дифенілгексанамід;

5-[4-(3-гідроксифенокси)піперидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід;

5-Метил-5-(3-феноксiazетидин-1-іл)-2,2-дифенілгексанамід;

5-[3-(3-Гідроксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід;

5-[3-(4-Хлор-3-гідроксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід;

5-[3-(3-Фтор-5-гідроксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід;

5-[3-(3-Хлор-5-гідроксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід;

4-{1-[3-(3-Гідроксифенокси)азетидин-1-іл]циклопентил}-2,2-дифенілбутирамід;

5-[3-(2-Фтор-3-гідроксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід;

5-[3-(2-Фтор-5-гідроксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід; і

5-[3-(4-Хлор-3-гідроксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід.

Найбільш переважними сполуками є наступні:

5-[(3S)-3-(3-Гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід;

5-[(3R)-3-(3-Гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід;

5-[(3R)-3-(2-Фтор-3-гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід;

5-[3-(3-Гідроксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід;

5-[3-(4-Хлор-3-гідроксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід;

5-[3-(3-Фтор-5-гідроксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід;

5-[3-(3-Хлор-5-гідроксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід;

4-{1-[3-(3-Гідроксифенокси)азетидин-1-іл]циклопентил}-2,2-дифенілбутирамід;

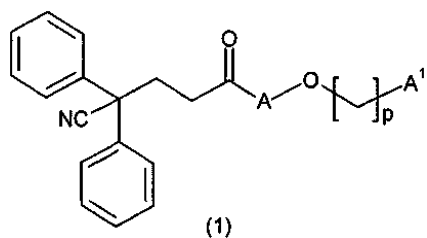
5-[3-(2-Фтор-3-гідроксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід;

5-[3-(2-Фтор-5-гідроксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід; і

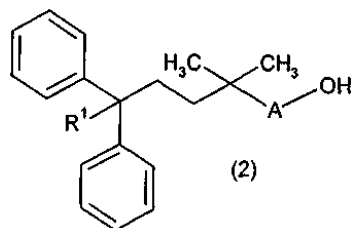
5-[3-(4-Хлор-3-гідроксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід.



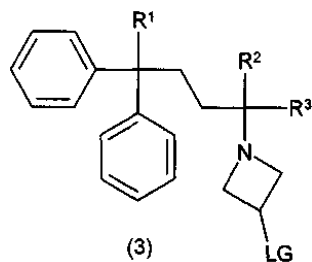
Винахід також стосується способів одержання сполуки формули (I) також як проміжних сполук корисних для їх одержання. Зокрема, винахід стосується наведених нижче проміжних сполук:



де A, p і A¹ мають ті ж визначення, що наведені для сполук формули (I);

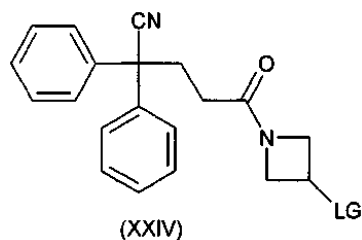


де A і R¹ мають ті ж визначення, що наведені для сполук формули (I);

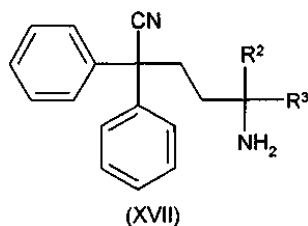


де R¹, R² і R³ мають ті ж визначення, що наведені для сполук формули (I) і LG є прийнятною

групою, що відходить, такою як мезилат або тозилат;



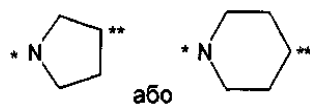
де LG є прийнятною групою, що відходить, такою як мезилат або тозилат; і



де R² і R³ мають ті ж визначення, що наведені для сполук формули (I).

Сполука формули (I) може бути одержана різноманітними способами. Наведені нижче методики ілюструють один з таких способів одержання цих сполук; спеціалісту даної галузі зрозуміло, що у практиці в рівному ступені можуть бути здійснені і інші методики.

Сполуки формули (I), в якій A є



можуть бути одержані згідно з описаними нижче методиками:

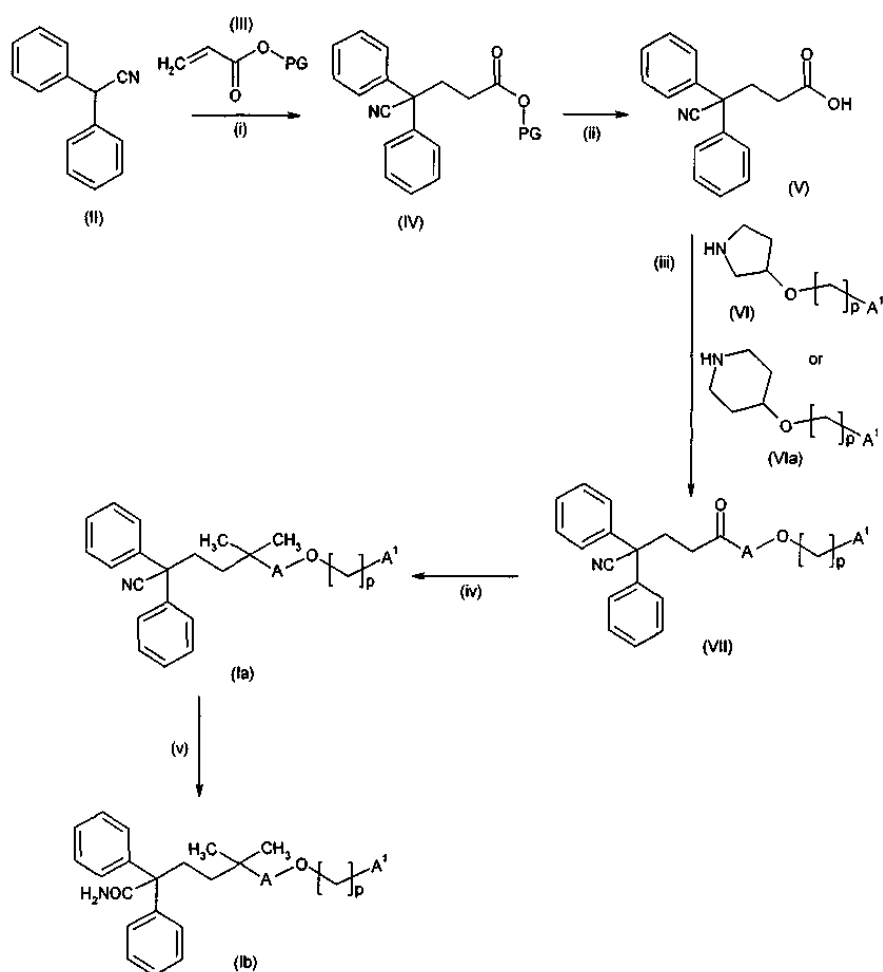
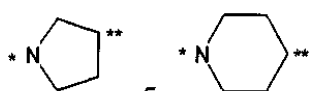


Схема 1



де А є

$A^1$  і р мають ті ж визначення, що наведені для сполук формули (I), і

PG представляє придатну карбоксил-захисну групу таку як метил або трет-бутил і є типово трет-бутилом.

Сполука формули (II) є наявною у продажу.

Сполуки формули (III) є або наявними у продажу, або способи їх одержання є відомими з літератури.

Сполуки формули (IV) можуть бути одержані з сполук формули (II) і (III) за допомогою способу на стадії (i): сполуку (II) обробляють сполукою (III) у присутності придатної основи такої як гідроксид калію або гідроксид натрію, у прийнятному розчиннику такому як метанол, етанол або трет-

бутанол, при температурі між 25°C і підвищеною температурою протягом 6-24 годин. Типові умови передбачають 1,0 еквівалент сполуки (II), 0,05екв. гідроксиду калію і 1,0 еквівалент сполуки (III) у трет-бутанолі при температурі 25-60°C протягом 24 годин.

Сполуки формули (V) можуть бути одержані з сполук формули (IV) за допомогою способу на стадії (ii). Зняття захисту з сполуки (IV) можна забезпечити, використовуючи стандартну методологію, описану у "Захисні групи в органічному синтезі" авторів T.W. Greene і P. Wutz. Коли PG є трет-бутилом, типові умови передбачають 1,0 еквівалент сполуки (IV) у присутності хлорводневої кислоти (4М у діоксані), у дихлорметані, при кімнатній температурі протягом до 18 годин. Сполуку формули (VI) можна одержана як розкрито у схемі 2:

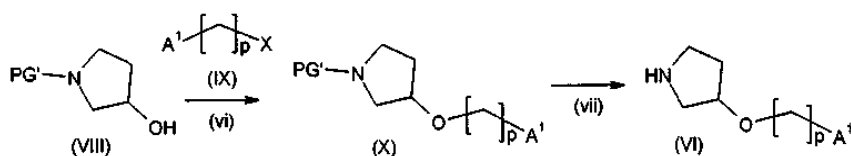


Схема 2

Сполуки формули (VIa) є наявними у продажу або можуть бути одержані як розкрито у схемі 2a

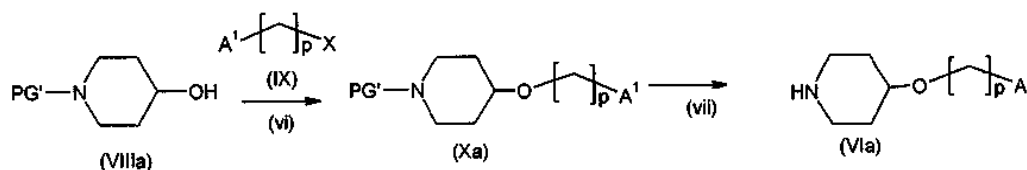


Схема 2a

де  $A^1$  і  $p$  мають ті ж визначення, що наведені для сполук формули (I). У деяких випадках,  $A^1$  може бути захищена прийнятною захисною групою. Наприклад, коли  $A^1$  містить фенол, вона може бути захищена придатною гідроксильною захисною групою.

$PG'$  представляє придатну амінозахисну групу таку як третбутоксикарбоніл (BOC), бензилоксикарбоніл (CBz) і є типово BOC.

$X$  представляє придатну функціональну групу таку як гідрокси, фтор, бром, хлор, йод, О-мезилат або О-тозилат і є типово гідрокси або бром.

Коли  $PG'$  є BOC, сполуки формули (VIII) і (VIIIa) є наявними у продажу.

Сполуки загальної формули (IX) є або наявними у продажу, відомі з літератури або можуть одержуватися як проілюстровано у схемах 3-5.

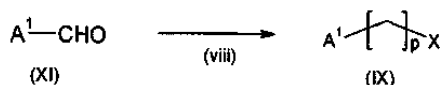


Схема 3

де  $A^1$  має ті ж визначення, що наведені вище для сполук формули (I) або може бути необов'язково заміщеною.

Сполуки формули (IX), де  $A^1$  має ті ж визначення, що наведені для сполук формули (I),  $p$  дорівнює 0 і  $X$  є OH, можуть бути одержані з сполук формули (XI) реакцією окиснення Баєра-Віллігера і з наступним гідролізом (спосіб на стадії (viii)). Типові умови передбачають взаємодію 1,0 еквіваленту сполуки (XI) з 3,0 еквівалентами 3-хлорпероксибензойної кислоти, у прийнятному розчиннику такому як дихлорметан, при кімнатній температурі протягом 18 годин і наступну обробку цього продукту прийнятною основою такою як триетиламін, у прийнятному розчиннику такому як

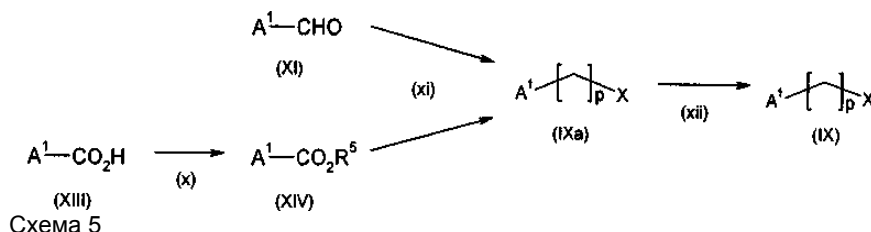


Схема 5

де  $A^1$  має ті ж визначення, що наведені вище для сполук формули (I) або може бути необов'язково захищеною.

Сполуки формули (IXa), де  $p$  дорівнює 1 і  $X$  є OH, можуть бути одержані з сполук формули (XI)

метанол, при кімнатній температурі протягом 18 годин.

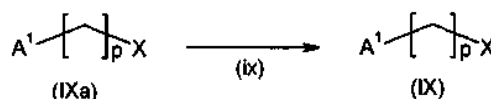


Схема 4

Сполуки формули (IX), де  $A^1$  містить прийнятно захищений фенол,  $p$  дорівнює 0 і  $X$  є OH можуть бути одержані з сполук формули (IXa), де  $A^1$  містить фенол,  $p$  дорівнює 0 і  $X$  є OH, додаванням придатної фенол-захисної групи такої як бензил, за допомогою способу на стадії (ix). Типові умови передбачають взаємодію 1,0 еквіваленту сполуки (IXa) з 1,0 еквівалентом бензилброміду і 1,0 еквівалентом придатної основи такої як карбонат цезію, у прийнятному розчиннику такому як диметилформамід, при 80°C протягом 30 хвилин. Альтернативно, сполуки формули (IX), де  $A^1$  містить прийнятно захищений фенол,  $p$  дорівнює 0 і  $X$  є OMe, шляхом точкового зняття захисту, використовуючи умови, описані у "Захисні групи у органічному синтезі" ("Protecting Groups in Organic Synthesis") авторів T. W. Greene і P. Wutz.

Сполуки формули (IX), де  $A^1$  містить прийнятно захищений фенол,  $p$  дорівнює 0 і  $X$  є F, можуть бути одержані з сполук формули (IXa), де  $A^1$  містить фенол,  $p$  дорівнює 0 і  $X$  є F, шляхом додавання прийнятною фенол-захисної групи такої як метил, за допомогою способу на стадії (ix). Типові умови передбачають взаємодію 1,0 еквіваленту сполуки (IXa) з 2,0 еквівалентами метилйодиду і 1,0 еквівалентом придатної основи такої як карбонат калію, у прийнятному розчиннику такому як тетрагідрофуран, при кімнатній температурі протягом 3 годин.

шляхом відновлення альдегіду прийнятним відновлювальним агентом таким як боргідрід натрію, за допомогою способу на стадії (xi). Типові умови передбачають взаємодію 1,0 еквіваленту сполуки (XI) з 1,0 еквівалентом боргідриду натрію, у прийн-

ятному розчиннику такому як етанол, при кімнатній температурі протягом 18 годин. Сполуки формули (XIV), де  $R^5$  представляє прийнятну кислото-захисну групу таку як метил, етил або аліл, можуть бути одержані з сполук формули (XIII) шляхом приєднання придатної захисної групи такої як аліл, за допомогою способу на стадії (x). Типові умови передбачають взаємодію 1,0 еквіваленту сполуки (XIII) з 2,0 еквівалентами алілброміду і 2,0 еквівалентами прийнятої основи такої як карбонат калію, у прийнятному розчиннику такому як диметилформамід, при кімнатній температурі протягом 18 годин.

Сполуки формули (IXa), де  $p$  дорівнює 1 і  $X$  є OH, можуть бути одержані з сполук формули (XIV) шляхом відновлення естеру прийнятим відновлюваним агентом таким як алюмініїлїтїїгїдрид, за допомогою способу на стадії (xi). Типові умови передбачають взаємодію 1,0 еквіваленту сполуки (XIV) з 2,0 еквівалентами алюмініїлїтїїгїдриду, у прийнятному розчиннику такому як тетрагідрофуран, при температурі від 0°C до кімнатної температури протягом 5 годин.

Сполуки формули (IX), де  $p$  дорівнює 1 і  $X$  є галогеном, можуть бути одержані з сполук формули (IXa), де  $p$  дорівнює 1 і  $X$  є OH, шляхом галогенування первинного спирту, використовуючи прийнятний реагент такий як тіонїлхлорид, дибромтрифенїлфосфоран або йод плюс трифенїлфосфін, переважно тіонїлхлорид або дибромтрифенїлфосфоран, у прийнятному розчиннику такому як дихлорметан або ацетонїтрил, за допомогою способу на стадії (xii). Коли  $X$  є бромом, Типові умови передбачають взаємодію 1,0 еквіваленту сполуки (IXa) з 1,0 еквівалентом дибромтрифенїлфосфорану, у прийнятному розчиннику такому як ацетонїтрил, при кімнатній температурі протягом 18 годин. Коли  $X$  є хлором, Типові умови передбачають взаємодію 1,0 еквіваленту сполуки (IXa) з 2,5 еквівалентами тіонїлхлориду у дихлорметані при кімнатній температурі протягом 10 хвилин.

Сполуки формули (X), де  $p$  дорівнює 0, можуть бути одержані з сполук формул (VIII) і (IX), де  $X$  є OH і  $p$  дорівнює 0, за допомогою реакції Міцунобу між сполуками (VIII) і (IX) у присутності прийнятого фосфіну такого як три- $n$ -бутилфосфін або трифенїлфосфін і прийнятої азо сполуки такої як діетилазодикарбоксилат, діізопропілазодикарбоксилат або ди-трет-бутилазодикарбоксилат, у розчиннику такому як дихлорметан, тетрагідрофуран або  $N,N$ -диметилформамід, при температурах між 25-115°C, протягом 1-48 годин, за допомогою способу на стадії (vi). Типові умови передбачають 1,0 еквівалент сполуки (VIII), 1,0 еквівалент сполуки (IX) 1,0-1,2 еквіваленти трифенїлфосфіну і 1,0-1,2 еквіваленти діізопропілазодикарбоксилату, у тетрагідрофурані, при 25°C протягом до 18 годин. Сполуки формули (Xa), де  $p$  дорівнює 0, можуть бути одержані з сполук формули (VIIIa) і (IX), з використанням тих ж самих умов.

Сполуки формули (X), де  $p$  дорівнює 1, можуть бути одержані з сполук формул (VIII) і (IX), де  $X$  є галогеном і  $p$  дорівнює 1, шляхом обробки сполуки (VIII) прийнятною сильною основою такою як гїдрид натрію або трет-бутоксид калію з наступним

гасінням сполукою (IX), у прийнятному розчиннику такому як тетрагідрофуран або диметилформамід, при температурі між 0°C і кімнатною температурою, протягом 1-18 годин, за допомогою способу на стадії (vi). Типові умови передбачають 1,0 еквівалент сполуки (VIII), 1,0 еквівалент гїдриду натрію і 1,0 еквівалент сполуки (IX), у тетрагідрофурані, при температурах 0-25°C протягом до 18 годин. Сполуки формули (Xa), де  $p$  дорівнює 1, можуть бути одержані з сполук формули (VIIIa) і (IX), з використанням тих ж самих умов.

Сполуки формули (VI) можуть бути одержані з сполук формули (X) за допомогою способу на стадії (vii). Зняття захисту з сполуки (X) можна забезпечити, використовуючи стандартні методики як описано у "Захисні групи в органічному синтезі" ("Protecting Groups in Organic Synthesis") авторів T.W. Greene і P. Wutz. Коли  $PG'$  є BOC, типові умови передбачають 1,0 еквівалент сполуки (X) у присутності хлорводневої кислоти (4M у діоксані), у дихлорметані, при кімнатній температурі протягом до 18 годин. Сполуки формули (VIa) можуть бути одержані з сполук формули (Xa) і з використанням тих ж самих умов.

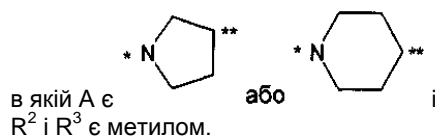
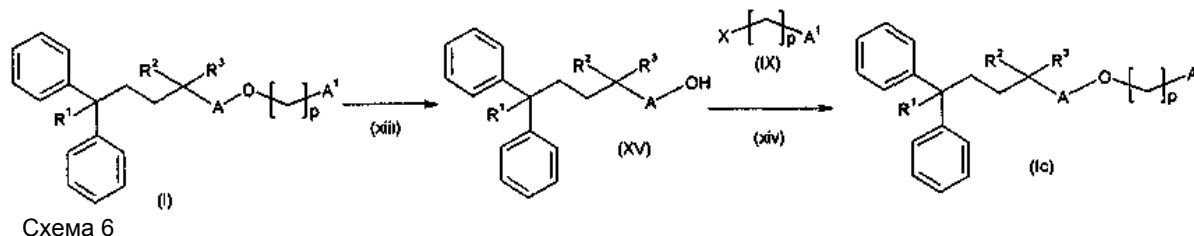
Сполуки формули (VII) можуть бути одержані з сполук формул (V) і (VI) або (VIa) за допомогою способу на стадії (iii), шляхом конденсації (V) і (VI) або (VIa) у присутності прийнятого конденсувального агента такого як гїдрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмїду,  $N,N'$ -карбонїлдїїмїдазол,  $N,N'$ -дициклогексїлкарбодіїмїд, необов'язково у присутності каталізатора такого як гїдрат 1-гїдроксибензотріазолу або 1-гїдрокси-7-азабензотріазолу і необов'язково у присутності третинної аміної основи такої як  $N$ -метилморфолін, триетиламін або  $N,N$ -діізопропілетиламін, у прийнятному розчиннику такому як  $N,N$ -диметилформамід, тетрагідрофуран або диметилсульфоксид, при температурі навколишнього середовища протягом 1-48 годин. Типові умови передбачають 1,0 еквівалент сполуки (V), 1,0 еквівалент сполуки (VI) або (VIa) і 1,0-1,2 еквіваленти гїдрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмїду, 1,0-1,2 еквіваленти гїдрату 1-гїдроксибензотріазолу і 1,0-1,2 еквіваленти триетиламіну у дихлорметані, при кімнатній температурі протягом 18 годин.

Сполуки формули (Ia) можуть бути одержані з сполук формули (VII) за допомогою способу на стадії (iv). Сполуку (Ia) можна одержати способом аналогічним до способів описаних у Denton і Wood (Synlett, 1999, 1, 55); Сполуку (VII) типово попередньо активували за допомогою прийнятої кислоти Льюїса такої як хлорид титану або хлорид цирконію, потім обробляли надлишком прийнятого металорганічного реагенту такого як  $MeMgCl$  або  $MeMgBr$ , у прийнятному розчиннику такому як тетрагідрофуран або діетиловий етер, при температурі у проміжку від -78°C до 25°C, протягом 1-18 годин. Типові умови передбачають 1,0 еквівалент сполуки (VII), 2 еквіваленти хлориду цирконію і 9,0 еквівалентів  $MeMgCl$  у тетрагідрофурані, при -30°C протягом 4-8 годин.

Сполуки формули (Ib) можуть бути одержані з сполук формули (Ia) шляхом гїдролїзу сполуки (Ia) надлишком гїдроксиду калію у 3-метил-3-

пентанолі, при підвищеній температурі протягом до 24 годин (спосіб на стадії (v)). Типові умови передбачають 1,0 еквівалент сполуки (Ia) і 20 еквівалентів гідроксиду калію у 3-метил-3-пентанолі при підвищеній температурі протягом до 24 годин.

Ще у одному втіленні, коли  $p$  дорівнює 1, сполуки формули (I) можуть бути потім модифіковані, забезпечуючи сполуки формули (Ic), як описано у схемі 6



Сполуки формули (XV) можуть бути одержані з сполук формули (I), де  $p$  дорівнює 1, за допомогою способу на стадії (xiii). Коли  $R^1$  є CN, відщеплення бензилетерної групи типово досягали шляхом обробки сполуки (I) надлишком хлориду заліза (III), у прийнятному розчиннику такому як дихлорметан, при температурі навколишнього середовища протягом 1-8 годин, одержуючи сполуки формули (XV). Коли  $R^1$  є  $CONH_2$ , обробкою сполуки (I) газоподібним воднем, у присутності придатного каталізатора гідрювання такого як 20%  $Pd(OH)_2$  або 10%  $Pd/C$ , необов'язково у присутності придатної кислоти такої як хлорводнева кислота, у прийнятному розчиннику такому як метанол, етанол або тетрагідрофуран, при підвищеній температурі протягом 1-18 годин, одержують сполуки формули (XV).

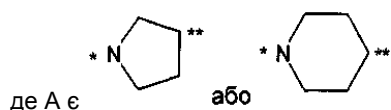
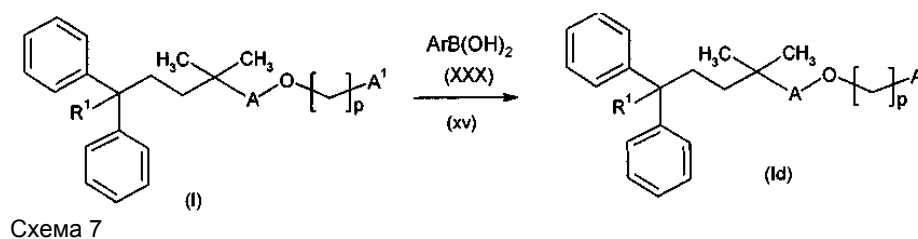
Сполуки формули (Ic), де  $p$  дорівнює 0, можуть бути одержані з сполук формули (XV) і сполук формули (IX), де  $p$  дорівнює 0 і  $X$  є OH, за допомогою способу на стадії (xiv) - використовуючи умови описані на стадії (vi).

Сполуки формули (Ic), де  $p$  дорівнює 0, можуть бути одержані з сполук формули (XV) і сполуки формули (IX), де  $p$  дорівнює 0 і  $X$  є F, за допо-

могою способу на стадії (xiv)-обробкою сполуки (XV) придатною сильною основою такою як гідрид натрію або трет-бутоксид калію з наступним гасінням сполукою (IX), у прийнятному розчиннику такому як тетрагідрофуран або N,N-диметилформамід, при температурі між  $0^\circ C$  і підвищеною температурою, протягом 1-96 годин. Типові умови передбачають 1,0 еквівалент сполуки (XV), від 1,0 до 2,0 еквівалентів гідриду натрію і 1,0 еквівалент сполуки (IX) у N,N-диметилформаміді, при температурах  $0-60^\circ C$  протягом 18-96 годин.

Сполуки формули (Ic), де  $p$  дорівнює 1, можуть бути одержані з сполук формули (XV) і сполуки формули (IX), де  $p$  дорівнює 1 і  $X$  є Cl, Br, I, О-мезилатом або О-тозилатом, за допомогою способу на стадії (xiv), обробкою сполуки (XV) придатною сильною основою такою як гідрид натрію або трет-бутоксид калію з наступним гасінням сполукою (IX), у прийнятному розчиннику такому як тетрагідрофуран або N,N-диметилформамід, при температурі між  $0^\circ C$  і підвищеною температурою, протягом 1-96 годин. Типові умови передбачають 1,0 еквівалент сполуки (XV), від 1,0 до 2,0 еквівалентів гідриду натрію і 1,0 еквівалент сполуки (IX), у N,N-диметилформаміді, при температурах  $0-60^\circ C$  протягом 18-96 годин.

Ще у одному втіленні, сполуки формули (I) можуть бути потім модифіковані, з одержанням сполук формули (Id), як описано у схемі 7:



Сполуки формули (Id), де  $A^1$  представляє феніл, заміщений фенілом, необов'язково заміщеним OH, можуть бути одержані з сполук формули (I), де  $A^1$  є фенілом, заміщеним Cl, Br або I, за допомогою способу на стадії (xv), реакції конденсації Сузукі з сполукою (XXX) у прийнятному розчиннику

такому як 1,4-діоксан або тетрагідрофуран, у присутності води, придатної основи такої як карбонат натрію або карбонат цезію і паладієвого каталізатора такого як хлорид  $[1,1'-bis(дифенілфосфін)фероцен]паладію(II)$  або тетраакис(трифенілфосфін)паладію(0). Реакції конденсації Сузукі можуть бути проведені як описано в літературі: Suzuki, A. Pure & Appl. Chem. 1985, 57, 1749 і посиланнях, що там містяться; Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 4176 і посиланнях,

що там містяться. Типові умови передбачають 1,0 еквівалент сполуки (I), 2,0 еквіваленти сполуки (XXX), 2,0 еквіваленти карбонату натрію і 0,05 еквівалентів палладієвого каталізатора у тетрагідрофурані і воді, при підвищеній температурі протягом до 16 годин.

Сполука (XVI) є або наявною у продажу або може бути одержана за допомогою способів описаних в літературі.

Сполуки формули (Ic) і (Id), де R<sup>1</sup> є CONH<sub>2</sub>, також можуть бути одержані з сполук формули (Ic) і (Id), де R<sup>1</sup> є CN, шляхом гідролізу з надлишком гідроксиду калію у 3-метил-3-пентанолі, при підвищеній температурі протягом до 24 годин. Типові

умови передбачають 1,0 еквівалент сполуки (Ic) або (Id), де R<sup>1</sup> є CN і 20 еквівалентів гідроксиду калію у 3-метил-3-пентанолі при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом до 24 годин.

Сполуки формули (I), де A є



можуть бути одержані згідно з наведеними нижче методиками:

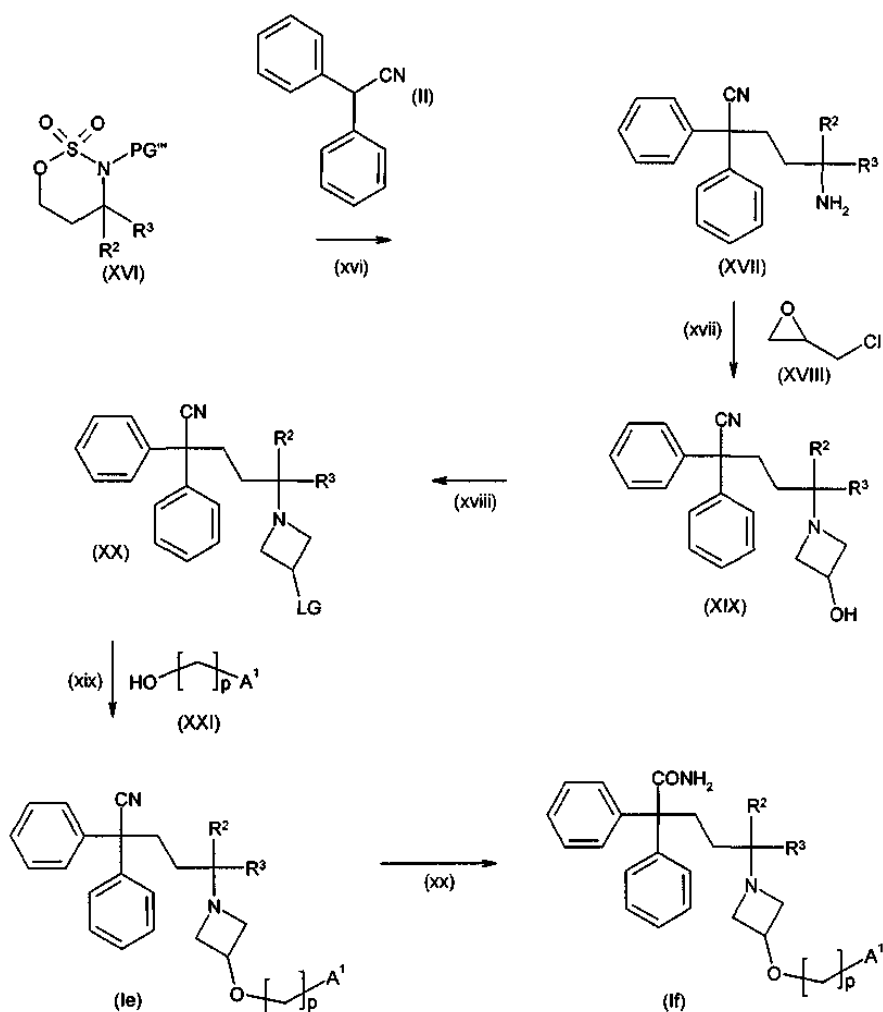
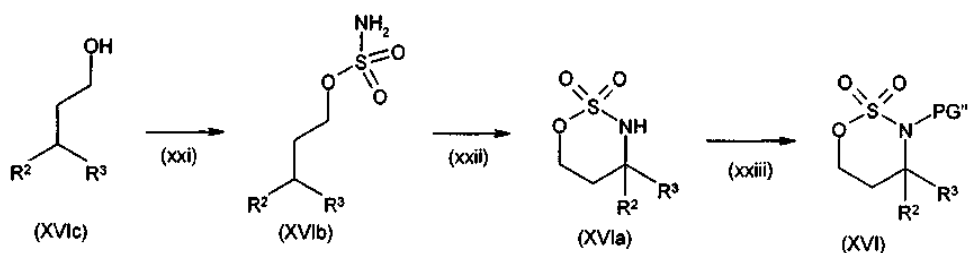


Схема 8

де LG представляє прийнятну групу, що відходить, таку як мезилат або тозилат і є переважно мезилатом.

Сполуки формули (XVI) можуть бути одержані способами як описано у WO2003037327, сторінка

83. PG<sup>'''</sup> представляє захисну групу таку як трет-бутоксикарбоніл або бензилоксикарбоніл і є переважно трет-бутоксикарбонілом. Альтернативно, сполуки формули (XVI) можуть бути одержані згідно з наступним способом:



Сполуки формули (XVIc) є наявними у продажу або відомими у літературі. Сполуки формули (XVIb) можуть бути одержані з сполук формули (XVIc) за допомогою реакції сполуки (XVIc) з хлорсульфонізоціанатом, мурашиною кислотою і піридином, у прийнятному розчиннику такому як дихлорметан, при низькій температурі протягом 2 годин (спосіб на стадії (xxi)). Типові умови передбачають 1,0 еквівалент сполуки (XVIc), 1,5 еквіваленти хлорсульфонізоціанату, 1,5 еквіваленти мурашиної кислоти і 1,5 еквіваленти піридину у дихлорметані, при низькій температурі протягом 2 годин.

Сполуки формули (XVIa) можуть бути одержані з сполук формули (XVIb) за допомогою реакції сполуки (XVIb) з оксидом магнію, йодбензолдіацетатом і димером ацетату родію у прийнятному розчиннику такому як дихлорметан при кімнатній температурі протягом до 24 годин (стадія способу (xii)). Типові умови передбачають взаємодію 1,0 еквіваленту сполуки (XVIb), 2,3 еквівалентів діоксиду магнію, 1,1 еквівалентів йодбензолдіацетату і 0,02 еквівалентів димеру ацетату родію у дихлорметані при кімнатній температурі протягом 18 годин.

Сполуки формули (XVI) можуть бути одержані з сполук формули (XVIa) шляхом введення придатної захисної групи такої як трет-бутоксикарбоніл або бензилоксикарбоніл, переважно трет-бутоксикарбоніл, при використанні умов описаних у "Захисні групи в органічному синтезі" ("Protecting Groups in Organic Synthesis") авторів T. W. Greene і P. Wutz. Типові умови передбачають взаємодію 1,0 еквіваленту сполуки (XVIa), 1,2 еквівалентів ди-трет-бутилдикарбонату, 2,0 еквівалентів триетиламіну і 0,2 еквівалентів 4-диметиламінопіридину у дихлорметані, при кімнатній температурі протягом 3 годин.

Сполуки формули (XVII) можуть бути одержані з сполук формули (II) і сполук формули (XVI) за допомогою способу на стадії (xvi) -

1) Шляхом взаємодії сполуки (II) і (XVI) у присутності сильної основи такої як трет-бутоксид калію або гідрид натрію, у прийнятному розчиннику такому як N,N-диметилформамід або диметилсульфоксид, при температурі навколишнього середовища або при підвищеній температурі протягом до 18 годин.

2) Шляхом видалення захисної групи (якщо вона використовується), використовуючи прийнятні умови такі як 4N хлорводнева кислота у діоксані або трифтороцтова кислота або гідрування у присутності паладієвого каталізатора, як описано у "Захисні групи в органічному синтезі" ("Protecting Groups in Organic Synthesis")

авторів T.W. Greene і P. Wutz.

Типові умови передбачають 1,2 еквіваленти сполуки (II), 1,0 еквівалент сполуки (XVI) і 1,2 еквівалентів трет-бутоксиду калію у N,N-диметилформаміді, при температурі навколишнього середовища, протягом до 18 годин, з наступною обробкою 4N хлорводневою кислотою у діоксані.

Сполуки формули (XVIII) є наявними у продажу.

Сполуки формули (XIX) можуть бути одержані з сполук формули (XVII) і (XVIII) за допомогою способу на стадії (xvii) - утворення гетероциклу може бути досягнуте шляхом нуклеофільного приєднання сполуки (XVIII), використовуючи сполуку (XVII) з наступним *in situ* закриттям циклу, у прийнятному розчиннику такому як метанол або етанол, при підвищеній температурі протягом до 48 годин. Типові умови передбачають 1,0 еквівалент сполуки (XVII) і 1,1 еквіваленти сполука (XVIII) у метанолі, при підвищеній температурі протягом до 48 годин.

Сполуки формули (XX) можуть бути одержані з сполук формули (XIX) за допомогою способу на стадії (xviii) - шляхом введення прийнятної групи, що відходить (LG), такої як мезилатні або тозилатні групи за допомогою реакції сполуки (XIX) з мезилхлоридом/ангідридом або тозилхлоридом, у присутності придатної основи такої як основа Хюнінга, триетиламін або піридин, необов'язково у прийнятному розчиннику такому як дихлорметан або діетиловий етер, при низькій температурі протягом 1-2 годин. Типові умови передбачають 1,0 еквівалент сполуки (XIX) і 3 еквіваленти мезилхлориду у піридині при низькій температурі протягом до 1-2 годин.

Сполуки загальної формули (XXI) є або наявними у продажу або є відомими у літературі. Сполуки формули (XXI), що містять фенольну групу, можуть бути захищені шляхом додавання придатної фенол-захисної групи такої як аліл. Типові умови передбачають взаємодію 1,0 еквіваленту сполуки (XXI), що містить фенол з 1,0 еквівалентом алілброміду і 1,0 еквівалентом придатної основи такої як карбонат калію, у прийнятному розчиннику такому як диметилформамід, при кімнатній температурі протягом 18 годин.

Альтернативно, сполуки формули (XXI) можуть бути одержані шляхом точкового зняття захисту біс-захисеного фенолу, при використанні умов описаних у "Захисні групи в органічному синтезі" ("Protecting Groups in Organic Synthesis") авторів T. W. Greene і P. Wutz.

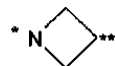
Сполуки формули (Ie) можуть бути одержані з сполук загальної формули (XX) і (XXI) шляхом об-

робки сполуки (XXI) прийнятною основою такою як карбонат цезію або карбонат натрію з наступним гасінням сполукою (XX), у прийнятному розчиннику такому як N,N-диметилформамід або диметилсульфоксид, при підвищеній температурі протягом до 18 годин (стадія (xix) способу). Типові умови передбачають 1,0 еквівалент сполуки (XX), 3,0 еквіваленти карбонату цезію і 3,0 еквіваленти сполуки (XXI), у N,N-диметилформаміді, при підвищеній температурі протягом до 18 годин.

Ще у одному втіленні, сполуки формули (If) можуть бути одержані з сполук формули (Ie) шляхом гідролізу сполуки (Ie) з надлишком гідроксиду калію у 3-метил-3-пентанолі, при підвищеній тем-

пературі протягом до 24 годин (стадія (xx) способу). Типові умови передбачають 1,0 еквівалент сполуки (Ie) і 20 еквівалентів гідроксиду калію у 3-метил-3-пентанолі при підвищеній температурі протягом до 24 годин.

Альтернативно сполуки формули (I), де A є



і R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> є метилом, можуть бути одержані як описано у схемі 9.

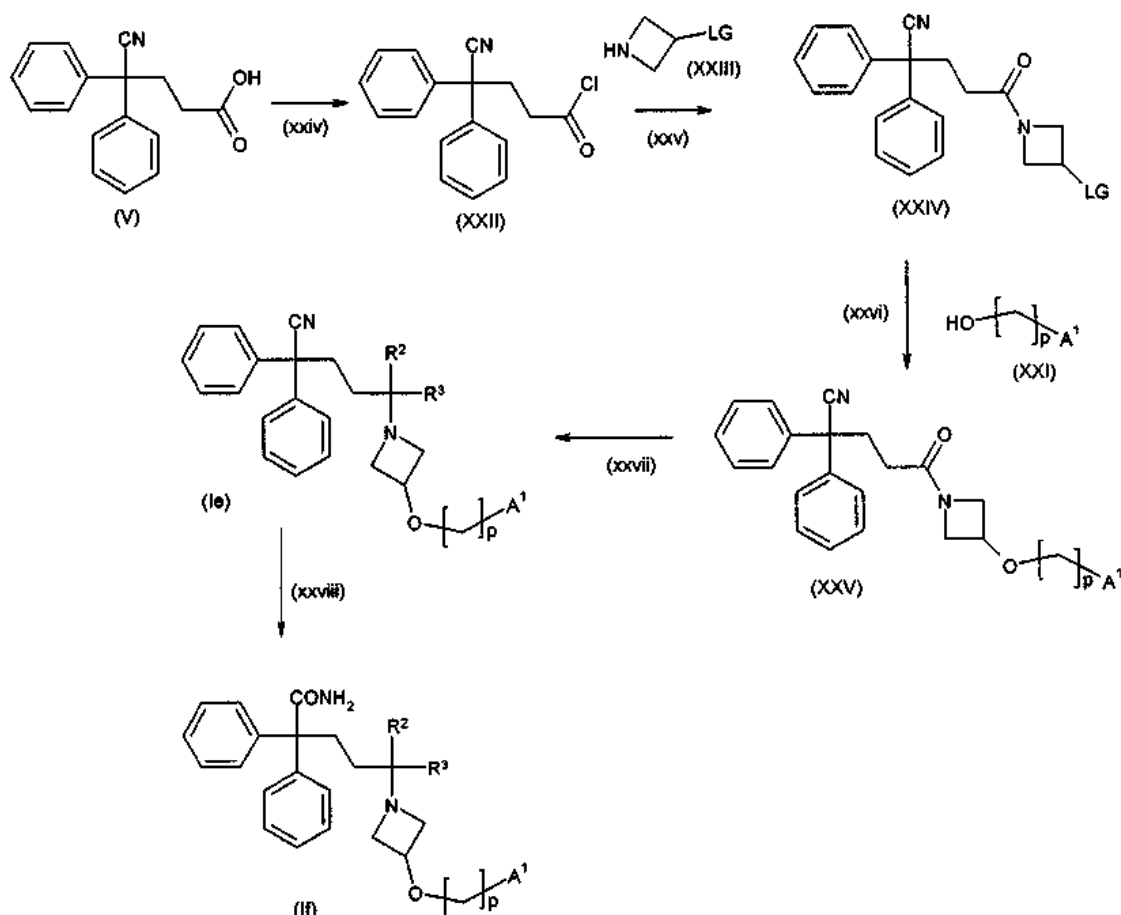


Схема 9

в якій LG представляє прийнятну групу, що відходить таку як мезилат або тозилат і є переважно мезилатом.

Сполуки загальної формули (V) можуть бути одержані як описано у WO97/24325. Сполуки формули (XXII) можуть бути одержані з сполук загальної формули (V) за допомогою способу на стадії (xiv): карбонова кислота (V) може бути оброблена придатним хлорувальним засобом таким як тіонілхлорид або оксалілхлоридом, у прийнятному розчиннику такому як N,N-диметилформамід, ацетонітрил або дихлорметан, при температурі навколишнього середовища протягом до 8 годин. Типові умови передбачають 1,0 еквівалент сполуки (V) і 2 еквіваленти оксалілхлориду у N,N-

диметилформаміді, при кімнатній температурі протягом 2 годин.

Сполуки формули (XXIII) можуть бути одержані як описано у J. Org. Chem. 1991, 56, 6729-30.

Сполуки загальної формули (XXIV) можуть бути одержані з сполук загальної формули (XXII) і (XXIII) за допомогою способу на стадії (xv): сполуку (XXII) піддавали нуклеофільному заміщенню сполукою (XXIII), у присутності третинної аміної основи такої як N-метилморфолін, триетиламін або N,N-діізопропілетиламін, у прийнятному розчиннику такому як N,N-диметилформамід, тетрагідрофуран або дихлорметан, при низькій температурі протягом 1-8 годин. Типові умови передбачають 1 еквівалент сполуки (XXII), 1 еквівалент сполуки (XXIII) і 3 еквіваленти триетиламі-



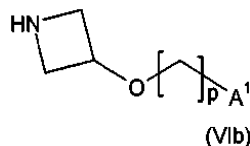
ну у дихлорметані, при низькій температурі протягом 1 години.

Сполуки загальної формули (XXV) можуть бути одержані з сполук загальної формули (XXIV) і (XXI) за допомогою способу на стадії (xxvi), з використанням умов, описаних для стадії (xix) у схемі 8.

Сполуки формули (Ie) можуть бути одержані з сполук формули (XXV), з використанням умов, описаних для стадії (iv) схеми 1.

Сполуки формули (If) можуть бути одержані з сполук формули (Ie), з використанням умов, описаних для стадії (xx) схеми 8.

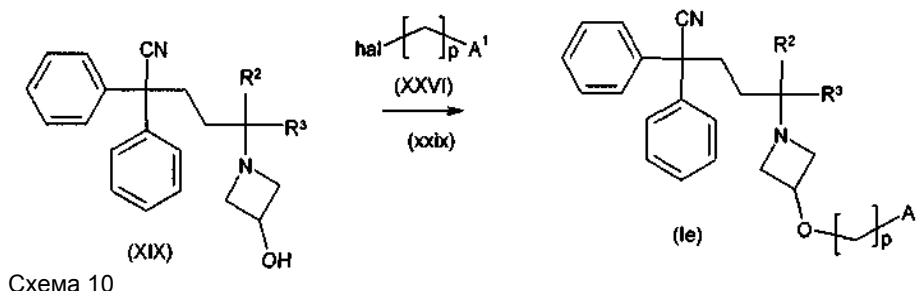
Альтернативно, сполуки формули (I) можуть бути одержані як описано у схемі 1, використовуючи проміжну сполуку формули (VIb)



яка є наявною у продажу або відома з літератури.

Типові умови для стадії (iii) передбачають 1,0 еквівалент сполуки (V), 1,2 еквіваленти сполуки (VIb), 1,0-1,2 еквіваленти гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду, 1,0-1,2 еквіваленти гідрату 1-гідроксибензотриазолу і 2,5 еквіваленти N,N-діізопропілетиламіну у дихлорметані, при кімнатній температурі протягом 18 годин.

Альтернативно, сполука формули (Ie), де р дорівнює 1, може бути одержана як описано у схемі 10:

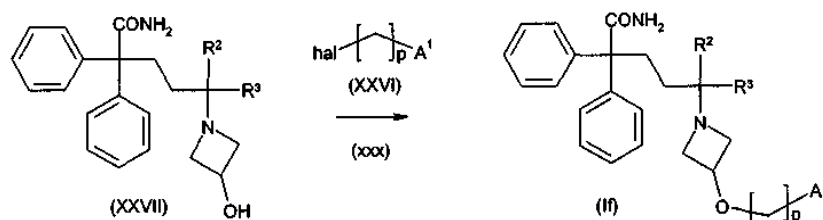


в якій р дорівнює 1 і hal представляє галоген і є типово хлором або бромом, переважно хлором.

Сполука формули (XXVI) може бути одержана як описано у схемі 5. Сполуки загальної формули (Ie) можуть бути одержані з сполук загальних формул (XIX) і (XXVI) шляхом обробки сполуки (XIX) прийнятною сильною основою такою як гідрид натрію або трет-бутоксид калію з наступним гасінням сполукою (XXVI), у прийнятному розчиннику тако-

му як тетрагідрофуран, при температурі між 0°C і кімнатною температурою, протягом 1-8 годин. Типові умови передбачають 1,0 еквівалент сполуки (XIX), 1,2 еквіваленти гідриду натрію і 1,5 еквіваленти сполуки (XXVI), у тетрагідрофурані, при температурах 0-25°C протягом до 1-2 годин.

Альтернативно, сполуки формули (If) можуть бути одержані як описано у схемі 11.

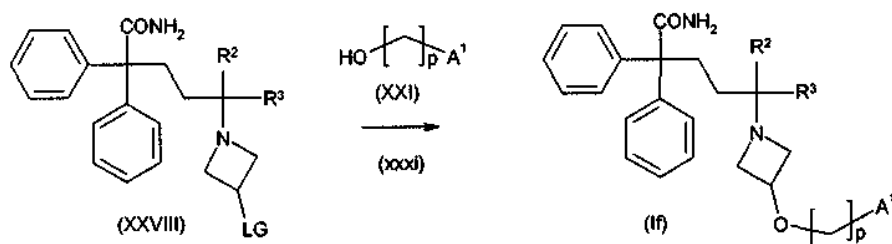


в якій Гал представляє гало і є типово хлором або бромом, переважно хлором.

Сполуки формули (XXVII) одержували з сполуки формули (If), де A' представляє феніл і р=1, шляхом видалення бензильової групи, використовуючи стандартні умови гідрування, як описано у "Захисні групи в органічному синтезі" ("Protecting

Groups in Organic Synthesis"), авторів T. W. Greene і P. Wutz. Сполуки формули (If) одержували з сполук формули (XXVII) і сполук формули (XXVI), використовуючи умови описані для стадії (xxix).

Альтернативно, сполуки формули (If) можуть бути одержані як описано у схемі 12.



Схема

12

в якій LG представляє прийнятну групу, що відходить таку як мезилат або тозилат і є переважно мезилатом.

Сполуки формули (XXVIII) можуть бути одержані з сполук формули (XXVII) за допомогою способу на стадії (xviii), як описано у схемі 8.

Сполуки формули (If) можуть бути одержані з сполук формули (XXVIII) і сполук формули (XXI) за допомогою способу на стадії (xix), як описано у схемі 8.

Коли  $A^1$  містить прийнятно захищений фенол, сполуки формули (I) піддавали зняттю захисту, одержуючи відповідний фенол. Прийнятні захисні групи ( $Pg''$ ) включають метил, бензил, аліл і трет-бутилдиметилсиліл (TBDMS). Зняття захисту можна здійснити, використовуючи стандартну методику як описано у "Захисні групи в органічному синтезі" ("Protecting Groups in Organic Synthesis") авторів T.W. Greene і P. Wutz.

Коли  $Pg''$  є метилом, Типові умови цієї процедури передбачають 1,0 еквівалент захищеної сполуки формули (I) і 1-4 еквіваленти 1M триброміду бору у дихлорметані, у прийнятному розчиннику такому як дихлорметан, при температурі навколишнього середовища, протягом 1-18 годин.

Коли  $Pg''$  є алілом, Типові умови цієї процедури передбачають 1,0 еквівалент захищеної сполуки формули (I) і 20 еквівалентів гідроксиду калію у 3-метил-3-пентанолі при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 1-24 годин, з наступним відокремленням залишку і обробкою хлорводневою кислотою (4M у діоксані), у воді, при 60°C, протягом 20 хвилин. Альтернативні умови цієї процедури містять 1,0 еквівалент захищеної сполуки формули (I), 6 еквівалентів боргідриду натрію і 0,1 еквівалентів тетра-кис(трифенілфосфін)паладію(0) у тетрагідрофурані при підвищеній температурі протягом 30 хвилин.

Коли  $Pg''$  є TBDMS, Типові умови цієї процедури передбачають 1,0 еквівалент захищеної сполуки формули (I) і 10 еквівалентів фториду амонію у метанолі і воді при 50°C протягом 18-24 годин.

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) включають їх кислотно-адитивні і основні солі.

Придатні кислотно-адитивні солі утворюються з кислот, які утворюють нетоксичні солі. Приклади солей включають ацетат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бікарбонат/карбонат, бісульфат/сульфат, борат, камсилат, цитрат, цикламат, едизилат, езилат, форміат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гібензат, гідрохлорид/хлорид, гідробромід/бромід, гідройодид/йодид, ізетіонат, лактат, малат, малеат, мало-

нат, мезилат, метилсульфат, нафтиллат, 2-напсилат, нікотинат, нітрат, оротат, оксалат, пальмітат, памоат, фосфат/гідрофосфат/дигідрофосфат, піроглутамат, сахарат, стеарат, сукцинат, танат, тартрат, тозилат, трифторацетат і ксинафоат.

Придатні основні солі одержують з основ, які утворюють нетоксичні солі. Приклади включають солі алюмінію, аргініну, бензатину, кальцію, холіну, діетиламіну, діоламіну, гліцину, лізину, магнію, меглуміну, оламіну, калію, натрію, трометаміну і цинку. Також можуть бути одержані гемісолі кислот і основ, наприклад, гемісульфатні і гемікальцієві солі.

Для ознайомлення з придатними солями, див. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use авторів Stahl і Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) можна одержати за допомогою одного або декількох з трьох способів:

(i) за допомогою взаємодії сполуки формули (I) з бажаною кислотою або основою;

(ii) шляхом видалення кислото- або осново-нестійкої захисної групи з придатного попередника сполуки формули (I) або шляхом розмикання циклу придатного циклічного попередника, наприклад, лактону або лактаму, використовуючи бажану кислоту або основу; або

(iii) шляхом перетворення однієї солі сполуки формули (I) в іншу за допомогою реакції з прийнятною кислотою або основою, або використовуючи придатну іонообмінну колонку.

Всі три реакції типово проводять у розчині. Одержану сіль можна осаджувати і збирати фільтруванням або отримувати випаровуванням розчинника. Ступінь іонізації одержаної солі може змінюватися від повністю іонізованої до майже не іонізованої.

Сполуки винаходу можуть існувати у діапазоні твердих станів, починаючи з повністю аморфного до повністю кристалічного. Термін "аморфний" відповідає стану, в якому у матеріалі на молекулярному рівні відсутній дальній порядок і, залежно від температури, може проявляти фізичні властивості твердого тіла або рідини. Типово такі матеріали не дають характерних рентгенограм і, проявляючи властивості твердого тіла, більш формально можуть бути описані як рідина. При нагріванні відбувається перехід з твердого у рідкий стан з відповідною зміною властивостей, типово другого порядку ("склування"). Термін "кристалічний" відповідає твердому стану, в якому матеріал на молекулярному рівні має регулярну впорядко-

вану структуру і дає характерну картину дифракції рентгенівських променів (рентгенограму) з визначеними дифракційними піками. Такі матеріали при значному нагріванні також демонструють властивості рідини, зміна твердого стану рідким характеризується фазовим переходом, типово першого порядку ("температура плавлення").

Сполуки винаходу можуть існувати як у несольватованій, так і у сольватованій формах. Термін "сольват" використовується у межах даного винаходу для опису молекулярного комплексу, що містить сполуку винаходу і одну або більше молекул фармацевтично прийняттого розчинника, наприклад, етанолу. Термін "гідрат" використовується, коли згаданим розчинником є вода.

Існуюча система класифікації органічних гідратів визначає наступні: окремо розташовані вузли, каналні або координовані навколо іону металу гідрати - див. Polymorphism in Pharmaceutical Solids, автора K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). В гідратах з окремо розташованими вузлами, молекули води відокремлені одна від одної розташованими між ними органічними молекулами. В каналних гідратах молекули води знаходяться в каналах кристалічної ґратки, поруч із іншими молекулами води. У гідратах координованих навколо іону металу, молекули води зв'язані з іоном металу.

Коли розчинник або вода є міцно зв'язаними, комплекс незалежно від вологості має чітко визначену стехіометричну будову. Однак, коли розчинник або вода зв'язані слабо, як у каналних сольватах і гігроскопічних сполуках, вміст води/розчинника залежатиме від вологості або умов висушування. У таких випадках відхилення від стехіометрії є нормою.

Також включеними у межі винаходу є багатокомпонентні комплекси (ті, що не є солями або сольватами), де лікарська сполука і щонайменше один додатковий компонент присутні у стехіометричній або нестехіометричній кількості. Комплекси цього типу включають клатрати (сполуки включення лікарський засіб-хазяїн) і співкристали. Останні типово визначають як кристалічні комплекси, складовими яких є нейтральні молекули, зв'язані разом шляхом нековалентних взаємодій, або це також може бути комплекс нейтральної молекули з сіллю. Співкристали можуть бути одержані кристалізацією розплаву, перекристалізацією з розчинників або шляхом сумісного розтирання компонентів - див. Chem Commun, 17, 1889-1896, авторів O. Almarsson і M. J. Zaworotko (2004). Загальний огляд багатокомпонентних систем дивіться у J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, авторів Halebian (August 1975).

У придатних умовах сполуки винаходу також можуть існувати у мезоморфному стані (мезофаза або рідкокристалічний стан). Мезоморфний стан є проміжним між справжнім кристалічним і справжнім рідким станом (розплав або розчин). Мезоморфізм, що виникає в результаті зміни температури називають "термотропним", а той, що виникає при додаванні іншого компонента, такого як вода або інший розчинник, - "ліотропним". Сполуки, що можуть утворювати ліотропні фази називаються "амфіфільними" і складаються з молекул, що ма-

ють іонну (такі як  $\text{COO}^-\text{Na}^+$ ,  $\text{COO}^-\text{K}^+$ , або  $\text{SO}_3^-\text{Na}^+$ ) або неіонну (такі як  $\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ) групу з полярною головкою. Більша кількість інформації наведена у Crystals and Polarizing Microscope, авторів N. H. Hartshorne і A. Stuart, 4<sup>th</sup> Edition (Edward Arnold, 1970).

В подальшому, всі посилання на сполуки формули (I) включають також посилання на їх солі, сольвати, багатокомпонентні комплекси і рідкі кристали їх солей.

Сполуки винаходу включають сполуки формули (I), як це було визначено вище, їх поліморфи і кристалічні форми, проліки, і ізомери (включаючи оптичні і геометричні ізомери і таутомерні форми), як це визначено далі і мічені ізотопами сполуки формули (I).

Також в межах рамок винаходу знаходяться так звані "проліки" сполук формули (I). Таким чином, деякі похідні сполук формули (I), які самі по собі мають малу або не мають зовсім фармакологічної активності, при введенні в або нанесенні на тіло можуть перетворюватися у сполуки формули (I), що мають бажану активність, наприклад, шляхом гідролітичного розщеплення. Такі похідні відносяться до "проліків". Додаткову інформацію по використанню проліків можна знайти в "Pro-drugs as Novel Delivery Systems. Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi і W Stella) і "Bioreversible Carriers in Drug Design". Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Як вказується, так звані "проліки" сполук формули (I) також включаються в межі винаходу. Таким чином, деякі похідні сполук формули (I), які можуть мати малу або немати зовсім фармакологічної активності можуть, коли вводяться в організм або на тіло, перетворюватися в сполуки формули (I), що мають бажану активність, наприклад, шляхом гідролітичного розщеплення. Такі похідні відносяться до "проліків". Додаткову інформацію по використанню проліків можна знайти в Pro-drugs as Novel Delivery Systems. Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) і Bioreversible Carriers in Drug Design. Pergamon Press, 1987 (ed. E. B Roche, American Pharmaceutical Association).

Проліки у відповідності з винаходом можуть, наприклад, бути одержані шляхом заміни прийнятних функціональних груп, присутніх в сполуці формули (I), деякими замісниками відомими фахівцям в цій галузі як 'про-замісники' як описується, наприклад, в Design of Prodrugs. автора H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Деякими прикладами проліків у відповідності з винаходом є:

(i) коли сполука формули (I) містить карбоксильну групу ( $-\text{COOH}$ ), її естер, наприклад, сполука, в якій водень карбонової кислоти сполуки формули (I) замінений  $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ алкілом;

(ii) коли сполука формули (I) містить спиртову групу ( $-\text{OH}$ ), її етер, наприклад, сполука, в якій водень спиртової групи сполуки формули (I) замінений  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алканойлоксиметилом; і

(iii) коли сполука формули (I) містить первинну або вторинну аміногрупу ( $-\text{NH}_2$  або  $-\text{NHR}$ , де  $\text{R} \neq \text{H}$ ), її амід, наприклад, сполука, в якій, в залежності від

обставин, одна або обидві водні аміногрупи сполуки формули (I) є заміненою(и) (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алканол(и)ом.

Інші приклади заміщувальних груп у відповідності із згаданими вище прикладами і прикладами інших типів проліків можна знайти в наведених вище посиланнях.

Однак, деякі сполуки формули (I) можуть самі по собі виступати як проліки інших сполук формули I.

Також в межі винаходу включені метаболіти сполук формули (I), що є сполуками, які утворюються *in vivo* після введення лікарського засобу. Деякими прикладами метаболітів згідно з винаходом є:

(i) коли сполука формули (I) містить метильну групу, її гідроксиметильне похідне (-CH<sub>3</sub>→-CH<sub>2</sub>OH);

(ii) коли сполука формули (I) містить алкоксигрупу, її гідроксипохідне (-OR→-OH);

(iii) коли сполука формули (I) містить третинну аміногрупу, її вторинний амін (-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>→-NHR<sup>1</sup> або -NHR<sup>2</sup>);

(iv) коли сполука формули (I) містить вторинну аміногрупу, її первинне похідне (-NHR<sup>1</sup>→-NH<sub>2</sub>);

(v) коли сполука формули (I) містить фенільний замісник, її фенольне похідне (-Ph→-PhOH); і

(vi) коли сполука формули (I) містить амідну групу, похідне карбонової кислоти (-CONH<sub>2</sub>→-COOH).

Сполуки формули (I), що містять один або декілька асиметричних атомів вуглецю можуть існувати як два або більше стереоізомерів. Коли сполука формули (I) містить алкенільну або алкеніленову групу, можлива геометрична цис/транс (або Z/E) ізомерія. Коли структурний ізомеризм є взаємозмінюваним завдяки низькій енергії бар'єру, може мати місце таутомерний ізомеризм ("таутомеризм"). Це може мати місце у формі протонної таутомерії в сполуках формули (I), що містять, наприклад, іміно, кето або оксимну групу, або так званий валентний таутомеризм в сполуках, які містять ароматичний замісник. Звідси випливає, що одна сполука може проявляти більше ніж один тип ізомеризму.

Включеними в межі представленого винаходу є всі стереоізомери, геометричні ізомери і таутомерні форми сполук формули I, включаючи сполуки, що проявляють більше ніж один тип ізомеризму і суміші одного або декількох. Також включеними є кислотні-адитивні солі або основні солі, в яких протион є оптично-активним, наприклад, d-пакгат або l-лізин, або рацемічним, наприклад, dl-тарtrat або dl-аргінін.

Цис/транс ізомери можуть бути розділені за допомогою загальновідомих методик, добре відомих фахівцям в цій галузі, наприклад, хроматографії і фракційної кристалізації.

Загальновідомі методики для одержання/виділення окремих енантіомерів включають хіральний синтез з придатного оптично чистого попередника або розділення рацемату (або рацемату солі або похідного) використовуючи, наприклад, хіральну високоєфективну рідинну хроматографію (ВЕРХ).

Альтернативно, рацемат (або рацемічний попередник) може реагувати з придатною оптично-активною сполукою, наприклад, спиртом, або, у

випадку, коли сполука формули (I) містить кислотний або основний замісник, кислотою або основою, такою як 1-фенілетиламін або винна кислота. Одержану діастереомерну суміш можна розділити використовуючи хроматографію і/або фракційну кристалізацію і один або обидва діастереоізомери перетворювали у відповідний чистий енантіомер(и) способами, добре відомими фахівцям в цій галузі.

Хіральні сполуки винаходу (і їх хіральні попередники) можна одержати в енантіомернозбагаченій формі, використовуючи хроматографію, типово ВЕРХ, на асиметричній смолі з рухомою фазою, що містить вуглеводень, типово гептан або гексан, що містить від 0 до 50 об'ємних % ізопропанолу, типово від 2% до 20% і від 0 до 5 об'ємних % алкіламіну, типово 0,1% діетиламіну. Концентрування елюенту надає збагачену суміш.

Коли кристалізується будь-який рацемат, можливе утворення кристалів двох типів. Перший тип представляє собою описану вище рацемічну сполуку (справжній рацемат), коли утворюються гомогенні кристали однієї форми, які містять обидва енантіомери в еквімолярних кількостях. Другий тип представляє собою рацемічну суміш або конгломерат, коли в еквімолярних кількостях утворюються дві форми кристалів, кожен з яких складається з одного енантіомера.

Хоча обидві кристалічні форми, присутні у рацемічній суміші, мають однакові фізичні властивості, вони можуть відрізнитися від фізичних властивостей справжнього рацемату. Рацемічні суміші можна розділити за допомогою звичайних методик відомих фахівцям в цій галузі - дивіться, наприклад, Stereochemistry of Organic Compounds, автора E. L. Eliel (Wiley, 1994).

Представлений винахід включає всі фармацевтично прийнятні мічені ізотопами сполуки формули (I), в яких один або декілька атомів замінені атомами, що мають те ж саме атомне число, але атомну масу або масове число, що відрізняється від атомної маси або масового числа, які домінують в природі.

Прикладами ізоотопів для включення в сполуки винаходу є ізоотопи водню такі як <sup>2</sup>H і <sup>3</sup>H, вуглецю такі як <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C і <sup>14</sup>C, хлору такі як <sup>36</sup>Cl, фтору такі як <sup>18</sup>F, йоду, такі як <sup>123</sup>I і <sup>125</sup>I, азоту такі як <sup>13</sup>N і <sup>15</sup>N, кисню такі як <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O і <sup>18</sup>O, фосфору такі як <sup>32</sup>P і сірки такі як <sup>35</sup>S.

Деякі мічені ізотопами сполуки формули I, наприклад, ті що включають радіоактивний ізоотоп, є корисними в дослідженнях лікарського засобу і/або розподілення субстрату в тканині. Радіоактивні ізоотопи трітій, тобто <sup>3</sup>H, і вуглецю-14, тобто <sup>14</sup>C, є особливо корисними для цих цілей з огляду на легкість їх включення і легкість виявлення. Заміщення більш важкими ізоотопами, такими як дейтерій, тобто <sup>2</sup>H, може давати деякі терапевтичні переваги внаслідок збільшення метаболітичної стабільності, наприклад, збільшення *in vivo* часу напіврозкладу або зменшення необхідної дози, і звідси може бути переважним в деяких випадках.

Заміщення позитрон емітуючими ізоотопами такими як <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>O і <sup>13</sup>N, може бути корисним в дослідженнях позитронноemisійної топографії

(РЕТ) для визначення блокування рецептора субстратом.

Мічені ізотопами сполуки формули (I) загалом можна одержати за допомогою звичайних методик відомих фахівцю в цій галузі або за допомогою процесів аналогічних тим, що описуються в супровідних Прикладах і Препаративних прикладах, використовуючи прийнятні мічені ізотопами реагенти, замість не мічених реагентів використовуваних раніше.

Фармацевтично прийнятними сольватами у відповідності з винаходом є такі, в яких кристалізаційний розчинник може бути ізотопічно заміщеним, наприклад, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-ацетон, d<sub>6</sub>-ДМСО.

Також в межі даного винаходу включені сполуки формули II як визначено раніше у цьому документі, всі солі, сольвати і їх комплекси і всі сольвати і комплекси їх солей як визначено раніше у цьому документі для сполуки формули I. Винахід включає всі поліморфи вищезгаданих різновидів і їх характерні форми кристалізації.

При одержанні сполуки формули (I) згідно з винаходом, для спеціаліста цієї галузі загальновідомо як вибирати форму сполуки формули II, яка забезпечує найкращу комбінацію властивостей для цієї цілі. Такі властивості включають температуру плавлення, розчинність, технологічність і одержання проміжної форми і в результаті полегшення очищення продукту при виділенні.

Сполуки формули (I) оцінювали щодо їх біофармацевтичних властивостей, таких як, наприклад, розчинність, стабільність розчину (в проміжку значень рН), проникність і т. п., для того, щоб вибрати найбільш прийнятні дозовані форми і шляхи введення для лікування за бажаним призначенням.

Сполуки винаходу призначені для фармацевтичного застосування можуть бути введені як кристалічні або аморфні продукти. Вони можуть бути одержані, наприклад, як тверді речовини, порошки або півки за допомогою способів, таких як осадження, кристалізація, сублімація, висушуванням розпиленням або випаровуванням. Для цих цілей може використовуватися висушування з використанням мікрохвильового або радіовипромінювання.

Вони можуть бути введені окремо або в комбінації з однією або більше сполуками винаходу або в комбінації з одним або декількома іншими лікарськими засобами (або у вигляді будь-якої їх комбінації). Загалом, вони будуть вводитись як рецептури у поєднанні з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних ексципієнтів. Термін "ексципієнт" використовується тут для опису будь-якого інгредієнта іншого ніж сполука(и) винаходу. Вибір ексципієнта буде у великій мірі залежати від ряду факторів, таких як вибраний шлях введення, вплив ексципієнта на розчинність і стабільність і природа дозованої форми.

Фармацевтичні композиції придатні для доставки сполук представленого винаходу і способи їх одержання очевидні фахівцю в цій галузі. Такі композиції і способи їх одержання можна знайти, наприклад, у Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

Сполуки, згідно з винаходом, можуть вводитись пероральним шляхом. Пероральне введення може включати ковтання, внаслідок чого сполука потрапляє в шлунково-кишковий тракт, і/або може застосовуватися букальне, лінгвальне або сублінгвальне введення для того, щоб сполука потрапляла в кров безпосередньо з рота.

Рецептури, придатні для перорального введення, включають тверді, напів-тверді і рідкі композиції, такі як таблетки; м'які або тверді капсули, що містять мульти- або наночастинки, рідини або порошки; лозенге (включаючи рідинно-наповнені); гумки; гелі; дозовані форми швидкого вивільнення; півки; овули; спреї; і букальні/мукоадгезивні пластини.

Рідкі композиції включають суспензії, розчини, сиропи та еліксири. Такі композиції можуть застосовуватися як наповнювачі в м'яких або твердих капсулах (вироблених, наприклад, з желатину або гідроксипропілметилцелюлози) і зазвичай містять носій, наприклад, воду, етанол, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, метилцелюлозу або придатне масло, та один або декілька емульгаторів та/або суспенгаторів. Рідкі композиції можуть також одержуватися розведенням твердого складу, наприклад, з пакектику.

Сполуки винаходу також можуть бути використані у швидкорозчинних, швидко-дезінтегруючих дозованих формах, таких як ті, що описані у Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, авторів Liang та Chen (2001).

В таблетованих дозованих формах, в залежності від дози, лікарський засіб може складати від 1мас% до 80мас% дозованої форми, більш типово від 5мас% до 60мас% дозованої форми. На додаток до лікарського засобу, таблетки зазвичай містять дезінтегратор. Прикладами дезінтеграторів є крохмальгліколят натрію, натрій карбоксиметилцелюлоза, кальцій карбоксиметилцелюлоза, натрій кроскармелоза, кросповідон, полівінілпіролідон, метилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза, нижча алкіл-заміщена гідроксипропілцелюлоза, крохмаль, прежелатинізований крохмаль і алгінат натрію. Зазвичай, дезінтегратор буде складати від 1мас% до 25мас%, переважно від 5мас% до 20мас% дозованої форми.

Зв'язувальні агенти зазвичай використовуються для склеювання в єдине ціле таблетованої рецептури. Придатними зв'язувальними агентами є мікрокристалічна целюлоза, желатин, цукри, поліетиленгліколь, природні і синтетичні смоли, полівінілпіролідон, прежелатинізований крохмаль, гідроксипропілцелюлоза і гідроксипропілметилцелюлоза. Таблетки також можуть містити розріджувачі, такі як лактоза (моногоідрат, висушений розпилюванням моноідрат, безводна і їм подібні), маніт, ксиліт, декстроза, цукроза, сорбіт, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль і дигідрат діосновного фосфату кальцію.

Таблетки також можуть, необов'язково, містити поверхнево-активні агенти, такі як лаурилсульфат і полісорбат 80 і агенти, що підвищують ковзання, такі як діоксид кремнію і тальк. Коли присутні, поверхнево-активні агенти можуть складати від 0,2мас% до 5мас% таблетки, і агенти, що

підвищують ковзання, можуть складати від 0,2мас% до 1мас% таблетки.

Таблетки також зазвичай містять змащувальні агенти, такі як стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарат цинку, стеаридфумарат натрію і суміші стеарату магнію з лаурилсульфатом натрію. Змащувальні агенти загалом складають від 0,25мас% до 10мас%, переважно від 0,5мас% до 3мас% таблетки.

Іншими можливими інгредієнтами є антиоксиданти, барвники, ароматизатори, консерванти і агенти, що корегують смак фармацевтичних агентів.

Типові таблетки містять приблизно до 80% лікарського засобу, від приблизно 10мас% до приблизно 90мас% зв'язувального агента, від приблизно 0мас% до приблизно 85мас% розріджувача, від приблизно 2мас% до приблизно 10мас% дезінтегратора і від приблизно 0,25мас% до приблизно 10мас% змащувального агента.

Таблеткові суміші можна спресувати безпосередньо або за допомогою валу у формі таблеток. Таблеткову суміш або частини сумішей можна альтернативно перед таблетуванням піддати вологому-, сухому-гранулюванню або гранулюванню розплаву, заморожуванню розплаву або екструзуванню. Кінцева рецептура може містити один або декілька шарів і може бути покритою або непокритою; вона може бути навіть інкапсульованою.

Рецептури таблеток обговорюються в *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1*, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Використовуваними пероральними плівками для людей або ветеринарії є пластичні водорозчинні або здатні до набухання від води тонкоплівкові дозовані форми, які можуть швидко розчинятися або поглинатися слизовою оболонкою і типово містять сполуку формули I, плівкоутворюючий полімер, зв'язувальний агент, розчинник, зволожувач, пластифікатор, стабілізатор або емульсифікатор, агент, що модифікує в'язкість і розчинник. Деякі компоненти рецептури можуть виконувати більше ніж одну функцію.

Сполука формули (I) може бути водорозчинною або нерозчинною. Водорозчинна сполука типово містить від 1мас% до 80мас%, більш типово від 20мас% до 50мас%, розчиненої речовини. Менш розчинні сполуки можуть складати більшу частину композиції, типово до 88мас% розчиненої речовини. Альтернативно, сполука формули (I) може бути у формі дрібних частинок.

Плівкоутворюючий полімер може бути вибраний з природних полісахаридів, протеїнів або синтетичних гідроколідів і типово присутній в інтервалі від 0,01 до 99мас%, більш типово в інтервалі від 30 до 80мас%.

Іншими інгредієнтами є антиоксиданти, барвники, ароматизатори і підсилювачі аромату, консерванти, агенти, що стимулюють виділення слини, хладогенти, співрозчинники (включаючи олії), пом'якшувачі, наповнювачі, протиспінювачі, поверхнево-активні речовини і агенти, що коригують смак фармацевтичних агентів.

Плівки у відповідності з винаходом типово одержують шляхом сушіння випаровуванням тон-

ких водних плівок на носії, з якого вони легко відшаровуються, або папері. Це можна здійснити у сушильній шафі або тунелі, типово у комбінованій сушарці для сушки покриттів або шляхом сушіння виморожуванням або вакуумуванням.

Тверді рецептури для перорального введення можна сформувати для негайного і/або модифікованого вивільнення. Рецептури модифікованого вивільнення мають відстрочене-, тривале-, пульсуюче-, контрольоване-, цільове і програмоване вивільнення.

Придатні рецептури з модифікованим вивільненням для цілей винаходу описані в патенті США 6,106,864. Деталі інших придатних методик вивільнення, таких як високоенергійні дисперсії і осмотичні частинки і частинки з покриттям можна знайти в *Pharmaceutical Technology On-line*, 25 (2), 1-14, авторів Verma і інші (2001). Використання жувальних гумок для досягнення контрольованого вивільнення описані в WO 00/35298.

Сполуки винаходу також можна вводити безпосередньо в потік крові, у м'яз або у внутрішній орган. Придатними шляхами для парентерального введення є внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, внутрішньочеревинне, інтратекальне, інтравентрикулярне, інтрауретральне, інтрастернальне, інтракраніальне, внутрішньом'язове і підшкірне. Придатними пристроями для парентерального введення є голкові (включаючи мікроголки) ін'єктори, безголкові ін'єктори і засоби вливання.

Парентеральні рецептури типово є водними розчинами, які можуть містити ексціпієнти, такі як солі, карбогідрати і буферуючі агенти (переважно до pH від 3 до 9), але, для деяких застосувань, вони можуть бути більш придатносформовані як стерильний неводний розчин або як суха форма, що використовується у поєднанні з придатним розчинником, таким як стерильна пірогенвільна вода.

Одержання парентеральних рецептур в стерильних умовах, наприклад, шляхом ліофілізації, можна легко здійснити, використовуючи стандартні фармацевтичні методики, добре відомі фахівцю в цій галузі.

Розчинність сполук формули (I), що використовується при одержанні парентеральних розчинів, може бути збільшена шляхом використання прийнятих методик формування рецептур, таких як включення агентів, що збільшують розчинність.

Рецептури для парентерального введення можуть бути сформовані для негайного і/або модифікованого вивільнення. Рецептури модифікованого вивільнення мають відстрочене-, тривале-, пульсуюче-, контрольоване-, цільове і програмоване вивільнення. Таким чином, сполуки винаходу можуть бути сформовані як тверда, напівтверда або тиксотропна рідина для введення у вигляді імплантованого депо, для забезпечення модифікованого вивільнення активної сполуки. Прикладами таких рецептур є покриті лікарським засобом стенти і мікросфери з полі(dl-молочно-співгліколева)кислоти (PGLA).

Сполуки винаходу також можуть бути нанесені на шкіру або слизову оболонку, тобто дермально або трансдермально. Типовими рецептурами для цих цілей є гелі, гідрогелі, лосьйони, розчини, кре-

ми, мазі, порошки для обтрушування, пов'язки, піни, плівки, пластири, пластинки, імплантати, губки, волокна, бандажі і мікроемульсії. Також можуть бути використані ліпосоми. Типовими носіями є спирт, вода, мінеральне масло, рідкий вазелін, білий вазелін, гліцерин, поліетиленгліколь і пропіленгліколь. Можуть бути включені покращувачі проникнення - дивіться, наприклад, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, авторів Fennin і Morgan (October 1999).

Іншими засобами місцевого введення є доставка за допомогою електропорації, фонофорезу, фонофорезу, сонофорезу і мікроголкової або безтолкової методики (наприклад, Powderject™, Bioject™ і т. д.) ін'єктування.

Рецептури для місцевого введення можуть бути сформовані для негайного і/або модифікованого вивільнення. Рецептури модифікованого вивільнення мають відстрочене-, тривале-, пульсуюче-, контрольоване-, цільове і програмоване вивільнення.

Сполуки винаходу також можуть бути введені інтраназально або за допомогою інгаляції, типово у формі сухого порошку (або окремо, або як суміш, наприклад, суха суміш з лактозою, або як змішані частинки компонентів, наприклад, суміші з фосфоліпідами, такими як фосфатідилхолін) з інгалятору сухого порошку або як аерозоль з контейнеру під тиском, насосу, спрею, пульверизатору (переважно використовують електродинамічний пульверизатор для одержання тонкого туману) або розпилювача, з або без використання придатного пропеланту, такого як 1,1,1,2-тетрафторетан або 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Для інтраназального використання, порошок може містити біоадгезивний агент, наприклад, цитозан або циклодекстрин.

Контейнер під тиском, насос, спрей, пульверизатор або розпилювач містить розчин або суспензію сполук(и) винаходу, що включає, наприклад, етанол, водний етанол, або придатний альтернативний агент для диспергування, солюбілізування або розтягування вивільнення активної речовини, пропелант(и) як розчинник і, необов'язково, поверхнево-активну речовину, таку як триолеат сорбіту, олеїнову кислоту або олігомолекулярну кислоту.

Перед використанням сухого порошку або суспензії, лікарський продукт мікронізують до розміру придатного для вивільнення шляхом інгаляції (типово, менше ніж 5 мікрон). Це можна досягти будь-яким прийнятним способом подрібнення, таким як з використанням спірального струминного млина, струминного млина з псевдо-зрідженням шаром, суперкритичною рідинною обробкою для одержання наночастинок, гомогенізацією при високому тиску або висушуванням розпиленням.

Капсули (виготовлені, наприклад, з желатину або гідроксипропілметилцелюлози), білери і катриджі для використання в інгаляторі або інсуфляторі можуть бути сформовані таким чином, що містять порошкову суміш сполук винаходу, придатної порошкової основи, такої як лактоза або крохмаль і модифікатор експлуатаційних якостей, такий як І-лейцин, маніт або стеарат магнію. Лактоза може бути безводною або у формі моногідрату, останній надається перевага. Іншими придат-

ними ексципієнтами є декстран, глюкоза, мальтоза, сорбіт, ксиліт, фруктоза, цукроза і трегалоза.

Придатний розчин для використання в пульверизаторі, що використовує електродинамічну силу для одержання тонкого туману, може містити від 1мкг до 20мг сполуки винаходу і випускний об'єм може змінюватись від 1мл до 100мл. Типова рецептура може містити сполуку формули І, пропіленгліколь, стерильну воду, етанол і хлорид натрію. Альтернативними розчинниками, які можуть бути використані замість пропіленгліколю є гліцерин і поліетиленгліколь.

В такі рецептури винаходу, що призначені для інгалювання/інтраназального введення можуть бути додані придатні ароматизатори, такі як ментол і левоментол, або підсолоджувачі, такі як сахарин або сахарин натрію.

Рецептури для інгалювання/інтраназального введення можуть бути сформовані для негайного і/або модифікованого вивільнення використовуючи, наприклад, PGLA. Рецептури модифікованого вивільнення мають відстрочене-, тривале-, пульсуюче-, контрольоване-, цільове і програмоване вивільнення.

У випадку інгаляторів сухого порошку і аерозолів, одиниця дозування визначається за допомогою клапану, який вивільнює виміряну кількість. Одиниці у відповідності з винаходом типово виготовляються для введення виміряної дози або "пшику", що містить від 0,001мг до 10мг сполуки формули (І). Загальна добова доза зазвичай знаходиться в інтервалі від 0,001мг до 40мг, яка може вводиться однією дозою або, що типовіше, як розподілені дози протягом дня.

Сполуки формули (І) є особливо придатними для введення шляхом інгаляції.

Сполуки згідно з винаходом можуть бути введені ректально або вагінально, наприклад, у формі супозиторію, песарію або клізми. Масло какао є традиційною супозиторійною основою, але можуть бути використані різні альтернативи, якщо прийнятно.

Рецептури для ректального/інтравагінального введення можуть бути сформовані для негайного і/або модифікованого вивільнення. Рецептури модифікованого вивільнення мають відстрочене-, тривале-, пульсуюче-, контрольоване-, цільове і програмоване вивільнення.

Сполуки згідно з винаходом також можуть бути введені безпосередньо в око або у вухо, типово у формі крапель мікронізованої суспензії або розчину в ізотонічному, рН-коригованому, стерильному саліні. Інші рецептури придатні для окулярного або вушного введення включають мазі, здатні до біорозщеплення (наприклад, здатні до абсорбування гелеві губки, колаген) і нездатні до біорозщеплення (наприклад, силікон) імплантати, пластинки, лінзи і частинкові або везикулярні системи, такі як ніосоми або ліпосоми. Можуть бути включені полімери, такі як поперечношита поліакрилова кислота, полівініловий спирт, гіалуронова кислота, полімери целюлози, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, або метилцелюлоза, або гетерополісахаридний полімер, наприклад, геланова смола, разом з консервантом, таким як бензалконійхлорид. Такі

рецептури можуть бути вивільнені за допомогою іонтофорезу. Рецептури для окулярного/вушного введення можуть бути сформовані для негайного і/або модифікованого вивільнення. Рецептури модифікованого вивільнення мають відстрочене-, тривале-, пульсуюче-, контрольоване-, цільове і програмоване вивільнення.

Сполуки винаходу можуть бути об'єднані з розчинними макромолекулярними сполуками, такими як циклодекстрин і їх придатні похідні або поліетиленгліколь-вмісні полімери, для того щоб покращити їх розчинність, швидкість розчинення, замаскувати смак, біодоступність і/або стабільність для використання в будь-якому з вищезгаданих шляхів введення.

Комплекси лікарський засіб-циклодекстрин, наприклад, знайшли застосування у більшості видів дозованих форм і шляхів введення. Можуть бути використані комплекси включення і невключення. Як альтернатива безпосередньому комплексуванню з лікарським засобом, циклодекстрин може бути використаний як допоміжна добавка, тобто, як носій, розріджувач або солюбілізатор. Найбільш часто для цих цілей використовується альфа-, бета- і гама-циклодекстрини, приклади яких можна знайти в міжнародних патентних заявках з номерами публікацій WO 91/11172, WO 94/02518 і WO 98/55148.

Оскільки може бути бажано ввести комбінацію активних сполук, наприклад, з ціллю лікування окремого захворювання або стану, в межах представленого винаходу забезпечується, що дві або більше фармацевтичних композицій, принаймні, одна з яких містить сполуку у відповідності з винаходом, можуть легко бути об'єднані у формі набору придатного для спільного введення композицій.

Таким чином, набір згідно з винаходом містить дві або більше окремі фармацевтичні композиції, принаймні, одна з яких містить сполуку формули (I) у відповідності з винаходом, і пристрої для окремого утримання згаданих композицій, такі як контейнер, окремі пляшочки або окремі пакетики з фольги. Прикладом такого набору є звичайна блистерна упаковка, що використовується для пакування таблеток, капсул і їм подібних.

Набір згідно з винаходом є особливо придатним для введення різних дозованих форм, наприклад, перорально і парентерально, для введення окремих композицій з різними інтервалами дозування, або для титрування окремих композицій одна до одної. Для сприяння відповідності, набір типово містить інструкції по введенню і може бути забезпечений так званою пам'яткою.

Для введення людям, загальна добова доза сполук згідно з винаходом типово знаходиться в інтервалі від 0,001мг до 5000мг, що звичайно залежить від шляху введення. Наприклад, при пероральному введенні загальна добова доза може потребувати від 0,1мг до 1000мг, в той же час внутрішньовенна доза може потребувати тільки від 0,001мг до 100мг. Загальна добова доза може бути введена за один раз або розподілена на декілька доз і може, на розсуд лікаря, не знаходитись у наведеному тут типовому інтервалі.

Ці дози формуються, виходячі з середньої людини, що має вагу приблизно 60-70кг. Лікар легко

визначить дози для суб'єкта, вага якого випадає з цього інтервалу, такого як дитина і людина похилого віку.

Для уникнення сумнівів, посилання тут на "лікування" включає посилання на зцілююче, паліативне і профілактичне лікування.

Сполуки формули (I) мають здатність взаємодіяти з мускарinovими рецепторами і таким чином мають широкий діапазон терапевтичних застосувань, як описано тут нижче, оскільки мускарinovі рецептори відіграють суттєву роль у фізіології всіх ссавців.

Тому винахід стосується використання сполук формули (I) для одержання лікарських засобів для лікування або попередження захворювань, розладів і станів, в які залучений M3 рецептор. Крім того, винахід стосується способу лікування ссавця, включаючи людину, за допомогою антагоністу M3, включаючи лікування згаданого ссавця ефективною кількістю сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, похідної форми або композиції.

Тому, наступний аспект представленого винаходу стосується сполук формули (I), або їх фармацевтично прийнятних солей, похідних форм або композицій, для використання при лікуванні захворювань, розладів і станів, в які залучені мускарinovі рецептори. Прикладами таких захворювань розладів і станів є запальне захворювання кишечника, синдром подразненого кишечника, дивертикульоз, закахування у транспорті, виразки шлунку, рентгенологічне дослідження кишечника, симптоматичне лікування ДГП (доброякісної гіперплазії простати), утворення виразки, індуковане NSAID, нетримання сечі (включаючи невідкладний позив до сечовипускання, часте сечовипускання, невідкладне нетримання сечі, гіперактивний сечовий міхур, нічна поліурія і симптоми з боку нижніх сечових шляхів), циклоплегія, мідріаз, хвороба Паркінсона.

Більш особливо, представлений винахід також стосується сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, похідних форм або композицій, для використання при лікуванні захворювань, розладів і станів, що вибирають з групи, яка включає:

- хронічну або гостру бронхоконстрикцію, хронічний бронхіт, обструкцію малих дихальних шляхів та емфізему,

- обструктивні або запальні захворювання дихальних шляхів будь-якого типу, етіології або патогенезу, зокрема, обструктивне або запальне захворювання дихальних шляхів, що є членом, який вибирають з групи, що включає хронічну еозинофільну пневмонію, хронічне обструктивне легеневе захворювання ХОЗЛ (COPD), ХОЗЛ (COPD), що включає хронічний бронхіт, легенева емфізема або диспное пов'язане або непов'язане з ХОЗЛ (COPD), ХОЗЛ (COPD), що характеризується незворотною прогресуючою обструкцією дихальних шляхів, респіраторний дистрессиндром повнолітніх (ARDS), загострення респіраторної гіперреактивності на фоні іншої фармакотерапії і захворювання дихальних шляхів, що пов'язані з легеневою гіпертензією,



- бронхіт будь-якого типу, етіології, або патогенезу; зокрема, бронхіт, що є членом, який вибирають з групи, яка включає гострий бронхіт, гострий ларинготрахеальний бронхіт, арахідоновий бронхіт, катаральний бронхіт, крупозний бронхіт, сухий бронхіт, інфекційний астматичний бронхіт, продуктивний бронхіт, стафілококовий або стрептококовий бронхіт і везикулярний бронхіт,

- астму будь-якого типу, етіології або патогенезу, зокрема, астму, що є членом, який вибирають з групи, яка включає atopічну астму, неатопічну астму, алергічну астму, atopічну бронхіальну IgE-опосередковану астму, бронхіальну астму, есенціальну астму, істинну астму, інфекційно-алергічну астму, викликану патофізіологічними розладами, зовнішню астму, викликану зовнішніми факторами, есенціальну астму невідомого або неочевидного походження, неатопічну астму, бронхітну астму, емфізематозну астму, астму викликану фізичним навантаженням, астму індуковану алергеном, астму індуковану холодним повітрям, професійну астму, інфекційну астму, спричинену бактеріальною, фунгальною, протозойною або вірусною інфекцією, неалергічну астму, початкову астму, синдром задухи у немовлят і бронхіоліт,

- гостре ушкодження легень,

- бронхоектазію будь-якого типу, етіології або патогенезу, зокрема, бронхоектазію, що є членом, який вибирають з групи, що включає циліндричну бронхоектазію, осумковану бронхоектазію, веретеноподібну бронхоектазію, капілярну бронхоектазію, циститну бронхоектазію, суху бронхоектазію і фолікулярну бронхоектазію.

Більш особливо, представлений винахід також стосується сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, похідних форм або композицій, для використання їх при лікуванні ХОЗЛ (COPD) або астми.

Придатні приклади інших терапевтичних агентів, які можуть бути використані в комбінації з сполукою(ами) формули (I) або їх фармацевтично прийнятними солями, похідними формами або композиціями, включають, але не обмежуються ними:

(a) інгібітори 5-ліпоксигенази (5-LO) або антагоністи 5-ліпоксигенази активуючого протеїну (FLAP),

(b) антагоністи лейкотрієну (LTRAs), включаючи антагоністи LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> і LTE<sub>4</sub>,

(c) антагоністи рецептора гістаміну, включаючи H<sub>1</sub> і H<sub>3</sub> антагоністи,

(d) агоністи  $\alpha_1$ - і  $\alpha_2$ -адренорецептора, судинозвужувальні симпатоміметичні агенти для противастійного застосування,

(e)  $\beta_2$  агоністи короткотривалої або довготривалої активності,

(f) інгібітори PDE, наприклад, інгібітори PDE3, PDE4 і PDE5,

(g) теофілін,

(h) хромоглікат натрію,

(i) інгібітори COX як неселективні, так і селективні інгібітори COX-1 або COX-2 (NSAIDs),

(j) пероральні глюкокортикостероїди і глюкокортикостероїди, що інгалюються,

(k) моноклональні антитіла активні проти ендогенного запалення,

(l) антипухлинні агенти фактору некрозу (анти-TNF- $\alpha$ ),

(m) інгібітори адгезії молекули, включаючи VLA-4 антагоністи,

(n) антагоністи рецептора кініну-B<sub>1</sub> і B<sub>2</sub>,

(o) імуносупресивні агенти,

(p) інгібітори матриксних металопротеаз (MMPs),

(q) антагоністи рецептора тахікініну NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub> і NK<sub>3</sub>,

(r) інгібітори еластази,

(s) агоністи рецептора аденозину A<sub>2a</sub>,

(t) інгібітори урокінази,

(u) сполуки, що діють як допамінові рецептори, наприклад, D<sub>2</sub> агоністи,

(v) модулятори NF $\kappa$ B шляху, наприклад, IKK інгібітори,

(w) модулятори цитокінових сигнальних шляхів, такі як p38 MAP кіназа або syk кіназа,

(x) агенти, що можуть класифікуватись як муколітики або протикашлеві агенти

(y) антибіотики,

(z) інгібітори HDAC та

(aa) інгібітори PI3 кінази

(bb) антагоністи CXCR2.

Згідно з представленим винаходом, комбінація сполуки формули (I) з:

- H<sub>3</sub> антагоністами,

-  $\beta_2$  агоністами,

- інгібіторами ФДЕ4,

- стероїдами, особливо глюкокортикостероїдами,

- агоністами рецептора аденозину A<sub>2a</sub>,

- модуляторами цитокінових сигнальних шляхів, такими як p38 MAP кіназа або syk кіназа, або

- антагоністами лейкотрієну (LTRAs), включаючи антагоністи LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> і LTE<sub>4</sub>, є переважними.

Згідно з представленим винаходом, комбінація сполуки формули (I) з:

- глюкокортикостероїдами, зокрема, глюкокортикостероїдами, що інгалюються, із зменшеними системними побічними ефектами, включаючи преднізон, преднізолон, флунізолід, триамцінолон ацетонід, беклометазону дипропіонат, будезонід, флутиказону пропіонат, циклезонід і мометазону фураат, або

-  $\beta_2$  агоністами, включаючи, зокрема, сальбутамол, тербуталін, бамбутерол, фенотерол, сальметерол, формотерол, тулобутерол і їх солі, є також переважними.

Наступні приклади ілюструють одержання сполук формули (I):

Препаративний приклад 1

трет-Бутил 4-ціано-4,4-дифенілбутаноат

Суспензію дифенілацетонітрилу (38,6г, 200ммоль) у трет-бутанолі (200мл) нагрівали до 60°C протягом 30 хвилин. Одержаний розчин охолоджували до 50°C і додавали розчин гідроксиду калію (0,6г, 10,69ммоль) у метанолі (2мл). Потім додавали краплями трет-Бутилакрилат (30мл, 200ммоль) і суміш перемішували при 50°C протягом 2 годин і при кімнатній температурі протягом 18 годин. Потім, додавали гідроксид калію (0,6г, 10,69ммоль) і суміш повторно нагрівали до 50°C протягом 3 годин. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі і залишок розводили діетиловим

етером (300мл), промивали водою (200мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору з 90% виходом, 57,95г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,41 (с, 9H), 2,29 (т, 2H), 2,72 (т, 2H), 7,29-7,33 (м, 1H), 1H), 7,36-7,42 (м, 9H); НРМС АРСІ m/z 322 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 2

4-Ціано-4,4-дифенілбутанова кислота

Суміш продукту препаративного прикладу 1 (57,5г, 179,13ммоль) у хлорводневій кислоті (4N у діоксані, 500мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок обробляли за допомогою нагрітого діізопропілового етеру (150мл), потім охолоджували до кімнатної температури. Одержану тверду речовину відфільтровували, промивали діізопропіловим етером (2x30мл) і сушили під вакуумом, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді кристалічної твердої речовини білого кольору з 77% виходом, 36,45г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 2,35 (т, 2H), 2,76 (т, 2H), 7,30-7,44 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 266 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 3

трет-Бутил (3S)-3-Феноксипіролідін-1-карбоксилат

До охолодженого на льоду розчину (R)-(-)-N-бос-3-піролідинолу (5г, 26,71ммоль), фенолу (2,51г, 26,71ммоль) і трифенілфосфіну (7,71г, 29,38ммоль) у тетрагідрофурані (70мл) додавали діізопропілазодикарбоксилат (5,7мл, 29,38ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі і залишок два рази розтирали з діетиловим етером і фільтрували. Фільтрат промивали 1N розчином гідроксидом натрію (20мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю пентан:етилацетат, з градієнтом від 90:10 до 83:17, одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла з 75% виходом, 5,27г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,45 (м, 9H), 2,10-2,16 (м, 2H), 3,40-3,59 (м, 4H), 4,95-4,97 (м, 1H), 6,88-6,95 (м, 3H), 7,24-7,28 (м, 2H)

Препаративний приклад 4

трет-Бутил (3S)-3-(3-метоксифеноксипіролідін-1-карбоксилат

Вказану у заголовку сполуку одержували з (R)-(-)-N-бос-3-піролідинолу і 3-метоксифенолу, використовуючи той же самий спосіб, як описано для препаративного прикладу 3, у вигляді смоли з 81% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,45 (м, 9H), 2,14 (шс, 2H), 3,40-3,58 (м, 4H), 3,75 (с, 3H), 4,95 (м, 1H), 6,45-6,54 (м, 3H), 7,14-7,18 (м, 1H)

Препаративний приклад 5

трет-Бутил (3S)-3-(бензилоксипіролідін-1-карбоксилат

До охолодженого на льоду розчину (S)-(-)-N-бос-3-піролідинолу (10г, 53,41ммоль) у тетрагідрофурані (100мл) додавали частинами гідрид натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі, 2,13г, 53,41ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 1 години. Додавали бензилбромід (6,4мл,

53,41ммоль) і тетрагідрофуран (50мл) і суміш перемішували протягом 6 годин, залишаючи нагріватися до температури 25°C. Реакційну суміш потім повільно розбавляли водою (50мл), концентрували у вакуумі і водний залишок екстрагували за допомогою етилацетату (3x70мл). Об'єднаний органічний розчин промивали насиченим сольовим розчином (30мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, одержуючи оранжеве масло. Це масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 100:0:0 до 90:10:1. Придатні фракції випаровували при зниженому тиску і залишок потім очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:етилацетат, 66:33, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла з 74% виходом, 10,93г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,45 (с, 9H), 1,91-2,00 (м, 1H), 2,02-2,08 (м, 1H), 3,35-3,44 (м, 4H), 4,13-4,17 (м, 1H), 4,51-4,52 (м, 2H), 7,24-7,29 (м, 1H), 7,30-7,32 (м, 4H); НРМС АРСІ m/z 278 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 6

трет-Бутил (3R)-3-(бензилоксипіролідін-1-карбоксилат

Вказану у заголовку сполуку одержували з (R)-(-)-N-бос-3-піролідинолу і бензилброміду, використовуючи той же самий спосіб, що був описаний для препаративного прикладу 5. Неочищену сполуку очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, 95:5:0,5, одержуючи цільовий продукт з 97% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,46 (с, 3H), 1,92-2,02 (м, 1H), 2,03-2,10 (м, 1H), 3,35-3,48 (м, 4H), 4,14-4,19 (м, 1H), 4,49-4,57 (м, 2H), 7,24-7,33 (м, 5H)

Препаративний приклад 7

Гідрохлорид (3S)-3-Феноксипіролідину

Суміш продукту з препаративного прикладу 3 (5,25г, 19,96ммоль) у хлорводневій кислоті (4N у діоксані, 50мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору з 100% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 2,29-2,33 (м, 2H), 3,42-3,56 (м, 4H), 5,18-5,21 (м, 1H), 6,95-7,01 (м, 3H), 7,29-7,32 (м, 2H); НРМС АРСІ m/z 164 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 8

(3S)-3-(3-Метоксифеноксипіролідін

Суміш продукту з препаративного прикладу 4 (3,19г, 10,8ммоль) у хлорводневій кислоті (4N у діоксані, 27мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії, використовуючи Isolute® SCX-2 катридж, елюючи метанолом, потім з використанням 1M аміаку в метанолі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла з 85% виходом, 1,77г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,91-1,98 (м, 1H), 2,02-2,11 (м, 1H), 2,85-2,91 (м, 1H), 3,02-3,08 (м, 3H), 3,75 (с, 3H), 4,85-4,89 (м, 1H), 6,43-6,51 (м, 3H), 7,12-7,16 (м, 1H); НРМС АРСІ m/z 194 [M+H]<sup>+</sup>

### Препаративний приклад 9

Гідрохлорид (3S)-3-(Бензилокси)піролідину

Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 5, використовуючи той же самий спосіб, що був описаний для препаративного прикладу 7, у вигляді твердої речовини з 100% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 2,02-2,12 (м, 1H), 2,22-2,29 (м, 1H), 3,26-3,46 (м, 4H), 4,35-4,37 (м, 1H), 4,55 (с, 2H), 7,25-7,37 (м, 5H); НРМС АРСІ m/z 178 [M+H]<sup>+</sup>

### Препаративний приклад 10

Гідрохлорид (3R)-3-(Бензилокси)піролідину

Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 6, використовуючи той же самий спосіб, що був описаний для препаративного прикладу 7, у вигляді твердої речовини з 100% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,96-2,05 (м, 1H), 2,20-2,15 (м, 1H), 3,49-3,32 (м, 4H), 4,23-4,25 (м, 1H), 4,44-4,54 (м, 2H), 7,26-7,36 (м, 5H), 9,74-9,88 (м, 2H); НРМС АРСІ m/z 178 [M+H]<sup>+</sup>

### Препаративний приклад 11

5-Оксо-5-[(3S)-3-феноксипіролідин-1-іл]-2,2-дифенілпентаннітрил

Суміш продуктів препаративних прикладів 2 (2,40г, 9,05ммоль) і 7 (1,99г, 9,96ммоль), гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (1,55г, 9,96ммоль), гідрату 1-гідроксибензотриазолу (1,35г, 9,96ммоль) і триетиламіну (1,38мл, 9,96ммоль) у дихлорметані (40мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш потім розбавляли, з використанням дихлорметану (100мл), промивали 1М хлорводневої кислоти (70мл), 1М розчином гідроксиду натрію (30мл) і насиченим сольовим розчином (30мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок перекристалізовували з гарячого етанолу, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді кристалічної твердої речовини з 76% виходом, 2,83г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 2,07-2,21 (м, 2H), 2,33-2,38 (м, 1H), 2,43-2,47 (м, 1H), 2,69-2,84 (м, 2H), 3,44-3,55 (м, 2H), 3,58-3,67 (м, 2H), 4,96-5,04 (м, 1H), 6,89 (д, 2H), 6,93-6,96 (м, 1H), 7,24-7,46 (м, 12H); НРМС АРСІ m/z 412 [M+H]<sup>+</sup>

### Препаративний приклад 12

5-Оксо-5-[(3R)-3-феноксипіролідин-1-іл]-2,2-дифенілпентаннітрил

Вказану у заголовку сполуку одержували з (3R)-3-феноксипіролідину (WO 2005/061457) і продукту з препаративного прикладу 2, використовуючи той же самий спосіб, що був описаний для препаративного прикладу 11, одержуючи вказану в заголовку сполуку з 41% виходом.

### Препаративний приклад 13

5-[(3S)-3-(3-Метоксифенокси)піролідин-1-іл]-5-оксо-2,2-дифенілпентаннітрил

Вказану у заголовку сполуку одержували з продуктів препаративних прикладів 2 і 8, використовуючи той же самий спосіб, що був описаний для препаративного прикладу 11. Неочищену сполуку очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 98:2:0,2 до 95:5:0,5, одержуючи цільовий

продукт у вигляді безбарвного масла з кількісним виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 2,03-2,20 (м, 2H), 2,32-2,37 (м, 1H), 2,43-2,47 (м, 1H), 2,66-2,84 (м, 2H), 3,44-3,67 (м, 4H), 3,74 (с, 3H), 4,94-5,00 (м, 1H), 6,44-6,55 (м, 3H), 7,13-7,19 (м, 1H), 7,28-7,46 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 412 [M+H]<sup>+</sup>

### Препаративний приклад 14

5-[(3S)-3-(Бензилокси)піролідин-1-іл]-5-оксо-2,2-дифенілпентаннітрил

Вказану у заголовку сполуку одержували з продуктів препаративних прикладів 2 і 9, використовуючи той же самий спосіб, що був описаний для препаративного прикладу 11, у вигляді твердої речовини блідо-оранжевого кольору з 70% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,86-2,15 (м, 2H), 2,32-2,43 (м, 2H), 2,75-2,82 (м, 2H), 3,35-3,62 (м, 4H), 4,14-4,21 (м, 1H), 4,45-4,56 (м, 2H), 7,22-7,44 (м, 15H); НРМС АРСІ m/z 412 [M+H]<sup>+</sup>

### Препаративний приклад 15

5-[(3R)-3-(Бензилокси)піролідин-1-іл]-5-оксо-2,2-дифенілпентаннітрил

До розчину продукту з препаративного прикладу 2 (36г, 135ммоль) у тетрагідрофурани (600мл) додавали N,N'-карбонілдіімідазол (27г, 162ммоль) і суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Додавали розчин продукту з препаративного прикладу 10 (31г, 141,75ммоль) у тетрагідрофурани (300мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш потім фільтрували, промивали тетрагідрофураном і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між водою (200мл) і етилацетатом (600мл) і органічний шар відокремлювали, промивали водою, 2N хлорводневою кислотою (2x100мл) і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Потім шляхом розтирання залишку з діетиловим етером одержували вказану у заголовку сполуку з 83% виходом, 48,2г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,87-2,15 (м, 2H), 2,32-2,44 (м, 2H), 2,74-2,82 (м, 2H), 3,35-3,61 (м, 4H), 4,14-4,22 (м, 1H), 4,46-4,57 (м, 2H), 7,23-7,44 (м, 15H); НРМС АРСІ m/z 425 [M+H]<sup>+</sup>

### Препаративний приклад 16

5-[(3S)-3-Гідроксипіролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

До розчину продукту прикладу 11 (385мг, 0,84ммоль) у дихлорметані (10мл) додавали хлорид заліза (III) (1,57г, 9,70ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш гасили шляхом додавання 2М хлорводневої кислоти (6мл), фільтрували через Arbocel® і фільтрат підлугували, використовуючи 0,88 розчин аміаку (20мл). Шари фільтрату відокремлювали і водний розчин екстрагували за допомогою дихлорметану (2x25мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі і очищенням залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші етилацетат:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 95:5:0,5 до 85:15:1,5, одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневої смоли з 60% виходом, 415мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,99 (с, 6H), 1,23-1,27 (м, 2H), 1,56-1,64 (м, 1H), 1,89-1,98 (м, 1H), 2,40-2,44 (м, 3H), 2,47-2,52 (м, 1H), 2,61-2,67 (м, 1H), 2,74-2,78 (м, 1H), 4,17-4,22 (м, 1H), 7,22-7,26 (м, 2H), 7,29-7,33 (м, 4H), 7,37 (д, 4H); НРМС АРСІ m/z 367 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 17

5-[(3R)-3-Гідроксипіролідін-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

До розчину продукту прикладу 9 (5г, 10,95ммоль) в етанолі (250мл) додавали 1N хлорводневу кислоту (10,95мл, 10,95ммоль) і 20% Pd(OH)<sub>2</sub> (1г) і суміш перемішували при 50°C, при 50псі газоподібного водню, протягом 4 годин. Реакційну суміш потім фільтрували через ArgoCel® і фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи білу піну. Піну повторно розчиняли в етанолі (250мл), додавали 20% Pd(OH)<sub>2</sub> (1г) і суміш перемішували при 50°C, при 50псі газоподібного водню, протягом 24 годин. Реакційну суміш потім фільтрували через ArgoCel®, промивали етанолом і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок суспендували у 0,88 аміаку, екстрагували з використанням етилацетату (3х50мл) і об'єднаний органічний розчин промивали насиченим сольовим розчином (50мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни з 90% виходом, 3,63г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,99 (с, 6H), 1,23-1,27 (м, 2H), 1,56-1,63 (м, 1H), 1,89-1,96 (м, 1H), 2,39-2,44 (м, 3H), 2,46-2,52 (м, 1H), 2,61-2,67 (м, 1H), 2,74-2,78 (м, 1H), 4,17-4,22 (м, 1H), 7,22-7,26 (м, 2H), 7,29-7,33 (м, 4H), 7,36-7,39 (м, 4H); НРМС АРСІ m/z 367 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 18

5-P(3S)-3-Гідроксипіролідін-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

До розчину продукту прикладу 10 (1,2г, 2,74ммоль) у дихлорметані (25мл) додавали хлорид заліза (III) (1,33г, 8,22ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між 2М хлорводневою кислотою (водн.) (20мл) і діетиловим етером (30мл). Водний шар відокремлювали і підлюговували до рН14, використовуючи твердий гідроксид натрію. Одержаний коричневий осад збирали за допомогою фільтрації і очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 95:5:0,5 до 85:15:1,5, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної смоли з 50% виходом, 475мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,11 (с, 6H), 1,52-1,56 (м, 2H), 1,69-1,76 (м, 1H), 1,95-2,04 (м, 1H), 2,53-2,57 (м, 2H), 2,62-2,65 (м, 1H), 2,69-2,76 (м, 1H), 2,83-2,95 (м, 2H), 4,27-4,31 (м, 1H), 7,29-7,33 (м, 2H), 7,36-7,45 (м, 8H); НРМС АРСІ m/z 349 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 19

5-((3S)-3-[(6-[(трет-Бутил(диметил)силіл]окси)-2-нафтил]окси)піролідін-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

До охолодженого на льоду розчину трифенілфосфіну (145мг, 0,553ммоль), 6-(трет-Бутилдиметилсилілокси)-2-нафтолу [(102мг,

0,372ммоль) EP625510, р13] і продукту з препаративного прикладу 17 (150мг, 0,41ммоль) у тетрагідрофурани (5мл) додавали 1,1'-Азобіс(N,N'-диметилформамід) (95мг, 0,553ммоль) і суміш нагрівали при 60°C протягом 18 годин. Додавали додатковий трифенілфосфін (145мг, 0,553ммоль) і 1,1'-Азобіс(N,N'-диметилформамід) (95мг, 0,553ммоль) і продовжували нагрівати протягом наступних 18 годин. Суміш концентрували у вакуумі і залишок очищували з використанням Isolute® SCX-2 катриджу, елюючи з використанням метанолу, потім 0,25М аміаку у метанолі. Основні фракції концентрували у вакуумі і потім очищували, використовуючи RediSep® силікагелевий катридж, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак (з градієнтом від 100:0:0 до 92:8:0,8), одержуючи вказану в заголовку сполуку з 20% виходом, 46мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,24 (с, 6H), 0,95 (с, 3H), 1,04 (с, 9H), 1,06 (с, 3H), 1,15-1,29 (м, 2H), 1,88-1,99 (м, 1H), 2,11-2,22 (м, 1H), 2,30-2,52 (м, 2H), 2,54-2,62 (м, 1H), 2,64-2,69 (м, 1H), 2,72-2,82 (м, 1H), 2,82-2,90 (м, 1H), 4,83-4,89 (м, 1H), 6,96-7,06 (м, 2H), 7,12-7,34 (м, 12H), 7,53-7,57 (м, 1H), 7,60-7,65 (м, 1H); НРМС АРСІ m/z 623 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 20

5-[(3R)-3-Гідроксипіролідін-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

До розчину продукту прикладу 8 (9г, 20,548ммоль) у дихлорметані (200мл) додавали хлорид заліза (III) (13,3г, 82,192ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш гасили шляхом додавання 2М хлорводневої кислоти (150мл) і перемішували протягом 30 хвилин. Органічний шар відокремлювали і водні шари повторно екстрагували з використанням додаткових 100мл дихлорметану. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Очищенням за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 95:5:0,5 до 90:1:1,0, одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-коричневої піни з 89% виходом, 6,37г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,18 (с, 6H), 1,58-1,62 (м, 2H), 1,76-1,84 (м, 1H), 1,96-2,05 (м, 1H), 2,55-2,59 (м, 2H), 2,74-2,81 (м, 1H), 2,87-2,93 (м, 1H), 2,98-3,06 (м, 2H), 4,32-4,36 (м, 1H), 7,30-7,34 (м, 2H), 7,37-7,46 (м, 8H); НРМС АРСІ m/z 349 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 21

2-Хлор-3-Метоксифенол

До розчину 2-Хлор-3-Метоксибензальдегіду (500мг, 2,931ммоль) у дихлорметані (12мл) додавали частинами 3-Хлорпероксибензойну кислоту (760мг, 4,396ммоль) і суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Додатково додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (760мг, 4,396ммоль) і суміш залишали перемішуватися протягом 18 годин. Розчин розводили з використанням 12мл дихлорметану і промивали насиченим розчином сульфату натрію (15мл) і насиченим розчином гідрокарбонату натрію (15мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, одержуючи жовту смолу. Зали-

шок розчиняли у метанолі (12мл), додавали триетиламін (0,05мл) і суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Розчин концентрували у вакуумі, розчиняли у діетиловому етері (20мл) і екстрагували з використанням 1N гідроксиду натрію (20мл). Водний шар підкислювали до pH1 шляхом додавання краплями 2N хлорводневої кислоти і екстрагували з використанням діетилового етеру (2x25мл). Ці об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневої смоли з 70% виходом, 325мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 3,83 (с, 3H), 6,52-6,54 (д, 2H), 7,01-7,06 (т, 1H)

Препаративний приклад 22

1-Хлор-3-фтор-2-Метоксибензол

До 2-хлор-6-фторфенолу (1,0г, 6,824ммоль) у тетрагідрофурані (10мл) додавали метилйодид (850мкл, 13,646ммоль) і карбонат калію (943мг, 6,824ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш розподіляли між діетиловим етером (50мл) і водою (50мл). Органічну фазу екстрагували і потім промивали водою (2x20мл), потім сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної рідини з 94% виходом, 1,03г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 3,90-3,91 (с, 3H), 7,01-7,12 (м, 2H), 7,18-7,21 (м, 1H)

Препаративний приклад 23

3-Фтор-5-Метоксифенол

До охолодженого на льоду розчину 3,5-диметоксифторбензолу (3мл, 22,496ммоль) у дихлорметані (20мл) додавали краплями трибромід бору (1М у дихлорметані, 9мл, 89,985ммоль) і суміш перемішували при 0°C до одержання кімнатної температури протягом 4 годин. Розчин охолоджували до 0°C, потім додавали трибромід бору (4мл, 44,992ммоль) і продовжували перемішування, нагріваючи до кімнатної температури протягом додаткових 18 годин. Реакційну суміш гасили, використовуючи розчин 0,88 аміаку і перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Органічний шар відокремлювали і екстрагували, використовуючи 2N гідроксид натрію (30мл), який потім підкислювали до pH1 шляхом додавання краплями концентрованої хлорводневої кислоти. Водний шар потім повторно екстрагували з використанням дихлорметану (3x15мл), об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору з 54% виходом, 1,72г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 3,72 (с, 3H), 6,07-6,15 (м, 3H)

Препаративний приклад 24

1-Фтор-3-Метокси-5-Трифторметилбензол

Вказану у заголовку сполуку одержували з 3-фтор-5-трифторметилфенолу, використовуючи той же самий спосіб, що був описаний для препаративного прикладу 22, одержуючи безбарвне масло з 90% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 3,84 (с, 3H), 6,92-6,97 (м, 2H), 7,00 (с, 1H)

Препаративний приклад 25

4-Фтор-3-Метоксифенол

Вказану у заголовку сполуку одержували з 4-фтор-3-метоксibenзальдегіду, використовуючи той же самий спосіб, що був описаний для препаративного прикладу 21, одержуючи коричневе масло з 55% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 3,79 (с, 3H), 6,23-6,27 (м, 1H), 6,47-6,50 (дд, 1H), 6,81-6,86 (м, 1H)

Препаративний приклад 26

2-Фтор-3-Метоксифенол

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2-фтор-3-метоксibenзальдегіду, використовуючи той же самий спосіб, що був описаний для препаративного прикладу 21, одержуючи коричневе масло з 33% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 3,82 (с, 3H), 6,47-6,55 (м, 2H), 6,82-6,87 (т, 1H)

Препаративний приклад 27

1-Алілокси-3-бромметилбензол

До розчину (3-алілоксифеніл)метанолу (Tetrahedron, 2000, 56 (13), 1873-1882) (1,07г, 6,49ммоль) у ТГФ (7мл) при 3°C додавали тетрабромід вуглецю (2,69г, 8,11ммоль), потім трифенілфосфін (2,13г, 8,11ммоль) у ТГФ (2мл). Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок промивали пентаном, одержуючи тверду речовину жовтого кольору, яку очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:етилацетат, з градієнтом від 100:0 до 95:5, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтого масла з 24% виходом, 350мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,47 (с, 2H), 4,51-4,60 (м, 2H), 5,26-5,35 (м, 1H), 5,37-5,47 (м, 1H), 5,99-6,11 (м, 1H), 6,82-6,90 (м, 1H), 6,92-7,01 (м, 2H), 7,21-7,30 (м, 1H).

Препаративний приклад 28

5-[(3R)-3-(3-Алілоксибензилокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

До охолодженого на льоду розчину гідриду натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі, 31мг, 0,770ммоль) у диметилформаміді (1мл) додавали краплями продукт з препаративного прикладу 20 (179мг, 0,514ммоль) у диметилформаміді (3мл). Після перемішування протягом 1 години додавали продукт з препаративного прикладу 27 (175мг, 0,514ммоль) у диметилформаміді (1мл) і суміш залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 18 годин. Реакційну суміш потім повторно охолоджували до 0°C і потім додавали гідрид натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі, 31мг, 0,770ммоль), при перемішуванні при кімнатній температурі протягом додаткових 3 годин. Розчин гасили шляхом додавання краплями води, концентрували у вакуумі і розподіляли між етилацетатом (10мл) і водою (10мл). Органічний шар екстрагували і промивали водою (10мл), потім сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Очищенням за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, 97:3:0,3, одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої смоли з 43% виходом, 108мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,03 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,44-1,51 (м, 2H), 1,78-1,85 (м, 1H), 1,93-2,01

(м, 1H), 2,50-2,55 (м, 3H), 2,64-2,78 (м, 3H), 4,03-4,08 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,50-4,55 (м, 2H), 5,20-5,24 (м, 1H), 5,34-5,41 (м, 1H), 5,98-6,09 (м, 1H), 6,79-6,84 (м, 1H), 6,87-6,94 (м, 2H), 7,18-7,21 (т, 1H), 7,26-7,43 (м, 10H); HPMC ESI m/z 495 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 29

5-Метил-2,2-дифеніл-5-[(3R)-3-(3-пропенілоксибензилокси)піролідін-1-іл]-гексанової кислоти амід

Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 28, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 2, з додаванням додатково гідроксиду калію (2екв.) через 20 годин і продовжували нагрівання протягом додаткових 4 годин, одержуючи продукт у вигляді жовтої смоли з 88% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,99 (с, 3H), 1,01 (с, 3H), 1,23-1,28 (м, 2H), 1,67-1,69 (д, 3H), 1,74-1,82 (м, 1H), 1,88-1,95 (м, 1H), 2,40-2,44 (м, 2H), 2,47-2,53 (м, 1H), 2,55-2,74 (м, 3H), 3,99-4,04 (м, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,85-4,87 (м, 1H), 6,40-6,42 (д, 1H), 6,88-6,90 (д, 1H), 6,96-6,99 (м, 2H), 7,21-7,38 (м, 11H); HPMC ESI m/z 513 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 30

Аліловий естер 3-Алілокси-4-фторбензойної кислоти

До суспензії 4-фтор-3-гідроксибензойної кислоти (2,5г, 16,0ммоль) і карбонату калію (4,43г, 32,03ммоль) у диметилформаміді (50мл) при кімнатній температурі додавали краплями алілбромід (3,04мл, 35,2ммоль) і суміш перемішували протягом 18 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між діетиловим етером (30мл) і водою (30мл). Водний шар відокремлювали і екстрагували з використанням додаткового діетилового етеру (2x20мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (3x10мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної рідини з 100% виходом, 3,82г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,65-4,66 (д, 2H), 4,80-4,82 (д, 2H), 5,28-5,48 (м, 4H), 5,98-6,12 (м, 2H), 7,10-7,14 (дд, 1H), 7,65-7,69 (м, 2H); HPMC APCI m/z 237 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 31

(3-Алілокси-4-фторфеніл)метанол

До розчину алюмініїлітійгідриду у тетрагідрофурані (1М, 16,9мл, 16,9ммоль) при 0°C у атмосфері азоту додавали краплями протягом 20 хвилин розчин продукту з препаративного прикладу 30 (2,0г, 8,47ммоль) у тетрагідрофурані (30мл) і розчин залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 5 годин. Суміш охолоджували до 0°C і гасили шляхом послідовного додавання крапель води (1мл), водного розчину гідроксиду натрію (2М, 2мл) і води (3мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш фільтрували через Целіт® і шар фільтрату промивали етилацетатом (3x20мл). Фільтрат відокремлювали і органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (10мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної рідини з 100% виходом, 1,75г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,61-4,63 (м, 4H), 5,29-5,32 (д, 1H), 5,41-5,45 (д, 1H), 6,02-6,11 (м, 1H), 6,85-6,89 (м, 1H), 7,00-7,07 (м, 2H); HPMC APCI m/z 165 [M-OH]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 32

2-Алілокси-4-бромметил-1-фторбензол

До розчину продукту з препаративного прикладу 31 (900мг, 4,94ммоль) в ацетонітрилі (40мл) при кімнатній температурі додавали дибромтрифенілфосфоран (2,3г, 5,43ммоль) і розчин перемішували протягом 18 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи звикористанням суміші пентан:етилацетат (80:20), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної рідини з 31% виходом, 380мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,44 (с, 2H), 4,61-4,63 (м, 2H), 5,30-5,34 (м, 1H), 5,41-5,47 (м, 1H), 6,02-6,11 (м, 1H), 6,91-6,94 (м, 1H), 6,99-7,05 (м, 2H); HPMC APCI m/z 165 [M-Br]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 33

5-[(3R)-3-(3-Алілокси-4-фторбензилокси)піролідін-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

До охолодженого на льоду розчину продукту з препаративного прикладу 20 (270мг, 0,775ммоль) у диметилформаміді (3мл) додавали частинами гідрид натрію (62мг, 1,55ммоль) у атмосфері азоту. Після перемішування протягом 1,5 годин додавали розчин продукту з препаративного прикладу 32 (380мг, 1,55ммоль) у диметилформаміді (2мл) і суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між етилацетатом (10мл) і насиченим розчином гідроксиду натрію (5мл). Водний шар відокремлювали і екстрагували з використанням додаткового етилацетату (10мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (5мл), насиченим сольовим розчином (5мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак (з градієнтом від 99:1:0,1 до 98:2:0,2 до 95:5:0,5), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла з 38% виходом, 150мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,03 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,44-1,53 (м, 2H), 1,78-1,86 (м, 1H), 1,93-2,02 (м, 1H), 2,50-2,57 (м, 3H), 2,67-2,79 (м, 3H), 4,03-4,07 (м, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,56-4,58 (м, 2H), 5,22-5,26 (м, 1H), 5,36-5,41 (м, 1H), 5,99-6,08 (м, 1H), 6,85-6,88 (м, 1H), 6,98-7,06 (м, 2H), 7,28-7,43 (м, 10H); HPMC ESI m/z 513 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 34

5-[(3R)-3-(4-Фтор-3-пропенілоксибензилокси)піролідін-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 33, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 2, одержуючи безбарвне масло з 100% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,02 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,23-1,32 (м, 2H), 1,69-1,71 (д, 3H), 1,77-1,86 (м, 1H), 1,89-1,97 (м, 1H), 2,40-2,82 (м, 6H), 4,02-4,07 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,88-4,95 (м, 1H), 6,37-

6,40 (м, 1H), 6,95-6,99 (м, 1H), 7,04-7,11 (м, 2H), 7,22-7,38 (м, 10H); HPMC ESI m/z 531 [M+H]<sup>+</sup>

#### Препаративний приклад 35

##### 3-Бензилокси-5-гідроксибензонітрил

До розчину 3,5-дигідроксибензонітрилу (1,0г, 7,4ммоль) у диметилформаміді (5мл) додавали карбонат цезію (2,41г, 7,4ммоль) при кімнатній температурі і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Додавали краплями бензилбромід (0,880мл, 7,4ммоль) і суміш нагрівали при 80°C протягом 30 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок обробляли водою (10мл), підкислювали водною хлорводневою кислотою (2М) і екстрагували з використанням етилацетату (3x25мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2x10мл), насиченим сольовим розчином (10мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії, елюючи з використанням суміші етилацетат/пентан (з градієнтом від 20:80 до 50:50), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору з 26% виходом, 445мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 5,07 (с, 2H), 6,67-6,70 (м, 2H), 6,80 (д, 1H), 7,29-7,43 (м, 5H); HPMC ESI m/z 224 [M]<sup>-</sup>

#### Препаративний приклад 36

##### 5-[(3S)-3-(3-Бензилокси-5-ціанофенокси)піролідін-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

До охолодженого на льоду розчину трифенілфосфіну (286мг, 1,09ммоль), продукту з препаративного прикладу 35 (369мг, 1,64ммоль) і продукту з препаративного прикладу 17 (200мг, 0,546ммоль) у тетрагідрофурані (10мл) додавали краплями діізопропілазодикарбоксилат (215мкл, 1,09ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш концентрували у вакуумі і очищували, використовуючи Isolute® SCX-2 катридж, елюючи метанолом, потім 1М аміаком у метанолі. Основні фракції концентрували у вакуумі і потім очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак (з градієнтом від 98:2:0,2 до 97:3:0,3), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді оранжевої піни з 25% виходом, 80мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,98 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 1,20-1,28 (м, 3H), 1,81-1,87 (м, 1H), 2,07-2,16 (м, 1H), 2,34-2,83 (м, 5H), 4,74-4,79 (м, 1H), 5,10 (с, 2H), 6,72-6,74 (м, 2H), 6,93 (с, 1H), 7,20-7,43 (м, 15H); HPMC ESI m/z 574 [M+H]<sup>+</sup>

#### Препаративний приклад 37

##### 5-[(3S)-3-[(7-[(трет-Бутил(диметил)силіл)окси]-2-нафтил)окси]піролідін-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

До охолодженого на льоду розчину трифенілфосфіну (165мг, 0,630ммоль), 7-[[диметил(1,1-диметилетил)силіл]окси]нафтален-2-олу [(115мг, 0,420ммоль), Journal of Medicinal Chemistry, 1993, Vol. 36, No. 22, p. 3316] і продукту з препаративного прикладу 17 (171мг, 0,467ммоль) у тетрагідрофурані (3мл) додавали краплями розчин 1,1'-Азобіс(3-метил-4-метилформамід) (109мг, 0,630ммоль) у тетрагідрофурані (2мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72

годин, потім при 60°C протягом 18 годин. Суміш концентрували у вакуумі і залишок очищували, використовуючи Isolute® SCX-2 катридж, елюючи метанолом, потім 0,5М аміаком у метанолі. Основні фракції концентрували у вакуумі і потім очищували, використовуючи RediSep® силікагелевий катридж, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак (з градієнтом від 100:0:0 до 92:8:0,8), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної смоли з 34% виходом, 90мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,25 (с, 6H), 0,95-1,10 (м, 15H), 1,19-1,33 (м, 2H), 1,95 (м, 1H), 2,18 (м, 1H), 2,34-2,52 (м, 2H), 2,56-2,75 (м, 2H), 2,76-2,86 (м, 1H), 2,87-2,94 (м, 1H), 4,90 (м, 1H), 6,83-6,96 (м, 3H), 7,12 (м, 1H), 7,13-7,36 (м, 10H), 7,58-7,66 (м, 2H); HPMC APCI m/z 623 [M+H]<sup>+</sup>

#### Препаративний приклад 38

##### Аліловий естер 3-Метокси-4-хлорбензойної кислоти

До перемішуваного розчину 4-хлор-3-метоксibenзойної кислоти (3г, 16,078ммоль) у N,N-диметилформаміді (30мл) додавали карбонат калію (4,44г, 32,156ммоль) і алілбромід (2,78мл, 32,156ммоль) і залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розподіляли між діетиловим етером (200мл) і водою (150мл), органічну фазу екстрагували і потім промивали водою (150мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді оранжевого масла з 98% виходом, 3,57г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 3,92 (с, 3H), 4,79-4,82 (д, 2H), 5,26-5,29 (д, 1H), 5,37-5,42 (д, 1H), 6,00-6,10 (м, 1H), 7,44-7,46 (д, 1H), 7,56-7,59 (дд, 1H), 7,62-7,63 (д, 1H); HPMC ESI m/z 227 [M+H]<sup>+</sup>

#### Препаративний приклад 39

##### 3-Гідрокси-4-хлорбензойна кислота

До охолодженого на льоду розчину продукту з препаративного прикладу 38 (3,56г, 15,752ммоль) у дихлорметані (30мл) додавали трибромід бору (1М у дихлорметані, 31мл, 31,504ммоль) і суміш перемішували при 0°C до кімнатної температури протягом 18 годин. Реакційну суміш гасили, використовуючи розчин 0,88 аміаку і перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Реакційну суміш підкислювали до pH1 шляхом додавання краплями 2N хлорводневої кислоти (водн.) і екстрагували з використанням діетилового етеру (2x50мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини біло-жовтого кольору з 90% виходом, 2,45г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,36-7,38 (д, 1H), 7,44-7,47 (дд, 1H), 7,54-7,55 (д, 1H); HPMC APCI m/z 171 [M-H]<sup>-</sup>

#### Препаративний приклад 40

##### Аліловий естер 3-Алілокси-4-хлорбензойної кислоти

До перемішуваного розчину продукту з препаративного прикладу 39 (2,45г, 14,203ммоль) у N,N-диметилформаміді (30мл) додавали карбонат калію (4,9г, 35,057ммоль) і алілбромід (3,07мл, 35,057ммоль) і залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну

суміш розподіляли між діетиловим етером (70мл) і водою (70мл), органічну фазу потім екстрагували і надалі промивали водою (50мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:етилацетат, з градієнтом від 100:0 до 90:10, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-оранжевого масла з 74% виходом, 2,65г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 4,66-4,68 (д, 2H), 4,79-4,81 (д, 2H), 5,25-5,31 (т, 2H), 5,36-5,49 (к, 2H), 6,00-6,12 (м, 2H), 7,45-7,47 (д, 1H), 7,56-7,59 (дд, 1H), 7,62 (д, 1H)

#### Препаративний приклад 41

(3-Алілокси-4-хлорфеніл)метанол

До перемішаного розчину алюмініїлтіїгдريد (1М у тетрагідрофурані, 21мл, 20,60ммоль) додавали краплями розчин продукту з препаративного прикладу 40 (2,6г, 10,30ммоль) у тетрагідрофурані (40мл) протягом 30 хвилин при кімнатній температурі і залишали перемішуватися протягом 18 годин. Реакційну суміш гасили шляхом додавання краплями води (1мл), 2М гідроксиду натрію (2мл) і води (3мл) і залишали перемішуватися протягом 3 годин. Суміш потім фільтрували, промивали діетиловим етером (2х20мл) і водою (10мл). Органічну фазу екстрагували, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла з 69% виходом, 1,4г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 4,50 (с, 2H), 4,60-4,62 (д, 2H), 5,24-5,28 (д, 1H), 5,42-5,48 (д, 1H), 6,03-6,12 (м, 1H), 6,87-6,90 (д, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,29-7,31 (д, 1H); НРМС ESI m/z 198 [M+H]<sup>+</sup>

#### Препаративний приклад 42

2-Алілокси-4-бромметил-1-хлорбензол

До перемішаного розчину продукту з препаративного прикладу 41 (1,4г, 7,053ммоль) в ацетонітрилі (50мл) додавали дибромтрифенілфосфоран (3,7г, 7,758ммоль) і залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додатково додавали дибромтрифенілфосфоран (3,7г, 7,758ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом наступних 6 годин. Розчин потім концентрували у вакуумі і перекристалізовували з гарячого етилацетату (25мл) і діетилового етеру (25мл). Тверду речовину відфільтровували з розчину і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:етилацетат, з градієнтом від 100:0 до 80:20, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла з 48% виходом, 890мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 4,52 (с, 2H), 4,61-4,63 (д, 2H), 5,25-5,29 (д, 1H), 5,42-5,48 (д, 1H), 6,02-6,11 (м, 1H), 6,95-6,98 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,30-7,32 (д, 1H)

#### Препаративний приклад 43

5-[(3R)-3-(3-Алілокси-4-хлорбензилокси)піролідін-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

До охолодженого на льоду розчину гідриду натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі, 41мг, 1,032ммоль) у N,N-диметилформаміді (2мл) дода-

вали розчин продукту з препаративного прикладу 20 (180мг, 0,515ммоль) у N,N-диметилформаміді (3мл) і суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. Додавали продукт з препаративного прикладу 42 (270 мг, 1,032ммоль) і суміш перемішували протягом 18 годин при 0°C до досягнення кімнатної температури. Реакційну суміш охолоджували на льоду, потім додавали гідрид натрію (41мг, 1,032ммоль) і суміш перемішували протягом подальших 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім гасили водою (3мл), концентрували у вакуумі і водний залишок розподіляли між етилацетатом (30мл) і водою (20мл). Органічний шар відокремлювали і промивали водою (2х20мл), потім концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, 95:5:0,5, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневої смоли з 62% виходом, 170мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,02 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,43-1,52 (м, 2H), 1,78-1,86 (м, 1H), 1,93-2,02 (м, 1H), 2,49-2,56 (м, 3H), 2,65-2,79 (м, 3H), 4,03-4,08 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,56-4,58 (д, 2H), 5,22-5,26 (д, 1H), 5,39-5,45 (д, 1H), 5,99-6,08 (м, 1H), 6,85-6,88 (дд, 1H), 7,01-7,02 (д, 1H), 7,26-7,42 (м, 1H); НРМС APCI m/z 529 [M+H]<sup>+</sup>

#### Препаративний приклад 44

5-[(3R)-3-(4-Хлор-3-пропенілоксибензилокси)піролідін-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

До розчину продукту з препаративного прикладу 43 (160мг, 0,303ммоль) у 3-метил-3-пентанолі (7мл) додавали гідроксид калію (340мг, 6,055ммоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 24 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури, концентрували у вакуумі і залишок розподіляли між етилацетатом (25мл) і водою (25мл). Водний шар відокремлювали, екстрагували з використанням додаткового етилацетату (25мл) і об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої смоли з 97% виходом, 161мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,97 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 1,21-1,27 (м, 2H), 1,70-1,72 (д, 3H), 1,74-1,80 (м, 1H), 1,87-1,93 (м, 1H), 2,39-2,44 (м, 2H), 2,45-2,50 (м, 1H), 2,53-2,57 (дд, 1H), 2,59-2,65 (к, 1H), 2,68-2,72 (м, 1H), 3,98-4,02 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,93-5,00 (м, 1H), 6,38-6,40 (м, 1H), 6,94-6,97 (дд, 1H), 7,04 (д, 1H), 7,20-7,39 (м, 1H); НРМС APCI m/z 547 [M+H]<sup>+</sup>

#### Препаративний приклад 45

5-[(3R)-3-(3-бензилокси-4-ціанофенокси)піролідін-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

До охолодженого на льоду розчину продукту з препаративного прикладу 17 (200мг, 0,546ммоль) у N,N-диметилформаміді (5мл) додавали гідрид натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі, 26мг, 0,656ммоль) і суміш перемішували протягом 60 хвилин. Додавали 2-бензилокси-4-фторбензонітрил (136мг, 0,601ммоль) і суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили водою (3мл),



концентрували у вакуумі і водний залишок розподіляли між етилацетатом (20мл) і водою (15мл). Водний шар відокремлювали і екстрагували з використанням додаткового етилацетату (2x10мл). Об'єднані органічні шари концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, 95:5:0,5, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни з 33% виходом, 105мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,95 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 1,19-1,25 (м, 2H), 1,79-1,88 (м, 1H), 2,07-2,16 (м, 1H), 2,33-2,49 (м, 2H), 2,51-2,58 (м, 2H), 2,67-2,74 (м, 1H), 2,79-2,83 (м, 1H), 4,80-4,84 (м, 1H), 5,20 (с, 2H), 6,49-6,52 (дд, 1H), 6,57-6,58 (д, 1H), 7,20-7,38 (м, 13H), 7,44-7,46 (м, 2H), 7,48-7,50 (д, 1H); НРМС АРСІ m/z 574 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 46

(3-Алілокси-2-хлорфеніл)метанол

До розчину продукту з препаративного прикладу 99 (800мг, 4,07ммоль) в етанолі (30мл) додавали боргідрид натрію (185мг, 4,883ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш гасили шляхом додавання води (30мл), з наступним додаванням краплями льодяної оцтової кислоти до припинення виділення газу. Суміш потім екстрагували з використанням діетилового етеру (2x50мл) і об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (40мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної смоли з 100% виходом, 805мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 4,60-4,62 (м, 2H), 4,66-4,69 (д, 2H), 5,24-5,28 (д, 1H), 5,43-5,47 (д, 1H), 6,01-6,12 (м, 1H), 6,82-6,84 (д, 1H), 7,09-7,12 (м, 1H), 7,22-7,26 (м, 1H); НРМС ESI m/z 198 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 47

3-Алілокси-2-хлорбензилбромід

До розчину продукту з препаративного прикладу 46 (800мг, 4,028ммоль) в ацетонітрилі (30мл) додавали дибромтрифенілфосфоран (1,87г, 4,431ммоль) і суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додавали додатковий дибромтрифенілфосфоран (1,87г, 4,431ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом подальших 6 годин. Розчин концентрували у вакуумі і залишок перекристалізовували з гарячого етилацетату (15мл) і діетилового етеру (15мл). Тверду речовину відфільтровували з розчину і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:етилацетат, з градієнтом від 100:0 до 90:10, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла з 27% виходом, 285мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 4,61-4,63 (м, 2H), 4,65 (с, 2H), 5,26-5,29 (д, 1H), 5,43-5,49 (д, 1H), 6,00-6,11 (м, 1H), 7,01-7,03 (д, 1H), 7,08-7,10 (д, 1H), 7,20-7,24 (т, 1H); НРМС АРСІ m/z 262 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 48

5-[(3R)-3-(3-Алілокси-2-хлорбензилокси)піролідін-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 47 і продукту з препаративного прикладу 20, використовуючи той же самий спосіб, що був описаний для препаративного прикладу 43, одержуючи коричневу смолу з 46% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,03 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,45-1,51 (м, 2H), 1,81-1,90 (м, 1H), 1,95-2,04 (м, 1H), 2,50-2,58 (м, 3H), 2,65-2,79 (м, 3H), 4,07-4,12 (м, 1H), 4,49-4,54 (м, 2H), 4,59-4,61 (м, 2H), 5,24-5,27 (д, 1H), 5,41-5,47 (д, 1H), 6,02-6,11 (м, 1H), 6,96-6,98 (д, 1H), 7,06-7,08 (д, 1H), 7,17-7,42 (м, 11H); НРМС АРСІ m/z 529 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 49

5-[(3R)-3-(2-Хлор-3-пропенілоксибензилокси)піролідін-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 48, використовуючи той же самий спосіб, що був описаний для препаративного прикладу 44, одержуючи жовту смолу з 100% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,98 (с, 3H), 1,01 (с, 3H), 1,23-1,27 (м, 2H), 1,71-1,73 (д, 3H), 1,78-1,85 (м, 1H), 1,90-1,97 (м, 1H), 2,40-2,44 (м, 2H), 2,46-2,58 (м, 2H), 2,61-2,67 (к, 1H), 2,71-2,75 (м, 1H), 4,03-4,09 (м, 1H), 4,52-4,53 (д, 2H), 4,93-5,00 (м, 1H), 6,40-6,42 (м, 1H), 7,00-7,02 (д, 1H), 7,11-7,40 (м, 12H); НРМС АРСІ m/z 547 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 50

5-Оксо-5-(4-феноксипіперидин-1-іл)-2,2-дифенілпентаннітрил

До 4-ціано-4,4-дифенілбутанової кислоти (WO97/24325) (10,39г, 39ммоль) і гідрохлориду 4-феноксипіперидину (6,32г, 36ммоль) у N,N-диметилформаміді (150мл) додавали гідрат 1-гідроксибензотриазолу (5,67г, 42ммоль) і триетиламін (14,88мл, 107ммоль). Суміш перемішували протягом 10 хвилин. Потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (8,20г, 42ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі і залишок розподіляли між етилацетатом (100мл) і водою (100мл). Органічний шар відокремлювали, промивали водою (100мл) і насиченим сольовим розчином (30мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з діетиловим етером, відфільтровували, промивали діетиловим етером і очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:етилацетат, з градієнтом від 75:25 до 50:50, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (14,4г) з 95% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,74-1,90 (м, 4H), 2,45-2,49 (м, 2H), 2,79-2,83 (м, 2H), 3,7-3,33 (м, 1H), 3,54-3,61 (м, 1H), 3,62-3,74 (м, 2H), 4,49-4,53 (м, 1H), 6,87-6,91 (м, 2H), 6,93-6,98 (м, 1H), 7,26-7,43 (м, 12H); НРМС АРСІ m/z 426 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 51

трет-Бутил 4-[(3-бромбензил)окси]піперидин-1-карбоксилат

До охолодженого на льоду розчину 1-трет-бутоксикарбоніл-4-гідроксипіперидину (16,64г, 83ммоль) у тетрагідрофурані (200мл) додавали

гідрид натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі, 3,31г, 83ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. Додавали 3-бромбензилбромід (20,66г, 83ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш потім гасили водою (50мл) і концентрували у вакуумі. Водний залишок екстрагували за допомогою етилацетату (2x100мл) і об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином (100мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Очищенням залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елююючи з використанням суміші пентан:етилацетат, з градієнтом від 90:10 до 80:20, одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла з 61% виходом, 18,64г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (с, 9H), 1,54-1,62 (м, 2H), 1,81-1,88 (м, 2H), 3,08-3,14 (м, 2H), 3,52-3,58 (м, 1H), 3,73-3,79 (м, 2H), 4,51 (с, 2H), 7,18-7,26 (м, 2H), 7,38-7,41 (м, 1H), 7,49 (м, 1H); НРМС АРСІ m/z 372 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 52

4-[(3-Бромбензил)оксипіперидин

До розчину продукту з препаративного прикладу 51 (18,64г, 50ммоль) у діоксані (50мл) додавали хлорводневу кислоту (4М у діоксані, 340мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розчиняли у 2М водної хлорводневої кислоти (200мл) і промивали діетиловим етером (2x100мл). Водний шар доводили до показника pH10 за допомогою 2М водного розчину гідроксиду натрію, екстрагували з використанням діетилового етеру (3x200мл). Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла з 98% виходом, 13,39г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45-1,55 (м, 2H), 1,92-1,97 (м, 2H), 2,58-2,64 (м, 2H), 3,07-3,13 (м, 2H), 3,42-3,49 (м, 1H), 4,51 (с, 2H), 7,17-7,27 (м, 2H), 7,37-7,40 (м, 1H), 7,50 (м, 1H); НРМС АРСІ m/z 270 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 53

5-(4-[(3-Бромбензил)оксипіперидин-1-іл]-5-оксо-2,2-дифенілпентаннітрил

Вказану у заголовку сполуку одержували з 4-ціано-4,4-дифенілбутанової кислоти (WO9724325) і продукту з препаративного прикладу 52 з використанням того ж самого способу, який був описаний для препаративного прикладу 50, з 95% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,63 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 2,46 (м, 2H), 2,80 (м, 2H), 3,17 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 3,51-3,64 (м, 2H), 3,88 (м, 1H), 4,44-4,53 (м, 2H), 7,17-7,42 (м, 14H); НРМС АРСІ m/z 519 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 54

5-(4-Гідроксипіперидин-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

До перемішаного розчину продукту прикладу 91 в етанолі (250мл) додавали 1М водного розчину HCl (9,43мл, 9,43ммоль). Додавали 20% гідроксид паладію (II) на вугіллі (1г) і одержану суміш перемішували у атмосфері газоподібного водню (50псі) при 50°C, протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували через арбоцель і потім концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у воді

(100мл), розчин доводили до показника pH12 за допомогою 2М водного розчину гідроксиду натрію і екстрагували з використанням етилацетату (3x100мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, одержуючи білу піну з 95% виходом, 3,39г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,97 (с, 6H), 1,23-1,27 (м, 2H), 1,39-1,48 (м, 2H), 1,74-1,78 (м, 2H), 2,06-2,11 (м, 2H), 2,40-2,44 (м, 2H), 2,65-2,68 (м, 2H), 3,47 (м, 1H), 7,23-7,39 (м, 10H); НРМС ESI m/z 381 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 55

5-Аміно-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

До розчину дифенілацетонітрилу (349г, 1,81ммоль) у N,N-диметилформаміді (5мл) додавали трет-бутоксид калію (203г, 1,81ммоль) і трет-бутил 4,4-диметил-1,2,3-оксатіазинан-3-карбоксилату 2,2-діоксид [(400г, 1,51ммоль), WO2003037327, р83] і суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі і залишок обробляли з використанням хлорводневої кислоти (4М у діоксані, 10мл) і нагрівали при 40°C протягом 2,5 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок підлюговували за допомогою насиченого розчину гідрокарбонату натрію і екстрагували з використанням етилацетату (2x30мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію, концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елююючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, 90:10:1, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла з 77% виходом, 324г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,17 (м, 6H), 1,48-1,57 (м, 2H), 2,20-2,40 (шс, 2H), 2,42-2,53 (м, 2H), 7,22-7,43 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 279 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 56

5-(3-Гідроксиазетидин-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

Суміш (+/-)-епіхлоргідрину (1,47мл, 18,76ммоль) і продукту з препаративного прикладу 55 (4,74г, 17ммоль) у метанолі (50мл) нагрівали при 60°C, протягом 48 годин. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі і залишок розподіляли між етилацетатом (50мл) і розчином гідрокарбонату натрію (30мл). Водний шар відокремлювали і екстрагували з використанням етилацетату (2x50мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію, концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елююючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 100:0:0 до 95:5:0,5, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтого масла з 50% виходом, 2,86г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,93 (с, 6H), 1,29-1,39 (м, 2H), 2,38-2,50 (м, 2H), 2,90-3,00 (м, 2H), 3,9-3,39 (м, 2H), 4,29-4,39 (м, 1H), 7,24-7,45 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 335 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 57

1-(4-Ціано-1,1-диметил-4,4-дифенілбутил)азетидин-3-ілу метансульфонат

До розчину продукту з препаративного прикладу 56 (4,82г, 14,4ммоль) у піридині (50мл) додавали метансульфонілхлорид (3,3мл, 43ммоль),

охолоджували до -15°C. Суміш перемішували протягом 2 годин, залишаючи нагріватися до температури 0°C, потім концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між етилацетатом (100мл) і розчином гідрокарбонату натрію (100мл) і органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:етилацетат/метанол/0,88 аміак, (90/10/1) 2:1, одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла з 81% виходом, 4,80г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (с, 6H), 1,30-1,41 (м, 2H), 2,42-2,55 (м, 2H), 2,98 (с, 3H), 3,5-3,37 (м, 2H), 3,44-3,56 (м, 2H), 5,00-5,06 (м, 1H), 7,23-7,44 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 413 [M+H]<sup>+</sup>

#### Препаративний приклад 58

Гідрохлорид азетидин-3-іл метансульфонату

Суміш 1-(дифенілметил)азетидин-3-іл метансульфонату (WO9725322, р. 64), (20г, 63ммоль) і хлоретилхлорформіату (10мл, 95ммоль) у дихлорметані (100мл) нагрівали при кип'ятінні протягом 2,5 годин. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі і залишок повторно розчиняли у метанолі (100мл) і нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом подальших 2,5 годин. Суміш потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору з кількісним виходом, 9,6г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,8 (с, 3H), 4,00-4,15 (м, 2H), 4,31 (м, 2H), 5,28-5,38 (м, 1H); НРМС АРСІ m/z 152 [M+H]<sup>+</sup>

#### Препаративний приклад 59

4-ціано-4,4-дифенілбутаноїлхлорид

До суспензії 4-ціано-4,4-дифенілбутаноїл кислоти [(7,8г, 29ммоль), WO97/24325] і оксалілхлориду (5,2мл, 60ммоль) у дихлорметані (40мл) додавали N,N-диметилформамід (1 краплю) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі і залишок азеотропували, використовуючи толуол (3x50мл), одержуючи вказану у заголовку неочищену сполуку. Матеріал використовували у препаративному прикладі 60 без подальшого очищення.

#### Препаративний приклад 60

1-(4-Ціано-4,4-дифенілбутаноїл)азетидин-3-ілу метансульфонат

До розчину препаративного прикладу 58 (5,53г, 29ммоль) у дихлорметані (50мл) додавали краплями триетиламін (12,3мл, 87ммоль) і розчин продукту з препаративного прикладу 59 (8,23г, 29ммоль) у дихлорметані, охолоджували до -78°C і суміш перемішували при цій температурі протягом 1 години. Реакційну суміш гасили за допомогою 2N хлорводневої кислоти (50мл) і органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші етилацетат:пентан, з градієнтом від 50:50 до 100:0, одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла з 97% виходом, 11,4г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,17-2,29 (м, 2H), 2,71-2,80 (м, 2H), 3,05 (с, 3H), 4,03-4,20 (м, 2H),

4,26-4,38 (м, 2H), 5,18-5,22 (м, 1H), 7,24-7,45 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 399 [M+H]<sup>+</sup>

#### Препаративний приклад 61

5-{3-[2-(Бензилокси)фенокси]азетидин-1-іл}-5-оксо-2,2-дифенілпентаннітрил

Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 60 і 2-(бензилокси)фенолу, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 99, у вигляді жовтого масла з 77% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,18-2,24 (м, 2H), 2,75-2,80 (м, 2H), 4,02-4,10 (м, 2H), 4,23-4,33 (м, 2H), 4,82-4,91 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 6,62-6,65 (м, 1H), 6,84-6,99 (м, 3H), 7,24-7,43 (м, 15H); НРМС АРСІ m/z 503 [M+H]<sup>+</sup>

#### Препаративний приклад 62

5-{3-[2-(Бензилокси)фенокси]азетидин-1-іл}-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

Розчин продукту з препаративного прикладу 61 (700мг, 1,39ммоль) у тетрагідрофурані (10мл) охолоджували до -35°C. Додавали хлорид цирконію (650г, 2,78ммоль) і реакційну суміш перемішували при -35°C протягом 1 години. Потім додавали краплями метилмагнійхлорид (3М у тетрагідрофурані, 4,2мл, 12,6ммоль) і суміш перемішували протягом 3 годин, підтримуючи температуру нижче -20°C. Реакційну суміш гасили, використовуючи 1N розчин гідроксиду натрію (10мл) і суміш фільтрували через Арбоцель®, промивали етилацетатом. Органічний шар фільтрату відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином (20мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:етилацетат, з градієнтом від 85:15 до 50:50, одержували вказану у заголовку сполуку у вигляді жовтого масла з 10% виходом, 69мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (с, 6H), 1,35-1,42 (м, 2H), 2,45-2,58 (м, 2H), 3,0-3,32 (м, 2H), 3,40-3,55 (м, 2H), 4,68-4,78 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 6,64-6,72 (д, 1H), 6,85-6,99 (м, 3H), 7,24-7,48 (м, 15H); НРМС ESI m/z 517 [M+H]<sup>+</sup>

#### Препаративний приклад 63

5-{3-[2-(Бензилокси)фенокси]азетидин-1-іл}-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 62, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 100, у вигляді безбарвної смоли з 55% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,90 (с, 6H), 1,15-1,22 (м, 2H), 2,42-2,52 (м, 2H), 3,18-3,32 (м, 2H), 3,40-3,58 (м, 2H), 4,65-4,78 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 5,40-5,60 (м, 2H), 6,62-6,70 (м, 1H), 6,82-6,97 (м, 3H), 7,23-7,44 (м, 15H); НРМС АРСІ m/z 535 [M+H]<sup>+</sup>

#### Препаративний приклад 64

Гідрохлорид 3-Феноксиазетидину

До розчину 1-(дифенілметил)-3-феноксиазетидину (27,7г, 88ммоль) в етанолі (100мл) і оцтової кислоти (100мл) додавали 10% Pd/C (2,5г) і суміш перемішували при кімнатній температурі, в атмосфері водню при 50псі, протягом 24 годин. Реакційну суміш потім фільтрували через Арбоцель® і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у діетиловому етері (200мл), охолоджували до 0°C і обробляли за до-

помогою хлорводневої кислоти (1М у діетиловому етері, 120мл). Розчинник потім випаровували при пониженому тиску і залишок азеотропували толуолом і розтирали з етилацетатом, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору з 86% виходом, 13,99г. HPMC APCI m/z 160 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 65

5-Оксо-5-(3-феноксизетидин-1-іл)-2,2-дифенілпентаннітрил

Суміш продукту з препаративного прикладу 64 (1,13г, 7,6ммоль), 4-ціано-4,4-дифенілбутанової кислоти [(2,4г, 9,12ммоль), WO97/24325], гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (1,76г, 9,12ммоль), гідрату 1-гідроксибензотриазолу (1,30г, 9,12ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (5,3мл, 19ммоль) у дихлорметані (50мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш потім розбавляли, з використанням етилацетату (50мл), промивали за допомогою 2М хлорводневої кислоти (30мл) і розчину гідрокарбонату натрію (30мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:етилацетат, з градієнтом від 100:0 до 0:100, одержували вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла з 75% виходом, 2,28г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,20-2,25 (м, 2H), 2,75-2,82 (м, 2H), 3,97-4,08 (м, 2H), 4,28-4,40 (м, 2H), 4,85-4,90 (м, 1H), 6,65-6,74 (м, 2H), 6,98-7,04 (м, 1H), 7,24-7,43 (м, 12H); HPMC APCI m/z 397 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 66

трет-Бутил[4-(йодметил)феноксидиметилсилан

До охолодженого на льоду розчину 4-(трет-бутилдиметилсилілокси)бензилового спирту [(1г, 4,19ммоль), Tet. Lett. (2004), 45, 9617] у тетрагідрофурані (50мл) додавали трифенілфосфін (1,32г, 5,03ммоль), імідазол (370мг, 5,47ммоль) і йод (1,16г, 4,61ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 10 хвилин і при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі і залишок розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Очищенням залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням пентану, одержували вказану в заголовку сполуку з 41% виходом, 600мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,00 (с, 6H), 0,78 (с, 9H), 4,26 (с, 2H), 6,72-6,98 (м, 2H), 7,22-7,28 (м, 2H)

Препаративний приклад 67

5-Алілокси-2,4-дихлорфенол

4,6-дихлоррезорцин (3,80г, 21ммоль), алілбромід (1,82мл, 21ммоль) і карбонат калію (2,24г, 21ммоль) об'єднували у ДМФ і перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. ДМФ видаляли у вакуумі і залишок підкислювали за допомогою 2М хлор водневої кислоти (50мл) і екстрагували з використанням етилацетату (2х50мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок

очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:етилацетат з градієнтом від 9:1 до 4:1, одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла з 27% виходом, 1,24г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,55-4,60 (м, 2H), 5,33-5,52 (м, 2H), 5,95-6,10 (м, 1H), 6,62 (с, 1H), 7,3 (с, 1H); HPMC ESI m/z 217 [M-H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 68

5-[3-(5-Алілокси-2,4-дихлорфеноксиди)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

Вказану у заголовку сполуку одержували з продуктів препаративного прикладу 67 і препаративного прикладу 57, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 99, у вигляді безбарвної смоли з 93% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (с, 6H), 1,31-1,40 (м, 2H), 2,41-2,55 (м, 2H), 3,0-3,5 (м, 2H), 3,48-3,58 (м, 2H), 4,55-4,58 (м, 2H), 4,62-4,75 (м, 1H), 5,32-5,38 (м, 1H), 5,40-5,48 (м, 1H), 5,95-6,10 (м, 1H), 6,28 (с, 1H), 7-25-7,45 (м, 11H); HPMC APCI m/z 535 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 69

2-Алілокси-4,5-дихлорфенол

Вказану у заголовку сполуку одержували з 4,5-дихлоркатехолу з використанням того ж самого способу, який був описаний для препаративного прикладу 67, у вигляді твердої речовини рожевого кольору з 62% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,55-4,60 (м, 2H), 5,35-5,45 (м, 2H), 5,81 (1H, с), 5,95-6,10 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,03 (с, 1H); HPMC APCI m/z 217 [M-H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 70

5-[3-(2-Алілокси-4,5-дихлорфеноксиди)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

Вказану у заголовку сполуку одержували з продуктів препаративного прикладу 69 і препаративного прикладу 57, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 99, у вигляді безбарвної смоли з 75% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (с, 6H), 1,31-1,40 (м, 2H), 2,41-2,55 (м, 2H), 3,15-3,5 (м, 2H), 3,36-3,50 (м, 2H), 4,50-4,58 (м, 2H), 4,60-4,66 (м, 1H), 5,28-5,42 (м, 2H), 5,95-6,10 (м, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 7-25-7,45 (м, 10H); HPMC APCI m/z 535 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 71

1-Алілокси-3-бромметилбензол

До розчину (3-алілоксифеніл)метанолу (Tetrahedron (2000), 56 (13), 1873-1882) (1,07г, 6,49ммоль) у ТГФ (7мл) при 3°C додавали тетрабромід вуглецю (2,69г, 8,11ммоль), потім трифенілфосфін (2,13г, 8,11ммоль) у ТГФ (2мл). Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок промивали пентаном, одержуючи тверду речовину жовтого кольору, яку очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:етилацетат, з градієнтом від 100:0 до 95:5, одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтого масла з 24% виходом, 350мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,47 (с, 2H), 4,51-4,60 (м, 2H), 5,26-5,35 (м, 1H), 5,37-5,47 (м, 1H), 5,99-6,11 (м, 1H), 6,82-6,90 (м, 1H), 6,92-7,01 (м, 2H), 7,21-7,30 (м, 1H).

### Препаративний приклад 72

5-[3-(3-Алілоксибензилокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

До охолодженого на льоду розчину продукту з препаративного прикладу 56 (166мг, 0,496ммоль) у N,N-диметилформаміді (2мл) додавали частинами гідрид натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі, 24мг, 0,596ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 15 хвилин. Додавали продукт з препаративного прикладу 71 (169мг, 0,746ммоль) і суміш перемішували протягом 0,5 години при 0°C. Реакційну суміш потім гасили за допомогою 2N хлорводневої кислоти (2мл), потім підлугували за допомогою насиченого розчину гідрокарбонату натрію. Одержану суміш потім розподіляли між етилацетатом (50мл) і водою (10мл). Водний шар відокремлювали і екстрагували з використанням етилацетату (1х50мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію, концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 100:0:0 до 98:2:0,2, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної смоли з 54% виходом, 130мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,93 (с, 6H), 1,26-1,38 (м, 2H), 2,38-2,50 (м, 2H), 2,96-3,10 (м, 2H), 3,18-3,36 (м, 2H), 4,06418 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,52-4,58 (м, 2H), 5,25-5,33 (м, 1H), 5,37-5,47 (м, 1H), 6,00-6,11 (м, 1H), 6,81-6,93 (м, 3H), 7,20-7,45 (м, 11H); HPMC APCl m/z 481 [M+H]<sup>+</sup>

### Препаративний приклад 73

5-Метил-2,2-дифеніл-5-[3-(3-пропенілоксибензилокси)азетидин-1-іл]гексанової кислоти амід

До розчину препаративного прикладу 72 (130мг, 0,271ммоль) у 3-метил-3-пентанолі (5мл) додавали гідроксид калію (303мг, 5,42ммоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 24 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури, концентрували у вакуумі і залишок розподіляли між етилацетатом (50мл) і водою (10мл). Водний шар відокремлювали, екстрагували з використанням етилацетату (2х30мл) і об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, одержуючи безбарвну смолу з 96% виходом, 130мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,87 (с, 6H), 1,07-1,19 (м, 2H), 1,64-1,76 (м, 3H), 2,37-2,47 (м, 2H), 2,94-3,10 (м, 2H), 3,0-3,40 (м, 2H), 4,08-4,20 (м, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,83-4,93 (м, 1H), 5,35-5,65 (д, 2H), 6,34-6,40 (д, 1H), 6,88-6,98 (м, 3H), 7,20-7,40 (м, 11H); HPMC APCl m/z 499 [M+H]<sup>+</sup>

### Препаративний приклад 74

3-Алілокси-2,6-дихлорбензальдегід  
2,6-дихлор-3-гідроксибензальдегід (960мг, 5,03ммоль) (Synthesis, 2004, 12, 2062), алілбромід (431мкл, 5,03ммоль) і карбонат калію (563мг, 10,06ммоль) об'єднували у ДМФ (5мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. ДМФ видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між діетиловим етером (50мл) і водою (30мл). Шари відокремлювали і водний шар екстрагували з використанням діетилового етеру (2х30мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, одержуючи вка-

зану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку використовували без подальшого очищення у препаративному прикладі 75.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,62-4,65 (м, 2H), 5,35-5,38 (м, 1H), 5,45-5,52 (м, 1H), 6,00-6,13 (м, 1H), 7,00-7,04 (м, 1H), 7,27-7,35 (м, 1H), 10,46 (с, 1H); HPMC APCl m/z 232 [M+H]<sup>+</sup>

### Препаративний приклад 75

(3-Алілокси-2,6-дихлорфеніл)метанол

Продукт з препаративного прикладу 74 (~5,03ммоль) розчиняли в етанолі (30мл) і додавали боргідрид натрію (284мг, 7,79ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розводили водою (30мл) і додавали краплями льодяну оцтову кислоту до припинення подальшого виділення газу. Суміш екстрагували за допомогою діетилового етеру (2х50мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини, яку використовували без подальшого очищення у препаративному прикладі 76.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,54-4,64 (м, 2H), 4,98 (с, 2H), 5,33-5,38 (м, 1H), 5,43-5,52 (м, 1H), 5,99-6,11 (м, 1H), 6,83-6,88 (м, 1H), 7,24-7,28 (м, 1H).

### Препаративний приклад 76

1-Алілокси-2,4-дихлор-3-хлорметилбензол

Продукт з препаративного прикладу 75 (400мг, 1,72ммоль) розчиняли у дихлорметані (20мл) і додавали тіонілхлорид (312мкл, 4,29ммоль) протягом 1 хвилини. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну суміш гасили, використовуючи воду (2х10мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору з 91% виходом (390мг)

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,54-4,64 (м, 2H), 4,88 (с, 2H), 5,28-5,37 (м, 1H), 5,42-5,50 (м, 1H), 5,99-6,11 (м, 1H), 6,83-6,91 (м, 1H), 7,24-7,33 (м, 1H).

### Препаративний приклад 77

5-[3-(3-Алілокси-2,6-дихлорбензилокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

До охолодженого на льоду розчину продукту з препаративного прикладу 56 (140мг, 0,419ммоль) у N,N-диметилформаміді (2мл) додавали частинами гідрид натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі, 25мг, 0,629ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. Продукт з препаративного прикладу 76 (137мг, 0,546ммоль) додавали у ДМФ (1мл) і суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім гасили насиченим розчином гідрокарбонату натрію (10мл) і одержану суміш екстрагували за допомогою діетилового етеру (3х50мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію, концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 100:0:0 до 98:2:0,2, одержуючи вказану в заголов-

ку сполуку у вигляді безбарвної смоли з 87% виходом, 200мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (с, 6H), 1,28-1,38 (м, 2H), 2,40-2,48 (м, 2H), 3,00-3,10 (м, 2H), 3,0-3,38 (м, 2H), 4,15-4,25 (м, 1H), 4,58-4,62 (м, 2H), 4,68 (с, 2H), 5,26-5,35 (м, 1H), 5,42-5,48 (м, 1H), 6,00-6,08 (м, 1H), 6,82-6,85 (м, 1H), 7,21-7,44 (м, 11H); НРМС АРСІ m/z 549 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 78

5-(3-{2,6-Дихлор-3-[(E)-пропеніл]окси}бензилокси)азетидин-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

До розчину препаративного прикладу 77 (200мг, 0,364ммоль) у 3-метил-3-пентанолі (3мл) додавали гідроксид калію (400мг, 7,14ммоль) і суміш нагрівали при 120°C протягом 24 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури, концентрували у вакуумі і залишок розподіляли між етилацетатом (50мл) і водою (30мл). Водний шар відокремлювали, екстрагували з використанням етилацетату (2x50мл) і об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Шляхом перекристалізації з діізопропілового етеру одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини з 73% виходом, 150мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,90 (с, 6H), 1,12-1,20 (м, 2H), 1,72-1,78 (м, 3H), 2,40-2,52 (м, 2H), 3,02-3,15 (м, 2H), 3,4-3,40 (м, 2H), 4,15-4,25 (м, 1H), 4,68 (с, 2H), 4,98-5,07 (м, 1H), 5,35-5,63 (ш м, 2H), 6,25-6,28 (м, 1H), 6,92-6,95 (м, 1H), 7,21-7,38 (м, 11H); НРМС ESI m/z 567 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 79

2-циклопентил-етилловий естер сульфамінової кислоти

До хлорсульфонілізоціанату (275мл, 3,15 моль) при 0°C додавали краплями мурашину кислоту (119мл, 3,15моль). Одержану тверду речовину залишали перемішуватися при 0°C протягом наступних 20 хвилин. Залишок розводили дихлорметаном (875мл) і нагрівали до кімнатної температури протягом однієї години. Реакційну суміш охолоджували на льоду/сольовій бані і додавали розчин 2-циклопентилетанолу (240г, 2,1моль) у піридині (255мл, 3,15моль) і дихлорметан (2,1л), підтримуючи температуру нижче 7°C. Через 2 години, реакційну суміш концентрували у вакуумі, розводили етилацетатом, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи безбарвне масло. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші з градієнтом від 90:10 до 50:50 гептан:етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла з 95% виходом (276г).

Препаративний приклад 80

7,7-діоксид 8-Окса-7-тіа-6-аза-спіро[4,5]декану  
До продукту з препаративного прикладу 79 (276г, 1,43 моль) у дихлорметані (7,1л) при кімнатній температурі додавали оксид магнію (132,5г, 3,9моль), йодбензолдіацетат (507г, 1,57моль) і димер ацетату родію (12,6г, 0,028 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Залишок фільтрували через

шар целіту і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші з градієнтом від 90:10 до 50:50 гептан:етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді кристалічної твердої речовини білого кольору з 75% виходом (205г).

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,63-1,78 (м, 4H), 1,79-2,00 (м, 4H), 2,00-2,11 (м, 2H), 4,64-4,67 (м, 2H), 4,71 (с, 1H); НРМС АРСІ m/z 214 [M+Na]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 81

трет-бутиловий естер 7,7-Діоксо-8-окса-7-лямбда\*6\*-тіа-6-аза-спіро[4,5]декан-6-карбонової кислоти

Продукт з препаративного прикладу 80 (1,0г, 5,23ммоль), ди-трет-бутилдикарбонат (1,36г, 6,24ммоль), триетиламін (1,06г, 10,5ммоль) і 4-диметилатіпепіридин (126мг, 1,03ммоль) об'єднували при кімнатній температурі у дихлорметані (50мл). Через 3 годин, реакційну суміш промивали хлоридом амонію (50мл, насич. водн.) і органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші з градієнтом від 100:0 до 80:20 пентан:етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла з 46% виходом (700мг).

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,48 (с, 9H), 1,48-1,66 (м, 2H), 1,82-1,96 (м, 4H), 2,17-2,33 (м, 4H), 4,57-4,63 (м, 2H).

Препаративний приклад 82

4-(1-Аміноциклопентил)-2,2-дифенілбутиронітрил

Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 81, використовуючи спосіб, подібний до описаного для препаративного прикладу 55, з 67% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43-1,58 (м, 4H), 1,58-1,67 (м, 4H), 1,72-1,80 (м, 2H), 2,49-2,60 (м, 2H), 7,25-7,46 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 305[M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 83

4-[1-(3-Гідроксизетидин-1-іл)-циклопентил]-2,2-дифенілбутиронітрил

Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 82, використовуючи спосіб, подібний до описаного для препаративного прикладу 56, з 52% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,25-1,38 (м, 2H), 1,39-1,64 (м, 6H), 1,65-1,78 (м, 2H), 2,42-2,55 (м, 2H), 2,86-2,97 (м, 2H), 3,36-3,40 (м, 2H), 4,29-4,40 (м, 1H), 7,25-7,48 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 361 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 84

Метансульфонової кислоти 1-[1-(3-ціано-3,3-дифеніл-пропіл)-циклопентил]-азетидин-3-іл естер

Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 83, використовуючи спосіб, подібний до описаного для препаративного прикладу 57, з 59% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,25-1,67 (м, 10H), 2,42-2,52 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 3,15-3,6 (м, 2H), 3,40-3,55 (м, 2H), 4,95-5,05 (м, 1H), 7,27-7,45 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 439 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 85

5-[3-(3-Алілокси-4-хлорбензилокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 56 і продукту з препаративного прикладу 42, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 101, з 83% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,92 (с, 6Н), 1,32-1,38 (м, 2Н), 2,40-2,48 (м, 2Н), 2,97-3,06 (м, 2Н), 3,3-3,32 (м, 2Н), 4,05-4,16 (м, 1Н), 4,36 (с, 2Н), 4,58-4,65 (м, 2Н), 5,28-5,35 (м, 1Н), 5,43-5,63 (м, 1Н), 6,02-6,16 (м, 1Н), 6,80-6,85 (м, 1Н), 6,92 (с, 1Н), 7,23-7,42 (м, 1Н); НРМС АРСІ m/z 515 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 86

5-(3-(4-Хлор-3-[(Е)-пропеніл]окси]бензилокси)азетидин-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 85, використовуючи спосіб, подібний до описаного для препаративного прикладу 73, з 75% виходом.

НРМС АРСІ m/z 533 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 87

4-(1-[3-(3-Алілокси-4-хлорфенокси)азетидин-1-іл]циклопентил]-2,2-дифенілбутиронітрил

Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 84 і 3-алілокси-4-хлорфенолу (EP78099), використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 99, з 82% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,25-1,40 (м, 2Н), 1,40-1,65 (м, 6Н), 1,66-1,77 (м, 2Н), 2,46-2,58 (м, 2Н), 3,07-3,16 (м, 2Н), 3,46-3,58 (м, 2Н), 4,55-4,59 (м, 2Н), 4,60-4,73 (м, 1Н), 5,26-5,35 (м, 1Н), 5,43-5,53 (м, 1Н), 6,00-6,13 (м, 1Н), 6,20-6,28 (м, 1Н), 6,42 (с, 1Н), 7,19-7,23 (м, 1Н), 7,23-7,46 (м, 10Н); НРМС АРСІ m/z 527 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 88

4-[1-(3-(4-Хлор-3-[(Е)-пропеніл]окси]фенокси)азетидин-1-іл)-циклопентил]-2,2-дифенілбутирамід

Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 87, використовуючи спосіб, подібний до описаного для препаративного прикладу 73, з 9% виходом.

НРМС АРСІ m/z 545 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 89

3-Бром-5-метоксифенол

1-бром-3,5-диметилоксибензол (3,0г, 13,8ммоль) розчиняли у дихлорметані (45мл) і розчин охолоджували до -78°C. Додавали трибромід бору (1М у дихлорметані, 41мл, 41ммоль) і розчин поступово нагрівали до кімнатної температури понад 18 годин. Після охолодження до -78°C, реакційну суміш гасили водою (100мл). Органічні розчини відокремлювали і промивали розчином тіосульфату натрію, потім водою, потім сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:етилацетат з градієнтом від 100:0 до 80:20, одержуючи вказану в заголовку сполуку з 16% виходом (470мг).

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, MeOD) δ: 3,76 (с, 3Н), 6,28 (с, 1Н), 6,53-6,57 (м, 2Н).

Препаративний приклад 90

4-Алілокси-3-хлорбензальдегід

Вказану у заголовку сполуку одержували з 3-хлор-4-гідроксибензальдегіду, використовуючи спосіб, подібний до описаного для препаративного прикладу 74, з 96% виходом. Матеріал використовували без подальшого очищення у препаративному прикладі 91.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,68-4,76 (м, 2Н), 5,35-5,39 (м, 1Н), 5,44-5,56 (м, 1Н), 6,02-6,15 (м, 1Н), 7,01-7,05 (м, 1Н), 7,76-7,79 (м, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 9,86 (с, 1Н); НРМС АРСІ m/z 197 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 91

(4-Алілокси-3-хлорфеніл)метанол

Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 90, використовуючи спосіб, подібний до описаного для препаративного прикладу 75, з 100% виходом. Матеріал використовували без подальшого очищення у препаративному прикладі 92.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,61-4,65 (м, 4Н), 5,28-5,36 (м, 1Н), 5,44-5,52 (м, 1Н), 6,02-6,13 (м, 1Н), 6,88-6,94 (м, 1Н), 7,17-7,20 (м, 1Н), 7,40 (с, 1Н).

Препаративний приклад 92

1-Алілокси-2-хлор-4-хлорметилбензол

Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 91, використовуючи спосіб, подібний до описаного для препаративного прикладу 76, з 70% виходом. Матеріал використовували без подальшого очищення у препаративному прикладі 94.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,52 (с, 2Н), 4,60-4,63 (м, 2Н), 5,28-5,35 (м, 1Н), 5,43-5,54 (м, 1Н), 6,01-6,12 (м, 1Н), 6,86-6,94 (м, 1Н), 7,20-7,24 (м, 1Н), 7,42 (с, 1Н).

Препаративний приклад 93

5-(3-Гідроксиазетидин-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

Продукт з прикладу 102 (5,2г, 12,2ммоль), форміат амонію (4,25г, 92ммоль) і гідроксидпаладію 20мас% Pd на вугіллі (1,7г) об'єднували в етанолі (150мл) і перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом однієї години. Після охолодження, залишок фільтрували через Арбоцель®, промивали з використанням MeOH (50мл). Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розводили етилацетатом (100мл) і промивали розчином гідрокарбонату натрію (30мл, насич. водн.). Органічний екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Вказану у заголовку сполуку відокремлювали у вигляді безбарвної піни з 97% виходом, 4,2г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,94 (с, 6Н), 1,08-1,18 (м, 2Н), 2,35-2,45 (м, 2Н), 2,85-2,95 (м, 2Н), 3,6-3,35 (м, 2Н), 4,25-4,35 (м, 1Н), 5,56-5,80 (br m, 2Н), 7,15-7,40 (м, 10Н); НРМС ESI m/z 353 [M+H]<sup>+</sup>

Препаративний приклад 94

5-[3-(4-Алілокси-3-хлорбензилокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

Продукт з препаративного прикладу 93 (300мг, 0,85ммоль) розчиняли у ДМФ при 0°C (5мл) і додавали гідрід натрію (60% дисперсію в маслі, 62мг, 1,6ммоль). Через 30 хвилин, додавали розчин продукту з препаративного прикладу 92 (210мг, 1,15ммоль) у ДМФ (1мл). Через 30 хвилин, реакційну суміш гасили, використовуючи 2N HCl

(20мл), підлугувували насиченим гідрокарбонатом натрію і продукт екстрагували за допомогою етилацетату (20мл). Органічний екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 100:0 до 90:10:1 одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла з 22% виходом, 100мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,92 (с, 6H), 1,11-1,20 (м, 2H), 2,39-2,47 (м, 2H), 2,98-3,08 (м, 2H), 3,3-3,39 (м, 2H), 4,08-4,17 (м, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,58-4,63 (м, 2H), 5,27-5,35 (м, 1H), 5,45-5,50 (м, 1H), 5,40-5,60 (ш м, 2H), 6,01-6,13 (м, 1H), 6,85-6,92 (м, 1H), 7,07-7,15 (м, 1H), 7,20-7,37 (м, 1H); HPMC ESI m/z 533 [M+H]<sup>+</sup>

#### Препаративний приклад 95

##### 2-Алілокси-4-хлорбензальдегід

Вказану у заголовку сполуку одержували з 4-хлор-2-гідроксибензальдегіду, використовуючи спосіб, подібний до описаного для препаративного прикладу 74, з 85% виходом. Матеріал використовували без подальшого очищення у препаративному прикладі 96.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,62-4,66 (м, 2H), 5,35-5,39 (м, 1H), 5,40-5,46 (м, 1H), 6,02-6,13 (м, 1H), 6,92-6,96 (м, 1H), 7,45-7,51 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 10,45 (с, 1H); HPMC APCI m/z 197 [M+H]<sup>+</sup>

#### Препаративний приклад 96

##### (2-Алілокси-4-хлорфеніл)метанол

Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 95, використовуючи спосіб, подібний до описаного для препаративного прикладу 75, з 100% виходом. Матеріал використовували без подальшого очищення у препаративному прикладі 97.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,55-4,60 (м, 2H), 4,67 (с, 2H), 5,28-5,35 (м, 1H), 5,38-5,45 (м, 1H), 5,98-6,08 (м, 1H), 6,76-6,83 (м, 1H), 7,17-7,21 (м, 1H), 7,33 (с, 1H).

#### Препаративний приклад 97

##### 2-Алілокси-4-хлор-1-хлорметилбензол

Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 96, використовуючи спосіб, подібний до описаного для препаративного прикладу 76, з 77% виходом. Матеріал використовували без подальшого очищення у препаративному прикладі 98.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,57-4,60 (м, 2H), 4,62 (с, 2H), 5,28-5,35 (м, 1H), 5,40-5,47 (м, 1H), 6,00-6,09 (м, 1H), 6,78-6,83 (м, 1H), 7,20-7,25 (м, 1H), 7,37 (с, 1H).

#### Препаративний приклад 98

##### 5-[3-(2-Алілокси-4-хлорбензилокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

Вказану у заголовку сполуку одержували з продуктів препаративних прикладів 97 і 93, використовуючи спосіб, подібний до описаного для препаративного прикладу 94, з 18% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,92 (с, 6H), 1,10-1,98 (м, 2H), 2,38-2,45 (м, 2H), 2,98-3,08 (м, 2H), 3,8-3,39 (м, 2H), 4,10-4,20 (м, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,47-4,55 (м, 2H), 5,23-5,32 (м, 1H), 5,35-5,41 (м, 1H), 5,53-5,86 (ш м, 2H), 5,97-6,08 (м, 1H), 6,73-6,78 (м, 1H), 7,14-

7,20 (м, 1H), 7,20-7,39 (м, 1H); HPMC ESI m/z 533 [M+H]<sup>+</sup>

#### Препаративний приклад 99

##### 3-Алілокси-2-хлорбензальдегід

Вказану у заголовку сполуку одержували з 2-хлор-3-гідроксибензальдегіду, використовуючи спосіб, подібний до описаного для препаративного прикладу 74, з 100% виходом. Матеріал використовували без подальшого очищення у препаративному прикладі 100.

#### Препаративний приклад 100

##### (3-Алілокси-2-хлорфеніл)метанол

Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 99, використовуючи спосіб, подібний до описаного для препаративного прикладу 31, з 92% виходом. Матеріал використовували без подальшого очищення у препаративному прикладі 101.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,62-4,66 (м, 2H), 4,78 (с, 2H), 5,32-5,37 (м, 1H), 5,46-5,52 (м, 1H), 6,02-6,15 (м, 1H), 6,86-6,94 (м, 1H), 7,07-7,14 (м, 1H), 7,20-7,28 (м, 1H).

#### Препаративний приклад 101

##### 1-Алілокси-2-хлор-3-хлорметилбензол

Продукт з препаративного прикладу 100 (740мг, 3,73ммоль) розчиняли у дихлорметані (20мл) і додавали тіонілхлорид (678мкл, 9,32ммоль) протягом 1 хвилини. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім додавали 600мкл тіонілхлориду і реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш гасили, використовуючи воду (10мл). Органічний шар промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію (20мл) і водою (10мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:етилацетат з градієнтом від 100:0 до 99:1 одержували вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла з 21% виходом, 168мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,59-4,68 (м, 2H), 4,75 (с, 2H), 5,28-5,37 (м, 1H), 5,44-5,55 (м, 1H), 6,00-6,15 (м, 1H), 6,86-6,95 (м, 1H), 7,06-7,13 (м, 1H), 7,17-7,26 (м, 1H).

#### Препаративний приклад 102

##### 5-[3-(3-Алілокси-2-хлорбензилокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

Вказану у заголовку сполуку одержували з продуктів препаративних прикладів 101 і 56, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 101, з 69% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (с, 6H), 1,29-1,38 (м, 2H), 2,40-2,52 (м, 2H), 3,02-3,15 (м, 2H), 3,4-3,39 (м, 2H), 4,15-4,22 (м, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,60-4,64 (м, 2H), 5,28-5,35 (м, 1H), 5,45-5,50 (м, 1H), 6,03-6,15 (м, 1H), 6,86-6,90 (м, 1H), 7,05-7,08 (м, 1H), 7,16-7,23 (м, 1H), 7,23-7,45 (м, 10H); HPMC APCI m/z 515 [M+H]<sup>+</sup>

#### Препаративний приклад 103

##### 5-(3-{2-Хлор-3-[(E)-пропеніл]окси}бензилокси)азетидин-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 102, викорис-



товуючи спосіб, подібний до описаного для препаративного прикладу 78, з 61% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (с, 6H), 1,19-1,20 (м, 2H), 1,72-1,78 (м, 3H), 2,40-2,48 (м, 2H), 3,02-3,15 (м, 2H), 3,0-3,42 (м, 2H), 4,13-4,25 (м, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,95-5,03 (м, 1H), 5,32-5,60 (ш м, 2H), 6,30-6,45 (м, 1H), 6,93-6,97 (м, 1H), 7,12-7,40 (м, 12H); НРМС ESI m/z 533 [M+H]<sup>+</sup>

#### Препаративний приклад 104

Метансульфонової кислоти 1-(4-карбамоїл-1,1-диметил-4,4-дифенілбутил)азетидин-3-іл естер

До розчину продукту з препаративного прикладу 93 (156мг, 0,44ммоль) у піридині (5мл) додавали краплями метансульфонілхлорид (102мкл, 1,33ммоль), охолоджували до -20°C. Суміш поступово нагрівали до 5°C протягом 2 годин. Додавали насичений розчин гідрокарбонату натрію (10мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Залишок екстрагували за допомогою етилацетату (3x30мл) і об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом, фільтрували і концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:етилацетат/метанол/0,88 аміак (90/10/1) з градієнтом від 8:1 до 1:2, одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла з 74% виходом, 142мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,88 (с, 6H), 1,08-1,15 (м, 2H), 2,38-2,45 (м, 2H), 2,98 (с, 3H), 3,07-3,2 (м, 2H), 3,36-3,52 (м, 2H), 4,95-5,00 (м, 1H), 5,42-5,53 (ш м, 1H), 5,71-5,80 (ш м, 1H), 7,23-7,38 (м, 10H); НРМС ESI m/z 431 [M+H]<sup>+</sup>

#### Препаративний приклад 105

5-[3-(3-Бензилоксибензоксид)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 57 і 3-(бензилокси)фенолу, використовуючи той же самий спосіб, який був описаний у прикладі 99, у вигляді жовтого масла з 95% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (с, 6H), 1,35-1,42 (м, 2H), 2,40-2,52 (м, 2H), 3,09-3,0 (м, 2H), 3,40-3,52 (м, 2H), 4,61-4,72 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 6,36-6,40 (м, 2H), 6,57-6,62 (м, 1H), 7,10-7,18 (м, 1H), 7,15-7,47 (м, 15H); НРМС APCI m/z 517 [M+H]<sup>+</sup>

#### Препаративний приклад 106

(4-Алілоксибеніл)метанол

Вказану у заголовку сполуку одержували з 4-гідроксибензилового спирту, використовуючи спосіб, подібний до описаного для препаративного прикладу 74, з 57% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,52-4,94 (м, 2H), 4,63 (с, 2H), 5,28-5,35 (м, 1H), 5,38-5,45 (м, 1H), 6,00-6,12 (м, 1H), 6,86-6,94 (м, 2H), 7,24-7,33 (м, 2H).

#### Препаративний приклад 107

1-Алілокси-4-хлорметилбензол

Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 106, використовуючи спосіб, подібний до описаного для препаративного прикладу 76, з 43% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,53-4,58 (м, 4H), 5,25-5,32 (м, 1H), 5,36-5,43 (м, 1H), 6,00-6,12 (м, 1H), 6,86-6,94 (м, 2H), 7,28-7,35 (м, 2H)

#### Препаративний приклад 108

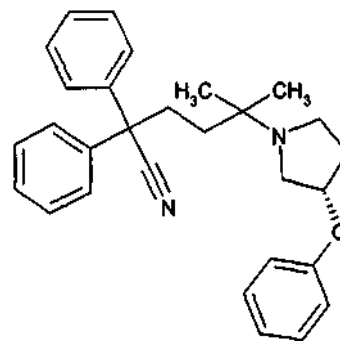
5-[3-(4-Алілоксибензилокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

Вказану у заголовку сполуку одержували з продуктів препаративних прикладів 107 і 93, використовуючи спосіб, подібний до описаного для препаративного прикладу 94, з 25% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (с, 6H), 1,24-1,28 (м, 2H), 2,35-2,45 (м, 2H), 2,94-3,00 (м, 2H), 3,0-3,8 (м, 2H), 4,05-4,15 (м, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,52-4,55 (м, 2H), 5,25-5,28 (м, 1H), 5,36-5,43 (м, 1H), 5,40-5,60 (ш м, 2H), 6,00, 6,12 (м, 1H), 6,84-6,89 (м, 2H), 7,20-7,38 (м, 12H); НРМС APCI m/z 499 [M+H]<sup>+</sup>

#### Приклад 1

5-Метил-5-[(3S)-3-феноксипіролідин-1-іл]-2,2-дифенілгексаннітрил

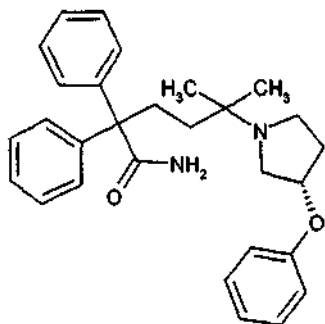


Розчин продукту з препаративного прикладу 11 (3,31г, 8,07ммоль) у тетрагідрофурани (90мл) охолоджували до -20°C. Додавали хлорид цирконію (3,76г, 16,15ммоль) і реакційну суміш перемішували при -20°C протягом 1 години. Потім додавали краплями метилмагнійхлорид (3М у тетрагідрофурани, 24мл, 72ммоль) і суміш перемішували протягом 2 годин, підтримуючи температуру нижче -10°C. Реакційну суміш гасили, використовуючи 1М водного розчину гідроксиду натрію (25мл) і потім фільтрували через Целіт®, промивали етилацетатом (2x50мл). Фільтрат промивали насиченим сольовим розчином (70мл), концентрували у вакуумі і залишок перекристалізовували з гексану/етилацетату, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді кристалічної твердої речовини блідо-оранжевого кольору з 59% виходом, 2г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,99 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,23-1,27 (м, 2H), 1,85-1,93 (м, 1H), 2,07-2,16 (м, 1H), 2,40-2,45 (м, 2H), 2,58-2,67 (м, 2H), 2,72-2,78 (м, 1H), 2,87-2,91 (м, 1H), 4,75-4,79 (м, 1H), 6,80 (д, 2H), 6,88-6,92 (м, 1H), 7,21-7,36 (м, 12H); НРМС APCI m/z 425 [M+H]<sup>+</sup>

#### Приклад 2

5-Метил-5-[(3S)-3-феноксипіролідин-1-іл]-2,2-дифенілгексанамід

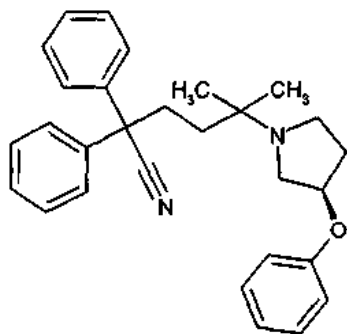


До розчину продукту прикладу 1 (1,95г, 4,60ммоль) у 3-метил-3-пентанолі (40мл) додавали гідроксид калію (5,10г, 91,98ммоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 24 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури, концентрували у вакуумі і залишок розподіляли між етилацетатом (70мл) і водою (40мл). Водний шар відокремлювали, екстрагували з використанням етилацетату (50мл) і об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок потім повторно перекристалізовували з гексану/етилацетату і сушили у вакуумі протягом 18 годин, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору з 82% виходом, 1,66г.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,97 (с, 3Н), 1,02 (с, 3Н), 1,19-1,33 (м, 2Н), 1,82-1,91 (м, 1Н), 2,02-2,17 (м, 1Н), 2,37-2,47 (м, 2Н), 2,48-2,64 (м, 2Н), 2,65-2,75 (м, 1Н), 2,81-2,89 (м, 1Н), 4,75 (м, 1Н), 6,76-6,83 (м, 2Н), 6,86-6,92 (м, 1Н), 7,17-7,38 (м, 12Н); НРМС АРСІ m/z 425 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 3

5-Метил-5-[(3R)-3-феноксипіролідін-1-іл]-2,2-дифенілгексаннітрил



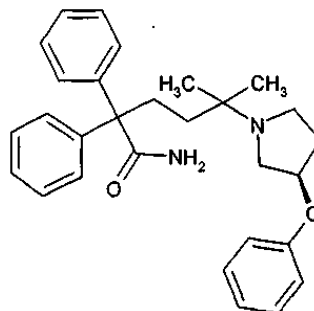
Розчин продукту з препаративного прикладу 12 (0,84г, 2,05ммоль) у тетрагідрофурані (15мл) охолоджували до -10°C. Додавали хлорид титану (IV) (0,23мл, 2,05ммоль) і реакційну суміш перемішували при -10°C протягом 15 хвилин. Потім додавали краплями метилмагнійбромід (3М, у діетиловому етері, 4,1мл, 12,3ммоль) і суміш перемішували протягом 10 хвилин при температурах нижче -5°C і при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш повільно гасили водою (4мл), розводили етилацетатом (20мл) і потім відфільтровували. Залишок твердої речовини екстрагували за допомогою етилацетату (3x20мл) і об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі.

Очищенням залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші етилацетат:гексан, 60:40, одержували вказану в заголовку сполуку з 54% виходом, 0,47г.

НРМС АРСІ m/z 425 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 4

5-Метил-5-[(3R)-3-феноксипіролідін-1-іл]-2,2-дифенілгексанамід

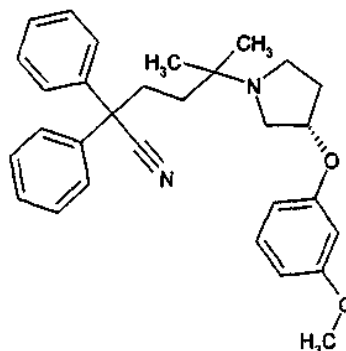


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 3, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 2, з 62% виходом.

НРМС АРСІ m/z 443 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 5

5-[(3S)-3-(3-Метоксифенокси)піролідін-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил



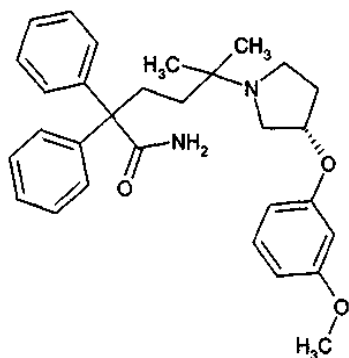
Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 13, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 1. Неочищену сполуку очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 97,5:2,5:0,25 до 95:5:0,5, одержуючи цільовий продукт у вигляді коричневого масла з 78% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,01 (с, 3Н), 1,07 (с, 3Н), 1,43-1,47 (м, 2Н), 1,86-1,93 (м, 1Н), 2,08-2,19 (м, 1Н), 2,47-2,59 (м, 3Н), 2,65-2,69 (м, 1Н), 2,73-2,86 (м, 2Н), 3,73 (с, 3Н), 4,74-4,79 (м, 1Н), 6,38-6,43 (м, 2Н), 6,47-6,50 (м, 1Н), 7,11-7,15 (м, 1Н), 7,24-7,42 (м, 10Н); НРМС АРСІ m/z 456 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 6

5-[(3S)-3-(3-метоксифенокси)піролідін-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

85

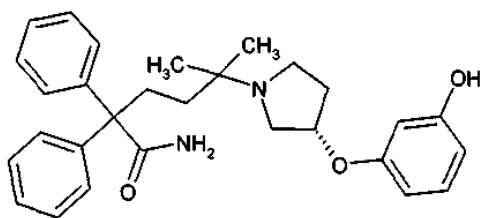


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 5, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 2, у вигляді блідо-жовтої смоли з 96% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,03 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,24-1,30 (м, 2H), 1,89-1,98 (м, 1H), 2,08-2,16 (м, 1H), 2,40-2,46 (м, 2H), 2,65-2,76 (м, 2H), 2,79-2,88 (м, 1H), 2,91-2,98 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 4,77-4,82 (м, 1H), 6,37-6,42 (м, 2H), 6,51 (дд, 1H), 7,12-7,16 (м, 1H), 7,22-7,36 (м, 10H); HPMC APCI m/z 474 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 7

5-[(3S)-3-(3-Гідроксифеноксипіролідин-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексанамінд



До охолодженого на льоду розчину продукту прикладу 6 (2,45г, 5,18ммоль) у дихлорметані (25мл) додавали трибромід бору (1М у дихлорметані, 20,7мл, 20,7ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 20 хвилин. Реакційну суміш потім гасили використовуючи розчин 0,88 аміаку і перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Реакційну суміш екстрагували за допомогою дихлорметану (3x25мл) і об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:етилацетат/метанол/0,88 аміак (90:10:1), з градієнтом від 50:50 до 33:66, одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни з 60% виходом, 1,42г.

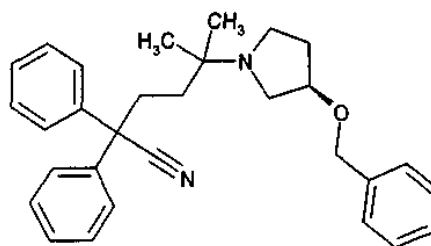
<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,06 (с, 3H), 1,11 (с, 3H), 1,30-1,34 (м, 2H), 1,94-2,01 (м, 1H), 2,08-2,17 (м, 1H), 2,42-2,46 (м, 2H), 2,77-2,93 (м, 3H), 2,99-3,05 (м, 1H), 4,79 (м, 1H), 6,30 (д, 2H), 6,37-6,40 (д, 1H), 7,02-7,06 (м, 1H), 7,23-7,36 (м, 10H); HPMC APCI m/z 459 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 8

5-[(3R)-3-(Бензилокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаниїтрил

89846

86

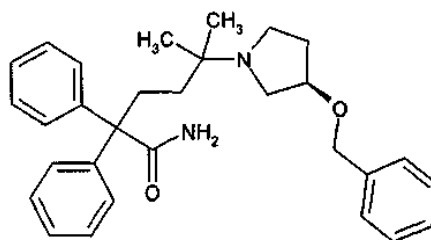


Розчин продукту з препаративного прикладу 15 (40г, 93ммоль) у тетрагідрофурани (1л) охолоджували до -30°C. Додавали хлорид цирконію (44г, 186ммоль) і реакційну суміш перемішували при -30°C протягом 1 години. Потім додавали краплями метилмагнійхлорид (3М у тетрагідрофурани, 300мл, 900ммоль) і суміш перемішували протягом 2 годин, підтримуючи температуру нижче -10°C. Реакційну суміш гасили, використовуючи 1М водного розчину гідроксиду натрію (300мл) і суміш потім відфільтровували. Залишок твердої речовини екстрагували за допомогою етилацетату (2x500мл) і об'єднаний органічний розчин випаровували при пониженому тиску. Залишок потім розчиняли у дихлорметані (1л), промивали водою (200мл) і концентрували у вакуумі. Неочищений матеріал очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол, 97,5:2,5, і залишок послідовно азеотропували, використовуючи пентан (2x250мл), діетиловий етер (2x250мл) і пентан (2x250мл), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,02 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,42-1,54 (м, 2H), 1,78-1,86 (м, 1H), 1,93-2,02 (м, 1H), 2,47-2,60 (м, 3H), 2,63-2,77 (м, 3H), 4,04-4,08 (м, 1H), 4,43-4,49 (с, 2H), 7,23-7,43 (м, 15H); HPMC APCI m/z 439 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 9

5-[(3R)-3-(Бензилокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамінд

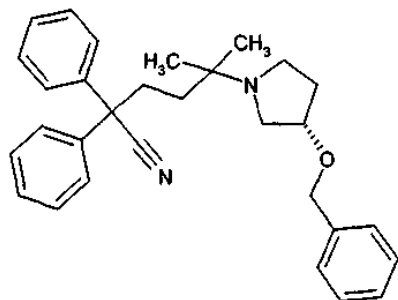


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 8, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 2, у вигляді твердої речовини з 89% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,99-1,01 (м, 6H), 1,24-1,28 (м, 2H), 1,75-1,82 (м, 1H), 1,88-1,97 (м, 1H), 2,40-2,44 (м, 2H), 2,49-2,68 (м, 2H), 2,71-2,76 (м, 1H), 4,00-4,05 (м, 1H), 4,39-4,46 (м, 2H), 7,22-7,38 (м, 15H); HPMC APCI m/z 425 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 10

5-[(3S)-3-(Бензилокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаниїтрил

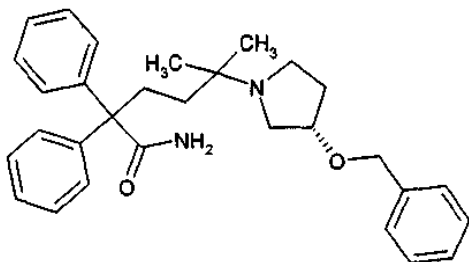


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 14, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 1. Неочищену сполуку очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 99:1:0,1 до 92:8:0,8, одержуючи цільовий продукт у вигляді коричневого масла з 76% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 1,02 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,41-1,55 (м, 2H), 1,77-1,85 (м, 1H), 1,93-2,01 (м, 1H), 2,50-2,55 (м, 3H), 2,63-2,77 (м, 3H), 4,03-4,08 (м, 1H), 4,45 (с, 2H), 7,22-7,42 (м, 15H); НРМС АРСІ  $m/z$  439  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 11

5-[(3S)-3-(Бензилокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

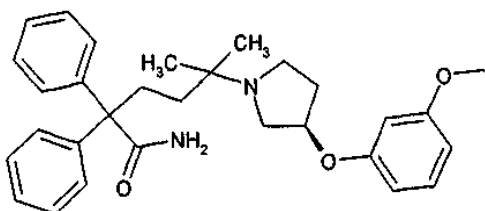


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 10, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 2. Неочищену сполуку очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші етилацетат:метанол:0,88 аміак, 98:2:0,2, одержуючи цільовий продукт у вигляді безбарвної смоли з 78% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 0,98 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 1,23-1,27 (м, 2H), 1,73-1,80 (м, 1H), 1,87-1,96 (м, 1H), 2,40-2,65 (м, 5H), 2,69-2,73 (м, 1H), 3,98-4,03 (м, 1H), 4,42 (м, 2H), 7,22-7,32 (м, 11H), 7,35-7,38 (м, 4H); НРМС АРСІ  $m/z$  458  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 12

5-[(3R)-3-(3-Метоксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

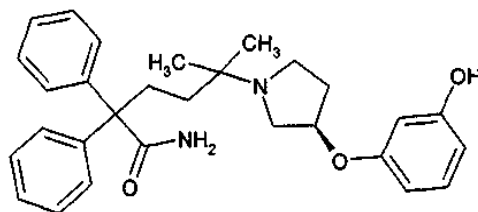


До розчину продукту з препаративного прикладу 16 (190мг, 0,52ммоль) у тетрагідрофурані (2мл) додавали розчин трифенілфосфіну (272мг, 1,04ммоль) у тетрагідрофурані (3мл) і діізопропілазодикарбоксилат (0,20мл, 1,04ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Додавали розчин 3-метоксифенолу (129мг, 1,04ммоль) у тетрагідрофурані (2мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол, з градієнтом від 95:5 до 90:10, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла з 7% виходом, 20мг.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 1,05 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 1,18-1,37 (м, 2H), 1,92-2,00 (м, 1H), 2,10-2,16 (м, 1H), 2,40-2,45 (м, 2H), 2,72-2,95 (м, 3H), 2,97-3,05 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 4,80-4,14 (м, 1H), 6,38-6,40 (м, 2H), 6,51 (д, 1H), 7,12-7,16 (м, 2H), 7,22-7,37 (м, 9H); НРМС АРСІ  $m/z$  472  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 13

5-[(3R)-3-(3-Гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід



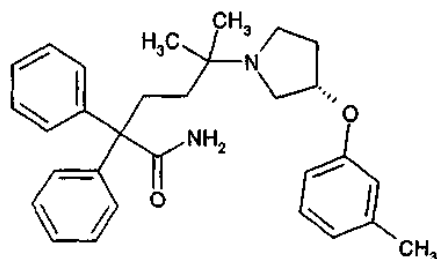
До розчину продукту прикладу 12 (20мг, 42ммоль) у дихлорметані (2мл) додавали трибромід бору (1М у дихлорметані, 0,17мл, 169ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш контролювали за допомогою аналізу тшх методом і через однакові проміжки часу додавали порції трибромиду бору (1М у дихлорметані, 0,17мл, 42ммоль) до тих пір, поки не був витрачений увесь вихідний матеріал. Після 8 денного періоду, реакційну суміш гасили з використанням розчину 0,88 аміаку, перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім екстрагували з використанням дихлорметану (3x5мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 95:5:0,5 до 92:8:0,8. Придатні фракції випаровували при пониженому тиску і залишок розчиняли в етанолі. Додавали форміат амонію (12мг, 0,19ммоль) і 20%  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (2мг) і суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 4 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через Арбоцель® і фільтрат концентрували у вакуумі. Фільтрат розподіляли між етилацетатом (8мл) і водним розчином аміаку (2мл) і водний шар відокремлювали і екстрагували з використанням додаткового етилацетату (2x3мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі і

залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, 95:5:0,5, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної смоли з 68% виходом, 5,8мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,99 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,23-1,28 (м, 2H), 1,85-1,90 (м, 1H), 2,06-2,12 (м, 1H), 2,40-2,45 (м, 2H), 2,57-2,69 (м, 2H), 2,72-2,79 (м, 1H), 2,85-2,90 (м, 1H), 4,70-4,73 (м, 1H), 6,26-6,30 (м, 2H), 6,36 (д, 1H), 7,00-7,04 (м, 1H), 7,21-7,25 (м, 2H), 7,27-7,31 (м, 4H), 7,33-7,36 (м, 4H); НРМС ESI m/z 459 [M+H]<sup>+</sup>

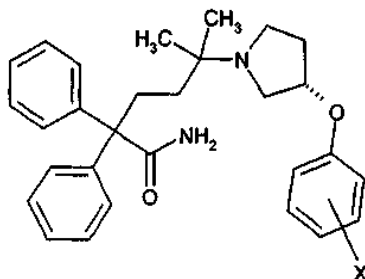
Приклад 14

5-Метил-5-[(3S)-3-(3-метилфенокси)піролідін-1-іл]-2,2-дифенілгексанамід



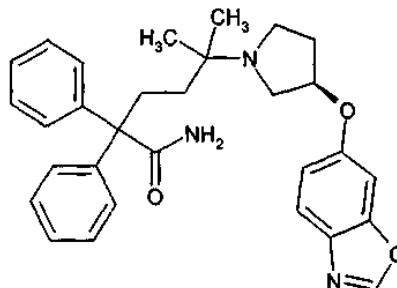
До розчину трифенілфосфіну (89мг, 0,34ммоль) у тетрагідрофурані (5мл) додавали діізопропілазодикарбоксилат (65мкл, 0,34ммоль) і продукт з препаративного прикладу 17 (62мг, 0,17ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Додавали розчин 3-метилфенолу (27мг, 0,25ммоль) у тетрагідрофурані (1мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол, з градієнтом від 100:0 до 93:7, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної смоли з 43% виходом, 33мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,97 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 1,21-1,26 (м, 2H), 1,82-1,90 (м, 1H), 2,05-2,13 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,40-2,45 (м, 2H), 2,51-2,61 (м, 2H), 2,68-2,74 (м, 1H), 2,81-2,85 (м, 1H), 4,71-4,75 (м, 1H), 6,57-6,62 (м, 2H), 6,72 (д, 1H), 7,08-7,12 (м, 1H), 7,35-7,20 (м, 10H); НРМС APCI m/z 457 [M+H]<sup>+</sup>



Приклад 15

5-[(3R)-3-(1,3-Бензоксазол-6-ілокси)піролідін-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід



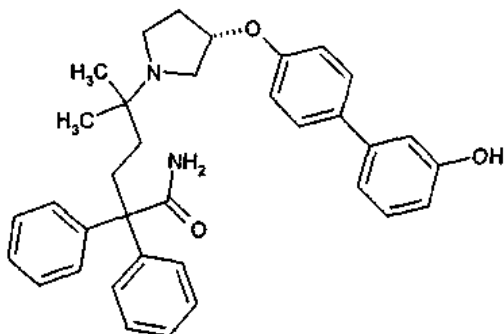
До охолодженого на льоду розчину трифенілфосфіну (195мг, 0,74ммоль) у тетрагідрофурані (2мл) додавали діетилазодикарбоксилат (125мкл, 0,74ммоль) і розчин 6-бензоксазолу [(100мг, 0,74ммоль), US 613027, р. 56] у тетрагідрофурані (2мл) і суміш перемішували при 0°C протягом 10 хвилин і при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Потім додавали розчин продукту з препаративного прикладу 16 (238мг, 0,65ммоль) у тетрагідрофурані (2мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш потім розподіляли між етилацетатом і розбавленим розчином карбонату натрію і водний шар відокремлювали і екстрагували з використанням етилацетату (x2). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію, концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол, 90:10, одержуючи вказану в заголовку сполуку з 29% виходом, 90мг. НРМС APCI m/z 484 [M+H]<sup>+</sup>

Приклади 16 і 17

Наступні сполуки, загальної формули наведеної нижче, одержували, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 15, з використанням продукту з препаративного прикладу 17 і наявних в продажу фенолів. Реакційні суміші контролювали за допомогою аналізу тшх методом і перемішували при кімнатній температурі протягом 18-96 годин.

91	89846	92
No.	Дані	Вихід
16	<p>X=4-Cl</p> <p><u>5-[(3S)-3-(4-Хлорфенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід</u></p> <p><sup>1</sup>ЯМР(400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,99 (с, 3Н), 1,05 (с, 3Н), 1,23-1,27 (м, 2Н), 1,85-1,92 (м, 1Н), 2,07-2,16 (м, 1Н), 2,39-2,45 (м, 2Н), 2,57-2,67 (м, 2Н), 2,72-2,77 (м, 1Н), 2,85-2,89 (м, 1Н), 4,73-4,76 (м, 1Н), 6,80 (д, 2Н), 7,19-7,36 (м, 12Н); НРМС АРСІ m/z 477 [M+H]<sup>+</sup></p>	35%
17	<p>X=3-Br</p> <p><u>5-[(3S)-3-(3-Бромфенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід</u></p> <p><sup>1</sup>ЯМР(400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,00 (с, 3Н), 1,05 (с, 3Н), 1,22-1,26 (м, 2Н), 1,85-1,93 (м, 1Н), 2,08-2,17 (м, 1Н), 2,36-2,49 (м, 2Н), 2,56-2,66 (м, 2Н), 2,71-2,79 (м, 1Н), 2,83-2,91 (м, 1Н), 4,76-4,79 (м, 1Н), 6,78-6,81 (м, 1Н), 6,99-7,35 (м, 13Н)</p>	38%

Приклад 18  
5-[(3S)-3-[(3'-Гідроксибіфеніл-4-іл)окси]піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

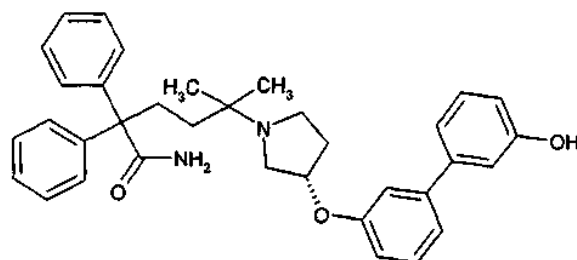


До розчину трифенілфосфіну (286мг, 1,09ммоль) у тетрагідрофурані (5мл) додавали діізопропілазодикарбоксилат (0,21мл, 1,09ммоль) і продукт з препаративного прикладу 17 (218мг, 1,09ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Додавали розчин 3-метокси-1,1'-біфеніл-4-олу [(200мг, 0,55ммоль) Bioinorganic і Medicinal Chemistry, 2003, 11, 2347] у тетрагідрофурані (2мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол, з градієнтом від 100:0 до 93:7. Придатні фракції випаровували при пониженому тиску і залишок потім очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:етилацетат/метанол/0,88 аміак (90:10:1), з градієнтом від 100:0 до 50:50. Придатні фракції концентрували у вакуумі і залишок розчиняли у дихлорметані (2мл). Додавали трибромід бору (1М

у дихлорметані, 0,58мл, 0,58ммоль) і суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Реакційну суміш потім гасили шляхом додавання краплями 0,88 розчину аміаку і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом наступних 30 хвилин. Реакційну суміш потім екстрагували з використанням дихлорметану (3x20мл) і об'єднаний органічний розчин концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:етилацетат/метанол/0,88 аміак (90:10:1), з градієнтом від 100:0 до 50:50, одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді піни з 5% виходом, 14мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,96 (с, 3Н), 1,04 (с, 3Н), 1,21-1,26 (м, 2Н), 1,86-1,93 (м, 1Н), 2,10-2,15 (м, 1Н), 2,39-2,46 (м, 2Н), 2,52-2,57 (м, 1Н), 2,62 (дд, 1Н), 2,70-2,76 (м, 1Н), 2,83 (дд, 1Н), 4,73-4,79 (м, 1Н), 6,70-6,72 (дд, 1Н), 6,84-6,87 (м, 2Н), 6,97-7,02 (м, 2Н), 7,18-7,57 (м, 13Н); НРМС АРСІ m/z 535 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 19  
5-[(3S)-3-[(3'-Гідроксибіфеніл-3-іл)окси]піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід



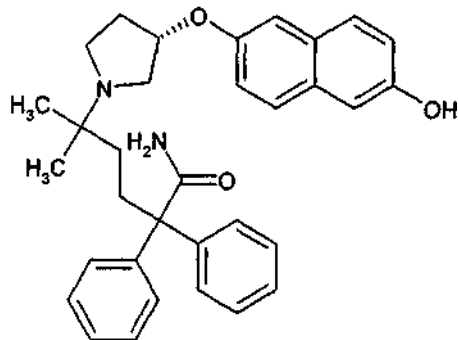
Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 17 і 3-метокси-1,1'-біфеніл-3-олу [WO 2003 006437, р45], викорис-

товуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 18, у вигляді безбарвної смоли з 16% виходом.

$^1\text{ЯМР}$ (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0,98 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 1,21-1,25 (м, 2H), 1,87-1,94 (м, 1H), 2,09-2,18 (м, 1H), 2,40-2,45 (м, 2H), 2,53-2,58 (м, 1H), 2,61-2,64 (дд, 1H), 2,71-2,76 (м, 1H), 2,82-2,87 (дд, 1H), 4,80-4,83 (м, 1H), 6,76-6,76 (м, 2H), 6,97-7,04 (м, 3H), 7,12 (д, 1H), 7,16-7,35 (м, 12H); НРМС АРСІ  $m/z$  535  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 20

5-[(3S)-3-[(6-Гідрокси-2-нафтил)окси]піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

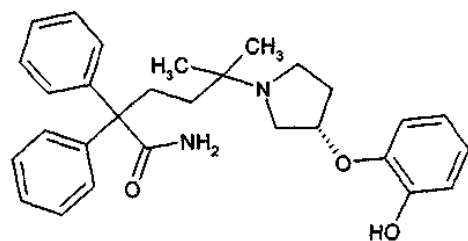


До розчину продукту з препаративного прикладу 19 (46мг, 0,0738ммоль) у метанолі (3мл) і води (0,3мл) додавали фторид амонію (27мг, 0,738ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш концентрували у вакуумі і залишок очищували, використовуючи RediSep® силікагелевий катридж, елююючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак (з градієнтом від 100:0:0 до 92:8:0,8). Придатні фракції концентрували у вакуумі і залишок розчиняли у діетиловому етері (30мл), промивали водою (2x10мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої піни з 35% виходом, 14мг.

$^1\text{ЯМР}$ (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0,97 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,17-1,26 (м, 2H), 1,88-1,98 (м, 1H), 2,09-2,25 (м, 1H), 2,33-2,51 (м, 2H), 2,54-2,62 (м, 1H), 2,63-2,68 (м, 1H), 2,71-2,80 (м, 1H), 2,81-2,91 (м, 1H), 4,80-4,95 (м, 1H), 6,89-7,00 (м, 2H), 7,00-7,06 (м, 2H), 7,10-7,26 (м, 6H), 7,26-7,35 (м, 4H), 7,47-7,54 (м, 1H), 7,56-7,62 (м, 1H); НРМС АРСІ  $m/z$  509  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 21

5-[(3S)-3-(2-Гідроксифеноксипіролідин-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

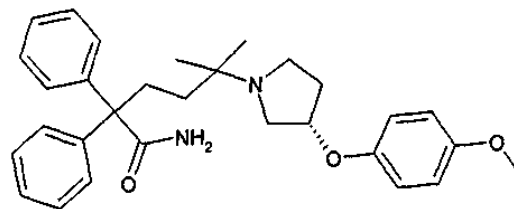


До охолодженого на льоду розчину продукту з препаративного прикладу 17 (205мг, 0,56ммоль), трифенілфосфіну (293мг, 1,12ммоль) і 2-гідроксифенолу (616мг, 5,59ммоль) у тетрагідрофурані (4мл) додавали діізопропілазодикарбоксилат (0,22мл, 1,12ммоль), розчин перемішували при охолодженні на льоду протягом 2 годин. Додавали трифенілфосфін (293мг, 1,12ммоль) і діізопропілазодикарбоксилат (0,22мл, 1,12ммоль) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали діізопропілазодикарбоксилат (0,22мл, 1,12ммоль) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. За допомогою аналізу тшх методом визначали завершення реакції. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі і залишок очищували, використовуючи Isolute® SCX-2 катридж, елююючи метанолом, потім з використанням 1М аміаку у метанолі. Основні фракції випаровували при пониженому тиску і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елююючи з використанням суміші пентан:етилацетат:метанол:0,88 аміак, 90:10:1) з градієнтом від 1:0 до 1:1, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневої смоли з 38% виходом, 98мг.

$^1\text{ЯМР}$ (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,02 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,25-1,29 (м, 2H), 1,87-1,94 (м, 1H), 2,03-2,11 (м, 1H), 2,41-2,45 (м, 2H), 2,51-2,57 (м, 1H), 2,66-2,70 (дд, 1H), 2,75-2,84 (м, 2H), 4,80-4,85 (м, 1H), 6,71-6,84 (м, 4H), 7,21-7,37 (м, 10H); НРМС АРСІ  $m/z$  459  $[\text{M}+\text{H}]^+$  458  $[\text{M}-1]^-$

Приклад 22

5-[(3S)-3-(4-метоксифеноксипіролідин-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексанамід



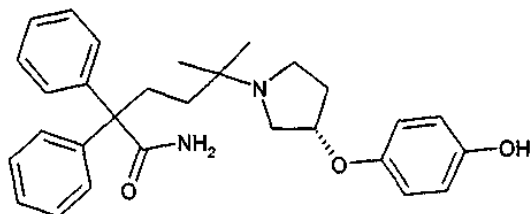
До розчину продукту з препаративного прикладу 17 (200мг, 0,546ммоль), трифенілфосфіну (286мг, 1,09ммоль) і 4-метоксифенолу (135мг, 1,09ммоль) у тетрагідрофурані (3мл) додавали діізопропілазодикарбоксилат (0,21мл, 1,09ммоль), розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елююючи з використанням суміші пентан:етилацетат, з градієнтом від 100:0 до 50:50. Продукт, що складався з фракцій, випаровували при пониженому тиску і залишок потім очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елююючи з використанням суміші етилацетат:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 100:0:0 до 95:5:0,5 одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни з 14% виходом, 36мг.

$^1\text{ЯМР}$ (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0,96 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 1,19-1,25 (м, 2H), 1,81-1,91 (м, 1H), 2,00-2,11 (м, 1H), 2,35-2,60 (м, 4H), 2,66-2,72 (м, 1H), 2,77-

2,81 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 4,64-4,69 (м, 1H), 6,72-6,81 (м, 4H), 7,20-7,39 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 473 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 23

5-[(3S)-3-(4-гідроксифеноксипіролідін-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

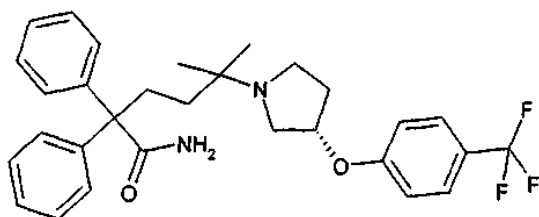


До розчину продукту прикладу 22 (36мг, 0,0761ммоль) у дихлорметані (3мл) додавали трибромід бору (1М у дихлорметані, 0,76мл, 0,761ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. За допомогою аналізу тшх методом визначали завершення реакції. Реакційну суміш гасили шляхом додавання краплями 0,88 аміаку (2мл) і перемішували протягом 30 хвилин, забезпечуючи віділення газу. Реакційну суміш розділяли і водні шари екстрагували за допомогою дихлорметану (2х5мл). Об'єднані органічні фракції концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші етилацетат до 95:5:0,5 етилацетат:метанол:0,88 аміак, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни з 46% виходом, 16мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,97 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 1,20-1,25 (м, 2H), 1,81-1,89 (м, 1H), 2,01-2,09 (м, 1H), 2,39-2,44 (м, 2H), 2,51-2,61 (м, 2H), 2,67-2,73 (м, 1H), 2,77-2,81 (м, 1H), 4,62-4,66 (м, 1H), 6,63-6,69 (м, 4H), 7,21-7,37 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 458 [M-1]<sup>-</sup>

Приклад 24

5-[(3S)-3-(4-трифторметилфеноксипіролідін-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексанамід



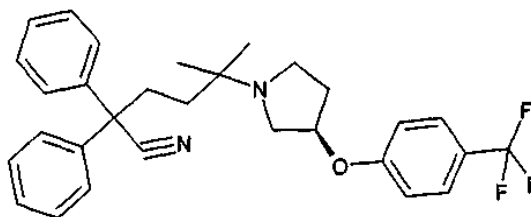
До розчину продукту з препаративного прикладу 17 (100мг, 0,273ммоль), трифенілфосфіну (143мг, 0,546ммоль) і 4-трифторметилфенолу (88мг, 0,546ммоль) у тетрагідрофурани (3мл) додавали діізопропілазодикарбоксилат (0,11мл, 0,546ммоль), розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:(етилацетат:метанол:0,88 аміак, 90:10:1), з градієнтм від 1:0 до 1:1, одержуючи вказану в за-

головку сполуку у вигляді білої піни з 34% виходом, 48мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,97 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 1,21-1,26 (м, 2H), 1,84-1,92 (м, 1H), 2,11-2,20 (м, 1H), 2,35-2,50 (м, 2H), 2,52-2,62 (м, 2H), 2,69-2,75 (м, 1H), 2,85-2,89 (м, 1H), 4,81-4,86 (м, 1H), 6,93-6,96 (д, 2H), 7,20-7,35 (м, 10H), 7,52-7,54 (д, 2H); НРМС АРСІ m/z 511 [M+H]<sup>+</sup> 510 [M-1]<sup>-</sup>

Приклад 25

5-[(3R)-3-(4-Трифторметилфеноксипіролідін-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

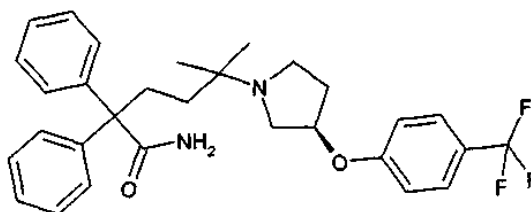


До охолодженого на льоду розчину продукту з препаративного прикладу 20 (100мг, 0,287ммоль) у N,N-диметилформаміді (1,5мл) додавали гідрид натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі, 23мг, 0,574ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. Додавали 4-фторбензотрифторид (71мг, 0,431ммоль) у N,N-диметилформаміді (0,5мл) і суміш перемішували протягом 16 годин, залишаючи до підвищення температури до 25°C. Розчин перемішували при 50°C протягом 24 годин і потім перемішували при 25°C протягом 48 годин. Додавали гідрид натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі, 23мг, 0,574ммоль) і розчин перемішували протягом 1,25 годин при 50°C. Реакційну суміш потім охолоджували до 25°C і гасили водою (8мл), концентрували у вакуумі і водний залишок розподіляли між етилацетатом (10мл) і водою (10мл). Водний шар відокремлювали і екстрагували з використанням етилацетату (2х15мл). Об'єднаний органічний розчин промивали насиченим сольовим розчином (5мл), концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан: етилацетат, з градієнтом від 3:1 до 0:1, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної смоли з 70% виходом, 10мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,02 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,44-1,48 (м, 2H), 1,88-1,95 (м, 1H), 2,16-2,25 (м, 1H), 2,49-2,53 (м, 2H), 2,56-2,62 (м, 1H), 2,67-2,70 (м, 1H), 2,75-2,80 (к, 1H), 2,89-2,93 (дд, 1H), 4,85-4,89 (м, 1H), 6,96-6,98 (д, 2H), 7,42-7,45 (м, 10H), 7,53-7,55 (д, 2H); НРМС АРСІ m/z 493 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 26

5-[(3R)-3-(4-трифторметилфеноксипіролідін-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексанамід



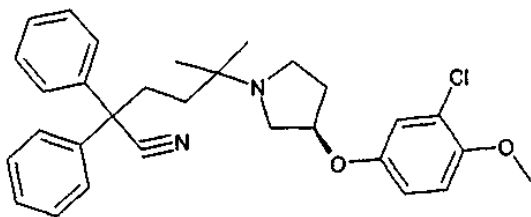


До розчину прикладу 25 (10мг, 0,0203ммоль) у 3-метил-3-пентанолі (2мл) додавали гідроксид калію (23мг, 0,406ммоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 16 годин. Розчин охолоджували до 25°C і додавали гідроксид калію (23мг, 0,406ммоль) і розчин нагрівали при кип'ятінні протягом додаткових 24 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури, концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші етилацетат:метанол:0,88 аміак, 95:5:0,5, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної смоли з 68% виходом, 7мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,97 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 1,20-1,25 (м, 2H), 1,84-1,91 (м, 1H), 2,10-2,20 (м, 1H), 2,34-2,49 (м, 2H), 2,52-2,61 (м, 2H), 2,69-2,74 (м, 1H), 2,84-2,88 (дд, 1H), 4,81-4,85 (м, 1H), 6,94-6,96 (д, 2H), 7,20-7,35 (м, 10H), 7,53-7,55 (д, 2H); НРМС АРСІ m/z 511 [M+H]<sup>+</sup> 510 [M-1]<sup>-</sup>

Приклад 27

5-[(3R)-3-(3-хлор-4-метоксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

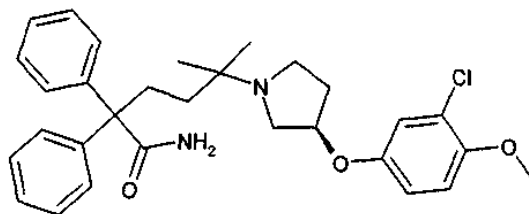


До охолодженого на льоду розчину продукту з препаративного прикладу 20 (135мг, 0,388ммоль) у N,N-диметилформаміді (4мл) додавали гідрид натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі, 31мг, 0,776ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 15 хвилин. Додавали 2-хлор-4-фторанізол (93мг, 0,582ммоль) у N,N-диметилформаміді (1мл) і суміш перемішували протягом 16 годин, при 50°C. Розчин охолоджували до 25°C і додавали гідрид натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі, 62мг, 1,55ммоль) і розчин перемішували протягом 16 годин при 80°C. Реакційну суміш потім охолоджували до 25°C і гасили водою (3мл), концентрували у вакуумі і водний залишок розподіляли між етилацетатом (20мл) і водою (5мл). Водний шар відокремлювали і екстрагували з використанням етилацетату (2x20мл). Об'єднаний органічний розчин промивали насиченим сольовим розчином (10мл), концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:(етилацетат:метанол:0,88 аміак, 90:10:1), з градієнтом від 3:1 до 1:1. Продукт, що складався з фракцій, випаровували при пониженому тиску і залишок потім очищували, використовуючи Isolute® SCX-2 катрид, елюючи метанолом, потім з використанням 1M аміаку у метанолі. Основні фракції випаровували, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої смоли з 32% виходом, 61мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,03 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,28-1,31 (м, 2H), 1,76-1,80 (м, 1H), 1,86-1,93 (м, 1H), 2,09-2,18 (м, 1H), 2,49-2,63 (м, 2H), 2,67-2,70 (м, 1H), 2,76-2,87 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 4,71-4,75 (м, 1H), 6,74-6,77 (дд, 1H), 6,89-6,95 (дд, 1H), 7,24-7,46 (м, 10H), 8,45-8,59 (м, 1H); НРМС АРСІ m/z 489 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 28

5-[(3R)-3-(3-хлор-4-метоксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

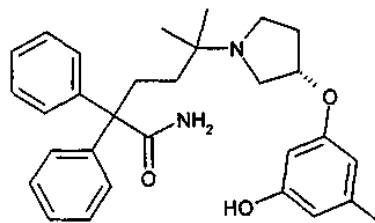


До розчину продукту прикладу 27 (61мг, 0,125ммоль) у 3-метил-3-пентанолі (5мл) додавали гідроксид калію (140мг, 2,49ммоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 16 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури, концентрували у вакуумі і залишок розподіляли між дихлорметан (10мл) і водою (5мл), водні шари екстрагували за допомогою дихлорметану (3x10мл). Об'єднані органічні екстракти концентрували при пониженому тиску і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші етилацетат:метанол:0,88 аміак, 90:10:1. Продукт, що складався з фракцій, випаровували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної смоли з 33% виходом, 21мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,03 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,26-1,30 (м, 2H), 1,88-1,96 (м, 1H), 2,05-2,14 (м, 1H), 2,35-2,49 (м, 2H), 2,70-2,75 (м, 2H), 2,82-2,88 (м, 1H), 2,91-2,96 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 4,72-4,76 (м, 1H), 6,73-6,76 (дд, 1H), 6,88-6,89 (д, 1H), 6,94-6,96 (д, 1H), 7,24-7,36 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 507 [M+H]<sup>+</sup> 505 [M-1]<sup>-</sup>

Приклад 29

5-[(3S)-3-(3-Гідрокси-5-метилфенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід



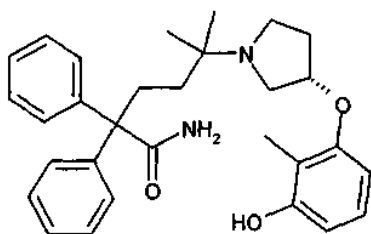
До охолодженого на льоду розчину трифенілфосфіну (287мг, 1,093ммоль), 5-метилрезорцину (678мг, 5,464ммоль) і продукту з препаративного прикладу 17 (200мг, 0,546ммоль) у тетрагідрофурі (8мл) додавали трьома частинами діізопропілазодикарбоксилат (212мкл, 1,093ммоль) і суміш перемішували при 0°C до кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували

у вакуумі і залишок очищували, використовуючи Isolute® SCX-2 катридж, елюючи метанолом, потім з використанням 1М аміаку у метанолі. Основні фракції концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші етилацетат:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 98:2:0,2 до 94:6:0,6, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни з 27% виходом, 70мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,00 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,24-1,27 (м, 2H), 1,87-1,93 (м, 1H), 2,05-2,13 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 2,39-2,45 (м, 2H), 2,61-2,69 (м, 2H), 2,75-2,81 (м, 1H), 2,85-2,90 (м, 1H), 4,69-4,73 (м, 1H), 6,07 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 7,21-7,35 (м, 10H); HPMC ESI m/z 473 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 30

5-[(3S)-3-(3-Гідрокси-2-метилфенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

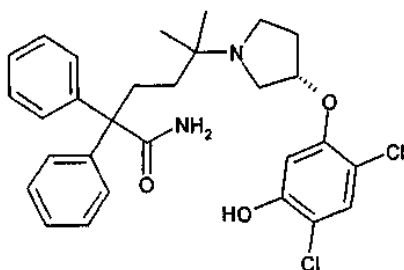


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 17 і 2-метилрезорцину, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 29, одержуючи не зовсім білу піну з 68% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,99 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,23-1,28 (м, 2H), 1,86-1,93 (м, 1H), 1,98 (с, 3H), 2,02-2,11 (м, 1H), 2,41-2,45 (м, 2H), 2,57-2,67 (м, 2H), 2,71-2,78 (м, 1H), 2,88-2,92 (м, 1H), 4,69-4,72 (м, 1H), 6,26-6,28 (д, 1H), 6,38-6,40 (д, 1H), 6,87-6,91 (т, 1H), 7,21-7,24 (м, 2H), 7,27-7,30 (т, 4H), 7,34-7,36 (м, 4H); HPMC ESI m/z 473 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 31

5-[(3S)-3-(2,4-Дихлор-5-гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід



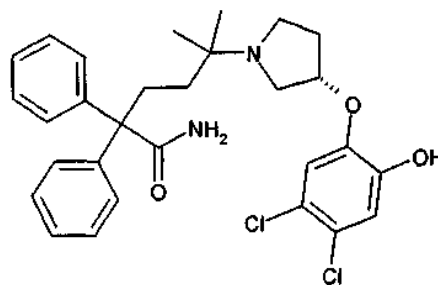
Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 17 і 4,6-дихлоррезорцину з використанням способу, подібного до описаного для прикладу 29, з додаванням додаткового трифенілфосфіну (2екв.) і діізопропілазодикарбоксилату (2екв.) через 18 годин і 24 годин і потім перемішували протягом додаткових

24 годин, одержуючи не зовсім білу піну з 21% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,99 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,24-1,28 (м, 2H), 1,89-1,96 (м, 1H), 2,05-2,14 (м, 1H), 2,38-2,49 (м, 2H), 2,59-2,70 (м, 2H), 2,75-2,81 (м, 1H), 2,89-2,93 (м, 1H), 4,71-4,74 (м, 1H), 6,48 (с, 1H), 7,21-7,24 (м, 3H), 7,26-7,31 (т, 4H), 7,34-7,37 (м, 4H); HPMC APCI m/z 527 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 32

5-[(3S)-3-(4,5-Дихлор-2-гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

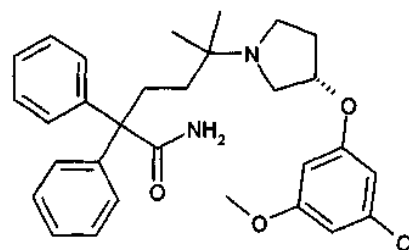


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 17 і 4,5-дихлоркатехолу, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 29, з наступним додаванням трифенілфосфіну (2екв.) і діізопропілазодикарбоксилату (2екв.) через 18 годин і 24 годин, і потім перемішували додаткових 24 години, одержуючи не зовсім білу піну з 18% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,03 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,19-1,31 (м, 2H), 1,90-1,97 (м, 1H), 2,05-2,14 (м, 1H), 2,34-2,49 (м, 2H), 2,61-2,67 (м, 1H), 2,69-2,73 (м, 1H), 2,76-2,79 (м, 1H), 2,86-2,92 (м, 1H), 4,78-4,83 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 7,21-7,40 (м, 10H); HPMC ESI m/z 527 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 33

5-[(3S)-3-(3-Хлор-5-метоксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід



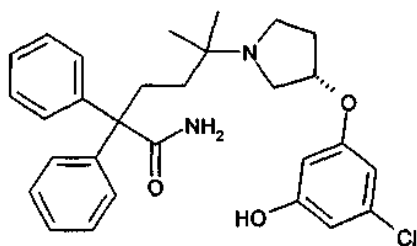
До охолодженого на льоду розчину трифенілфосфіну (215мг, 0,820ммоль), 3-хлор-5-метоксифенолу (325мг, 2,049ммоль) і продукту з препаративного прикладу 17 (150мг, 0,410ммоль) у тетрагідрофурані (8мл) додавали трьома частинами діізопропілазодикарбоксилат (160мкл, 0,820ммоль) і суміш перемішували при 0°C до досягнення кімнатної температури протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і очищували, використовуючи Isolute® SCX-2 катридж, елюючи з використанням метанолу, потім 2М аміаку у метанолі. Основні фракції концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи

з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 98:2:0,2 до 94:6:0,6, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді зеленої смоли з 97% виходом, 200мг.

$^1\text{ЯМР}$ (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0,97 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 1,20-1,25 (м, 2H), 1,81-1,89 (м, 1H), 2,06-2,14 (м, 1H), 2,35-2,49 (м, 2H), 2,51-2,60 (м, 2H), 2,67-2,73 (м, 1H), 2,79-2,83 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 4,70-4,74 (м, 1H), 6,29-6,30 (т, 1H), 6,41-6,42 (т, 1H), 6,51-6,52 (т, 1H), 7,20-7,24 (м, 2H), 7,26-7,30 (т, 4H), 7,33-7,35 (м, 4H); HPMC ESI  $m/z$  507  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Приклад 34

5-[(3S)-3-(4-Хлор-5-гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

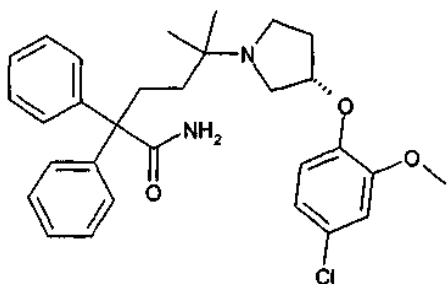


До охолодженого на льоду розчину продукту прикладу 33 (200мг, 0,395ммоль) у дихлорметані (10мл) додавали трибромід бору (1М у дихлорметані, 1,97мл, 1,976ммоль) і суміш перемішували при 0°C до кімнатної температури протягом 18 годин. Реакційну суміш гасили, використовуючи розчин 0,88 аміаку, і перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Реакційну суміш екстрагували за допомогою дихлорметану (3x10мл) і об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, 95:5:0,5, одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни з 45% виходом, 88мг.

$^1\text{ЯМР}$ (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,01 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,24-1,28 (м, 2H), 1,85-1,93 (м, 1H), 2,06-2,15 (м, 1H), 2,38-2,46 (м, 2H), 2,61-2,69 (м, 2H), 2,74-2,81 (м, 1H), 2,87-2,92 (м, 1H), 4,70-4,74 (м, 1H), 6,18-6,19 (т, 1H), 6,30-6,31 (т, 1H), 6,38-6,39 (т, 1H), 7,22-7,26 (м, 2H), 7,28-7,31 (т, 4H), 7,33-7,36 (м, 4H); HPMC ESI  $m/z$  493  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Приклад 35

5-[(3S)-3-(4-Хлор-2-Метоксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід



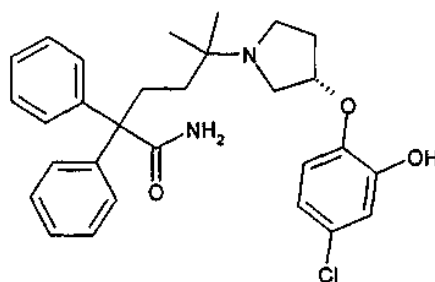
Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 17 і 4-хлор-2-метоксифенолу, використовуючи спосіб, подібний

до описаного для прикладу 33, при перемішуванні протягом 2 годин і очищенням з використанням Isolute® SCX катриджу, одержуючи безбарвну смолу з 100% виходом.

$^1\text{ЯМР}$ (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0,96 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 1,21-1,25 (м, 2H), 1,83-1,90 (м, 1H), 2,02-2,11 (м, 1H), 2,42-2,46 (м, 2H), 2,48-2,54 (м, 1H), 2,62-2,66 (дд, 1H), 2,69-2,80 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 4,68-4,73 (м, 1H), 6,75-6,77 (д, 1H), 6,82-6,85 (дд, 1H), 6,91-6,92 (д, 1H), 7,20-7,23 (м, 2H), 7,26-7,29 (т, 4H), 7,33-7,37 (м, 4H); HPMC ESI  $m/z$  473  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Приклад 36

5-[(3S)-3-(4-Хлор-2-Гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

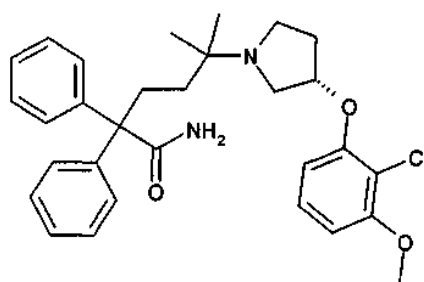


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 35, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 34, при перемішуванні протягом 3 годин і очищенням за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші етилацетат:метанол:аміак, з градієнтом від 98:2:0,2 до 94:6:0,6, одержуючи білу піну з 72% виходом.

$^1\text{ЯМР}$ (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0,96 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 1,21-1,25 (м, 2H), 1,83-1,90 (м, 1H), 2,02-2,11 (м, 1H), 2,42-2,46 (м, 2H), 2,48-2,54 (м, 1H), 2,62-2,66 (дд, 1H), 2,69-2,80 (м, 2H), 4,68-4,73 (м, 1H), 6,75-6,77 (д, 1H), 6,82-6,85 (дд, 1H), 6,91-6,92 (д, 1H), 7,20-7,23 (м, 2H), 7,26-7,29 (т, 4H), 7,33-7,37 (м, 4H); HPMC ESI  $m/z$  473  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Приклад 37

5-[(3S)-3-(2-Хлор-3-Метоксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід



Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 17 і продукту з препаративного прикладу 21, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 33, очищенням за допомогою Isolute® SCX катриджу, одержуючи білу піну з 100% виходом.

$^1\text{ЯМР}$ (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0,99 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,23-1,28 (м, 2H), 1,88-1,95 (м, 1H), 2,04-2,13

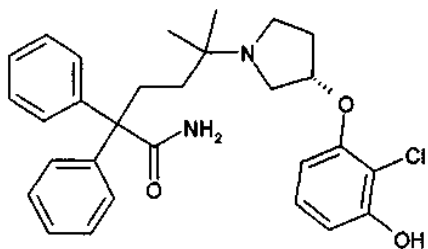
103

(м, 1H), 2,42-2,46 (м, 2H), 2,56-2,63 (м, 1H), 2,65-2,70 (м, 1H), 2,72-2,79 (м, 1H), 2,88-2,93 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 4,79-4,81 (м, 1H), 6,54-6,57 (дд, 1H), 6,67-6,69 (дд, 1H), 7,14-7,18 (т, 1H) 7,20-7,24 (м, 2H), 7,27-7,30 (т, 4H), 7,33-7,37 (м, 4H); HPMC ESI m/z 507 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 38

5-[(3S)-3-(2-Хлор-3-

Гідроксифеноксипіролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід



Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 37, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 34, одержуючи білу піну з 37% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,08 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,31-1,36 (м, 2H), 1,97-2,05 (м, 1H), 2,07-2,16 (м, 1H), 2,44-2,48 (м, 2H), 2,77-2,96 (м, 3H), 3,05-3,10 (к, 1H), 4,82-4,87 (м, 1H), 6,43-6,45 (дд, 1H), 6,54-6,57 (дд, 1H), 7,01-7,05 (т, 1H), 7,22-7,26 (м, 2H), 7,29-7,33 (т, 4H), 7,36-7,39 (м, 4H); HPMC ESI m/z 493 [M+H]<sup>+</sup>

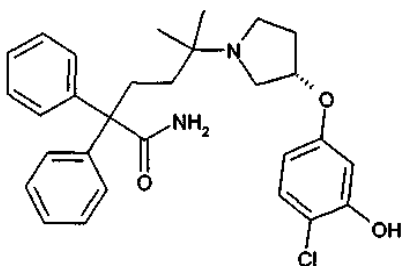
Приклад 39 і 40

Наступні сполуки одержували з продукту з препаративного прикладу 17 і 2-хлоррезорцину, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 33, з додаванням додаткового трифенілфосфіну (2екв.) і діізопропілазодикарбоксилату (2екв.) через 18 годин, і з наступним перемішуванням протягом додаткових 3 годин. Неочищений матеріал очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші етилацетат:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 98:2:0,2 до 94:6:0,6, одержуючи суміш регіоізомерів, яку розділяли за допомогою ВЕРХ, використовуючи кислотну колонку Luna C8(2), елюючи з використанням суміші ацетонітрил:вода:діетиламін, 1:1:0,05, одержуючи вказані в заголовку сполуки у вигляді твердих речовин білого кольору з 12% і 1% виходом відповідно.

Приклад 39

5-[(3S)-3-(4-Хлор-3-

Гідроксифеноксипіролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід



89846

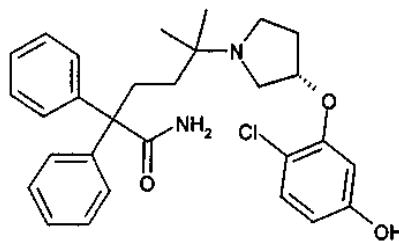
104

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,98 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,23-1,27 (к, 2H), 1,87-1,95 (м, 1H), 2,05-2,13 (м, 1H), 2,41-2,47 (м, 2H), 2,54-2,60 (м, 1H), 2,62-2,66 (дд, 1H), 2,71-2,77 (к, 1H), 2,86-2,90 (к, 1H), 4,69-4,74 (м, 1H), 6,32-6,36 (м, 2H), 7,07-7,09 (д, 1H), 7,20-7,24 (м, 2H), 7,27-7,30 (т, 4H), 7,35-7,37 (м, 4H); HPMC ESI m/z 493 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 40

5-[(3S)-3-(2-Хлор-5-

Гідроксифеноксипіролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

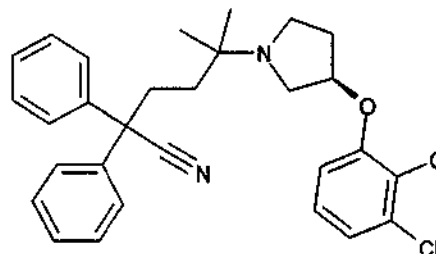


<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,99 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,21-1,26 (м, 2H), 1,82-1,90 (м, 1H), 2,05-2,15 (м, 1H), 2,35-2,46 (м, 2H), 2,53-2,62 (м, 2H), 2,69-2,75 (к, 1H), 2,81-2,86 (к, 1H), 4,66-4,71 (м, 1H), 6,27-6,30 (дд, 1H), 6,39-6,40 (д, 1H), 7,09-7,11 (д, 1H), 7,21-7,36 (м, 10H); HPMC ESI m/z 493 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 41

5-[(3R)-3-(3-Хлор-2-

Метоксифеноксипіролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил



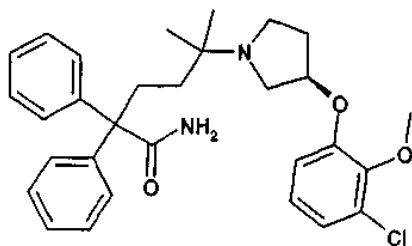
До охолодженого на льоду розчину гідриду натрію (60% дисперсії у мінеральному маслі, 52мг, 1,293ммоль) у диметилформаміді (1мл) додавали краплями продукт з препаративного прикладу 20 (150мг, 0,431ммоль) у диметилформаміді (3мл). Після перемішування протягом 1 години додавали продукт з препаративного прикладу 22 (103мг, 0,646ммоль) у диметилформаміді (1мл) і суміш нагрівали до 60°C протягом 96 годин. Розчин концентрували у вакуумі і розподіляли між етилацетатом (10мл) і водою (10мл). Органічний шар екстрагували і промивали повторно водою (10мл), потім сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневої масла з 74% виходом, 156мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,03 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,44-1,49 (м, 2H), 1,90-1,97 (м, 1H), 2,12-2,21 (м, 1H), 2,50-2,62 (м, 3H), 2,74-2,83 (м, 2H), 2,87-2,91 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 4,81-4,84 (м, 1H), 6,83-6,85 (дд, 1H), 6,93-7,00 (м, 2H), 7,25-7,42 (м, 10H); HPMC ESI m/z 489 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 42

105

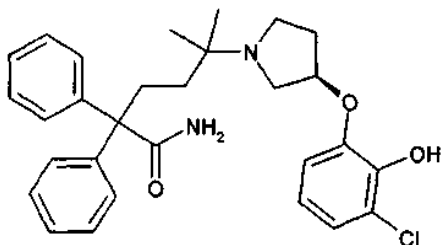
5-[(3R)-3-(3-Хлор-2-Метоксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід



Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 41, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 2. Неочищену сполуку очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, 95:5:0,5, одержуючи білу піну, з 50% виходом.  $^1\text{JMP}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 1,00 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,23-1,27 (к, 2H), 1,88-1,96 (м, 1H), 2,07-2,16 (м, 1H), 2,41-2,46 (м, 2H), 2,56-2,61 (м, 1H), 2,64-2,77 (м, 2H), 2,86-2,92 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 4,77-4,82 (м, 1H), 6,80-6,83 (дд, 1H), 6,96-6,99 (м, 2H), 7,21-7,25 (м, 2H), 7,27-7,31 (т, 4H), 7,34-7,36 (м, 4H); HPMC ESI  $m/z$  507  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 43

5-[(3R)-3-(3-Хлор-2-Гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід



Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 42, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 34, одержуючи білу піну з 65% виходом.

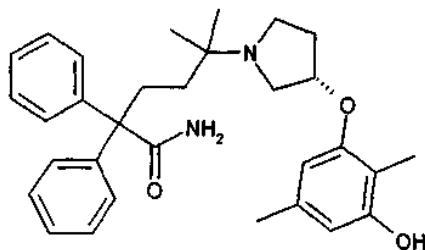
$^1\text{JMP}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 1,05 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,28-1,32 (м, 2H), 1,89-1,98 (м, 1H), 2,03-2,13 (м, 1H), 2,42-2,46 (м, 2H), 2,59-2,67 (м, 1H), 2,70-2,75 (м, 1H), 2,81-2,93 (м, 2H), 4,84-4,88 (м, 1H), 6,66-6,70 (т, 1H), 6,77-6,79 (д, 1H), 6,88-6,91 (д, 1H), 7,21-7,25 (м, 2H), 7,28-7,32 (т, 4H), 7,35-7,37 (м, 4H); HPMC ESI  $m/z$  493  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 44

5-[(3S)-3-(3-Гідрокси-2,5-диметилфенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

89846

106

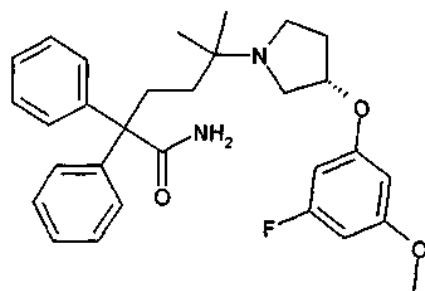


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 17 і 2,5-диметилпрезорцину, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 29, з додаванням додаткового трифенілфосфіну (2екв.) і діізопропілазодикарбоксилату (2екв.) через 18 годин і наступним перемішування протягом 1 години, одержуючи блідо-коричневу піну з 58% виходом.

$^1\text{JMP}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 0,99 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,24-1,28 (м, 2H), 1,85-1,92 (м, 1H), 1,93 (с, 3H), 2,01-2,10 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,41-2,45 (м, 2H), 2,56-2,66 (м, 2H), 2,70-2,78 (м, 1H), 2,86-2,93 (м, 1H), 4,67-4,873 (м, 1H), 6,11 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 7,20-7,24 (м, 2H), 7,26-7,30 (т, 4H), 7,33-7,37 (м, 4H); HPMC APC I  $m/z$  487  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 45

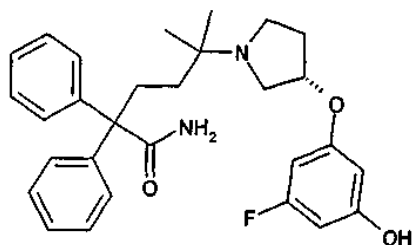
5-[(3S)-3-(3-Фтор-5-Метоксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід



Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 17 і продукту з препаративного прикладу 23, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 33, одержуючи продукт у вигляді безбарвної смоли з 100% виходом. HPMC ESI  $m/z$  491  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 46

5-[(3S)-3-(3-Фтор-5-Гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід



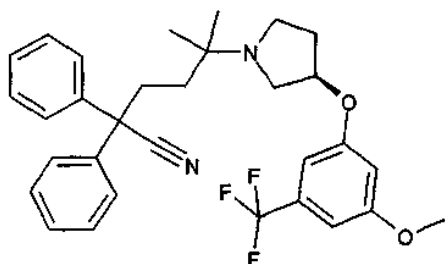
Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 45, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 34, з додаванням додаткового триброміду бору (1М у дихлорметані, 4екв.) через 3 години і при подальшому перемішуванні протягом 2 годин. Неочищений ма-

теріал очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші етилацетат:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 98:2:0,2 до 94:6:0,6, одержуючи білу піну з 35% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 0,99 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,21-1,26 (м, 2H), 1,82-1,90 (м, 1H), 2,05-2,14 (м, 1H), 2,39-2,45 (м, 2H), 2,54-2,63 (м, 2H), 2,69-2,75 (м, 1H), 2,82-2,87 (к, 1H), 4,66-4,71 (м, 1H), 6,02-6,11 (м, 3H), 7,21-7,26 (м, 2H), 7,27-7,31 (т, 4H), 7,33-7,36 (м, 4H); HPMC APCI  $m/z$  477  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 47

5-[(3R)-3-(3-Метокси-5-трифторметилфенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

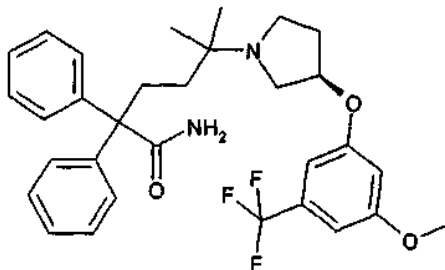


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 20 і продукту з препаративного прикладу 24, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 41. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, 95:5:0,5, одержуючи блідо-коричневу смолу з 32% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 1,03 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,44-1,48 (м, 2H), 1,87-1,90 (м, 1H), 2,14-2,22 (м, 1H), 2,49-2,54 (м, 2H), 2,56-2,62 (м, 1H), 2,67-2,70 (д, 1H), 2,75-2,81 (к, 1H), 2,87-2,91 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 4,82-4,85 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 7,24-7,42 (м, 10H); HPMC APCI  $m/z$  523  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 48

5-[(3R)-3-(3-Метокси-5-трифторметилфенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід



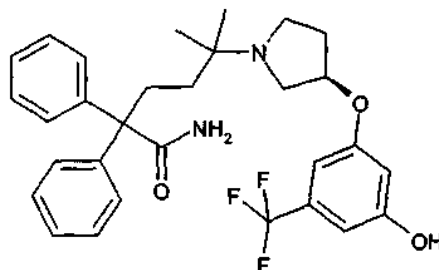
Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 47, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 2, одержуючи продукт у вигляді безбарвної смоли з 83% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 0,98 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 1,20-1,25 (м, 2H), 1,82-1,89 (м, 1H), 2,08-2,17

(м, 1H), 2,39-2,46 (м, 2H), 2,49-2,59 (м, 2H), 2,66-2,72 (к, 1H), 2,81-2,86 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 4,76-4,81 (м, 1H), 6,58-6,60 (к, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 7,18-7,36 (м, 10H); HPMC APCI  $m/z$  541  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 49

5-[(3R)-3-(3-Гідрокси-5-трифторметилфенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

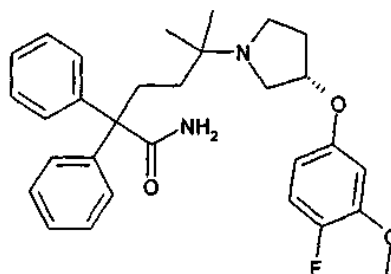


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 48, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 34, одержуючи безбарвну смолу з 40% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 0,99 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,22-1,27 (м, 2H), 1,84-1,91 (м, 1H), 2,08-2,16 (м, 1H), 2,38-2,47 (м, 2H), 2,54-2,63 (м, 2H), 2,69-2,75 (к, 1H), 2,85-2,89 (м, 1H), 4,73-4,78 (м, 1H), 6,45-6,47 (т, 1H), 6,52-6,53 (с, 1H), 6,60-6,61 (с, 1H), 7,21-7,24 (м, 2H), 7,27-7,30 (т, 4H), 7,34-7,36 (м, 4H); HPMC APCI  $m/z$  527  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 50

5-[(3S)-3-(4-Фтор-3-Метоксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід



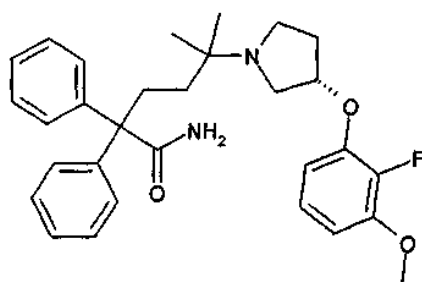
Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 17 і продукту з препаративного прикладу 25, використовуючи той же самий спосіб, що був описаний для прикладу 33, з додаванням додаткового трифенілфосфіну (2екв.) і діізопропілазодикарбоксилату (2екв.) обидвох через 16 годин і 17 годин, при наступному перемішуванні протягом додаткової 1 години і очищенні з використанням Isolute® SCX катриджу, одержуючи блідо-коричневу піну з 86% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 0,98 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 1,21-1,26 (м, 2H), 1,82-1,89 (м, 1H), 2,04-2,13 (м, 1H), 2,37-2,47 (м, 2H), 2,52-2,62 (м, 2H), 2,68-2,74 (к, 1H), 2,81-2,85 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 4,69-4,73 (м, 1H), 6,28-6,32 (м, 1H), 6,52-6,56 (дд, 1H), 6,90-6,95 (дд, 1H), 7,20-7,24 (м, 2H), 7,26-7,30 (т, 4H), 7,33-7,36 (м, 4H); HPMC APCI  $m/z$  491  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 51

5-[(3S)-3-(2-Фтор-3-Метоксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

109

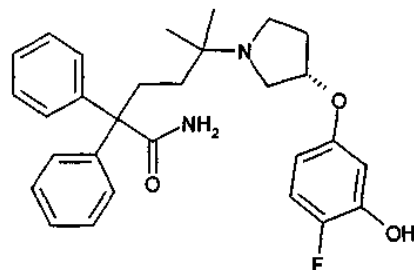


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 17 і продукту з препаративного прикладу 26, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 33, з додаванням додаткового трифенілфосфіну (2екв.) і діізопропілазодикарбоксилату (2екв.) обидвох через 16 годин і 17 годин, при наступному перемішуванні протягом додаткової 1 години і очищенні з використанням Isolute® SCX катриджу, одержуючи біло-жовту піну з 86% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,98 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 1,22-1,26 (м, 2H), 1,85-1,93 (м, 1H), 2,04-2,12 (м, 1H), 2,40-2,45 (м, 2H), 2,51-2,56 (м, 1H), 2,62-2,65 (м, 1H), 2,68-2,74 (к, 1H), 2,82-2,86 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 4,74-4,78 (м, 1H), 6,53-6,57 (т, 1H), 6,66-6,70 (т, 1H), 6,93-6,98 (тд, 1H), 7,20-7,24 (м, 2H), 7,27-7,30 (т, 4H), 7,33-7,36 (м, 4H); HPMC APCI m/z 491 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 52

5-[(3S)-3-(4-Фтор-3-Гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід



Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 50, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 34, з перемішуванням протягом 3 годин і очищенням за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші етилацетат:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 98:2:0,2 до 94:6:0,6, одержуючи білу піну з 52% виходом.

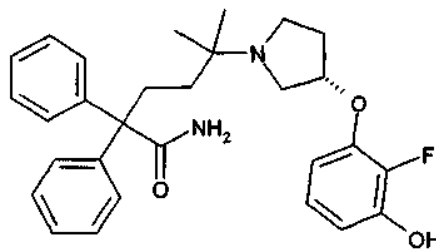
<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,99 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,22-1,27 (м, 2H), 1,82-1,90 (м, 1H), 2,03-2,12 (м, 1H), 2,38-2,46 (м, 2H), 2,55-2,64 (м, 2H), 2,70-2,76 (к, 1H), 2,83-2,87 (м, 1H), 4,6-4,69 (м, 1H), 6,19-6,23 (дт, 1H), 6,38-6,40 (дд, 1H), 6,85-6,90 (дд, 1H), 7,21-7,25 (м, 2H), 7,27-7,31 (т, 4H), 7,33-7,36 (м, 4H); HPMC APCI m/z 477 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 53

5-[(3S)-3-(2-Фтор-3-Гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

89846

110

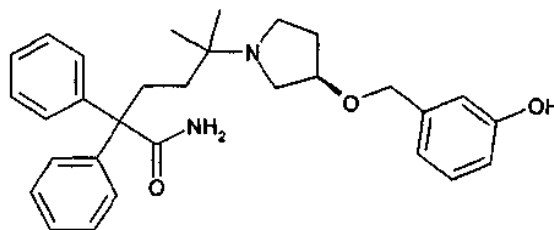


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 51, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 34, з перемішуванням протягом 3 годин і очищенням за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші етилацетат:метанол:аміак, з градієнтом від 98:2:0,2 до 94:6:0,6, одержуючи білу піну з 26% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,00 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,24-1,28 (м, 2H), 1,88-1,95 (м, 1H), 2,04-2,13 (м, 1H), 2,41-2,47 (м, 2H), 2,55-2,63 (м, 1H), 2,66-2,71 (м, 1H), 2,72-2,78 (к, 1H), 2,86-2,91 (м, 1H), 4,73-4,77 (м, 1H), 6,38-6,42 (т, 1H), 6,48-6,53 (т, 1H), 6,80-6,85 (тд, 1H), 7,21-7,25 (м, 2H), 7,27-7,31 (т, 4H), 7,34-7,37 (м, 4H); HPMC ESI m/z 477 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 54

5-[(3R)-3-(3-Гідроксибензилокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

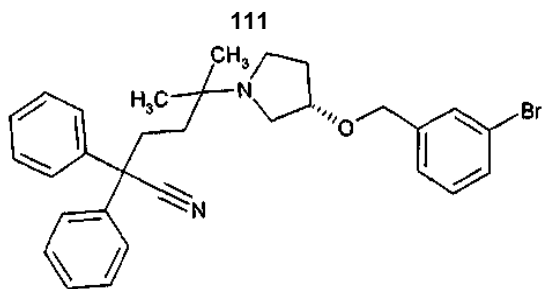


До продукту з препаративного прикладу 29 (95мг, 0,186ммоль) додавали 4М хлорводневу кислоту у діоксані (3мл) і воді (0,3мл), одержаний розчин перемішували при 60°C протягом 20 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між етилацетатом (20мл) і насиченим розчином гідрокарбонату натрію (10мл). Водний шар екстрагували і промивали етилацетатом (2x10мл) і об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії, елюючи з використанням суміші етилацетат:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 97:3:0,2 до 95:5:0,5, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної смоли з 51% виходом, 44мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,99 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 1,24-1,28 (м, 2H), 1,74-1,81 (м, 1H), 1,87-1,94 (м, 1H), 2,40-2,44 (м, 2H), 2,49-2,58 (м, 2H), 2,61-2,67 (м, 1H), 2,71-2,76 (м, 1H), 3,98-4,03 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 6,67-6,69 (д, 1H), 6,74-6,76 (м, 2H), 7,09-7,13 (т, 1H), 7,22-7,26 (м, 2H), 7,29-7,32 (т, 4H), 7,35-7,38 (м, 4H); HPMC ESI m/z 473 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 55

5-[(3S)-3-[(3-Бромбензил)окси]піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

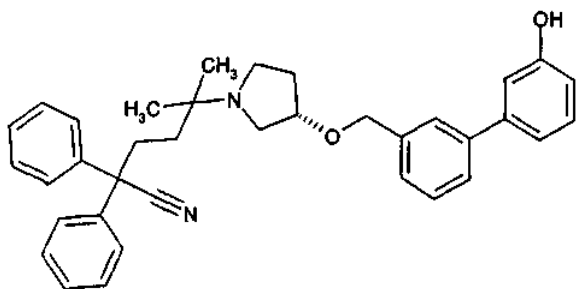


До охолодженого на льоду розчину продукту з препаративного прикладу 18 (1,3г, 3,74ммоль) у N,N-диметилформаміді (20мл) додавали частинами гідрид натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі, 150мг, 3,74ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 1 години. Додавали 3-Бромбензилбромід (935мг, 3,74ммоль) і суміш перемішували протягом 4 годин, залишаючи до підвищення температури до 25°C. Реакційну суміш потім гасили водою, концентрували у вакуумі і водний залишок розподіляли між етилацетатом (50мл) і водою (30мл). Водний шар відокремлювали і екстрагували з використанням етилацетату (4x30мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:етилацетат, з градієнтом від 50:50 до 100:0, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-коричневого масла з 70% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,02 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,41-1,54 (м, 2H), 1,77-1,85 (м, 1H), 1,93-2,02 (м, 1H), 2,49-2,54 (м, 3H), 2,62-2,76 (м, 3H), 4,02-4,07 (м, 1H), 4,43 (м, 2H), 7,18-7,50 (м, 14H); HPMC APCI m/z 518 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 56

5-((3S)-3-[(3'-Гідроксибіфеніл-3-іл)метокси]піролідин-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил



До розчину продукту прикладу 55 (205мг, 0,38ммоль), 3-гідроксифенілборної кислоти (106мг, 0,77ммоль) і карбонату натрію (81мг, 0,77ммоль) у тетрагідрофурані (5мл) і води (1мл) додавали хлорид [1,1'-Біс(дифенілфосфін)фероцен]паладію(II) (16мг, 19мкмоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 16 годин. Охолоджену реакційну суміш потім концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші етилацетат:метанол, з градієнтом від 98:2 до 96:4, одержуючи вказану в заголовку сполуку з 25% виходом, 51мг.

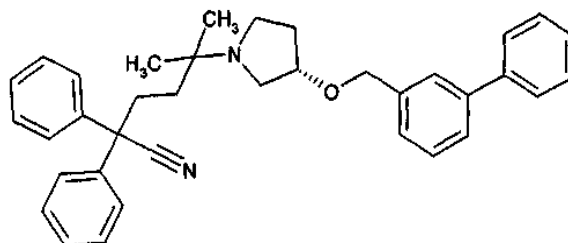
89846

112

<sup>1</sup>ЯМР(CD<sub>3</sub>OD, 400МГц) δ: 1,04 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,46-1,52 (м, 2H), 1,82-1,90 (м, 1H), 1,96-2,03 (м, 1H), 2,50-2,55 (м, 3H), 2,67-2,80 (м, 3H), 4,08-4,13 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 6,76 (дд, 1H), 7,01 (м, 1H), 7,05 (д, 1H), 7,20-7,24 (м, 1H), 7,27-7,42 (м, 12H), 7,48 (д, 1H), 7,54 (с, 1H); HPMC ESI m/z 529 [M-H]<sup>-</sup>

Приклад 57

5-[(3S)-3-(Біфеніл-3-ілметокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

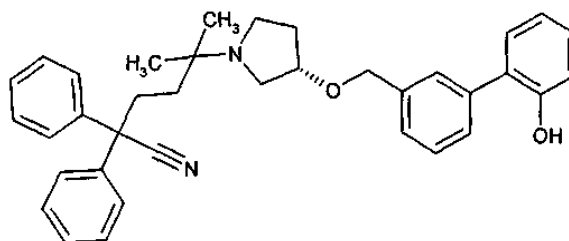


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 55 і бензолборної кислоти, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 56, у вигляді зеленої смоли з 54% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,11 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,51-1,58 (м, 2H), 1,94-2,03 (м, 2H), 2,52-2,56 (м, 2H), 2,70-2,77 (м, 1H), 2,82-2,93 (м, 3H), 4,08-4,13 та 4,13-4,18 (2хт, 1H), 4,45 та 4,54 (2хт, 2H), 7,26-7,43 (м, 19H); HPMC APCI m/z 516 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 58

5-((3S)-3-[(2'-Гідроксибіфеніл-3-іл)метокси]піролідин-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил



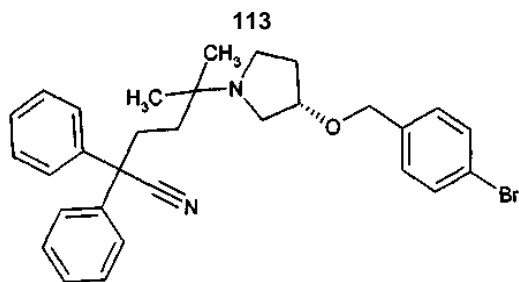
Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 55 і 2-гідроксифенілборної кислоти, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 56. Неочищену сполуку очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші етилацетат потім з використанням суміші дихлорметан:метанол, 95:5, одержуючи цільовий продукт у вигляді блідо-коричневої піни з 61% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(CD<sub>3</sub>OD, 400МГц) δ: 1,03 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,47-1,53 (м, 2H), 1,83-1,90 (м, 1H), 1,94-2,03 (м, 1H), 2,50-2,55 (м, 2H), 2,57-2,64 (м, 1H), 2,69-2,83 (м, 3H), 4,09-4,14 (м, 1H), 4,51 (с, 2H), 6,85-6,89 (м, 2H), 7,14 (м, 1H), 7,20-7,46 (м, 14H), 7,51 (с, 1H); HPMC ESI m/z 529 [M-H]<sup>-</sup>

Приклад 59

5-((3S)-3-[(4-Бромбензил)окси]піролідин-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил



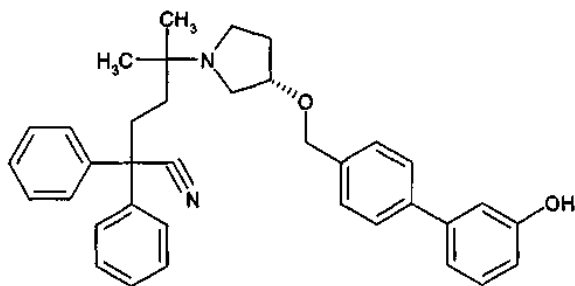


До охолодженого на льоду розчину продукту з препаративного прикладу 18 (205мг, 0,59ммоль) у N,N-диметилформаміді (5мл) додавали частинами гідрид натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі, 35мг, 0,88ммоль) і суміш перемішували протягом 1 години. Додавали 4-бромбензилбромід (220мг, 0,88ммоль) і суміш перемішували протягом 3 годин, залишаючи до підвищення температури до 25°C. Реакційну суміш потім повторно охолоджували до 0°C, потім додавали гідрид натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі, 220мг, 0,88ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі, через 18 годин, суміш повторно охолоджували до 0°C і додавали гідрид натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі, 293мг, 1,17ммоль). Після перемішування протягом 1 години, додавали наступний 4-бромбензилбромід (220мг, 0,88ммоль) і суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім гасили водою, концентрували у вакуумі і водний залишок розподіляли між етилацетатом (50мл) і водою (30мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі і залишок очищували, використовуючи Isolute® SCX-2 катридж, елюючи метанолом, потім використовуючи 0,5М аміак у метанолі. Основні фракції випаровували при пониженому тиску і залишок потім очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, 95:5:5, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-оранжевої смоли.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,02 (с, 3Н), 1,05 (с, 3Н), 1,40-1,53 (м, 2Н), 1,77-1,85 (м, 1Н), 1,93-2,02 (м, 1Н), 2,50-2,55 (м, 3Н), 2,64-2,78 (м, 3Н), 4,03-4,08 (м, 1Н), 4,42 (с, 2Н), 7,23 (д, 2Н), 7,28-7,44 (м, 12Н); НРМС АРСІ m/z 519 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 60

5-((3S)-34(3'-Гідроксибіфеніл-4-іл)метокси)піролідін-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил



До розчину продукту прикладу 59 (150мг, 0,29ммоль), 3-гідроксифенілборної кислоти (80мг,

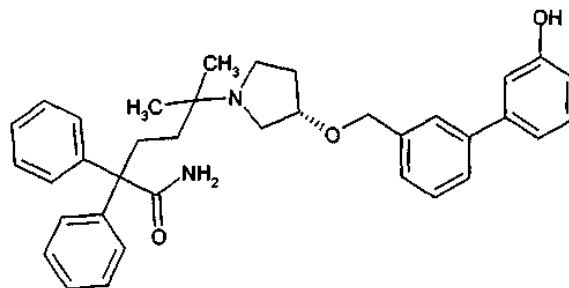
89846

114

0,58ммоль) і карбонату натрію (62мг, 0,58ммоль) у тетрагідрофурани (5,5мл) і воді (1мл) додавали хлорид 1,1'-Біс(дифенілфосфін)фероцен]паладію(II) (12мг, 14мкмоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 18 годин. Потім додавали хлорид 1,1'-біс(дифенілфосфін)фероцен]паладію(II) (12мг, 14мкмоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 6 годин перед охолодженням до кімнатної температури. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 100:0:0 до 95:5:0,5, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-коричневої піни з 47% виходом, 73 мг. НРМС ESI m/z 531 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 61

5-((3S)-3-[(3'-Гідроксибіфеніл-3-іл)метокси]піролідін-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

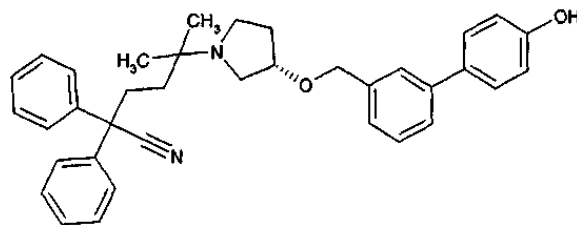


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 56, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 2, у вигляді безбарвної смоли з 17% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,22 (с, 3Н), 1,24 (с, 3Н), 1,42-1,47 (м, 2Н), 1,96-2,06 (м, 1Н), 2,11-2,19 (м, 1Н), 2,42-2,47 (м, 2Н), 3,14-3,3 (м, 4Н), 4,23-4,27 (м, 1Н), 4,56 (м, 2Н), 6,76-6,79 (дд, 1Н), 7,02 (м, 1Н), 7,06 (д, 1Н), 7,23-7,41 (м, 13Н), 7,49-7,51 (д, 1Н), 7,54 (с, 1Н); НРМС ESI m/z 549 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 62

5-((3S)-3-[(4'-Гідроксибіфеніл-3-іл)метокси]піролідін-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил



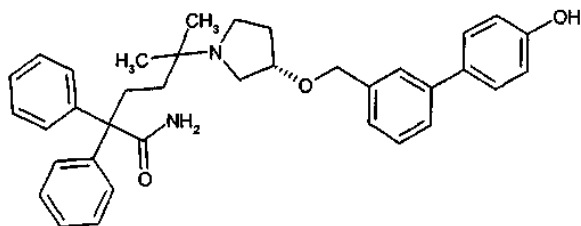
Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 55 і 4-гідроксифенілборної кислоти, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 56. Неочищену сполуку очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші етилацетат. Придатні фракції випаровували при по-

ниженому тиску і залишок потім очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 98:2:0,2 до 95:5:0,5, одержуючи цільову сполуку у вигляді блідо-коричневої смоли з 78% виходом.

$^1\text{ЯМР}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{МГц}) \delta$ : 1,03 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,46-1,52 (м, 2H), 1,80-1,88 (м, 1H), 1,93-2,02 (м, 1H), 2,49-2,60 (м, 3H), 2,66-2,80 (м, 3H), 4,04-4,09 (м, 1H), 4,44 (с, 2H), 6,80 (д, 2H), 7,26-7,43 (м, 15H), 7,50 (с, 1H); HPMC ESI  $m/z$  529  $[\text{M}-\text{H}]^-$

Приклад 63

5-((3S)-3-[(4'-Гідроксибіфеніл-3-іл)метокси]піролідин-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

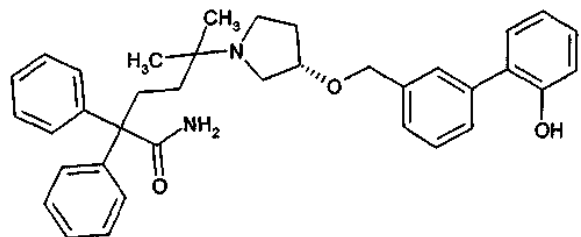


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 62, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 2, з 6% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 1,00 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 1,25-1,29 (м, 2H), 1,78-1,87 (м, 1H), 1,88-1,99 (м, 1H), 2,40-2,44 (м, 2H), 2,52-2,59 (м, 1H), 2,60-2,71 (м, 2H), 2,72-2,78 (м, 1H), 4,03-4,08 (м, 1H), 4,48 (с, 2H), 6,84 (д, 2H), 7,20-7,38 (м, 12H), 7,41-7,45 (м, 3H), 7,48 (с, 1H); HPMC ESI  $m/z$  549  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 64

5-((3S)-3-[(2'-Гідроксибіфеніл-3-іл)метокси]піролідин-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

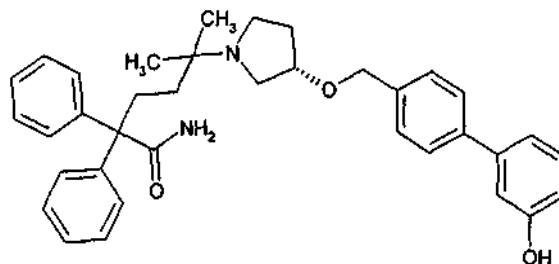


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 58, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 2. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 90:10:1 до 80:20:2, одержуючи цільовий продукт у вигляді твердої речовини білого кольору з 21% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 0,98 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 1,23-1,27 (м, 2H), 1,75-1,84 (м, 1H), 1,88-1,98 (м, 1H), 2,39-2,44 (м, 2H), 2,47-2,66 (м, 3H), 2,71-2,75 (м, 1H), 4,02-4,08 (м, 1H), 4,47 (с, 2H), 6,86-6,89 (м, 2H), 7,12-7,16 (м, 1H), 7,20-7,37 (м, 13H), 7,44 (д, 1H), 7,49 (с, 1H); HPMC ESI  $m/z$  549  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 65

5-((3S)-3-[(3'-Гідроксибіфеніл-4-іл)метокси]піролідин-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

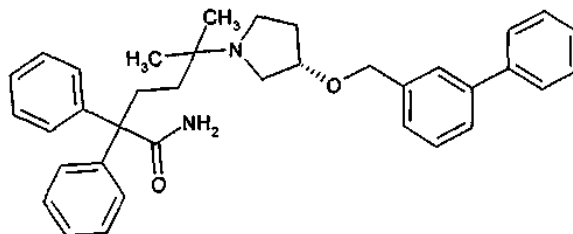


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 60, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 2. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 95:5:0,5 до 90:10:1, одержуючи цільовий продукт у вигляді твердої речовини білого кольору з 28% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 1,03 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,27-1,31 (м, 1H), 1,52-1,56 (м, 1H), 1,81-1,89 (м, 1H), 1,90-2,00 (м, 1H), 2,34-2,38 (м, 1H), 2,41-2,45 (м, 2H), 2,59-2,64 (м, 1H), 2,67-2,76 (м, 1H), 2,79-2,83 (м, 1H), 4,04-4,10 (м, 1H), 4,47 (м, 2H), 6,75 (д, 1H), 7,01 (м, 1H), 7,05 (д, 1H), 7,18-7,38 (м, 11H), 7,43 (д, 2H), 7,53 (д, 2H); HPMC ESI  $m/z$  549  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 66

5-[(3S)-3-(Біфеніл-3-ілметокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід



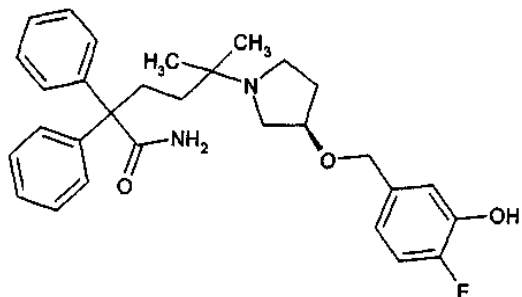
Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 57, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 2, у вигляді коричневої смоли з 23% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 1,18 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,38-1,44 (м, 2H), 1,97-2,04 (м, 1H), 2,05-2,12 (м, 1H), 2,41-2,46 (м, 2H), 3,03-3,14 (м, 4H), 4,21-4,24 (м, 1H), 4,56 (м, 2H), 7,23-7,44 (м, 16H), 7,50-7,55 (м, 1H), 7,57-7,60 (м, 2H); HPMC APCI  $m/z$  533  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 67

5-[(3R)-3-(4-Фтор-3-гідроксибензилокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

117

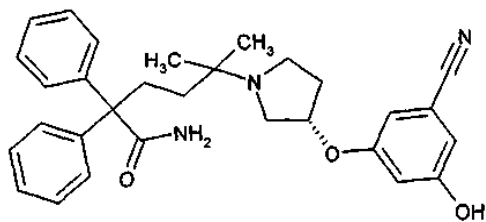


До продукту з препаративного прикладу 34 (150мг, 0,248ммоль) додавали хлорводневу кислоту у діоксані (4М, 4мл) і воді (0,5мл) і одержаний розчин кип'ятили із зворотним холодильником протягом 45 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між етилацетатом (10мл) і насиченим розчином гідрокарбонату натрію (3мл). Водний шар відокремлювали і екстрагували з використанням додаткового етилацетату (2x10мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (5 мл), насиченим сольовим розчином (5мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак (з градієнтом від 95:5:0,5 до 93:7:0,7 до 90:10:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої піни з 44% виходом, 54мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,05 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,28-1,33 (м, 2H), 1,81-1,97 (м, 2H), 2,41-2,45 (м, 2H), 2,63-2,86 (м, 4H), 4,02-4,07 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 6,70-6,74 (м, 1H), 6,87-6,90 (дд, 1H), 6,94-6,99 (дд, 1H), 7,23-7,38 (м, 10H); HPMC ESI m/z 491 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 68

5-[(3S)-3-(3-((2,2-diphenyl-1-oxo-1-phenylethyl)amino)-5-oxo-5-phenylpentan-1-yl)-5-methyl-2,2-diphenylhexanamide]



До розчину продукту з препаративного прикладу 36 (30мг, 0,0523ммоль) в етанолі (2мл) додавали форміат амонію (33мг, 0,523ммоль) і 20% Pd(OH)<sub>2</sub>C (3мг) і суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 15 хвилин. Реакційну суміш потім фільтрували через Арбоцель® і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак (95:5:0,5), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої піни з 87% виходом, 22мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,00 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,23-1,28 (м, 2H), 1,84-1,93 (м, 1H), 2,08-2,17 (м, 1H), 2,36-2,50 (м, 2H), 2,56-2,63 (м, 2H), 2,71-2,77 (к, 1H), 2,85-2,89 (м, 1H), 4,73-4,79 (м, 1H),

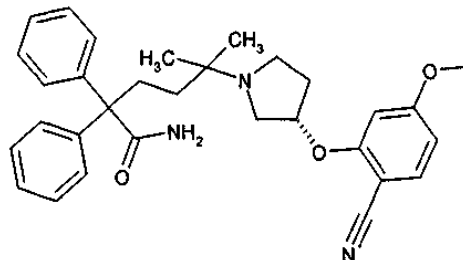
89846

118

6,53-6,54 (д, 1H), 6,60-6,61 (д, 1H), 6,66-6,67 (д, 1H), 7,22-7,36 (м, 10H); HPMC ESI m/z 484 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 69

5-[(3S)-3-(2-ціано-5-метоксифенокси)піролідін-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

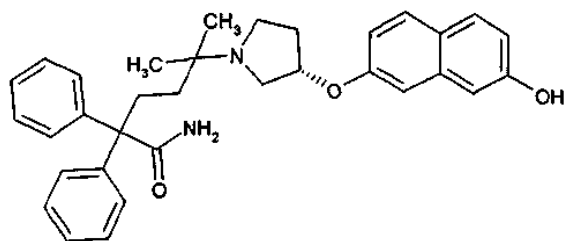


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 17 і 2-гідрокси-4-метоксифенокситрил з використанням способу, подібного до описаного для препаративного прикладу 36, одержуючи оранжеву піну з 36% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,00 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,21-1,29 (м, 2H), 1,89-1,98 (м, 1H), 2,10-2,20 (м, 1H), 2,35-2,51 (м, 2H), 2,57-2,68 (м, 2H), 2,73-2,83 (м, 1H), 2,91-2,99 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 4,88-4,91 (м, 1H), 6,51 (д, 1H), 6,61-6,64 (дд, 1H), 7,20-7,39 (м, 10H), 7,48-7,50 (д, 1H); HPMC ESI m/z 498 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 70

5-[(3S)-3-[(7-Гідрокси-2-нафтил)окси]піролідін-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

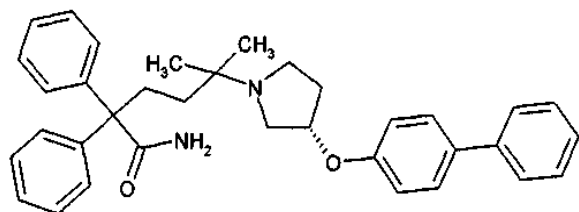


До розчину продукту з препаративного прикладу 37 (90мг, 0,144ммоль) у метанолі (3мл) і воді (0,3мл) додавали фторид амонію (53мг, 1,44ммоль) і суміш нагрівали при 50°C протягом 18 годин. Суміш концентрували у вакуумі і залишок очищували з використанням RediSep® силікагелевого катриджу, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак (з градієнтом від 100:0:0 до 90:10:1). Придатні фракції концентрували у вакуумі і залишок потім очищували з використанням RediSep® силікагелевого катриджу, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак (з градієнтом від 100:0:0 до 93:7:0,7), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної смоли з 6% виходом, 4,5мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,96 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,19-1,30 (м, 2H), 1,88-1,98 (м, 1H), 2,11-2,23 (м, 1H), 2,34-2,52 (м, 2H), 2,54-2,64 (м, 1H), 2,64-2,68 (м, 1H), 2,72-2,82 (м, 1H), 2,85-2,91 (м, 1H), 4,82-4,89 (м, 1H), 6,77-6,83 (м, 1H), 6,85-6,87 (м, 1H), 6,88-6,91 (м, 1H), 6,98-7,01 (м, 1H), 7,15-7,35 (м, 10H), 7,54-7,62 (м, 2H); HPMC APCI m/z 509 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 71

5-[(3S)-3-(4-фенілфенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанагід

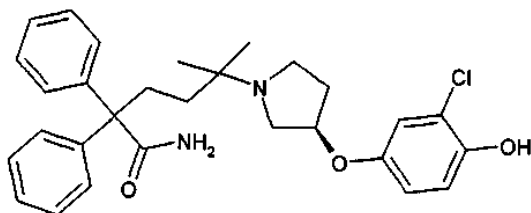


Додавали до розчину продукту з препаративного прикладу 17 (100мг, 0,273ммоль) у тетрагідрофурані (1мл) додавали розчин трифенілфосфіну (143мг, 0,546ммоль) у тетрагідрофурані (1мл) і діізопропілазодикарбоксилат (0,11мл, 0,546ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Додавали 4-Фенілфенол (93мг, 0,546ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Потім додавали трифенілфосфін (143мг, 0,546ммоль) і діізопропілазодикарбоксилат (0,11мл, 0,546ммоль) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Суміш концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол (з градієнтом від 100:0 до 95:5), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла з 28% виходом, 40мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,99 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,23-1,26 (м, 2H), 1,90-1,98 (м, 1H), 2,10-2,19 (м, 1H), 2,39-2,46 (м, 2H), 2,58-2,68 (м, 2H), 2,75-2,89 (м, 2H), 4,80-4,84 (м, 1H), 6,88-6,90 (д, 2H), 7,20-7,41 (м, 13H), 7,49-7,56 (дд, 4H); НРМС АРСІ m/z 519 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 72

5-[(3R)-3-(3-хлор-4-гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанагід



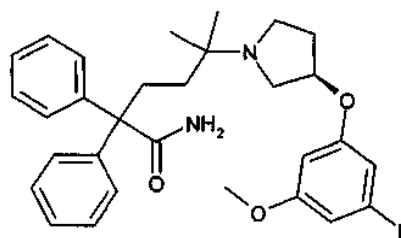
До розчину продукту прикладу 28 (20мг, 0,039ммоль) у дихлорметані (3мл) додавали трибромід бору (1М у дихлорметані, 0,16мл, 0,158ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Реакційну суміш гасили шляхом додавання краплями 0,88 аміаку (5мл) і перемішували протягом 24 годин. Водний шар відокремлювали і екстрагували з використанням дихлорметану (3x20мл). Об'єднані органічні шари концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші етилацетат:метанол:0,88 аміак (з градієнтом від 100:0:0 до 95:5:0,5), одержуючи безбарвну смолу. Одержаний продукт потім очищували за допомогою ВЕРХ, використовуючи Curosil PFP-Acid 150\*21,2 носій, елюючи 0,1% мурашиної кислоти

(водн.):(ацетонітрил+0,1% мурашина кислота), з градієнтом від 95:5 до 0:100. Придатні фракції концентрували у вакуумі і залишок розподіляли між дихлорметаном (15мл) і водою (5мл), і водний шар відокремлювали і екстрагували з використанням додаткового дихлорметану (2x15мл). Об'єднані органічні шари промивали з використанням розчину гідроксиду натрію (1М, 5мл), насиченим сольовим розчином (10мл) і концентрували у вакуумі. Залишок потім очищували за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак (90:10:1). Шари очищеного продукту промивали від силікагеля, використовуючи суміш дихлорметан:метанол:0,88 аміак (95:5:0,5), фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної смоли з 16% виходом, 3мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,18 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,28-1,30 (м, 2H), 1,39-1,44 (м, 2H), 2,08-2,14 (м, 2H), 2,42-2,47 (м, 2H), 3,04-3,7 (м, 2H), 4,82-4,87 (м, 1H), 6,66-6,70 (м, 1H), 6,82-6,87 (м, 2H), 7,25-7,38 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 493 [M+H]<sup>+</sup> 491

Приклад 73

5-[(3R)-3-(3-Фтор-5-метоксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанагід



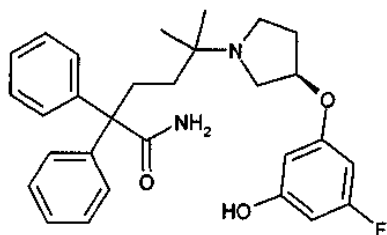
До охолодженого на льоду розчину трифенілфосфіну (215мг, 0,822ммоль), продукту з препаративного прикладу 23 (175мг, 1,232ммоль) і продукту з препаративного прикладу 16 (150мг, 0,411ммоль) у тетрагідрофурані (7мл) додавали трьома частинами діізопропілазодикарбоксилат (160мкл, 0,822ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищували, використовуючи Isolute® SCX-2 катридж, елюючи метанолом, потім з використанням 2М аміаку у метанолі. Основні фракції концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-коричневої піни з 75% виходом, 150мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,98 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 1,21-1,26 (м, 2H), 1,81-1,89 (м, 1H), 2,06-2,15 (м, 1H), 2,38-2,46 (м, 2H), 2,50-2,61 (м, 2H), 2,67-2,72 (м, 1H), 2,78-2,85 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 4,69-4,74 (м, 1H), 6,14-6,19 (м, 2H), 6,24-6,28 (м, 1H), 7,21-7,36 (м, 10H); НРМС ESI m/z 491 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 74

5-[(3R)-3-(3-Фтор-5-гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанагід

121

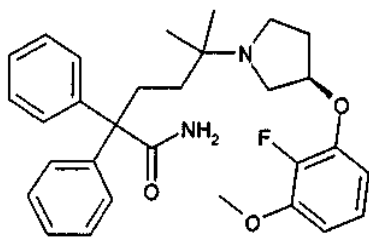


До охолодженого на льоду розчину продукту прикладу 73 (150мг, 0,306ммоль) у дихлорметані (4мл) додавали трибромід бору (1М у дихлорметані, 1,2мл, 1,224ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш гасили, використовуючи розчин 0,88 аміаку і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Шляхом додавання краплями 2N хлорводневої кислоти (водн.) реакційну суміш доводили до показника pH 8 і екстрагували з використанням дихлорметану (3x10мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, 95:5:0,5, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-коричневої піни з 49% виходом, 71мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,01 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,24-1,28 (м, 2H), 1,85-1,92 (м, 1H), 2,07-2,15 (м, 1H), 2,40-2,45 (м, 2H), 2,59-2,67 (м, 2H), 2,73-2,79 (к, 1H), 2,87-2,91 (м, 1H), 4,68-4,72 (м, 1H), 6,03-6,12 (м, 3H), 7,21-7,26 (м, 2H), 7,28-7,32 (м, 4H), 7,33-7,37 (м, 4H); HPMC ESI m/z 477 [M+H]<sup>+</sup>, 475 [M-H]<sup>-</sup>

Приклад 75

5-[(3R)-3-(2-Фтор-3-метоксифеноксипіролідин-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексанамід



До охолодженого на льоду розчину трифенілфосфіну (215мг, 0,822ммоль), продукту з препаративного прикладу 26 (160мг, 1,127ммоль) і продукту з препаративного прикладу 16 (150мг, 0,411ммоль) у тетрагідрофурани (7мл) додавали трьома частинами діізопропілазодикарбоксилат (160мкл, 0,822ммоль) і суміш перемішували при 0°C до досягнення кімнатної температури протягом 16 годин. Додавали додаткові трифенілфосфін (215мг, 0,822ммоль) і діізопропілазодикарбоксилат (160мкл, 0,822ммоль) і суміш перемішували протягом наступних 48 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищували, використовуючи Isolute® SCX-2 катридж, елюючи метанолом, потім з використанням 2M аміаку у метанолі. Основні фракції концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-коричневої піни з 75% виходом, 145мг.

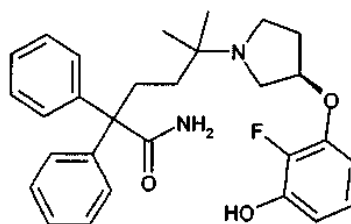
89846

122

HPMC ESI m/z 491 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 76

5-[(3R)-3-(2-Фтор-3-гідроксифеноксипіролідин-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

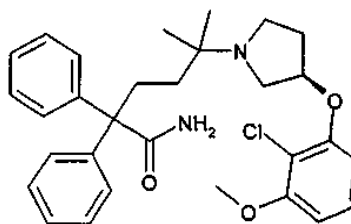


До охолодженого на льоду розчину продукту прикладу 75 (140мг, 0,286ммоль) у дихлорметані (4мл) додавали трибромід бору (1М у дихлорметані, 1,1мл, 1,224ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили, використовуючи розчин 0,88 аміаку і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Шляхом додавання краплями 2N хлорводневої кислоти (водн.) реакційну суміш доводили до показника pH 8 і екстрагували з використанням дихлорметану (2x10мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, 95:5:0,5, одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої піни з 15% виходом, 20мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,00 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,25-1,28 (м, 2H), 1,85-1,93 (м, 1H), 2,06-2,12 (м, 1H), 2,42-2,46 (м, 2H), 2,54-2,60 (м, 1H), 2,65-2,75 (м, 2H), 2,85-2,90 (к, 1H), 4,74-4,78 (м, 1H), 6,38-6,42 (т, 1H), 6,49-6,53 (т, 1H), 6,80-6,85 (т, 1H), 7,22-7,25 (м, 2H), 7,28-7,32 (м, 4H), 7,35-7,38 (м, 4H); HPMC ESI m/z 477 [M+H]<sup>+</sup>, 475 [M-H]<sup>-</sup>

Приклад 77

5-[(3R)-3-(2-Хлор-3-метоксифеноксипіролідин-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексанамід



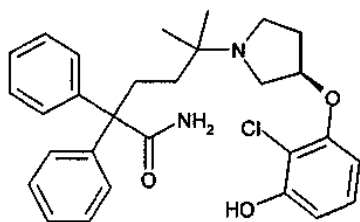
До охолодженого на льоду розчину трифенілфосфіну (160мг, 0,606ммоль), продукту з препаративного прикладу 21 (120мг, 0,757ммоль) і продукту з препаративного прикладу 16 (111мг, 0,411ммоль) у тетрагідрофурани (7мл) трьома частинами додавали діізопропілазодикарбоксилат (118мкл, 0,606ммоль) і суміш перемішували при 0°C до кімнатної температури протягом 3 годин. Додавали додаткові трифенілфосфін (160мг, 0,606ммоль) і діізопропілазодикарбоксилат (118мкл, 0,606ммоль) і суміш перемішували протягом наступних 16 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищували, використовуючи Isolute® SCX-2 катридж, елюючи

метанолом, потім з використанням 2М аміаку у метанолі. Основні фракції концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-коричневої піни з 82% виходом, 124мг.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 1,00 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,24-1,29 (м, 2H), 1,85-1,97 (м, 1H), 2,05-2,15 (м, 1H), 2,43-2,47 (м, 2H), 2,58-2,64 (м, 1H), 2,66-2,72 (м, 1H), 2,73-2,80 (м, 1H), 2,89-2,95 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 4,79-4,81 (м, 1H), 6,55-6,57 (д, 1H), 6,67-6,70 (д, 1H), 7,15-7,19 (т, 1H), 7,21-7,24 (м, 2H), 7,27-7,31 (м, 4H), 7,34-7,38 (м, 4H); HPMC ESI  $m/z$  507  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 78

5-[(3R)-3-(2-Хлор-3-гідроксифенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

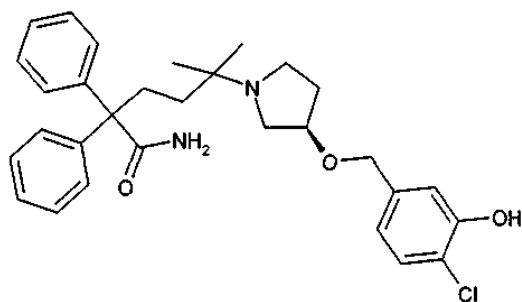


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 77, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 74, одержуючи блідо-оранжеву піну з 36% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 1,03 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,27-1,32 (м, 2H), 1,92-1,99 (м, 1H), 2,06-2,14 (м, 1H), 2,43-2,47 (м, 2H), 2,65-2,71 (м, 1H), 2,74-2,78 (д, 1H), 2,80-2,86 (к, 1H), 2,96-3,00 (м, 1H), 4,79482 (м, 1H), 6,41-6,43 (дд, 1H), 6,53-6,55 (дд, 1H), 7,00-7,04 (т, 1H), 7,21-7,25 (м, 2H), 7,28-7,32 (м, 4H), 7,36-7,39 (м, 4H); HPMC ESI  $m/z$  493  $[\text{M}+\text{H}]^+$  491  $[\text{M}-\text{H}]^-$

Приклад 79

5-[(3R)-3-(4-Хлор-3-гідроксибензилокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід



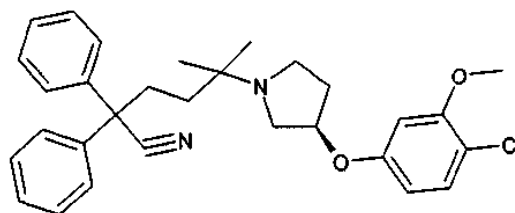
До продукту з препаративного прикладу 44 (161мг, 0,295ммоль) додавали хлорводневу кислоту (4М у діоксані, 4мл) і воду (0,5мл) і суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між етилацетатом (20мл) і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (20мл). Водний шар відокремлювали, екстрагували з використанням додаткового етилацетату (20мл) і об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомо-

гою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 95:5:0,5 до 90:10:1, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-коричневої піни з 19% виходом, 29мг.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 1,01 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 1,24-1,28 (м, 2H), 1,75-1,82 (м, 1H), 1,87-1,94 (м, 1H), 2,40-2,44 (м, 2H), 2,51-2,60 (м, 2H), 2,63-2,69 (к, 1H), 2,73-2,77 (к, 1H), 3,98-4,03 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 6,70-6,73 (дд, 1H), 6,87-6,88 (д, 1H), 7,18-7,21 (д, 1H), 7,22-7,26 (м, 2H), 7,29-7,33 (м, 4H), 7,35-7,38 (м, 4H); HPMC APCI  $m/z$  505  $[\text{M}-\text{H}]^-$

Приклад 80

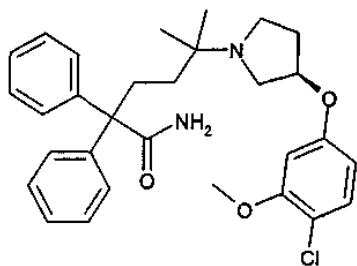
5-[(3R)-3-(3-метокси-4-хлорфенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил



До охолодженого на льоду розчину продукту з препаративного прикладу 20 (170мг, 0,489ммоль) у N,N-диметилформаміді (5мл) додавали гідрид натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі, 60мг, 1,466ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. Додавали 2-хлор-5-фторанізол (73мкл, 0,586ммоль) і суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Суміш потім нагрівали при 60°C протягом 6 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, крім того додавали гідрид натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі, 60мг, 1,466ммоль) і продовжували нагрівати при 60°C протягом 18 годин. Розчин охолоджували до 0°C, ще раз додавали гідрид натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі, 100мг, 2,443ммоль) і розчин перемішували протягом 30 хвилин. Додавали додатковий 2-хлор-5-фторанізол (122мкл, 0,977ммоль) і суміш нагрівали при 80°C протягом 18 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури, гасили водою (3мл), концентрували у вакуумі і водний залишок розподіляли між етилацетатом (10мл) і водою (5мл). Водний шар відокремлювали і екстрагували з використанням додаткового етилацетату (2x10мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (10мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші етилацетат:метанол:0,88 аміак, 99:1:0,1, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної смоли з 34% виходом, 80мг.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 1,03 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,44-1,49 (м, 2H), 1,88-1,95 (м, 1H), 2,12-2,21 (м, 1H), 2,49-2,54 (м, 2H), 2,56-2,62 (м, 1H), 2,68-2,70 (д, 1H), 2,76-2,82 (м, 1H), 2,85-2,89 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 4,79-4,81 (м, 1H), 6,39-6,42 (д, 1H), 6,54 (с, 1H), 7,16-7,20 (д, 1H), 7,26-7,42 (м, 10H); HPMC APCI  $m/z$  489  $[\text{M}+\text{H}]^+$

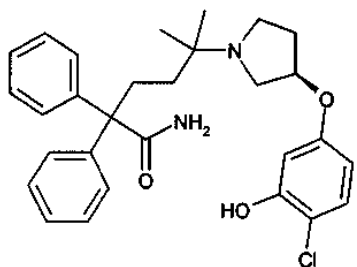
Приклад 81  
5-[(3R)-3-(3-метокси-4-хлорфенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід



До розчину продукту прикладу 80 (80мг, 0,163ммоль) у 3-метил-3-пентанолі (3мл) додавали гідроксид калію (185мг, 3,75ммоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 24 годин. Крім того, додавали гідроксид калію (93мг, 1,638ммоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом наступних 5 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури, концентрували у вакуумі і залишок розподіляли між етилацетатом (15мл) і водою (10мл). Водний шар відокремлювали, екстрагували з використанням додаткового етилацетату (15мл) і об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 97:3:0,3 до 94:6:0,6, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни з 64% виходом, 53мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,98 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,20-1,26 (м, 2H), 1,84-1,93 (м, 1H), 2,07-2,16 (м, 1H), 2,34-2,49 (м, 2H), 2,53-2,65 (м, 2H), 2,70-2,77 (м, 1H), 2,81-2,88 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 4,74-4,79 (м, 1H), 6,36-6,38 (дд, 1H), 6,51-6,52 (д, 1H), 7,18-7,20 (д, 1H), 7,21-7,35 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 507 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 82  
5-[(3R)-3-(3-гідрокси-4-хлорфенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

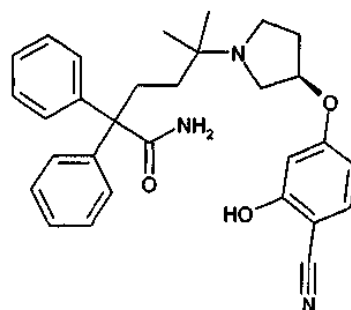


До охолодженого на льоду розчину продукту прикладу 81 (50мг, 0,099ммоль) у дихлорметані (2мл) додавали трибромід бору (1М у дихлорметані, 0,4мл, 0,4ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додавали ще раз трибромід бору (1М у дихлорметані, 0,2мл, 0,2ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом наступних 3 годин. Реакційну суміш гасили, використовуючи розчин 0,88 аміаку і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Шляхом додавання краплями

2N хлорводневої кислоти (водн.) реакційну суміш підкислювали до pH 6 і екстрагували, використовуючи дихлорметан (2x10мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елююючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 97:3:0,3 до 94:6:0,6, одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни з 70% виходом, 34мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,00 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,24-1,28 (м, 2H), 1,83-1,93 (м, 1H), 2,06-2,15 (м, 1H), 2,35-2,47 (м, 2H), 2,60-2,68 (м, 2H), 2,74-2,81 (м, 1H), 2,87-2,91 (м, 1H), 4,68-4,73 (м, 1H), 6,28-6,31 (дд, 1H), 6,40-6,41 (д, 1H), 7,10-7,12 (д, 1H), 7,22-7,35 (м, 10H); НРМС ESI m/z 493 [M+H]<sup>+</sup> 491 [M-H]<sup>-</sup>

Приклад 83  
5-[(3R)-3-(3-гідрокси-4-ціанофенокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

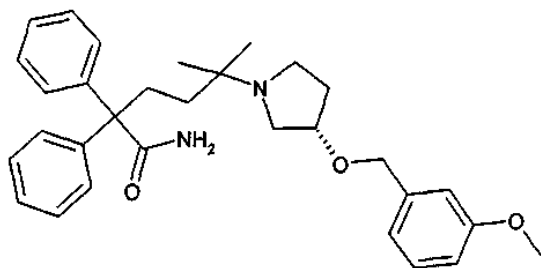


До розчину продукту з препаративного прикладу 45 (40мг, 0,070ммоль) в етанолі (2мл) додавали форміат амонію (44мг, 0,698ммоль) і гідроксид паладію (20% на вугіллі, 8мг) і суміш перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 20 хвилин. Реакційну суміш охолоджували, шляхом фільтрування через Арбоцель® каталізатор видаляли і фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елююючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 95:5:0,5 до 90:10:1, одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни з 55% виходом, 18мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,00 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,24-1,28 (м, 2H), 1,87-1,94 (м, 1H), 2,09-2,18 (м, 1H), 2,35-2,49 (м, 2H), 2,61-2,71 (м, 2H), 2,75-2,82 (к, 1H), 2,91-2,95 (к, 1H), 4,76-4,79 (м, 1H), 6,32-6,35 (м, 2H), 7,21-7,36 (м, 11H); НРМС АРСІ m/z 484 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 84  
5-[(3S)-3-(3-метоксибензилокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

127



До охолодженого на льоду розчину продукту з препаративного прикладу 18 (185мг, 0,532ммоль) у N,N-диметилформаміді (5мл) додавали гідрід натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі, 26мг, 0,638ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 60 хвилин. Додавали 3-метоксибензилбромід (128мг, 0,638ммоль) і суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Додавали додатковий 3-метоксибензилбромід (160мг, 0,797ммоль) і суміш перемішували протягом наступних 2 годин. Реакційну суміш гасили водою (3мл), концентрували у вакуумі і водний залишок розподіляли між етилацетатом (20мл) і водою (10мл). Водний шар відокремлювали і екстрагували з використанням додаткового етилацетату (2x10мл). Об'єднані органічні шари концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням дихлорметану, одержуючи безбарвне масло, 180мг.

До розчину цього безбарвного масла (180мг, 0,385ммоль) у 3-метил-3-пентанолі (5мл) додавали гідроксид калію (430мг, 7,692ммоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували у вакуумі і залишок розподіляли між етилацетатом (20мл) і водою (10мл). Водний шар відокремлювали, екстрагували з використанням додаткового етилацетату (10мл) і об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії, елюючи спочатку пентаном, потім з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 95:5:0,5 до 90:10:1, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни з 16% виходом, 40мг.

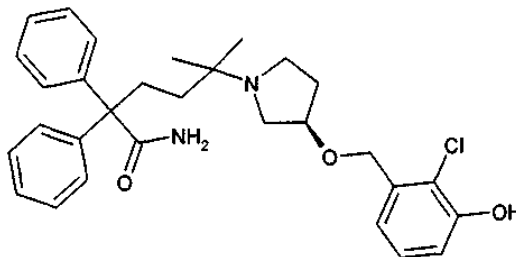
<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,01 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 1,26-1,30 (м, 2H), 1,77-1,85 (м, 1H), 1,88-1,95 (м, 1H), 2,40-2,45 (м, 2H), 2,53-2,72 (м, 3H), 2,75-2,79 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 4,00-4,05 (м, 1H), 4,41 (с, 2H), 6,80-6,83 (д, 1H), 6,86-6,88 (м, 2H), 7,16-7,37 (м, 11H); НРМС ESI m/z 487 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 85

5-[(3R)-3-(2-Хлор-3-гідроксибензилокси)піролідин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

89846

128

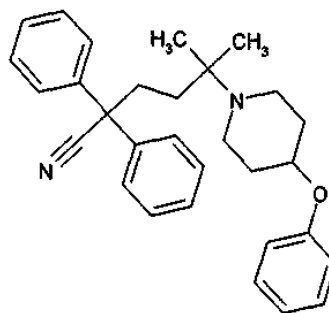


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 49, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 79, одержуючи білу піну з 34% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,11 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,34-1,38 (м, 2H), 1,90-2,02 (м, 2H), 2,41-2,45 (м, 2H), 2,83-3,02 (м, 4H), 4,14-4,18 (м, 1H), 4,49-4,57 (м, 2H), 6,84-6,87 (дд, 1H), 6,91-6,93 (д, 1H), 7,06-7,10 (т, 1H), 7,24-7,27 (м, 2H), 7,30-7,38 (м, 8H); НРМС APCI m/z 505 [M-H]<sup>-</sup>

Приклад 86

5-Метил-5-(4-феноксипіперидин-1-іл)-2,2-дифенілгексаннітріл



Розчин продукту з препаративного прикладу 50 (9,03г, 21ммоль) у тетрагідрофурані (270мл) охолоджували до -20°C. Додавали тетрахлорид цирконію (9,91г, 43ммоль) і реакційну суміш перемішували при -20°C протягом 1 години. Потім додавали краплями метилмагнійхлорид (3М у тетрагідрофурані, 63,8мл, 191ммоль) і суміш перемішували протягом 1 години, підтримуючи температуру нижче -10°C. Реакційну суміш гасили, використовуючи етанол (20мл), концентрували у вакуумі і залишок розподіляли між 2N розчином гідроксиду натрію (200мл) і етилацетатом (250мл). Водний шар відокремлювали і екстрагували з використанням етилацетату (2x200мл) і об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:етилацетат, з градієнтом від 75:25 до 67:33. Придатні фракції випаровували при пониженому тиску і залишок потім очищували з використанням Isolute® SCX-2 катриджу, метанолу, потім 1M аміаку у метанолі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої смоли з а 41% виходом (3,83г).

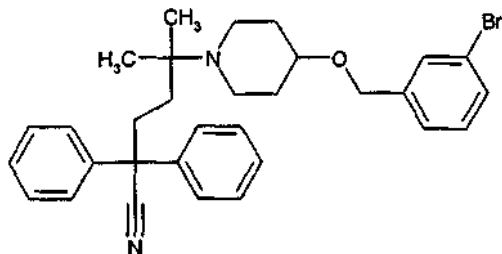
<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,04 (с, 6H), 1,54-1,58 (м, 2H), 1,71-1,80 (м, 2H), 1,99-2,02 (м, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,53-2,57 (м, 2H), 2,70-2,75 (м, 2H), 4,22-4,28 (м, 1H), 6,92-6,96 (м, 3H), 7,28-7,32 (м, 4H), 7,35-



7,39 (м, 4H), 7,45-7,47 (м, 4H); HPMC APCI m/z 439 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 87

5-[4-[(3-Бромбензил)окси]піперидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

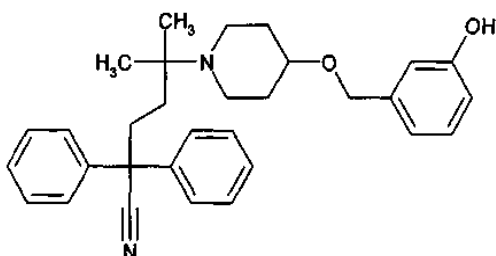


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 53, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 86, у вигляді жовтої смоли з 33% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (с, 6H), 1,46-1,60 (м, 4H), 1,88-1,91 (м, 2H), 2,04-2,09 (м, 2H), 2,46-2,50 (м, 2H), 2,65-2,68 (м, 2H), 3,8-3,34 (м, 1H), 4,50 (с, 2H), 7,18-7,42 (м, 13H), 7,51 (с, 1H); HPMC ESI m/z 533 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 88

5-[4-[(3-Гідроксибензил)окси]піперидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

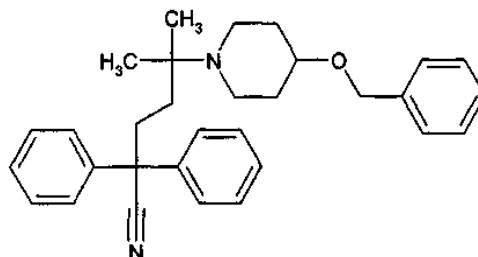


До розчину продукту прикладу 87 (200мг, 0,38ммоль) у тетрагідрофурані (5мл) краплями додавали н-бутиллітій (2,5М у гексанах, 0,18мл, 0,45ммоль), охолоджували до -78°C і суміш перемішували протягом 15 хвилин. Додавали триметилборат (0,13мл, 1,13ммоль) і суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин і при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали 4-метилморфоліну N-оксид (132мг, 1,13ммоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 4 годин і перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш потім розподіляли між етилацетатом (30мл) і водою (30мл) і органічний шар відокремлювали і промивали водою (20мл). Органічний розчин сушили над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 100:0:0 до 90:10:1. Придатні фракції випаровували при пониженому тиску і залишок потім очищували за допомогою препаративної тшх, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, 90:10:1, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді смоли з 3% виходом, 5мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,02 (с, 6H), 1,46-1,58 (м, 4H), 1,86-1,90 (м, 2H), 2,13-2,19 (м, 2H), 2,49-2,53 (м, 2H), 2,70-2,75 (м, 2H), 3,33-3,39 (м, 1H), 4,45 (с, 2H), 6,67-6,70 (м, 1H), 6,77-6,79 (м, 2H), 7,12 (м, 1H), 7,28-7,43 (м, 10H); HPMC ESI m/z 469 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 89

5-[4-(Бензилокси)піперидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

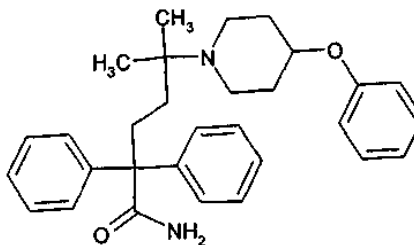


До розчину продукту прикладу 87 (200мг, 0,38ммоль) у тетрагідрофурані (8мл) додавали краплями н-бутиллітій (2,5М у гексанах, 0,23мл, 0,56ммоль), охолоджували до -78°C і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Перед тим як суміш залишали нагріватись до кімнатної температури, через розчин пропускали диоксид вуглецю, при перемішуванні при -78°C, протягом 3,5 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розподіляли між етилацетатом (30мл) і водою (20мл). Органічний шар відокремлювали, промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Очищенням залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, 100:0:0 до 98:2:0,2, одержували вказану в заголовку сполуку як побічний продукт, у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору з 68% виходом, 116мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,00 (с, 6H), 1,45-1,49 (м, 2H), 1,50-1,58 (м, 2H), 1,86-1,90 (м, 2H), 2,11-2,17 (м, 2H), 2,48-2,53 (м, 2H), 2,69-2,72 (м, 2H), 3,33-3,39 (м, 1H), 4,51 (с, 2H), 7,29-7,42 (м, 15H); HPMC ESI m/z 453 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 90

5-Метил-5-(4-феноксипіперидин-1-іл)-2,2-дифенілгексанамід



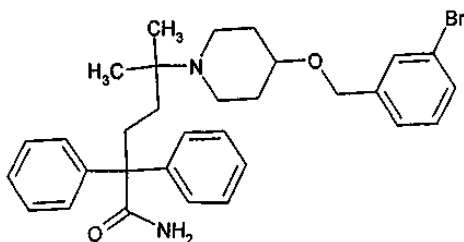
До розчину продукту прикладу 86 (200мг, 0,46ммоль) у 3-метил-3-пентанолі (4мл) додавали гідроксид калію (512мг, 9,12ммоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 20 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури, концентрували у вакуумі і залишок розподіляли між етилацетатом (20мл) і водою (20мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над

сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 100:0 до 90:10:1, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної склоподібної речовини з 93% виходом, 193мг.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3) \delta$ : 0,99 (с, 6H), 1,25-1,29 (м, 2H), 1,60-1,68 (м, 2H), 1,89-1,93 (м, 2H), 2,20-2,25 (м, 2H), 2,42-2,46 (м, 2H), 2,64-2,68 (м, 2H), 4,20-4,27 (м, 1H), 6,85-6,89 (м, 3H), 7,20-7,26 (м, 4H), 7,30-7,34 (м, 4H), 7,37-7,40 (м, 4H); HPMC ESI  $m/z$  457  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 91

5-[4-[(3-Бромбензил)окси]піперидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

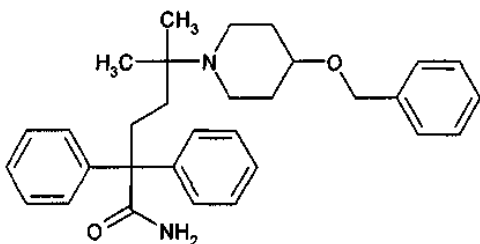


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 87, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 90, у вигляді безбарвної смоли з 99% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 0,97 (с, 6H), 1,23-1,27 (м, 2H), 1,48-1,57 (м, 2H), 1,82-1,87 (м, 2H), 2,07-2,12 (м, 2H), 2,40-2,44 (м, 2H), 2,62-2,66 (м, 2H), 3,9-3,37 (м, 1H), 4,48 (с, 2H), 7,21-7,42 (м, 13H), 7,49 (с, 1H); HPMC ESI  $m/z$  551  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 92

5-[4-(Бензилокси)піперидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

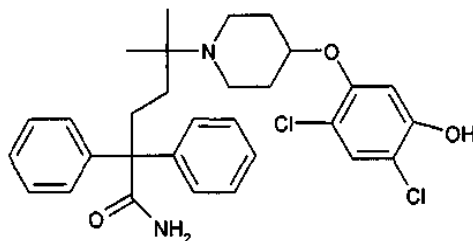


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 89, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 90, у вигляді безбарвної склоподібної речовини з 79% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 1,01 (с, 6H), 1,26-1,30 (м, 2H), 1,57-1,59 (м, 2H), 1,86-1,89 (м, 2H), 2,21 (м, 2H), 2,40-2,45 (м, 2H), 2,72 (м, 2H), 3,38 (м, 1H), 4,50 (с, 2H), 7,23-7,39 (м, 15H); HPMC APCI  $m/z$  471  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 93

5-[4-(2,4-Дихлор-5-гідроксифенокси)піперидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

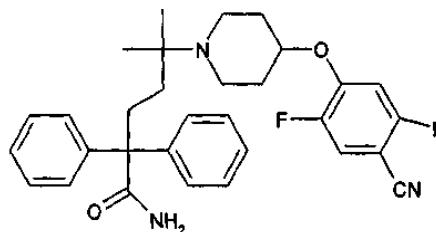


До суміші препаративного прикладу 54 (50мг, 0,13ммоль), 4,6-дихлорбензол-1,3-діолу (47мг, 0,26ммоль) і трифенілфосфіну (69мг, 0,26ммоль) у тетрагідрофурани (1мл) додавали краплями діізопропілазодикарбоксилат (0,05мл, 0,26ммоль) і суміш залишали перемішуватися протягом 7 днів при кімнатній температурі. Розчинник концентрували у вакуумі і залишок очищували, використовуючи Isolute® SCX-2 катридж, елюючи метанолом, потім з використанням 1М аміаку у метанолі. Придатні фракції об'єднували, випаровували при пониженому тиску і залишок потім очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол, з градієнтом від 98:2 до 95:5, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної склоподібної речовини з 8% виходом, 6мг.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 1,04 (с, 6H), 1,28-1,32 (м, 2H), 1,71-1,78 (м, 2H), 1,86-1,92 (м, 2H), 2,36-2,46 (м, 4H), 2,69-2,75 (м, 2H), 4,29 (м, 1H), 6,57 (с, 1H), 7,21-7,39 (м, 11H); HPMC ESI  $m/z$  541  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 94

5-[4-(4-Ціано-2,5-дифторфенокси)піперидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід



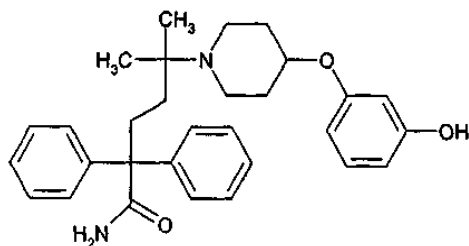
До розчину продукту з препаративного прикладу 54 (100мг, 0,26ммоль) у тетрагідрофурани (0,5мл) при кімнатній температурі додавали гідрид натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі, 12мг, 0,29ммоль) і залишали перемішуватися протягом 20 хвилин перед охолодженням до  $-70^\circ\text{C}$ . Суміш додавали до розчину 2,4,5-трифторбензонітрилу (41мг, 0,26ммоль) у тетрагідрофурани (0,5мл) при  $-70^\circ\text{C}$  і перемішували протягом 3 годин. Реакційну суміш потім залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом наступних 18 годин. Реакційну суміш гасили, використовуючи воду (5 крапель) і розчинник випаровували у вакуумі. Залишок розподіляли між етилацетатом (40мл) і водою (20мл), органічний шар відокремлювали і промивали насиченим сольовим розчином (20мл). Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи

з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 100:0:0 до 90:10:1. Придатні фракції випаровували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної склоподібної речовини з 40% виходом, 54мг.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 0,99 (с, 6H), 1,25-1,29 (м, 2H), 1,66-1,75 (м, 2H), 1,92-1,97 (м, 2H), 2,25-2,30 (м, 2H), 2,42-2,46 (м, 2H), 4,43-4,49 (м, 1H), 7,13-7,52 (м, 12H); НРМС АРСІ m/z 518  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 95

5-[4-(3-гідроксифеноксипіперидин-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

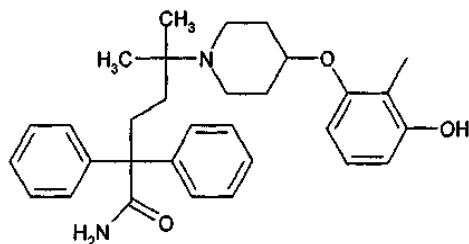


До охолодженого на льоду розчину продукту з препаративного прикладу 54 (226мг, 0,594ммоль), резорцину (196мг, 1,71ммоль) і трифенілфосфіну (312мг, 1,19ммоль) у тетрагідрофурані (2мл) додавали краплями діізопропілазодикарбоксилат (0,23мл, 1,20ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок очищували, використовуючи Isolute® SCX-2 катрид, елюючи метанолом, потім використовуючи 1М аміаку у метанолі. Основні фракції концентрували у вакуумі і потім очищували за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 98:2:0,2 до 95:5:0,5. Придатні фракції концентрували у вакуумі і половину одержаного залишку (55мг) потім очищували за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії, використовуючи покриту силікагелем пластину і елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак 80:20:2, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді смоли з 14% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 1,05 (с, 6H), 1,30-1,34 (м, 2H), 1,66-1,74 (м, 2H), 1,91-1,96 (м, 2H), 2,34-2,47 (м, 4H), 2,70-2,79 (м, 2H), 4,21-4,27 (м, 1H), 6,32-6,38 (м, 3H), 7,00-7,05 (м, 1H), 7,23-7,40 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 473  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 96

5-[4-(3-гідрокси-2-метилфеноксипіперидин-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

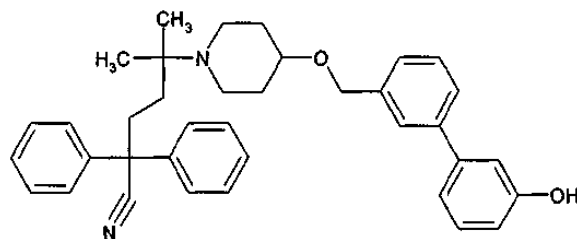


До розчину продукту з препаративного прикладу 54 (100мг, 0,263ммоль), 2-метил-резорцину (130мг, 1,05ммоль) і трифенілфосфіну (139мг, 0,53ммоль) у тетрагідрофурані (2мл) додавали краплями діізопропілазодикарбоксилат (0,1мл, 0,53ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Розчинник видаляли при пониженому тиску і очищували, використовуючи Isolute® SCX-2 катрид, елюючи метанолом, потім з використанням 1М аміаку у метанолі. Основні фракції концентрували у вакуумі і потім очищували за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 98:2:0,2 до 95:5:0,5. Придатні фракції концентрували у вакуумі і залишок потім очищували, використовуючи Phenomenex Curosil PFP колонку (з розмірами 21,2x150мм) на препаративній Agilent 1100 ВЕРХ. Двома рухомими фазами були 0,1% об/об мурашина кислота (водн.) (А) і 0,1% об/об мурашина кислота в ацетонітрилі (В), що елюювали 20-80% В, протягом 18 хвилин при швидкості потоку 18мл/хв. Піки виявляли, використовуючи УФ детектор при 225нм і придатні фракції концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді смоли з 9% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 1,06 (с, 6H), 1,28-1,34 (м, 2H), 1,71-1,81 (м, 2H), 1,89-1,94 (м, 2H), 2,02 (с, 3H), 2,37-2,46 (м, 4H), 2,68-2,77 (м, 2H), 4,24-4,31 (м, 1H), 6,37-6,41 (м, 2H), 6,86-6,90 (м, 1H), 7,23-7,40 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 487  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 97

5-{4-[(3'-гідроксибіфеніл-3-іл)метокси]піперидин-1-іл}-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил



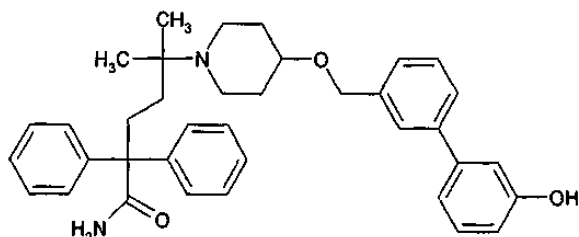
До суспензії продукту прикладу 87 (100мг, 0,19ммоль), 3-гідроксифенілборної кислоти (52мг, 0,038ммоль) і карбонату натрію (40мг, 0,038ммоль) у тетрагідрофурані (5мл) і воді (1мл) додавали 1,1'-біс(дифенілфосфін)фероцендихлорпаладій(II) (8мг, 0,09ммоль) і суміш нагрівали при 60°C протягом 12 годин. Суспензію залишали охолоджуватися до кімнатної температури і потім випаровували до одержання сухого залишку при пониженому тиску. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 99:1:0 до 98:2:0,2, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді смоли з 72% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 1,09 (с, 6H), 1,52-1,56 (м, 2H), 1,61-1,68 (м, 2H), 1,93-1,96 (м, 2H), 2,24-2,42 (м, 2H), 2,51-2,55 (м, 2H), 2,81-2,84 (м, 2H), 3,45-3,49 (м, 1H), 4,58 (с, 2H), 6,75-6,78 (м,

1H), 7,02-7,07 (м, 2H), 7,21-7,43 (м, 13H), 7,47-7,50 (м, 1H), 7,54 (с, 1H); HPMC ESI m/z 545 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 98

5-[4-[(3'-гідроксибіфеніл-3-іл)метокси]піперидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

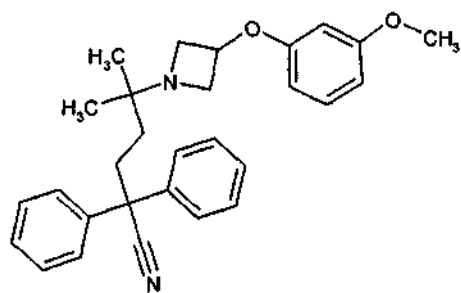


Суспензію продукту прикладу 97 (70мг, 0,13ммоль) і порошкоподібного гідроксиду калію (144мг, 2,57ммоль) у 3-метил-4-пентанолі (4мл) нагрівали при кип'ятінні протягом 36 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і розчинник видаляли при пониженому тиску. Залишок розподіляли між етилацетатом (30мл) і водою (20мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 95:5:0,5 до 90:10:1. Придатні фракції концентрували у вакуумі і залишок потім очищували за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 98:2:0,2 до 95:5:0,5, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді смоли з 21% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,05 (с, 6H), 1,22-1,35 (м, 2H), 1,62-1,68 (м, 2H), 1,85-1,93 (м, 2H), 2,35-2,45 (м, 4H), 2,78-2,82 (м, 2H), 3,43-3,49 (м, 1H), 4,57 (с, 2H), 6,75-6,78 (м, 1H), 7,02-7,07 (м, 2H), 7,21-7,40 (м, 13H), 7,47-7,50 (м, 1H), 7,54 (с, 1H); HPMC APCI m/z 563 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 99

5-[3-(3-Метоксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил



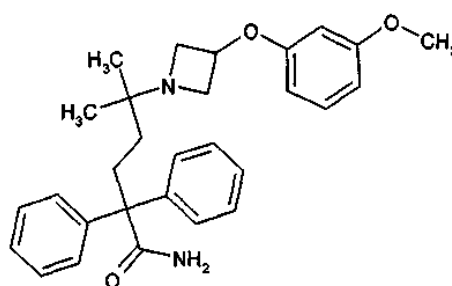
Суміш продукту з препаративного прикладу 57 (500мг, 1,21ммоль), карбонату цезію (1,18г, 3,64ммоль) і 3-метоксифенолу (0,41мл, 3,64ммоль) у N,N-диметилформаміді (10мл) перемішували при 80°C протягом 18 годин. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі і залишок розподіляли між діетиловим етером (50мл) і водою (20мл). Водний шар відокремлювали, екстрагува-

ли з використанням діетилового етеру (2х30мл) і об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:етилацетат, з градієнтом від 90:10 до 75:25, потім з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 100:0:0 до 95:5:0,5, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної смоли з 71% виходом, 380мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,90-1,03 (м, 6H), 1,31-1,44 (м, 2H), 2,41-2,56 (м, 2H), 3,07-3,4 (м, 2H), 3,42-3,54 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 4,63-4,74 (м, 1H), 6,28-6,38 (м, 2H), 6,48-6,55 (м, 1H), 7,26-7,49 (м, 11H); HPMC APCI m/z 441 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 100

5-[3-(3-Метоксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

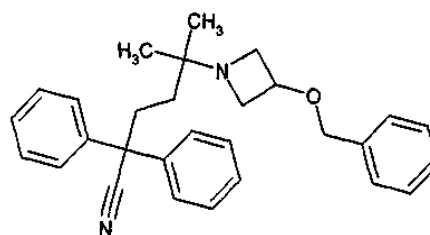


До розчину продукту прикладу 99 (85мг, 0,19ммоль) у 3-метил-3-пентанолі (5мл) додавали гідроксид калію (215мг, 3,83ммоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 24 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури, концентрували у вакуумі і залишок розподіляли між етилацетатом (20мл) і водою (5мл). Водний шар відокремлювали, екстрагували з використанням етилацетату (20мл) і об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, 100:0:0 до 93:7:0,7, одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної смоли з 74% виходом, 65мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,92 (с, 6H), 1,12-1,23 (м, 2H), 2,40-2,50 (м, 2H), 3,10-3,5 (м, 2H), 3,44-3,58 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 4,62-4,72 (м, 1H), 6,30-6,38 (м, 2H), 6,47-6,54 (м, 1H), 7,10-7,18 (м, 1H), 7,22-7,45 (м, 10H); HPMC ESI m/z 459 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 101

5-[3-(Бензилокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

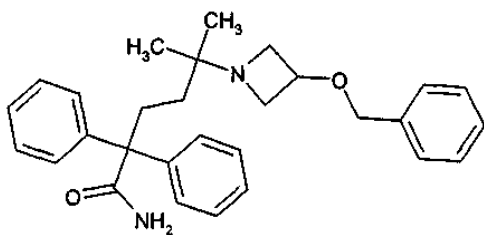


До охолодженого на льоду розчину продукту з препаративного прикладу 56 (166мг, 0,50ммоль) у N,N-диметилформаміді (5мл) додавали гідрид натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі, 24мг, 0,60ммоль) і суміш перемішували протягом 30 хвилин, залишаючи до підвищення температури до 25°C. Реакційну суміш потім повторно охолоджували до 0°C, додавали бензилбромід (89мкл, 0,75ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш гасили за допомогою 2М хлорводневої кислоти (2мл), підлговували до pH 8, використовуючи насичений розчин гідрокarbonату натрію і екстрагували з використанням етилацетату (3x50мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію, концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 100:0:0 до 97:3:0,3, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла з 65% виходом, 137мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,91 (с, 6H), 0,90-0,97 (м, 2H), 2,40-2,48 (м, 2H), 2,97-3,06 (м, 2H), 3,1-3,30 (м, 2H), 4,07-4,17 (м, 1H), 4,41 (с, 2H), 7,26-7,46 (м, 15H); НРМС АРСІ m/z 425 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 102

5-[3-(Бензилокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанагід

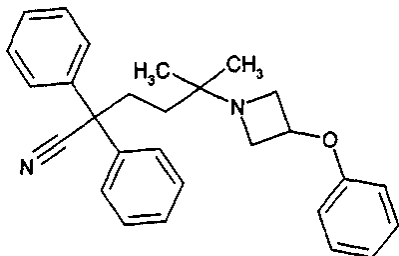


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 101, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 100, у вигляді безбарвної смоли з 77% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,89 (с, 6H), 1,05-1,13 (м, 2H), 2,32-2,41 (м, 2H), 2,95-3,05 (м, 2H), 3,15-3,5 (м, 2H), 4,02-4,13 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 7,21-7,42 (м, 15H); НРМС АРСІ m/z 443 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 103

5-Метил-5-(3-Феноксизетидин-1-іл)-2,2-дифенілгексанагід

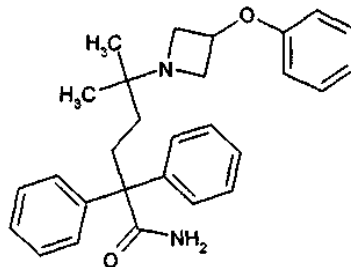


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 65, використовуючи той же самий спосіб, що був описаний для препаративного прикладу 62, у вигляді безбарвного масла з 38% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (с, 6H), 1,34-1,41 (м, 2H), 2,43-2,54 (м, 2H), 3,15-3,2 (м, 2H), 3,45-3,55 (м, 2H), 4,65-4,75 (м, 1H), 6,73-6,78 (м, 2H), 6,90-6,98 (м, 1H), 7,22-7,45 (м, 12H); НРМС АРСІ m/z 411 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 104

5-Метил-5-(3-феноксизетидин-1-іл)-2,2-дифенілгексанагід

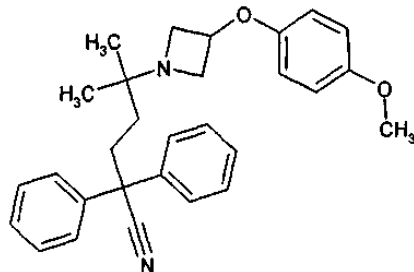


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 103, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 100, у вигляді твердої речовини білого кольору з 88% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,91 (с, 6H), 1,12-1,20 (м, 2H), 2,42-2,48 (м, 2H), 3,12-3,18 (м, 2H), 3,45-3,55 (м, 2H), 4,62-4,73 (м, 1H), 5,55 (шс, 2H), 6,75-6,78 (м, 2H), 6,92-6,96 (м, 1H), 7,20-7,41 (м, 12H); НРМС АРСІ m/z 429 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 105

5-[3-(4-Метоксифеноксизетидин-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексанагід

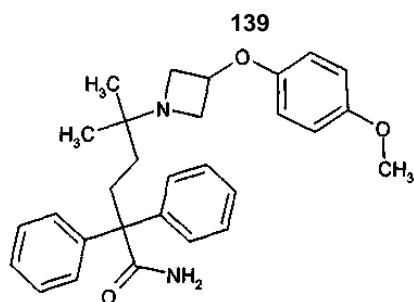


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 57 і 4-метоксифенолу, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 99, у вигляді безбарвної смоли з 55% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (с, 6H), 1,33-1,45 (м, 2H), 2,45-2,55 (м, 2H), 3,14-3,4 (м, 2H), 3,42-3,55 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 4,58-4,68 (м, 1H), 6,66-6,74 (м, 2H), 6,76-6,85 (м, 2H), 7,25-7,47 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 441 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 106

5-[3-(4-Метоксифеноксизетидин-1-іл)-5-метил-2,2-дифенілгексанагід

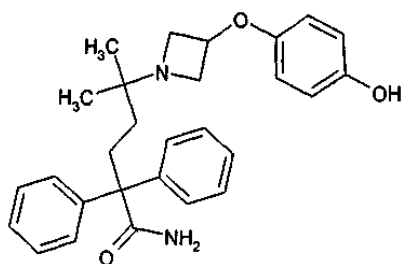


До розчину продукту прикладу 105 (53мг, 0,12ммоль) у 3-метил-3-пентанолі (5мл) додавали гідроксид калію (135мг, 2,41ммоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури, концентрували у вакуумі і залишок розподіляли між етилацетатом (20мл) і водою (5мл). Водний шар відокремлювали, екстрагували з використанням етилацетату (2х20мл) і об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, одержуючи безбарвне масло з 96% виходом, 53мг.

$^1\text{ЯМР}$ (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,92 (с, 6H), 1,12-1,23 (м, 2H), 2,40-2,50 (м, 2H), 3,10-3,5 (м, 2H), 3,44-3,58 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 4,62-4,72 (м, 1H), 6,30-6,38 (м, 2H), 6,47-6,54 (м, 1H), 7,10-7,18 (м, 1H), 7,22-7,45 (м, 10H); НРМС ESI  $m/z$  459  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Приклад 107

5-[3-(4-гідроксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід



Продукт прикладу 106 (53мг, 0,16ммоль) розчиняли у дихлорметані (5мл) і розчин охолоджували до 0°C. Додавали трибромід бору (1М у дихлорметані, 0,52мл, 0,52ммоль) і розчин перемішували при 0°C протягом 35 хвилин. Додавали додатково трибромід бору (1М у дихлорметані, 0,52мл, 0,52ммоль) і продовжували перемішування при 0°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш потім гасили з використанням насиченого розчину гідрокарбонату натрію (20мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Водний шар відокремлювали, екстрагували з використанням етилацетату (25мл) і об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, одержуючи смолу. Смолу повторно розчиняли у дихлорметані (5мл) і розчин охолоджували до -10°C. Додавали трибромід бору (1М у дихлорметані, 0,52мл, 0,52ммоль) і суміш перемішували при -10°C протягом 1 години. Реакційну суміш потім гасили з використанням насиченого розчину гідрокарбонату натрію (20мл) і органічний шар відокремлювали і екстрагували з використанням етилацетату (20мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію,

89846

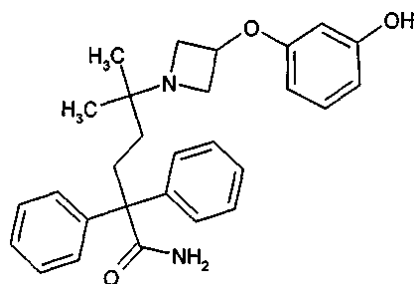
140

концентрували у вакуумі і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:етилацетат/метанол/0,88 аміак (90/10/1), з градієнтом 75:25 до 50:50, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни з 27% виходом (14мг).

$^1\text{ЯМР}$ (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,92 (с, 6H), 1,13-1,26 (м, 2H), 2,40-2,50 (м, 2H), 3,08-3,4 (м, 2H), 3,42-3,58 (м, 2H), 4,52-4,63 (м, 1H), 5,50-5,68 (шс, 2H), 6,53-6,62 (м, 2H), 6,67-6,78 (м, 2H), 7,21-7,42 (м, 10H); НРМС APCI  $m/z$  445  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Приклад 108

5-[3-(3-Гідроксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

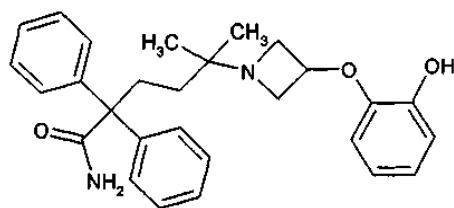


До охолодженого на льоду розчину продукту прикладу 100 (200мг, 0,44ммоль) у дихлорметані (5мл) додавали трибромід бору (1М у дихлорметані, 1,75мл, 1,75ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 1 години. Додавали додатково трибромід бору (1М у дихлорметані, 0,5мл, 0,5ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш потім гасили, використовуючи 1М розчин гідроксид натрію (5мл), розбавляли дихлорметаном (20мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 40 хвилин. Водний шар відокремлювали, екстрагували з використанням етилацетату (2х25мл) і об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Очищенням залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:етилацетат/метанол/0,88 аміак (90/10/1), з градієнтом від 75:25 до 50:50, одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни з 91% виходом, 176мг.

$^1\text{ЯМР}$ (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,10 (с, 6H), 1,22-1,34 (м, 2H), 2,42-2,55 (м, 2H), 3,8-3,40 (м, 2H), 3,65-3,88 (м, 2H), 4,70-4,80 (м, 1H), 5,55-5,70 (шс, 2H), 6,23-6,36 (м, 2H), 6,45-6,53 (м, 1H), 7,03-7,12 (м, 1H), 7,19-7,39 (м, 10H); НРМС ESI  $m/z$  445  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Приклад 109

5-[3-(2-Гідроксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

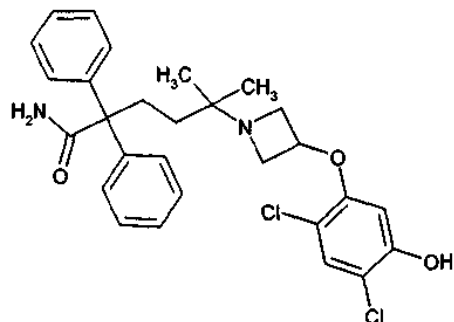


До суміші продукту з препаративного прикладу 63 (35мг, 65 мкмоль) і 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (10мг) в етанолі (10мл) додавали формиат амонію (25мг, 0,4ммоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали додатково формиат амонію (25мг, 0,4ммоль) і 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (10мг) і суміш повторно нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували через Арбоцель®, промивали метанолом і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розводили насиченим розчином гідрокарбонату натрію екстрагували з використанням етилацетату (2х20мл) і об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші етилацетат:метанол, 95:5, одержували вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла з кількісним виходом, 30мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02 (с, 6H), 1,22-1,32 (м, 2H), 2,31-2,49 (м, 2H), 2,57-2,72 (м, 2H), 3,98-4,04 (м, 1H), 4,15-4,24 (м, 2H), 5,40-5,70 (brm, 2H), 6,77-6,86 (м, 4H), 7,22-7,38 (м, 10H); HPMC APCI m/z 445 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 110

5-{3-(2,4-Дихлор-5-гідроксифенокси)азетидин-1-іл}-5-метил-2,2-дифенілгексанамід



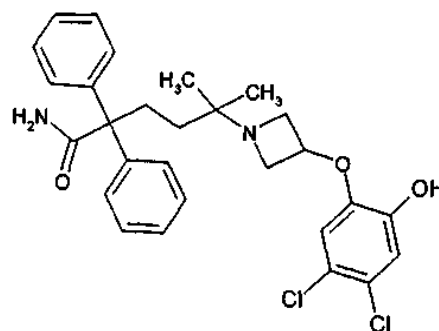
До розчину продукту з препаративного прикладу 68 (250мг, 0,46ммоль) у 3-метил-3-пентанолі (5мл) додавали гідроксид калію (523мг, 9,33ммоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури, концентрували у вакуумі і залишок розподіляли між етилацетатом (20мл) і водою (20мл). Водний шар відокремлювали і екстрагували з використанням етилацетату (20мл) і об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Неочищений матеріал обробляли 4М хлорводневою кислотою у діоксані (10мл, 40ммоль) і розчин перемішували при 60°C протягом 30 хвилин. Діоксан видаляли у вакуумі і залишок підлговували, використовуючи 0,88 аміак. Водний шар екстрагували за допомогою етилацетату (2х20мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол з градієнтом від 100:1 до 10:1, одержуючи вказану в

заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла з 61% виходом, 147мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98 (с, 6H), 1,18-1,25 (м, 2H), 2,41-2,55 (м, 2H), 3,32-3,38 (м, 2H), 3,75-3,82 (м, 2H), 4,68-4,75 (м, 1H), 5,65-5,75 (м, 1H), 5,95-6,05 (м, 1H), 6,43 (с, 1H), 7-20-7,40 (м, 11H); HPMC APCI m/z 513 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 111

5-{3-(4,5-Дихлор-2-гідроксифенокси)азетидин-1-іл}-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

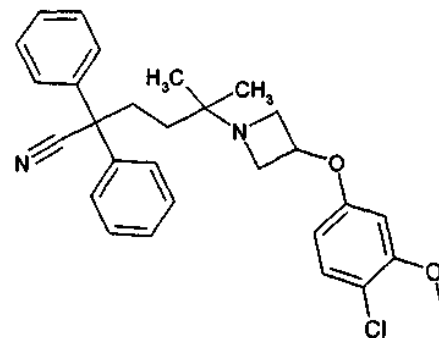


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 70, використовуючи той же самий спосіб як описано прикладу 110, у вигляді безбарвного масла з 53% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02 (с, 6H), 1,22-1,30 (м, 2H), 2,35-2,50 (м, 2H), 2,60-2,75 (м, 2H), 3,95-4,01 (м, 1H), 4,10-4,25 (м, 2H), 5,40-5,60 (м, 2H), 6,92-6,98 (м, 2H), 7-20-7,40 (м, 10H); HPMC ESI m/z 513 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 112

5-{3-(4-Хлор-3-метоксифенокси)азетидин-1-іл}-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил



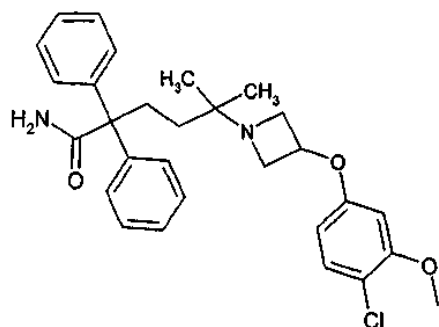
Вказану у заголовку сполуку одержували з 4-хлор-3-метоксифенолу (EP230379, p52) і продукту з препаративного прикладу 57, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 99, у вигляді безбарвного масла з 85% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (с, 6H), 1,35-1,40 (м, 2H), 2,45-2,53 (м, 2H), 3,16-3,0 (м, 2H), 3,45-3,52 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 4,62-4,70 (м, 1H), 6,20-6,25 (м, 1H), 6,40-6,43 (м, 1H), 7-18-7,45 (м, 11H); HPMC APCI m/z 475 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 113

5-{3-(4-Хлор-3-метоксифенокси)азетидин-1-іл}-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

143

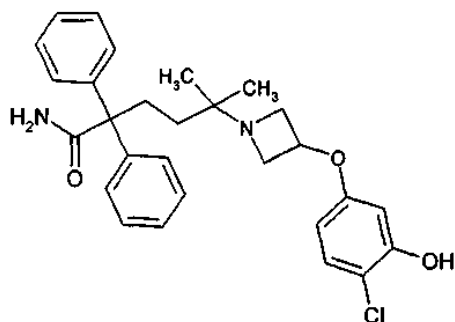


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 112, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 100, у вигляді безбарвного масла з 91% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,85 (с, 6H), 1,08-1,22 (м, 2H), 2,38-2,50 (м, 2H), 3,15-3,0 (м, 2H), 3,40-3,55 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 4,60-4,72 (м, 1H), 5,30-5,55 (м, 2H), 6,20-6,23 (м, 1H), 6,38-6,41 (м, 1H). 7-18-7,40 (м, 11H); НРМС АРСІ m/z 493 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 114

5-[3-(4-Хлор-3-гідроксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід



До охолодженого на льоду розчину продукту прикладу 113 (180мг, 0,36ммоль) у дихлорметані (5мл) додавали трибромід бору (1М у дихлорметані, 1,75мл, 1,75ммоль) і суміш перемішували при 0°С протягом 1,5 години. Реакційну суміш потім гасили, використовуючи 0,88 аміак (30мл) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші починаючи з дихлорметану до дихлорметан/метанол/0,88 аміак (97:3:0,3), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни з 93% виходом, 270мг.

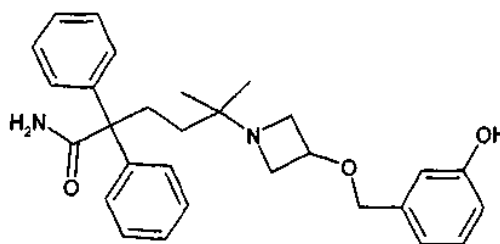
<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,85 (с, 6H), 1,08-1,22 (м, 2H), 2,40-2,50 (м, 2H), 3,10-3,0 (м, 2H), 3,50-3,58 (м, 2H), 4,58-4,66 (м, 1H), 5,45-5,55 (м, 1H), 5,75-5,90 (м, 1H), 6,25-6,32 (м, 1H), 6,38-6,40 (м, 1H). 7-15-7,40 (м, 11H); НРМС АРСІ m/z 479 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 115

5-[3-(3-Гідроксибензилокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

89846

144

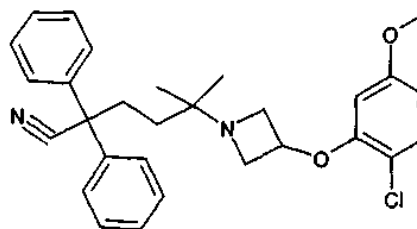


Продукт з препаративного прикладу 73 (65мг, 0,131ммоль) обробляли з використанням 4М хлорводневої кислоти у діоксані (2мл, 8ммоль), додавали воду (0,2мл) і розчин перемішували при 85°С протягом 30 хвилин. Діоксан видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між етилацетатом (25мл) і насиченим розчином гідрокарбонату натрію (20мл). Водний шар екстрагували за допомогою етилацетату (20мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:етилацетат:метанол:0,88 аміак (90/10/1), з градієнтом від 75:25 до 50:50, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни з 70% виходом, 42мг.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,90 (с, 6H), 1,16-1,25 (м, 2H), 2,38-2,48 (м, 2H), 3,02-3,12 (м, 2H), 3,8-3,40 (м, 2H), 4,06-4,17 (м, 1H), 4,31 (с, 2H), 5,58-5,74 (br s, 2H), 6,72-6,83 (м, 3H), 7,12-7,20 (м, 1H), 7,21-7,40 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 459 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 116

5-[3-(2-Хлор-5-метоксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил



Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 57 і 2-хлор-5-метоксифенолу, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 99, у вигляді коричневої смоли з 55% виходом.

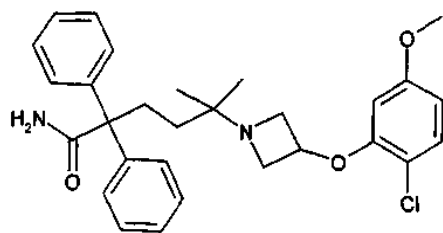
<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (с, 6H), 1,31-1,44 (м, 2H), 2,40-2,57 (м, 2H), 3,14-3,35 (м, 2H), 3,40-3,60 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 4,64-4,79 (м, 1H), 6,20-6,25 (м, 1H), 6,39-6,47 (м, 1H), 7,20-7,48 (м, 11H); НРМС АРСІ m/z 475 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 117

5-[3-(2-Хлор-5-метоксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід



145

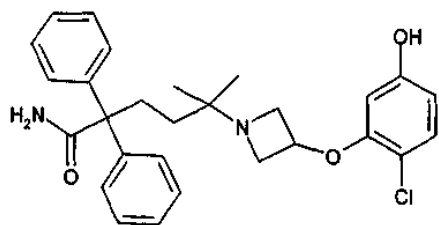


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 116, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 100, у вигляді безбарвної смоли з 61% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,92 (с, 6H), 1,11-1,20 (м, 2H), 2,40-2,48 (м, 2H), 3,15-3,4 (м, 2H), 3,42-3,55 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 4,64-4,72 (м, 1H), 5,48-5,75 (м, 2H), 6,20-6,25 (м, 1H), 6,38-6,45 (м, 1H), 7,20-7,41 (м, 11H); НРМС АРСІ  $m/z$  493  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 118

5-[3-(2-Хлор-5-гідроксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід



До охолодженого на льоду розчину продукту прикладу 117 (70мг, 0,142ммоль) у дихлорметані (5мл) додавали трибромід бору (1М у дихлорметані, 1,42мл, 1,42ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 1 години. Реакційну суміш потім гасили, використовуючи 0,88 аміак (20мл) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Органічний шар відокремлювали. Водний шар екстрагували за допомогою дихлорметану (20мл). Об'єднаний органічний розчин промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію (10мл) і сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:етилацетат:метанол:0,88 аміак (90/10/1), з градієнтом від 85:15 до 50:50. Одержану смолу розчиняли у метанолі (5мл) і додавали 1N хлорводневу кислоту у діетиловому етері (0,5мл). Розчин випаровували і тверду речовину перекристалізовували з етилацетату/метанолу, одержуючи вказану у заголовку сполуку, гідрохлоридну сіль, у вигляді твердої речовини пурпурового кольору з 30% виходом, 22мг.

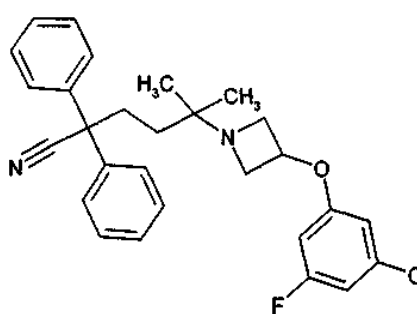
$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CD}_3\text{OD})$   $\delta$ : 1,28 (с, 6H), 1,33-1,44 (м, 2H), 2,40-2,48 (м, 2H), 4,02-4,30 (м, 2H), 4,33-4,62 (м, 2H), 4,95-5,06 (м, 1H), 6,20-6,28 (м, 1H), 6,44-6,49 (м, 1H), 7,15-7,20 (м, 1H), 7,24-7,41 (м, 10H); НРМС АРСІ  $m/z$  479  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 119

5-[3-(3-Фтор-6-метоксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

89846

146

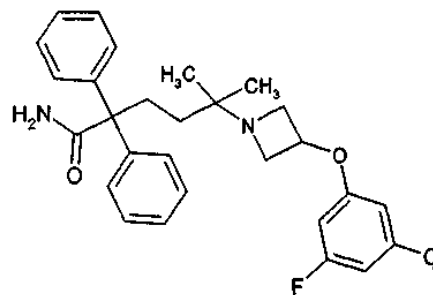


Вказану у заголовку сполуку одержували з 3-фтор-5-метоксифенолу (WO2005037763, р95) і продукту з препаративного прикладу 57, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 99, у вигляді безбарвного масла з 90% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,95 (с, 6H), 1,35-1,40 (м, 2H), 2,45-2,53 (м, 2H), 3,06-3,15 (м, 2H), 3,40-3,48 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 4,58-4,64 (м, 1H), 6,05-6,12 (м, 2H), 6,20-6,26 (м, 1H), 7,22-7,45 (м, 10H); НРМС АРСІ  $m/z$  459  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 120

5-[3-(3-Фтор-5-метоксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

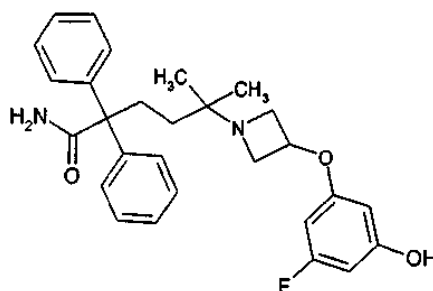


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 119, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 100, у вигляді безбарвного масла з 90% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,95 (с, 6H), 1,42-1,55 (м, 2H), 2,40-2,48 (м, 2H), 3,06-3,15 (м, 2H), 3,40-3,45 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 4,58-4,66 (м, 1H), 5,40-5,55 (м, 2H), 6,03-6,12 (м, 2H), 6,20-6,25 (м, 1H), 7,22-7,45 (м, 10H).

Приклад 121

5-[3-(3-Фтор-5-гідроксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід



Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 120, використовуючи спосіб,

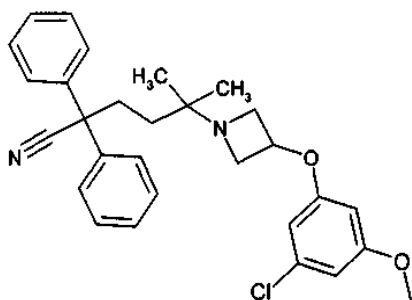
147

подібний до описаного для прикладу 108, у вигляді безбарвного масла з 25% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,95 (с, 6H), 1,20-1,26 (м, 2H), 2,40-2,46 (м, 2H), 3,0-3,8 (м, 2H), 3,60-3,65 (м, 2H), 4,64470 (м, 1H), 5,50-5,60 (м, 1H), 6,00 (с, 1H), 6,02-6,06 (м, 1H), 6,18-6,23 (м, 1H), 6,25-6,35 (м, 1H), 7,20-7,35 (м, 10H); HPMC APCI  $m/z$  463  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 122

5-[3-(3-Хлор-5-метоксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

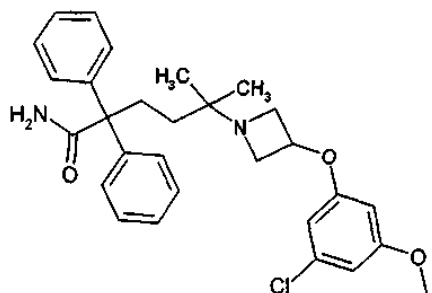


Вказану у заголовку сполуку одержували з 3-хлор-5-метоксифенолу і продукту з препаративного прикладу 57, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 99, у вигляді безбарвного масла з 75% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,95 (с, 6H), 1,35-1,40 (м, 2H), 2,45-2,53 (м, 2H), 3,06-3,15 (м, 2H), 3,40-3,48 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 4,58-4,66 (м, 1H), 6,20 (с, 2H), 6,35 (с, 1H), 6,50 (с, 1H), 7-22-7,45 (м, 10H); HPMC APCI  $m/z$  475  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 123

5-[3-(3-Хлор-5-метоксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід



Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 122, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 100, у вигляді безбарвного масла з 90% виходом.

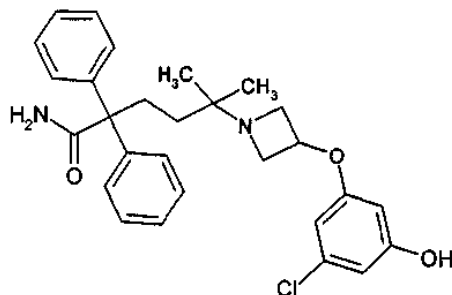
$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,95 (с, 6H), 1,15-1,20 (м, 2H), 2,38-2,45 (м, 2H), 3,02-3,10 (м, 2H), 3,37-3,43 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 4,55-4,63 (м, 1H), 5,40-5,65 (м, 2H), 6,18 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 7,20-7,40 (м, 10H); HPMC APCI  $m/z$  493  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 124

5-[3-(3-Хлор-5-гідроксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

89846

148

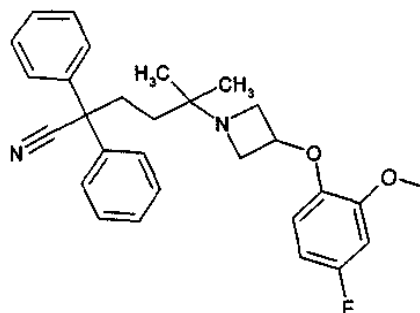


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 123, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 114, у вигляді безбарвного масла з 92% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,90 (с, 6H), 1,08-1,18 (м, 2H), 2,35-2,45 (м, 2H), 3,06-3,15 (м, 2H), 3,40-3,46 (м, 2H), 4,55-4,60 (м, 1H), 5,45 (шс, 2H), 6,15 (с, 1H), 6,25 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 7,20-7,40 (м, 10H)

Приклад 125

5-[3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

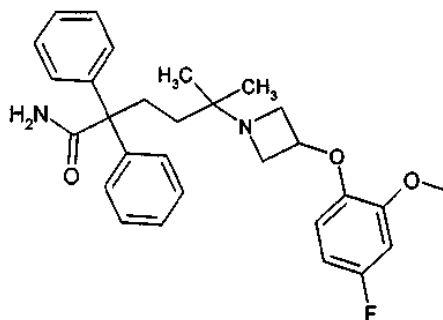


Вказану у заголовку сполуку одержували з 4-фтор-2-метоксифенолу і продукту з препаративного прикладу 57, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 99, у вигляді безбарвного масла з 72% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,95 (с, 6H), 1,35-1,40 (м, 2H), 2,45-2,53 (м, 2H), 3,0-3,5 (м, 2H), 3,42-3,48 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 4,58-4,66 (м, 1H), 6,53-6,65 (м, 3H), 7-22-7,45 (м, 10H); HPMC APCI  $m/z$  459  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 126

5-[3-(4-Фтор-2-метоксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанамід



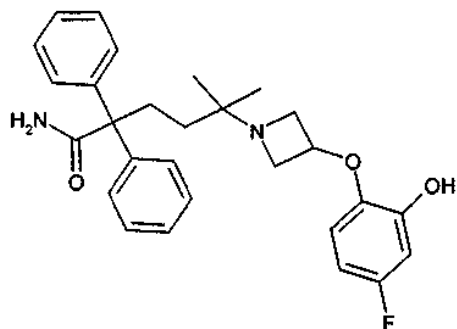
Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 125, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 100, у вигляді безбарвного масла з 87% виходом.

149

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,95 (с, 6H), 1,10-1,18 (м, 2H), 2,40-2,48 (м, 2H), 3,15-3,0 (м, 2H), 3,40-3,46 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 4,58-4,66 (м, 1H), 5,50-5,75 (м, 2H), 6,48-6,65 (м, 3H), 7,22-7,40 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 477  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 127

5-{3-(4-Фтор-2-гідроксифенокс)азетидин-1-іл}-5-метил-2,2-дифенілгексанамід

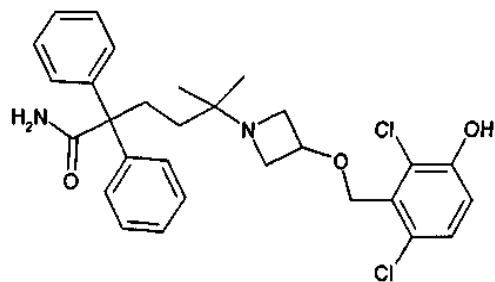


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 126, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 114, у вигляді безбарвного масла з 32% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,98 (с, 6H), 1,20-1,28 (м, 2H), 2,35-2,48 (м, 2H), 2,56-2,68 (м, 2H), 3,95-3,42 (м, 1H), 4,05-4,18 (м, 1H), 4,18-4,25 (м, 1H), 5,40-5,65 (м, 2H), 6,45-6,53 (м, 1H), 6,55-6,60 (м, 1H), 6,72-6,78 (м, 1H), 7,20-7,35 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 463  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 128

5-{3-(2,6-Дихлор-3-гідроксибензилокси)азетидин-1-іл}-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід



Продукт з препаративного прикладу 78 (150мг, 0,265ммоль) обробляли 4М хлорводневої кислоти у діоксані (5мл, 20ммоль) і воді (0,5мл) і розчин перемішували при 70°C протягом 25 хвилин. Діоксан видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між етилацетатом (30мл) і насиченим розчином гідрокарбонату натрію (20мл). Водний шар екстрагували за допомогою етилацетату (20мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан:етилацетат/метанол/0,88 аміак (90/10/1), з градієнтом від 5:1 до 1:3, одержуючи вказану в заголовку сполуку з 52% виходом, 73мг.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1,22 (с, 6H), 1,44-1,53 (м, 2H), 2,60-2,68 (м, 2H), 3,60-3,68 (м, 2H), 4,26-4,37 (м, 2H), 4,57-4,64 (м, 1H), 4,70 (с, 2H), 5,48-

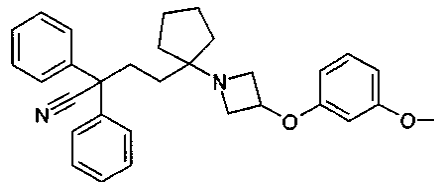
89846

150

5,55 (ш м, 1H), 5,78-5,84 (ш м, 1H), 7,06-7,12 (м, 1H), 7,18-7,23 (м, 1H), 7,23-7,38 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 527  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 129

4-{1-[3-(3-Метоксифенокс)азетидин-1-іл]циклопентил}-2,2-дифенілбутиронітрил

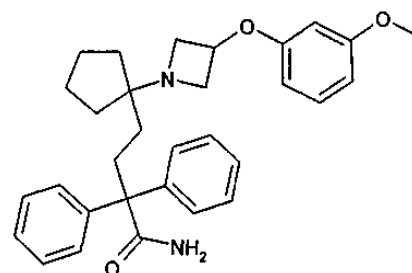


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 84 і 3-метоксифенолу, використовуючи спосіб, подібний до описаного у прикладі 99, з 73% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1,25-1,38 (м, 2H), 1,40-1,65 (м, 6H), 1,66-1,76 (м, 2H), 2,46-2,57 (м, 2H), 3,06-3,16 (м, 2H), 3,48-3,57 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 4,64-4,72 (м, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,33-6,37 (м, 1H), 6,48-6,53 (м, 1H), 7,13-7,19 (м, 1H), 7,27-7,46 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 467  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 130

4-{1-[3-(3-Метоксифенокс)азетидин-1-іл]циклопентил}-2,2-дифенілбутирамід

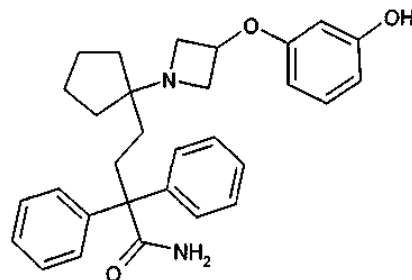


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 129, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 106, з 48% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1,22-1,70 (м, 10H), 2,46-2,53 (м, 2H), 3,07-3,15 (м, 2H), 3,47-3,59 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 4,63-4,73 (м, 1H), 5,44-5,60 (ш м, 2H), 6,33 (с, 1H), 6,33-6,36 (м, 1H), 6,48-6,53 (м, 1H), 7,11-7,18 (м, 1H), 7,20-7,40 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 485  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 131

4-{1-[3-(3-Гідроксифенокс)азетидин-1-іл]циклопентил}-2,2-дифенілбутирамід

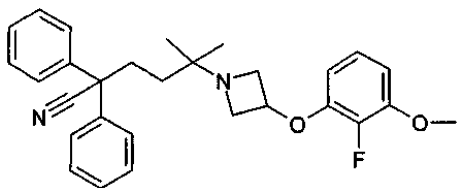


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 130, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 108, з 53% виходом.

$^1\text{ЯМР}$ (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,31-1,47 (м, 6H), 1,48-1,60 (м, 2H), 1,63-1,77 (м, 2H), 2,45-2,54 (м, 2H), 3,2-3,8 (м, 2H), 3,73-3,80 (м, 2H), 4,75-4,83 (м, 1H), 5,40-5,55 (ш м, 1H), 6,24 (с, 1H), 6,36-6,39 (м, 1H), 6,48-6,55 (м, 1H), 6,56-6,67 (ш м, 1H), 7,08-7,7,16 (м, 1H), 7,17-7,38 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 471  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 132

5-[3-(2-Фтор-3-метоксифенокс)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

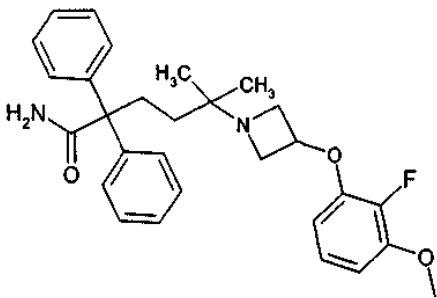


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 57 і 2-фтор-3-метоксифенолу (J. Comb. Chem. 2002, 4, 329), використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 99, з 73% виходом.

$^1\text{ЯМР}$ (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,95 (с, 6H), 1,34-1,40 (м, 2H), 2,44-2,53 (м, 2H), 3,0-3,7 (м, 2H), 3,43-3,52 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 4,65-4,74 (м, 1H), 6,34-6,39 (м, 1H), 6,58-6,64 (м, 1H), 6,88-6,95 (м, 1H), 7,25-7,47 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 459  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 133

5-[3-(2-Фтор-3-метоксифенокс)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

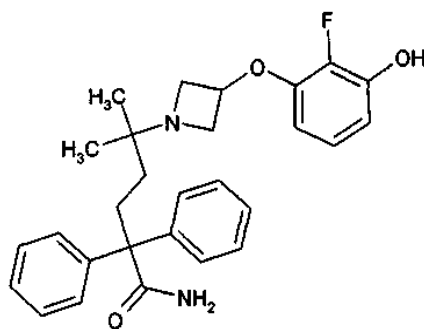


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 132, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 100, у вигляді безбарвного масла з 72% виходом.

$^1\text{ЯМР}$ (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,95 (с, 6H), 1,17-1,25 (м, 2H), 2,40-2,48 (м, 2H), 3,0-3,8 (м, 2H), 3,50-3,60 (м, 2H), 4,65-4,74 (м, 1H), 5,46-5,75 (ш м, 2H), 6,20-6,27 (м, 1H), 6,56-6,63 (м, 1H), 6,80-6,86 (м, 1H), 7,25-7,40 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 477  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 134

5-[3-(2-Фтор-3-гідроксифенокс)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

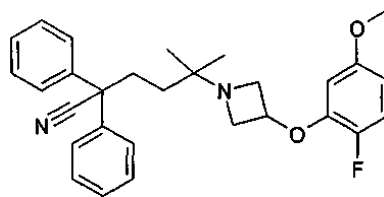


До охолодженого на льоду розчину продукту прикладу 133 (45мг, 0,094ммоль) у дихлорметані (5мл) додавали трибромід бору (1М у дихлорметані, 1,5мл, 1,5ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 45 хвилин. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Через 15 хвилин, додавали додаткові 1,5мл триброміду бору. Через 20 хвилин, реакційну суміш гасили, використовуючи 0,88 аміак (20мл) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Органічний шар відокремлювали і промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію (10мл) і сушили над сульфатом магнію, і концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак з градієнтом від 100:0:0 до 98:2:0,2, одержували вказану у заголовку сполуку з 100% виходом (44мг).

$^1\text{ЯМР}$ (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,95 (с, 6H), 1,17-1,26 (м, 2H), 2,43-2,49 (м, 2H), 3,0-3,8 (м, 2H), 3,45-3,60 (м, 2H), 4,65-4,74 (м, 1H), 5,49-5,76 (ш м, 2H), 6,20-6,27 (м, 1H), 6,57-6,62 (м, 1H), 6,80-6,85 (м, 1H), 7,23-7,38 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 463  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 135

5-[3-(2-Фтор-5-метоксифенокс)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил



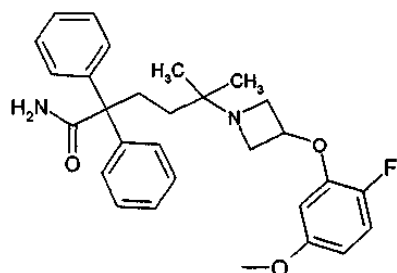
Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 57 і 2-фтор-5-метоксифенолу (J. Can. Chem. 1988, 66, 1479), використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 99, з 68% виходом.

$^1\text{ЯМР}$ (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,95 (с, 6H), 1,36-1,42 (м, 2H), 2,44-2,53 (м, 2H), 3,0-3,7 (м, 2H), 3,43-3,52 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 4,65-4,74 (м, 1H), 6,27-6,34 (м, 1H), 6,38-6,42 (м, 1H), 6,95-7,02 (м, 1H), 7,25-7,47 (м, 10H); НРМС АРСІ m/z 459  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 136

5-[3-(2-Фтор-5-метоксифенокс)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

153

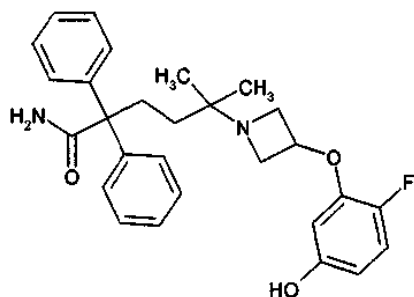


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 135, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 100, у вигляді безбарвного масла з 96% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,92 (с, 6H), 1,12-1,20 (м, 2H), 2,40-2,48 (м, 2H), 3,16-3,1 (м, 2H), 3,43-3,50 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 4,60-4,72 (м, 1H), 5,46-5,60 (ш м, 1H), 5,65-5,75 (ш м, 1H), 6,25-6,33 (м, 1H), 6,34-6,40 (м, 1H), 6,91-6,99 (м, 1H), 7,22-7,40 (м, 10H); НРМС АРСІ  $m/z$  477  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 137

5-[3-(2-Фтор-5-гідроксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

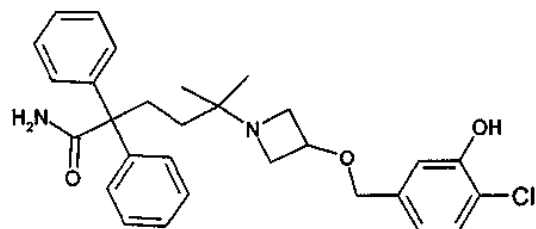


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 136 з використанням способу, подібного до описаного для прикладу 118, у вигляді безбарвного масла з 51% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1,04 (с, 6H), 1,22-1,33 (м, 2H), 2,46-2,57 (м, 2H), 3,43-3,55 (м, 2H), 3,92-4,00 (м, 2H), 4,75-4,86 (м, 1H), 5,72-5,82 (ш м, 1H), 6,35-6,48 (м, 3H), 6,83-6,92 (м, 1H), 7,20-7,38 (м, 10H); НРМС АРСІ  $m/z$  463  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 138

5-[3-(4-Хлор-3-гідроксибензилокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід



Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 86, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 115, у вигляді безбарвного масла з 37% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,88 (с, 6H), 1,15-1,20 (м, 2H), 2,38-2,45 (м, 2H), 3,00-3,08 (м, 2H), 3,6-3,36 (м, 2H), 4,03-4,15 (м, 1H), 4,27 (с, 2H), 5,55-5,80 (ш

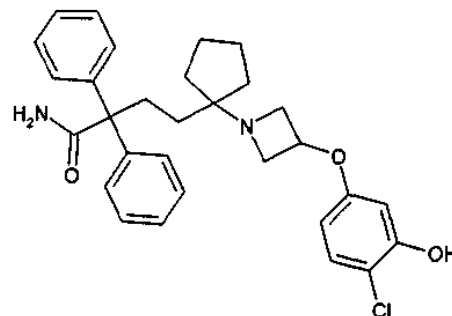
89846

154

м, 2H), 6,73-6,78 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 7,20-7,38 (м, 11H); НРМС АРСІ  $m/z$  493  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 139

4-{1-[3-(4-Хлор-3-гідроксифенокси)азетидин-1-іл]циклопентил}-2,2-дифенілбутирамід

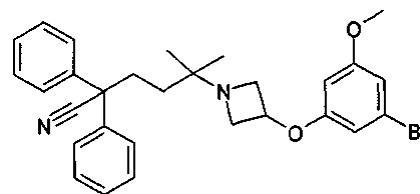


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 88, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 115, у вигляді безбарвного масла з 20% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1,22-1,60 (м, 8H), 1,60-1,73 (м, 2H), 2,43-2,55 (м, 2H), 3,14-3,0 (м, 2H), 3,60-3,68 (м, 2H), 4,62473 (м, 1H), 5,48-5,62 (ш м, 1H), 6,11-6,25 (ш м, 1H), 6,26-6,35 (м, 1H), 6,36-6,40 (м, 1H), 7,15-7,38 (м, 11H); НРМС АРСІ  $m/z$  505  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 140

5-[3-(3-Бром-5-метоксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

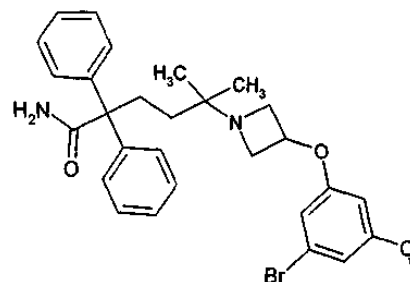


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 57 і продукту з препаративного прикладу 89, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 99, з 90% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,95 (с, 6H), 1,33-1,40 (м, 2H), 2,42-2,53 (м, 2H), 3,06-3,18 (м, 2H), 3,38-3,50 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 4,60-4,66 (м, 1H), 6,25 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 7,24-7,46 (м, 10H); НРМС ЕСІ  $m/z$  519  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 141

5-[3-(3-Бром-5-метоксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід



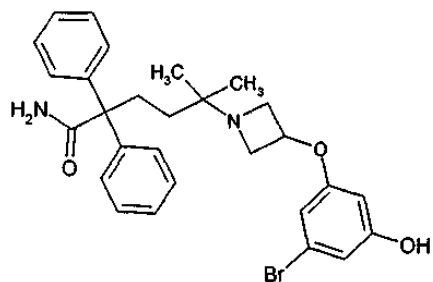
155

Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 140, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 100, у вигляді безбарвного масла з 80% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,92 (с, 6H), 1,12-1,18 (м, 2H), 2,38-2,46 (м, 2H), 3,05-3,13 (м, 2H), 3,37-3,44 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 4,56-4,63 (м, 1H), 5,45-5,58 (ш м, 1H), 5,95-6,08 (ш м, 1H), 6,23 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 7,20-7,40 (м, 10H); НРМС ESI  $m/z$  539  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 142

5-[3-(3-Бром-5-гідроксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

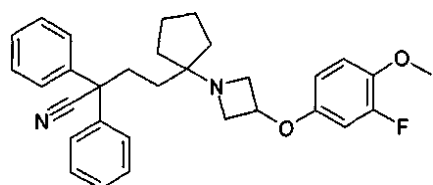


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 141, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 114, у вигляді безбарвної піни з 27% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,95 (с, 6H), 1,18-1,25 (м, 2H), 2,38-2,46 (м, 2H), 3,19-3,6 (м, 2H), 3,55-3,63 (м, 2H), 4,60-4,66 (м, 1H), 5,45-5,58 (ш м, 1H), 6,13 (с, 1H), 6,20-6,35 (ш м, 1H), 6,48 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 7,20-7,35 (м, 10H); НРМС ESI  $m/z$  525  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 143

4-{1-[3-(3-Фтор-4-метоксифенокси)азетидин-1-іл]циклопентил}-2,2-дифенілбутиронітрил



Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 84 і 3-фтор-4-метоксифенолу (J. Het. Chem., 1989, 26, 1547), використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 99, з 75% виходом.

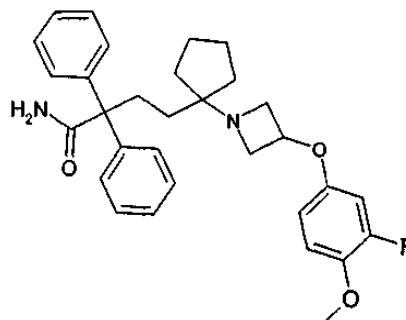
$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1,25-1,39 (м, 2H), 1,40-1,65 (м, 6H), 1,65-1,77 (м, 2H), 2,47-2,58 (м, 2H), 3,12-3,2 (м, 2H), 3,46-3,57 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 4,66-4,74 (м, 1H), 6,27-6,33 (м, 1H), 6,35-6,43 (м, 1H), 6,94-7,03 (м, 1H), 7,24-7,48 (м, 10H); НРМС ESI  $m/z$  485  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 144

4-{1-[3-(3-Фтор-4-метоксифенокси)азетидин-1-іл]циклопентил}-2,2-дифенілбутирамід

89846

156

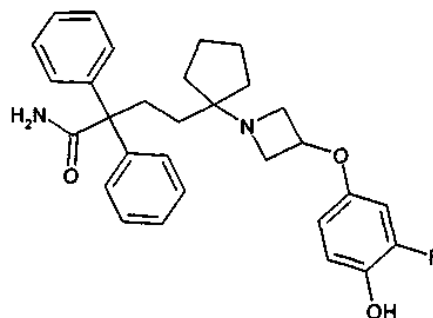


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 143, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 100, у вигляді безбарвної піни з 65% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1,20-1,37 (м, 4H), 1,39-1,58 (м, 4H), 1,58-1,67 (м, 2H), 2,40-2,53 (м, 2H), 3,06-3,15 (м, 2H), 3,46-3,53 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 4,60-4,71 (м, 1H), 5,50-5,67 (ш м, 1H), 6,17-6,38 (м, 3H), 6,88-6,98 (м, 1H), 7,18-7,40 (м, 10H); НРМС APCI  $m/z$  503  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 145

4-{1-[3-(3-Фтор-4-гідроксифенокси)азетидин-1-іл]циклопентил}-2,2-дифенілбутирамід

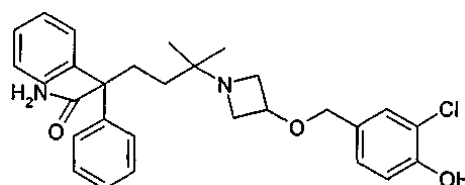


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту прикладу 144, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 114, у вигляді безбарвної піни з 25% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1,31-1,47 (м, 6H), 1,48-1,62 (м, 2H), 1,64-1,78 (м, 2H), 2,43-2,54 (м, 2H), 3,7-3,37 (м, 2H), 3,76-3,85 (м, 2H), 4,75-4,84 (м, 1H), 5,44-5,56 (ш м, 1H), 6,22-6,28 (м, 1H), 6,38-6,44 (м, 1H), 6,84-7,00 (м, 2H), 7,16-7,34 (м, 10H).

Приклад 146

5-[3-(3-Хлор-4-гідроксибензилокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід



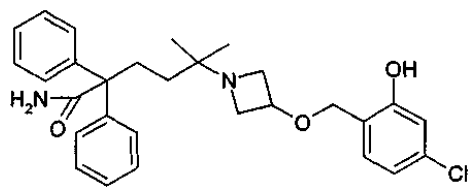
Продукт з препаративного прикладу 94 (100мг, 0,19ммоль) розчиняли у тетрагідрофурани (10мл) і додавали боргідрид натрію (47мг, 1,2ммоль) і тетраакис(трифенілфосфін)паладій(0) (22мг, 0,02ммоль). Після перемішування при 45°C протягом 30 хвилин, реакційну суміш охолоджували до

кімнатної температури і гасили за допомогою кількох крапель льодяної оцтової кислоти. Реакційну суміш підлугувували за допомогою насиченого розчину гідрокарбонату натрію. Органічні шари екстрагували з використанням етилацетату (20мл), органічний розчин сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші дихлорметан:метанол:0,88 аміак, з градієнтом від 100:0:0 до 95:5:0,5, одержуючи вказану в заголовку сполуку з 38% виходом, 35мг.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,90 (с, 6H), 1,12-1,20 (м, 2H), 2,38-2,45 (м, 2H), 2,98-3,07 (м, 2H), 3,8-3,39 (м, 2H), 4,06-4,15 (м, 1H), 4,26 (с, 2H), 5,53-5,65 (ш м, 2H), 6,88-6,95 (м, 1H), 7,02-7,06 (м, 1H), 7,20-7,37 (м, 11H); HPMC APCI  $m/z$  493  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Приклад 147

5-[3-(4-Хлор-2-гідроксибензилокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

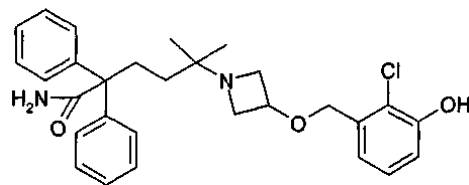


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 98, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 146, з 19% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,92 (с, 6H), 1,12-1,20 (м, 2H), 2,40-2,46 (м, 2H), 3,04-3,15 (м, 2H), 3,35-3,43 (м, 2H), 4,13-4,20 (м, 1H), 4,47 (с, 2H), 5,56-5,74 (ш м, 2H), 6,75-6,80 (м, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,08-7,14 (м, 1H), 7,23-7,38 (м, 10H); HPMC ESI  $m/z$  493  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Приклад 148

5-[3-(2-Хлор-3-гідроксибензилокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

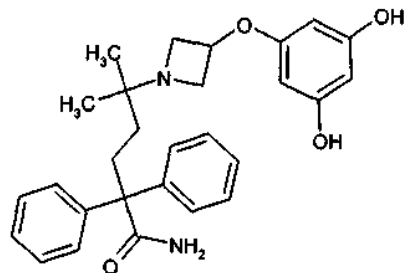


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 103, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 128, з 25% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,95 (с, 6H), 1,12-1,24 (м, 2H), 2,38-2,45 (м, 2H), 3,02-3,12 (м, 2H), 3,8-3,39 (м, 2H), 4,13-4,20 (м, 1H), 4,45 (с, 2H), 5,37-5,60 (ш м, 2H), 6,94-6,99 (м, 2H), 7,12-7,18 (м, 1H), 7,20-7,40 (м, 10H); HPMC APCI  $m/z$  493  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Приклад 149

5-[3-(3,5-Дигідроксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід

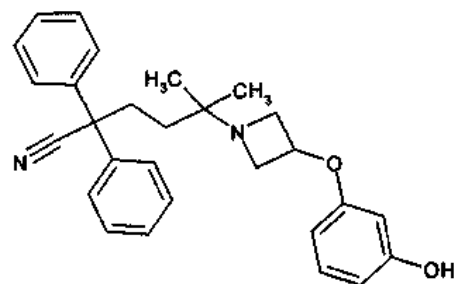


Дигідрат 1,3,5-тригідроксibenзолу (10г, 79ммоль) поміщали у колбу з круглим дном, оснащену уловлювачем Діна-Старка і, зневоджували, використовуючи 23мл толуолу. Після видалення води і концентрування у вакуумі, виділяли сухий фенол у вигляді твердої речовини білого кольору. Суміш карбонату цезію (107мг, 0,33ммоль) і безводний 1,3,5-тригідроксibenзол (125мг, 0,99ммоль) у N,N-диметилформаміді (3мл) перемішували при 80°C протягом 10 хвилин. Додавали продукт з препаративного прикладу 104 (142мг, 0,33ммоль) і реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 10 хвилин. Неочищений матеріал розподіляли між етилацетатом (20мл) і водою (30мл), органічний шар відокремлювали і водні шари повторно екстрагували з використанням етилацетату (2x20мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші пентан: (90:10:1 етилацетат:метанол:0,88 аміак), з градієнтом від 100:1 до 30:70, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної смоли з 5% виходом, 7мг.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,95 (с, 6H), 1,20-1,28 (м, 2H), 2,35-2,48 (м, 2H), 3,15-3,4 (м, 2H), 3,52-3,60 (м, 2H), 4,48-4,58 (м, 1H), 5,62-5,65 (ш с, 1H), 5,78 (с, 2H), 6,06 (с, 1H), 6,35-6,40 (brs, 1H), 7,15-7,28 (м, 10H); HPMC APCI  $m/z$  461  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Приклад 150

5-[3-(3-Гідроксифенокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

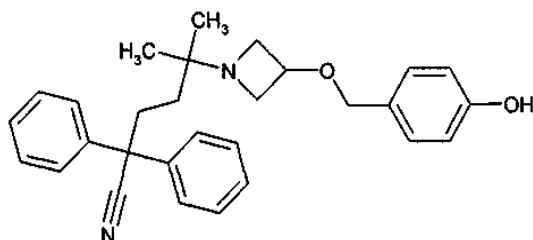


Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 105, використовуючи той же самий спосіб, який був описаний у прикладі 109, у вигляді безбарвного масла з 73% виходом.

$^1\text{ЯМР}(400\text{МГц}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0,98 (с, 6H), 1,35-1,40 (м, 2H), 2,42-2,48 (м, 2H), 3,16-3,2 (м, 2H), 3,45-3,57 (м, 2H), 4,64-4,72 (м, 1H), 6,25 (с, 1H), 6,30-6,35 (м, 1H), 6,42-6,48 (м, 1H), 7,05 -7,15 (м, 1H), 7,25-7,42 (м, 10H); HPMC APCI  $m/z$  427  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Приклад 151

5-[3-[(4-Гідроксибензил)окси]азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексаннітрил

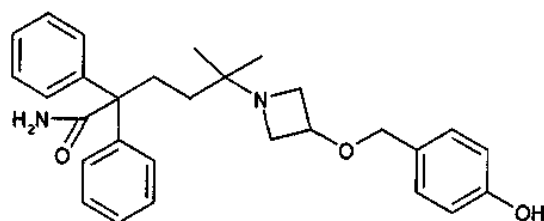


Вказану у заголовку сполуку одержували з продуктів препаративних прикладів 56 і 66, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 101, з 15% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (с, 6H), 1,32-1,40 (м, 2H), 2,40-2,48 (м, 2H), 3,04-3,08 (м, 2H), 3,6-3,35 (м, 2H), 4,05-4,15 (м, 1H), 4,32 (с, 2H), 6,72-6,76 (м, 2H), 7,10-7,15 (м, 2H), 7,18-7,46 (м, 10H)

Приклад 152

5-[3-(4-Гідроксибензилокси)азетидин-1-іл]-5-метил-2,2-дифенілгексанової кислоти амід



Вказану у заголовку сполуку одержували з продукту препаративного прикладу 108, використовуючи спосіб, подібний до описаного для прикладу 146, з 53% виходом.

<sup>1</sup>ЯМР(400МГц, MeOD) δ: 0,95 (с, 6H), 1,23-1,28 (м, 2H), 2,35-2,45 (м, 2H), 2,96-3,05 (м, 2H), 3,2-3,8 (м, 2H), 4,01-4,18 (м, 1H), 4,30 (с, 2H), 5,55-5,65 (br s, 2H), 6,70-6,75 (м, 2H), 7,05-7,12 (м, 2H), 7,20-7,35 (м, 10H); HPMC ESI m/z 459 [M+H]<sup>+</sup>

Аналіз активності

Активність M<sub>3</sub> визначали з застосуванням клітинної лінії CHO-K1, трансфектованої геном NFAT-бета-лактамази. Клітини CHO (яєчники китайського хом'яка), які стабільно експресують мускариновий M<sub>3</sub> рецептор людини трансфектували NFAT\_β-Lac\_Zeo плазмідой. Клітини вирощували у DMEM з Глутамакс-1, доповненому 25мкМ HEPES (Life Technologies 32430-027), що містить 10% FCS (фетальної бичачої сироватки; Sigma F-7524), 1нМ пірувату натрію (Sigma S-8636), NEAA (неесенціальні амінокислоти; інвітроген 11140-035) і 200 (г/мл зеоцин (інвітроген R250-01).

Протокол дослідження hM<sub>3</sub> β-Lac

Клітини збирали для дослідження, коли вони досягали конfluентності 80-90%, використовуючи вільний від ферменту розчин дисоційованих клітин (Life technologies 13151-014), інкубували з клітинами протягом 5 хвилин при 37°C в атмосфері, що містить 5% CO<sub>2</sub>. Відділені клітини збирали у підігріте ростове середовище і центрифугували при 2000об/хв протягом 10 хвилин, промивали у PBS (фосфатний сольовий буфер; Life Technologies

14190-094) і знову центрифугували як було описано вище. Готували суспензію клітин у розрахунку 2x10<sup>5</sup>клітин/мл у ростовому середовищі (композиція як описано вище). 20мкл цієї клітинної суспензії переносили до кожної лунки 384-лункового чорного планшету з прозорим дном (від Greiner Bio One 781091-PFI). Використовували буфер для досліджень PBS, доповнений 0,05% Плуронік F-127 (Sigma 9003-11-6) і 2,5% ДМСО. Сигналізацію мускаринових M<sub>3</sub> рецепторів стимулювали, використовуючи 80нМ карбамілхолін (Aldrich N240-9) інкубували протягом 4 годин при 37°C/5% CO<sub>2</sub> і контролювали при кінці інкубаційного періоду, використовуючи Tecan SpectraFluor+планшетний аналізатор (довжина хвилі збудження λ - 405нм, емісії 450нм і 503нм). При тестуванні, на початку 4 години інкубаційного періоду, до аналізу додавали антагоністи M<sub>3</sub> рецепторів і вимірювали активність сполуки як залежну від концентрації здатність інгібувати сигнал, індукований карбамілхоліном. Будували криві інгібування, і використовуючи 4-параметричний сигмоїдальний пристрій, одержували значення IC<sub>50</sub> і перетворювали на значення K<sub>i</sub>, використовуючи поправку Ченга-Прусса і величину K<sub>D</sub> для карбамілхоліну у дослідженні.

Таким чином було знайдено, що похідні карбоксаміду формули (I) відповідно до представленого винаходу, що були досліджені в наведеному вище аналізі, демонструють антагоністичну активність по відношенню до M<sub>3</sub> рецепторів, як наведено нижче у таблиці:

Номер прикладу	K <sub>i</sub> (нМ) для клітин, що містять β-лактамазу та M <sub>3</sub>
1	8,34
2	0,251
4	1,55
6	1,02
7	0,212
9	1,87
11	3,7
12	0,300
13	0,512
14	1,32
15	4,25
16	1,85
17	5,11
18	6,96
19	5,56
20	108
21	0,155
23	0,762
24	20,7
26	1,67
28	47,4
29	2,26
30	0,333
31	45,1
32	36,4
34	6,57
35	7,28
36	17,6
37	5,01
38	0,996



39	1,97
40	6,09
42	22,1
43	5,35
44	32,2
46	1,74
49	48,5
50	3,18
51	0,623
52	2,16
53	0,334
54	3,62
58	1580
61	9,85
62	57,4
63	28,7
64	65,6
65	62,7
66	45,4
67	10,7
68	9,88
69	111
70	19,1
71	113
72	1,23
73	0,852
74	<0,560
76	0,582
77	4,96
78	0,917
79	16,2
81	35,4
82	7,96
83	30,0
84	6,97
85	3,19
86	1,26
88	71,9
89	159
90	0,268
91	22,6
92	2,13
93	26,8
94	12,4
95	2,25
96	6,51
98	139
99	65,7
100	0,430
102	0,0636
104	0,0488
105	1,94
107	0,132
108	0,201
109	10,8
110	7,33
111	76,9
113	7,22
114	1,94
115	0,176
118	40,7

121	0,604
124	0,223
127	110
128	8,19
131	0,728
134	0,258
137	0,713
138	0,468
139	5,39
142	8,05
145	10,8
146	0,247
147	33,4
148	0,353
149	0,714
150	1,05
151	0,191
152	0,229

#### Дослідження трахеї морської свинки

Самців Dunkin-Hartley морських свинок вагою 350-450г забивали шляхом асфікції з використанням підвищеної концентрації CO<sub>2</sub> та знекровлення порожнистої вени. Трахеї висікали зразу за глоткою всередині грудини і потім поміщали у свіжо-приготований, окисенований, модифікований буферний розчин Кребса (Krebs, що містить 10мкМ пропанолу, 10мкМ гуанетидину і 3мМ індометацину) при кімнатній температурі. Трахеї розкривали, розрізаючи хрящ навпроти трахейного м'яза. Нарізали смужки, шириною приблизно в 3-4 хрящевих кільця. Бавовняну нитку прикріплювали до смужки хряща на одному кінці для приєднання до динамометричного датчика, а на іншому кінці з нитки робили петлю для закріплення тканини у ванні для органів. Смужки поміщали у 5мл ванни для органів, наповнені теплим (37°C), аерованим модифікованим буфером Кребса. Швидкість нагнітання потоку встановлювали до 1,0мл/хв і тканини безперервно промивали. Тканини піддавали початковому навантаженню 1000мг. Тканини повторно навантажували через 15 і 30 хвилин, потім дозволяли врівноважитись протягом наступних 30-45 хвилин.

Тканини піддавали стимулюванню електричним полем (СЕР), використовуючи наступні параметри: 10с навантаження кожні 2 хвилини, довжина імпульсу 0,1мс, 10Гц і вольтаж 10-30вольт. Потенціал підвищували на 5вольт через кожні 10хв. в межах встановленого діапазону, поки не досягали максимальної відповіді скорочувань кожного зразка тканини. Саме такий максимальний потенціал для кожного зразка тканини потім використовували на період до завершення експерименту. Після врівноваження до СЕР протягом 20 хвилин, насос зупиняли і через 15 хвилин знімали контрольні дані протягом 8-10 хвилинного періоду (4-5 відповідей). Потім до кожного зразка тканини у вигляді болюсної дози при 30 х Кі додавали сполуку (визначали на М<sub>3</sub> рецепторах людини експресованих у СНО клітинах у фільтрувальному аналізі зв'язування) і залишали інкубуватися протягом 2 годин. Потім сполуку відмивали з тканин, застосовуючи швидке відмивання з використанням модифікованого розчину Кребса протягом 1 хвилини і

швидкість потоку знову встановлювали до 1мл/хв на період до завершення всього експерименту. Після експерименту тканини обробляли гістаміном (1мкМ), визначаючи їх життєздатність. Одержані під час експерименту показання, автоматично збирали, використовуючи Notocord® програмне забезпечення. Вихідні дані виражали як процент відповіді, приймаючи до уваги, значення інгібування на СЕП відповідь. Після початку відмивання, реєстрували час необхідний для відновлення тканини на 25% від стану викликаного інгібуванням як величину тривалості дії сполуки. Життєздатність тканини обмежує тривалість експерименту до 16 годин після відмивання сполуки. Типово сполуки тестували від n=2 до 5 разів, для оцінки тривалості дії.

Альтернативно можна також застосовувати наступне дослідження трахеї морської свинки:

Трахеї видаляли у самців Dunkin-Hartley морських свинок (вагою 350-450г) і з наступним видаленням прикріпленої з'єднувальної тканини, робили розріз, розрізаючи хрящ навпроти трахейного м'яза і нарізали з трахеї смужки товщиною 3-4 хрящові кільця. Одержані зразки смужок трахеальної тканини підвішували між ізометричним тензодатчиком і закріпленим гачком для тканини з зразком м'язу у горизонтальній площині у 5мл ваннах для органів при початковому напруженні 1г і занурювали у теплий (37°C), аерований (95%O<sub>2</sub>/5%CO<sub>2</sub>) розчин Кребса, що містить 3мкМ індометацину і 10мкМ гуанетидину. Тканини розміщали між паралельно розташованими платиновими дрютяними електродами (на відстані ~1см один від одного). Використовуючи перистальтичні насоси, через ванни для органів підтримували постійну швидкість проходження потоку свіжо приготованого розчину Кребса 1мл/хв (вищезгаданої композиції). Зразкам дозволяли врівноважитись протягом години, після чого вони навантажувались до 1г з 15-хвилинним 30- хвилинним інтервалами від початку періоду врівноваження. Після врівноваження напруження, тканини піддавали стимулю-

ванню електричним полем (СЕР), використовуючи наступні параметри: 10вольт, 10Гц, довжина імпульсу 0,1мс з 10сек навантаженням кожні 2 хвилини. Для кожного зразку тканини криву відповіді на вольтаж будували у діапазоні 10вольт-30вольт (при підтриманні всіх інших параметрів стимулювання постійними) для визначення значення саме максимального стимулювання. При використанні таких параметрів стимулювання СЕР, відповіді, опосередковані нервовою системою становили 100% і 100% холінергічними нервовими волокнами, що підтверджено блокадою 1мкМ тетродотоксину або 1мкМ атропіну. Тканини потім повторно стимулювали з 2-хвилинними інтервалами, поки не відбувалося відтворення відповідей. Перистальтичний насос зупиняли на 20 хвилин перед додаванням досліджуваної сполуки і середню величину посмикування скорочень гладких м'язів протягом останніх 10 хвилин реєстрували як контрольну відповідь. До ван для органів додавали досліджувану сполуку, з кожним зразком тканини, що одержувала окрему концентрацію сполуки і залишали врівноважуватись протягом 2 годин. Через 2 години після додавання реєстрували відповідь на СЕР на інгібування і відтворювали криві значень IC<sub>50</sub>, використовуючи діапазон концентрацій сполуки на смужках трахеальної тканини, одержаної від однієї ж тварини. Потім тканини швидко промивали і повторно встановлювали перфузію 1мл/хв розчином Кребса. Тканини стимулювали протягом наступних 16 годин і відтворювали реєстрацію відповіді на СЕР. Після 16 годин, для підтвердження життєздатності тканини, до ван додавали 10мкМ гістаміну. Саме максимальну концентрацію (досліджувана концентрація, при якій відповідь на інгібування становить >70%, але менше ніж 100%) антагоністу ідентифікували з кривої значень IC<sub>50</sub> і обраховували час необхідний для відновлення тканин, що одержали цю концентрацію на 25% від стану викликаного інгібуванням (T<sub>25</sub>). Сполуки типово досліджували від n=2 до 5 разів, для оцінки тривалості дії.

