



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **131092** (13) **C2**
(51) МПК

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01)
C07D 207/09 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

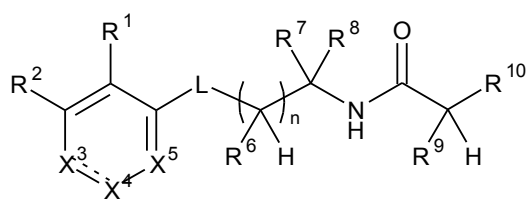
(21) Номер заявки: а 2022 03411	(72) Винахідник(и): Черуваллат Закарія (US), Грін Джейсон (US), Джонсон Бен (US), Джоунз Бенджамін (US), Шлейхер Крістін (US), Сунь Хуейкай (US), Тан Міннам (US)
(22) Дата подання заявки: 31.03.2021	(73) Володілець (володільці): ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka- shi, Osaka 541-0045, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 06.08.2026	(74) Представник: Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 63/002,727	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2019/169153 A1, 06.09.2019 ROUVIER EMILE et al. Etude en Spectrometrie de Masse: VI-Evaluation de l'Induction de la Fragmentation dans les amines [beta] Fonctionnelles // OMS. Organic Mass Spectrometry, Wiley, Chichester, GB, vol. 9, no. 4, 1 April 1974 (1974-04-01), pages 453-458
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 31.03.2020	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 07.06.2023, Бюл.№ 23	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 05.08.2026, Бюл.№ 31	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2021/025231, 31.03.2021	

**(54) ПОХІДНІ N-ГЕТЕРОАРИЛАЛКІЛ-2-(ГЕТЕРОЦИКЛІЛ І ГЕТЕРОЦИКЛІЛМЕТИЛ)АЦЕТАМІДУ ЯК
АГОНІСТИ SSTR4**

(57) Реферат:

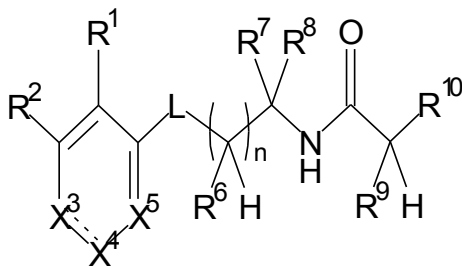
У цьому документі розкриті сполуки формули 1

UA 131092 C2



1

та їх фармацевтично прийнятні солі, де L , n , R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X^3 , X^4 і X^5 визначені в цій специфікації. Це розкриття також стосується матеріалів і способів отримання сполук формули 1, фармацевтичних композицій, які їх містять, та їхнього застосування для лікування захворювань, розладів та станів, пов'язаних із SSTR4.



1

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Цей винахід стосується похідних N-гетероарилалкіл-2-(гетероцикліл і гетероциклілметил)ацетаміду, які є модуляторами рецептора соматостатину 4 (SSTR4), фармацевтичних композицій, які їх містять, та їхнього застосування для лікування захворювань, розладів і патологічних станів, пов'язаних із SSTR4, включно з хворобою Альцгеймера.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Рецептор соматостатину 4 (SSTR4) являє собою рецептор, зв'язаний з G-білком, для пептиду соматостатину. SSTR4 зв'язаний з Gi, інгібуючим G-білком, який пригнічує вироблення циклічного АМФ. SSTR4 у великій кількості експресується в центральній нервовій системі (ЦНС) та в меншій мірі в гангліях задніх корінців і кишечнику. Див. M.A. Meyer, "Highly Expressed Genes within Hippocampal Sector CA1: Implications for the Physiology of Memory," *Neurology International* 6(2):5388 (2014). SSTR4 високо консервативний серед різних видів. Наприклад, послідовності білка SSTR4 людини, миші та щура мають понад 87 % ідентичності на рівні амінокислот. Ці фактори переважаючої експресії в головному мозку та високий ступінь гомології послідовностей у різних видів свідчать про те, що SSTR4 грає важливу роль в фізіології.

Експерименти з використанням технології bacTRAP показують, що SSTR4 має найсильнішу експресію в пірамідних нейронах кори головного мозку та в області CA1 гіпокампу. Ця експресія ЦНС зберігається у людей, приматів і мишей. Гіпокамп є важливим для навчання та пам'яті. Див. L.R. Squire і A.J. Dedie, "Conscious and Unconscious Memory Systems," *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 7:a021667 (2015). Справді, область CA1 гіпокампу є останньою станцією в трисинаптичному контурі, який управляє навчанням. Цей контур починається в енторинальній корі головного мозку, яка також містить SSTR4, поширюється в зубчасту звивину, потім у CA3 і, нарешті, досягає області CA1 гіпокампу. CA1 виходить з гіпокампу через подушкоподібний міцелій. Цей контур кодує всі типи інформації з зовнішнього світу, щоб створювати спогади та вивчати нові знання.

Хвороба Альцгеймера характеризується дегенерацією нейронів у цьому ланцюзі, в основному в енторинальній корі та області CA1 гіпокампу. Див. A. Serrano-Pozo et al., "Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease," *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 1:a006189 (2011). Крім того, sst4 гіпокампу, вочевидь, вибірково контролює використання когнітивних стратегій, перемикаючись з множинних асоціацій на основі гіпокампу на прості поведінкові реакції на основі стріатума. Див. F. Gastambide et al., "Hippocampal SSTR4 Somatostatin Receptors Control the Selection of Memory Strategies," *Psychopharmacology (Berl)* 202(1-3):153-63 (2009). Це відкриття забезпечує міцну основу для застосування агоністів SSTR4 в якості фармакологічного підходу для поліпшення навчання на основі стріатума. (там же).

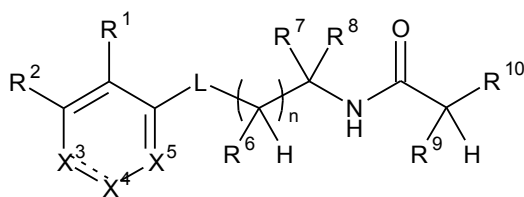
Більше того, нещодавні дослідження також вказують на гіперактивність гіпокампу як на головну рушійну силу прогресування захворювання, а також на погіршення когнітивних здібностей у пацієнтів з хворобою Альцгеймера. Див. M.A. Busche et al., "Decreased Amyloid- β and Increased Neuronal Hyperactivity by Immunotherapy in Alzheimer's Models," *Nature Neuroscience* 18(12):1725-27 (2015); також див. K. Yamamoto et al., "Chronic Optogenetic Activation Augments A β Pathology in a Mouse Model of Alzheimer Disease," *Cell Reports* 11(6):859-65 (2015). Було показано, що активація рецептора SSTR4 грає роль в контролі активності нейронів. Див. C. Qiu et al., "Somatostatin Receptor Subtype 4 Couples to the M-Current to Regulate Seizures," *Journal of Neuroscience* 28(14):3567-76 (2008). Таким чином, агоністи рецептора, вочевидь, будуть хорошими фармакологічними інструментами для пригнічення та контролю активності нейронів у корі й гіпокампі.

Очікується, що агоністи SSTR4 будуть використовуватися для лікування хвороби Альцгеймера та інших розладів ЦНС, як-от епілепсія та депресія.

СУТНІСТЬ ВІНАХОДУ

У цьому винаході запропоновані похідні N-гетероарилалкіл-2-(гетероцикліл та гетероциклілметил)ацетаміду та їхні фармацевтично прийнятні солі. У цьому винаході також запропоновані фармацевтичні композиції, які містять похідні N-гетероарилалкіл-2-(гетероцикліл і гетероциклілметил)ацетаміду і запропоновано їхнє застосування для лікування захворювань, розладів і станів, пов'язаних із SSTR4, включно зі хворобою Альцгеймера та іншими розладами центральної нервової системи.

В одному аспекті в цьому винаході запропоновані сполуки формули 1:



1

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

(а) X^3 вибраний із NR^{3N} і O , X^4 являє собою зв'язок, і X^5 вибраний із N і CR^5 ; і

5 R^1 і R^2 разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце, яке являє собою бензен, причому кожен неконденсований атом карбону в конденсованому кільці є незаміщеним або заміщений необов'язковим замісником, незалежно вибраним із:

(i) галогену, гідрокси і ціано; а також

10 (ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену; або

(b) X^3 являє собою CR^{3C} ; X^4 вибраний з N і CR^4 ; та X^5 вибраний з N і CR^5 ; і

кожний R^1 і R^2 незалежно вибраний з:

(i) гідрогену, галогену, гідрокси та ціано; і

15 (ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену; або

R^1 та R^2 разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце, вибране з фурану, піразолу та бензену, де один із атомів нітрогену піразольного кільця заміщений гідрогеном, C_{1-4} алкілом або C_{3-6} циклоалкілом, і кожен неконденсований атом карбону конденсованого кільця є незаміщеним або заміщений необов'язковим замісником, незалежно

20 вибраним із:
(i) галогену, гідрокси і ціано; а також
(ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

L являє собою O і n дорівнює 1; або

25 L являє собою зв'язок і n дорівнює 0 або 1;

R^{3N} вибраний з гідрогену, C_{1-4} алкілу і C_{3-6} циклоалкілу;

кожний R^{3C} і R^4 незалежно вибраний з:

(i) гідрогену, галогену, гідрокси та ціано; і

30 (ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

R^5 вибраний з:

(i) гідрогену, галогену, гідрокси та ціано; і

35 (ii) C_{1-4} алкілу і C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену; і

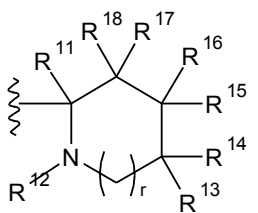
R^6 являє собою гідроген; або

R^5 і R^6 разом утворюють етан-1,2-диіл, який з'єднує в вигляді місточка атоми карбону, до яких вони приєднані;

кожен R^7 та R^8 незалежно вибраний з гідрогену та C_{1-4} алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену, причому щонайменше один із R^7 та R^8 не являє собою гідроген, або R^7 та R^8 , разом із атомом карбону, до якого вони приєднані, утворюють C_{3-6} циклоалкіліден;

R^9 вибраний з гідрогену і C_{1-4} алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

R^{10} вибраний із азетидин-1-ілметилу, піролідин-1-ілметилу і гетероциклілу, що має формулу:



в якій  вказує точку приєднання, і
г вибраний з 0 та 1;

R^{11} являє собою гідроген, і R^{12} вибраний з гідрогену та C_{1-4} алкілу та C_{3-6} циклоалкілу, кожен з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену, за умови, що R^{12} являє собою гідроген, тоді R^1 та R^2 утворюють конденсоване кільце; або

R^{11} і R^{12} разом утворюють пропан-1,3-дііл, який з'єднує в вигляді місточка атоми карбону і нітрогену, до яких вони відповідно приєднані;

кожен R^{13} , R^{14} , R^{15} та R^{16} незалежно вибраний з гідрогену, галогену та C_{1-4} алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену, або R^{13} та R^{16} відсутні та R^{14} та R^{15} , разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване бензольне кільце, в якому кожен неконденсований атом карбону є незаміщеним або заміщений необов'язковим замісником, незалежно вибраним із:

(i) галогену, гідрокси і ціано; а також

(ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену; і

кожний R^{17} і R^{18} незалежно вибраний з гідрогену, галогену і C_{1-4} алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

за умови, що сполука формули 1 не являє собою:

2-(1-метилпіперидин-2-іл)-N-(1-(м-толіл)циклопропіл)ацетамід;

N-(1-(піридин-3-іл)пентил)-3-(піролідин-1-іл)пропанамід;

N-(1-(6-метилпіридин-2-іл)пропан-2-іл)-3-(піролідин-1-іл)пропанамід;

2-(1-метилпіролідин-2-іл)-N-(1-фенілетил)ацетамід;

2-(1-метилпіперидин-2-іл)-N-(1-фенілетил)ацетамід;

N-(1-фенілетил)-3-(піролідин-1-іл)пропанамід;

N-(1-(3,4-дихлорфеніл)пропіл)-3-(піролідин-1-іл)пропанамід;

N-(2-фенілпропан-2-іл)-3-(піролідин-1-іл)пропанамід;

N-(1-(4-метилпіридин-2-іл)пропіл)-3-(піролідин-1-іл)пропанамід; або

N-(1-(нафталін-1-іл)етил)-2-(піролідин-2-іл)ацетамід.

В іншому аспекті винаходу запропоновані сполуки, вибрана з групи сполук, описаних у прикладах, та їх фармацевтично прийнятні солі.

У додатковому аспекті винаходу запропонована фармацевтична композиція, яка включає сполуку формули 1 або її фармацевтично прийнятну сіль або будь-яку зі сполук або фармацевтично прийнятних солей, визначених у попередньому абзаці; та фармацевтично прийнятний ексципієнт.

У додатковому аспекті винаходу запропоновані сполука формули 1 або її фармацевтично прийнятна сіль або будь-яка зі сполук та фармацевтично прийнятних солей, визначених у попередніх абзацах, для застосування в якості лікарського засобу.

В іншому аспекті винаходу запропоновані сполука формули 1 або її фармацевтично прийнятна сіль або будь-яка зі сполук або фармацевтично прийнятних солей, визначених у попередніх абзацах, для лікування захворювання, розладу або стану, пов'язаного з SSTR4.

У додатковому аспекті винаходу запропоновано застосування сполуки формули 1 або її фармацевтично прийнятної солі або будь-якої зі сполук або фармацевтично прийнятних солей, визначених у попередніх абзацах, для виготовлення лікарського засобу для лікування захворювань, розладу або стану, пов'язаного з SSTR4.

У додатковому аспекті винаходу спосіб лікування захворювання, розладу або стану, пов'язаного з SSTR4, спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули 1 або її фармацевтично прийнятної солі або будь-якої зі сполук або фармацевтично прийнятних солей, визначених у попередніх абзацах.

В іншому аспекті винаходу спосіб лікування захворювання, розладу або стану у суб'єкта, спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули 1 або її фармацевтично прийнятної солі або будь-якої зі сполук або фармацевтично прийнятних солей, визначених у попередніх абзацах, при цьому захворювання, розлад або стан вибрано з хвороби Альцгеймера, депресії, тривоги, шизофренії, біполярного розладу, аутизму, епілепсії, болю та синдрому гіперактивності.

У додатковому аспекті винаходу запропонована ефективна кількість сполуки формули 1 або її фармацевтично прийнятної солі або будь-яка зі сполук і фармацевтично прийнятних солей, визначених у попередніх абзацах; і щонайменше один додатковий фармакологічно активний агент.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Якщо не вказано інше, в цьому описі використовуються визначення, представлені нижче.

"Заміщений" при використанні в зв'язку з хімічним замісником або фрагментом (наприклад, C₁₋₆-алкільною групою) означає, що один або більше атомів гідрогену в заміснику або фрагменті були замінені одним або декількома негідрогеновими атомами або групами, за умови що вимоги валентності дотримані й що в результаті заміщення отримують хімічно стабільну сполуку.

"Близько" або "приблизно" при використанні в зв'язку з вимірюваною числовою змінною, стосується зазначеного значення змінної та всіх значень змінної, які знаходяться в межах експериментальної помилки зазначеного значення або в межах ± 10 відсотків від заданої кількості, залежно від того, яке з них є більшим.

"Алкіл" стосується насичених вуглеводневих груп з прямим або розгалуженим ланцюгом, які зазвичай мають певне число атомів карбону (наприклад, C₁₋₄алкіл стосується алкільної групи, що має від 1 до 4 (тобто, 1, 2, 3 або 4) атомів карбону, C₁₋₆алкіл стосується алкільної групи, що має від 1 до 6 атомів карбону, тощо). Приклади алкільних груп включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, пент-1-іл, пент-2-іл, пент-3-іл 3-метилбутил-1-іл, 3-метилбутил-2-іл, 2-метилбутил-2-іл, 2,2,2- триметилет-1-іл, н-гексил тощо.

"Алкандиїл" стосується двовалентних алкільних груп, де алкіл визначений вище, і зазвичай має певне число атомів карбону (наприклад, C₁₋₄алкандиїл стосується алкандиїльної групи, що має від 1 до 4 (тобто 1, 2, 3 або 4) атомів карбону, C₁₋₆алкандиїл стосується алкандиїльної групи, що має від 1 до 6 атомів карбону, тощо). Приклади алкандиїльних груп включають метилен, етан-1,1-диїл, етан-1,2-диїл, пропан-1,3-диїл, пропан-1,2-диїл, пропан-1,1-диїл, пропан-2,2-диїл, бутан-1,4-диїл, бутан-1,3-диїл, бутан-1,2-диїл, бутан-1,1-диїл, ізобутан-1,3-диїл, ізобутан-1,1-диїл, ізобутан-1,2-диїл тощо.

"Алкеніл" стосується вуглеводневих груп з прямим і розгалуженим ланцюгом, які мають один або більше подвійних карбон-карбонів зв'язків і зазвичай мають певне число атомів карбону. Приклади алкенільних груп включають етеніл, 1-пропен-1-іл, 1-пропен-2-іл, 2-пропен-1-іл, 1-бутен-1-іл, 1-бутен-2-іл, 3-бутен-1-іл, 3-бутен-2-іл, 2-бутен-1-іл, 2-бутен-2-іл, 2-метил-1-пропен-1-іл, 2-метил-2-пропен-1 мул, 1,3-бутадиєн-1-іл, 1,3-бутадиєн-2-іл тощо.

"Алкініл" стосується вуглеводневих груп з прямим або розгалуженим ланцюгом, які мають один або більше потрійних карбон-карбонів зв'язків і зазвичай мають певне число атомів карбону. Приклади алкінільних груп включають етиніл, 1-пропін-1-іл, 2-пропін-1-іл, 1-бутин-1-іл, 3-бутин-1-іл, 3-бутин-2-іл, 2-бутин-1-іл тощо.

"Галоген" стосується фтору, хлору, бром та йоду.

"Галогеналкіл", "галогеналкеніл" і "галогеналкініл" стосуються, відповідно, алкільних, алкенільних і алкінільних груп, заміщених одним або більше атомами галогену, де алкіл, алкеніл і алкініл визначені вище, і зазвичай мають вказане число атомів карбону. Приклади галогеналкільних груп включають фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, ди хлорметил, трихлорметил, 1-фторетил, 1,1-дифторетил, 1-хлоретил, 1,1-дихлоретил, 1-фтор-1-метилетил, 1-хлор-1 метилетил тощо.

"Циклоалкіл" стосується насичених моноциклічних і біциклічних вуглеводневих груп, які зазвичай мають певне число атомів карбону, які складають кільце або кільця (наприклад, C₃₋₈циклоалкіл стосується циклоалкільної групи, що має від 3 до 8 атомів карбону в якості членів кільця). Біциклічні вуглеводневі групи можуть включати виділені кільця (два кільця, що не мають атомів карбону), спірокільця (два кільця, що мають один атом карбону), конденсовані кільця (два кільця, що мають два атоми карбону та зв'язок між двома спільними атомами карбону) і місточкові кільця (два кільця, що мають два атоми карбону, але не спільний зв'язок). Циклоалкільна група може бути приєднана через будь-який атом кільця, якщо тільки таке приєднання не буде порушувати вимоги валентності, та, де вказано, може необов'язково включати один або більше негідрогенових замісників, якщо таке заміщення не порушить вимоги валентності.

Приклади моноциклічних циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил тощо. Приклади конденсованих біциклічних циклоалкільних груп включають біцикло[2.1.0]пентаніл (тобто біцикло[2.1.0]пентан-1-іл, біцикло[2.1.0]пентан-2-іл і біцикло[2.1.0]пентан-5-іл), біцикло[3.1.0]гексаніл, біцикло[3.2.0]гептаніл, біцикло[4.1.0]гептаніл, біцикло[3.3.0]октаніл, біцикло[4.2.0]октаніл, біцикло[4.3.0]нонаніл, біцикло[4.4.0]деканіл тощо. Приклади місточкових циклоалкільних груп включають біцикло[2.1.1]гексаніл, біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[3.1.1]гептаніл, біцикло[2.2.2]октаніл, біцикло[3.2.1]октаніл, біцикло[4.1.1]октаніл, біцикло[3.3.1]нонаніл, біцикло[4.2.1]нонаніл, біцикло[3.3.2]деканіл, біцикло[4.2.2]деканіл, біцикло[4.3.1]деканіл, біцикло[3.3.3]ундеканіл, біцикло[4.3.2]ундеканіл, біцикло[4.3.3]додеканіл тощо. Приклади спіроциклоалкільних груп включають спіро[3.3]гептаніл, спіро[2.4]гептаніл, спіро[3.4]октаніл, спіро[2.5]октаніл, спіро[3.5]нонаніл тощо. Приклади

виділених біциклічних циклоалкільних груп включають групи, отримані з бі(циклобутану), циклобутанциклопентану, бі(циклопентану), циклобутанциклогексану, циклопентанциклогексану, бі(циклогексану) тощо.

5 "Циклоалкандиїл" стосується двовалентних алкільних груп, де циклоалкіл визначений вище, і зазвичай має певне число атомів карбону (наприклад, C_{3-5} циклоалкандиїл стосується циклоалкандиїльної групи, що має 3-5 (тобто 3, 4 або 5) атомів карбону, C_{3-6} циклоалкандиїл стосується циклоалкандиїльної групи, що має 3-6 атомів карбону, тощо). Приклади циклоалкандиїльних груп включають циклопропан-1,1-диїл, циклопропан-1,2-диїл, циклобутан-1,1-диїл, циклобутан-1,2-диїл тощо.

10 "Циклоалкіліден" стосується двовалентних моноциклічних циклоалкільних груп, де циклоалкіл визначено вище, які приєднані через один атом карбону в групі та зазвичай мають певне число атомів карбону, які складають кільце (наприклад, C_{3-6} циклоалкіліден стосується циклоалкіліденової групи, що має 3-6 атомів карбону в якості членів кільця). Приклади включають циклопропіліден, циклобутиліден, циклопентіліден і циклогексіліден.

15 "Циклоалкеніл" стосується частково ненасичених моноциклічних і біциклічних вуглеводневих груп, які зазвичай мають певне число атомів карбону, які складають кільце або кільця. Як і в разі циклоалкільних груп, біциклічні циклоалкенільні групи можуть включати в себе виділені, спіро, конденсовані або містчкові кільця. Аналогічно, циклоалкенільна група може бути приєднана через будь-який атом кільця і, де вказано, може необов'язково включати один або більше негідрогенових замісників, якщо таке приєднання або заміщення не порушить вимоги валентності. Приклади циклоалкенільних груп включають частково ненасичені аналоги циклоалкільних груп, описаних вище, як-от циклобутеніл (тобто циклобутил-1-іл і циклобутил-3-іл), циклопентеніл, циклогексеніл, біцикло[2.2.1]гепт-2-еніл тощо.

20 "Арил" стосується повністю ненасичених моноциклічних ароматичних вуглеводнів і поліциклічних вуглеводнів, які мають щонайменше одне ароматичне кільце, причому як моноциклічні, так і поліциклічні арильні групи зазвичай мають певне число атомів карбону, які складають членів їх кільця (наприклад, арил C_{6-14} стосується арильної групи з 6-14 атомами карбону в якості членів кільця). Група може бути приєднана через будь-який атом кільця і, де вказано, може необов'язково включати один або більше негідрогенових замісників, якщо таке приєднання або заміщення не порушить вимоги валентності. Приклади арильних груп включають феніл, біфеніл, циклобутанбензеніл, інден, нафталеніл, бензоциклогептаніл, біфеніленіл, флуореніл, групи, отримані з катіону циклогептатрієну, тощо.

30 "Арил" стосується двовалентних арильних груп, де арил визначено вище. Приклади ариленових груп о-фенілен (бензен-1,2-диїл).

35 "Гетероцикл" і "гетероцикліл" можуть використовуватися як взаємозамінні та стосуються насичених або частково ненасичених моноциклічних або біциклічних груп, які мають атоми кільця, що складаються з атомів карбону і 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із нітрогену, оксигену і сульфору. Як моноциклічні, так і біциклічні групи зазвичай мають певне число атомів карбону в своєму кільці або кільцях (наприклад, C_{2-6} -гетероцикліл стосується гетероциклільної групи, що має від 2 до 6 атомів карбону і від 1 до 4 гетероатомів в якості членів кільця). Як і в разі біциклічних циклоалкільних груп, біциклічні гетероциклільні групи можуть включати в себе виділені кільця, спірокільця, конденсовані кільця та містчкові кільця. Гетероциклільна група може бути приєднана через будь-який атом кільця і, де вказано, може необов'язково включати один або більше негідрогенових замісників, якщо таке приєднання або заміщення не порушить вимоги валентності або не призведе до отримання хімічно нестабільної сполуки. Приклади гетероциклільних груп включають оксираніл, триіраніл, азиридин (наприклад, азиридин-1-іл і азиридин-2-іл), оксетаніл, тіетаніл, азетидин, тетрагідрофураном, тетрагідротієніл, піролідініл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидиніл, 1,4-діоксаніл, 1,4-оксатіаніл, морфолініл, 1,4-дитіаніл, піперазиніл, 1,4-азатіаніл, оксепаніл, тіепаніл, азепаніл, 1,4-діоксепаніл, 1,4-оксатієпаніл, 1,4-оксаазепаніл, 1,4-дітієпаніл, 1,4-тіазепаніл, 1,4-діазепаніл, 3,4-дигідро-2H-піраніл, 3,6-дигідро-2H-піраніл, 2H-піраніл, 1,2-дигідропіридиніл, 1,2,3,4-тетрагідропіридиніл, 1,2,5,6-тетрагідропіридиніл, 1,6-дигідропіримідиніл, 1,2,3,4-тетрагідропіримідиніл і 1,2-дигідропіразоло[1,5-d][1,2,4]тріазиніл.

55 "Гетероциклодиїл" стосується гетероциклільних груп, які приєднані через два атоми кільця групи, де гетероцикліл визначено вище. Зазвичай вони мають певне число атомів карбону в своєму кільці або кільцях (наприклад, C_{2-6} гетероциклодиїл стосується гетероцикло-диїльної групи, що має від 2 до 6 атомів карбону і від 1 до 4 гетероатомів в якості членів кільця). Приклади гетероциклодиїльних груп включають полівалентні аналоги гетероциклічних груп, описаних вище, як-от морфолін-3,4-диїл, піролідін-1,2-диїл, 1-піролідініл-2-іліден, 1-піридиніл-2-іліден, 1-(4H)-піразоліл-5-іліден, 1-(3H)-імідазоліл-2-іліден, 3-оксазоліл-2-іліден, 1-піперидин-2-

іліден, 1-піперазиніл-6-іліден тощо.

"Гетероароматичне" і "гетероарил" можуть використовуватися як взаємозамінні та стосуються ненасичених моноциклічних ароматичних груп і поліциклічних груп, які мають щонайменше одне ароматичне кільце, причому кожна з груп, що має кільцеві атоми, складається з атомів карбону і 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних з нітрогену, кисню та сульфуру. Як моноциклічні, так і поліциклічні групи зазвичай мають певне число атомів карбону в якості членів кільця (наприклад, C₁₋₉гетероарил стосується гетероарильної групи, що має від 1 до 9 атомів карбону та від 1 до 4 гетероатомів в якості членів кільця) і можуть включати будь-яку біциклічну групу, в якій будь-який з перерахованих вище моноциклічних гетероциклів конденсований з бензольним кільцем. Гетероарильна група може бути приєднана через будь-який атом кільця (або атоми кільця для конденсованих кілець) і, де вказано, може необов'язково включати один або більше негідрогенових замісників, якщо таке приєднання або заміщення не порушить вимоги валентності або не приведе до отримання хімічно нестабільної сполуки. Приклади гетероарильних груп включають моноциклічні групи, як-от піроліл (наприклад, пірол-1-іл, пірол-2-іл і пірол-3-іл), фураніл, тієніл, піразоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, тіазоліл, 1,2,3-тріазоліл, 1,3,4-тріазоліл, 1-окса-2,3-діазоліл, 1-окса-2,4-діазоліл, 1-окса-2,5-діазоліл, 1-окса-3,4-діазоліл, 1-тіа-2,3-діазоліл, 1-тіа-2,4-діазоліл, 1-тіа-2,5-діазоліл, 1-тіа-3,4-діазоліл, тетразоліл, піридиніл, піридазин, піримідиніл і піразиніл.

Приклади гетероарильних груп також включають біциклічні групи, як бензофураніл, ізобензофураніл, бензотієніл, бензо[с]тієніл, 1Н-індоліл, 3Н-індоліл, ізоіндоліл, 1Н-ізоіндоліл, індолініл, ізоіндолініл, бензімідазоліл, 1Н-індазоліл, 2Н-індазоліл, бензотріазоліл, 1Н-піроло[2,3-*b*]піридиніл, 1Н-піроло[2,3-*c*]піридиніл, 1Н-піроло[3,2-*c*]піридиніл, 1Н-піроло[3,2-*b*]піридиніл, 3Н-імідазо[4,5-*b*]піридиніл, 3Н-імідазо[4,5-*c*]піридиніл, 1Н-піразоло[4,3-*b*]піридиніл, 1Н-піразоло[4,3-*c*]піридиніл, 1Н-піразоло[3,4-*c*]піридиніл, 1Н-піразоло[3,4-*b*]піридиніл, 7Н-пуриніл, індолізиніл, імідазо[1,2-*a*]піридиніл, імідазо[1,5-*a*]піридиніл, піразоло[1,5-*a*]піридиніл, піроло[1,2-*b*]піридазиніл, імідазо[1,2-*c*]піримідиніл, хінолініл, ізохінолініл, циннолініл, хіназолініл, хіноксалініл, фталазиніл, 1,6-нафтиридиніл, 1,7-нафтиридиніл, 1,8-нафтиридиніл, 1,5-нафтиридиніл, 2,6-нафтиридиніл, 2,7-нафтиридиніл, піридо[3,2-*d*]піримідиніл, піридо[4,3-*d*]піримідиніл, піридо[3,4-*d*]піримідиніл, піридо[2,3-*d*]піримідиніл, піридо[2,3-*b*]піразиніл, піридо[3,4-*b*]піразиніл, піримідо[5,4-*d*]піримідиніл, піразино[2,3-*b*]піразиніл, піримідо[4,5-*d*]піримідиніл, 1,2,3,4-тетрагідропіридо[2,3-*b*]піразиніл, 2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксиніл, 3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазиніл, 2,3-дигідро-1Н-бензо[*d*]імідазоліл, бензо[*d*]тіазоліл, 2,3-дигідро-1Н-піроло[2,3-*b*]піридиніл, [1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піридиніл, 2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-*b*]піридиніл, тетразоло[1,5-*a*]піридиніл, 7Н-піроло[2,3-*d*]піримідиніл, піразоло[1,5-*a*]піримідиніл, імідазо[1,2-*a*]піримідиніл, 4,5-дигідро-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідиніл, 2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пуриніл, 5Н-піроло[2,3-*b*]піразиніл, імідазо[1,2-*a*]піразиніл, імідазо[1,2-*b*]піридазиніл і 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піразиніл.

"Гетероарилен" стосується гетероарильних груп, які приєднані через два атоми кільця групи, де гетероарил визначено вище. Зазвичай вони мають визначене число атомів карбону в своєму кільці або кільцях (наприклад, C₃₋₅гетероарилен стосується гетероариленової групи, що має від 3 до 5 атомів карбону та від 1 до 4 гетероатомів в якості членів кільця). Приклади гетероариленових груп включають багатополівалентні аналоги гетероарильних груп, описаних вище, такі як піридин-2,3-диіл, піридин-3,4-диіл, піразол-4,5-диіл, піразол-3,4-диіл тощо.

"Оксо" стосується кисню з подвійним зв'язком (=O).

"Відхідна група" стосується будь-якої групи, яка залишає молекулу під час процесу фрагментації, включно з реакцією заміщення, реакцією видалення та реакцією додавання-видалення. Відхідні групи можуть бути нуклеофугальними, в яких група йде з парою електронів, які раніше слугували зв'язком між відхідною групою та молекулою, або можуть бути електрофугальними, в яких група йде без пари електронів. Здатність відхідної нуклеофугальної групи до покидання залежить від її основності, причому найбільш сильними основами є найгірші відхідні групи. Звичайні нуклеофугальні відхідні групи включають азот (наприклад, з солей діазонію); сульфонати, зокрема, алкілсульфонати (наприклад, мезилат), фторалкілсульфонати (наприклад, трифлат, гексафлат, нонафлат і трезилат) і арилсульфонати (наприклад, тозилат, брозилат, клозилат і нозилат). Інші включають карбонати, іони галогенідів, аніони карбоксилатів, іони фенолятів і алкокси. Деякі більш сильні основи, як-от NH₂⁻ і OH⁻ можуть становити кращі відхідні групи, чого можна домогтися шляхом обробки кислотою. Звичайні електрофугальні відхідні групи включають протон, CO₂ і метали.

"Протилежний енантіомер" стосується молекули, яка являє собою дзеркальне відображення еталонної молекули, що не накладається, яке може бути отримано шляхом інвертування всіх стереогенних центрів еталонної молекули. Наприклад, якщо еталонна молекула має абсолютну

стереохімічну конфігурацію S, протилежний енантіомер має абсолютну стереохімічну конфігурацію R. Аналогічно, якщо еталонна молекула має абсолютну стереохімічну конфігурацію S,S, протилежний енантіомер має абсолютну стереохімічну конфігурацію R,R.

"Стереοізомер" і "стереοізомери" сполуки із заданою стереохімічною конфігурацією стосуються протилежного енантіомера сполуки і будь-яких діастереοізомерів, включно з геометричними ізомерами (Z/E) сполуки. Наприклад, якщо сполука має стереохімічну конфігурацію S,R,Z, її стереοізомери будуть включати її протилежний енантіомер, який має конфігурацію R,S,Z, та її діастереοмери, що мають конфігурацію S,S,Z, конфігурацію R,R,Z, конфігурацію S,R,E, конфігурацію R,S,E, конфігурацію S, S,E і конфігурацію R,R,E. Якщо стереохімічна конфігурація сполуки не вказана, тоді "стереοізомер" стосується будь-якої з можливих стереохімічних конфігурацій сполуки.

"По суті чистий стереοізомер" і його варіанти стосуються зразка, що містить сполуку, яка має специфічну стереохімічну конфігурацію та містить щонайменше близько 95 % зразка.

"Чистий стереοізомер" і його варіанти стосуються зразка, що містить сполуку, що має специфічну стереохімічну конфігурацію та містить щонайменше близько 99,5 % зразка.

"Суб'єкт" стосується ссавця, зокрема, людини.

"Фармацевтично прийнятні" речовини стосуються тих речовин, які підходять для введення суб'єктам.

"Лікування" стосується звернення, полегшення, інгібування прогресування або запобігання захворювання, розладу або стану, до якого застосовується такий термін, або до звернення, полегшення, інгібування прогресування або запобігання одного або декількох симптомів такого захворювання, розладу або стану.

"Лікування" стосується акту "лікування", як безпосередньо визначено вище.

"Лікарський препарат", "лікарська речовина", "активний фармацевтичний інгредієнт" тощо стосуються сполуки (наприклад, сполук формули 1, зокрема, субгенеричних сполук і сполук, конкретно названих у описі), які можна використовувати для лікування суб'єкта, який потребує лікування.

"Ефективна кількість" лікарського препарату, "терапевтично ефективна кількість" лікарського препарату тощо стосується кількості лікарського препарату, яка може бути використана для лікування суб'єкта, і може залежати, серед іншого, від маси тіла та віку суб'єкта, а також шляху введення.

"Наповнювач" стосується будь-якого розріджувача або носія для лікарського препарату.

"Фармацевтична композиція" стосується комбінації однієї або більше лікарських речовин і одного або більше ексципієнтів.

"Лікарський продукт", "фармацевтична лікарська форма", "лікарська форма", "готова лікарська форма" тощо стосуються фармацевтичної композиції, придатної для лікування суб'єкта, який потребує лікування, і зазвичай можуть бути в формі таблеток, капсул, саше, що містять порошок або гранули, рідких розчинів або суспензій, пластирів, плівок, тощо.

"Патологічний стан, пов'язаний з SSTR4" і подібні фрази стосуються захворювання, розладу або стану у суб'єкта, для якого активація SSTR4 може забезпечити терапевтичний або профілактичний ефект.

У описі можуть використовуватися такі скорочення: Ac (ацетил); ACN (ацетонітрил); AIBN (азо-біс-ізобутиронітрил); AFI (активний фармацевтичний інгредієнт); aq (водний); BINAP (2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил); Boc (трет-бутоксикарбоніл); Cbz (карбобензилокси); dba (дибензиліденацетон); DBU (1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен); DCC (1,3-дициклогексилкарбодіїмід); DCE (1,1-дихлоретан); DXM (дихлорметан); DEA (діетиламін); DIAD (діізопропілазидикарбоксилат); DIPEA (N,N-діізопропілетиламін, основа Хюніга); DMA (N,N-диметилацетамід); DMAP (4-диметиламінопіридин); DME (1,2-диметоксиетан); ДМФА (N,N-диметилформамід); DMP (періодат Десса-Мартіна); ДМСО (диметилсульфоксид); drpf (1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен); DTT (дитіотреїтол); EC₅₀ (ефективна концентрація при напівмаксимальній реакції); EDA (етоксильований додециловий спирт, Brj@35); EDC (N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіїмід); EDTA (етилендіамінтетраоцтова кислота); ee (енантіомерний надлишок); екв. (еквіваленти); Et (етил); Et₃N (тріетиламін); EtOAc (етилацетат); EtOH (етанол); HATU (2-(3H-[1,2,3]тріазоло[4,5b]піридин-3-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат (V)); HEPES (4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-етансульфонова кислота); AcOH (оцтова кислота); HOBt (1H-бензо[d][1,2,3]тріазол-1-ол); IC₅₀ (концентрація при 50 % інгібуванні); IPA (ізопропанол); IPAc (ізопропілацетат); IPE (ізопропіловий етер); LDA (діізопропіламід літію); LiHMDS (біс(триметилсиліл)амід літію); м-ХПБК (м-хлорпероксибензойна кислота); Me (метил); MeOH (метанол); MTBE (метилтрет-бутиловий етер); т. пл. (точка плавлення); NaOt-Bu (трет-бутоксид натрію); NMM (N-метилморфолін); NMP (N-метилпіролідон); OTf (трифлат); PE

(петролейний етер); Ph (феніл); pEC_{50} ($-\log_{10}(EC_{50})$, де EC_{50} вказано в молярних (M) одиницях); pIC_{50} ($-\log_{10}(IC_{50})$, де IC_{50} вказано в молярних (M) одиницях); Pr (пропіл); c-Pr (циклопропіл), i-Pr (ізопропіл); PTFE (політетрафторетилен); PyBOP ((бензотриазол-1-ілокси)трипіролідинофосфонію гексафторфосфат); PyBroP® (гексафторфосфат бромтрипіролідинофосфонію); кімн. темп. (кімнатна температура, приблизно від 20 °C до 25 °C); НФХ (надкритична флюїдна хроматографія); ТЗР (2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-тріоксатрифосфіану 2,4,6-тріоксид); ТСЕР (трис(2-карбоксиетил)фосфін); ТФО (трифтороцтова кислота); ТФОА (2,2,2-трифтороцтовий ангідрид); ТГФ (тетрагідрофуран); TMS (триметилсиліл); і Трис-буфер (2-аміно-2-гідроксиметилпропан-1,3-діольний буфер).

Як описано нижче, цей опис стосується сполук формули 1 і їх фармацевтично прийнятних солей. Цей опис також стосується матеріалів і способів отримання сполук формули 1, фармацевтичних композицій, які їх містять, і застосування сполук формули 1 та їх фармацевтично прийнятних солей (необов'язково в комбінації з іншими фармакологічно активними агентами) для лікування захворювань, розладів або патологічних станів ЦНС, включно з хворобою Альцгеймера, та інших захворювань, розладів або патологічних станів, пов'язаних з SSTR4.

Сполуки формули 1 включають такі сполуки, в яких:

(1) (a) X^3 вибраний із NR^{3N} і O, X^4 являє собою зв'язок, і X^5 вибраний із N і CR^5 ; і

R^1 і R^2 разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце, яке являє собою бензен, причому кожен неконденсований атом карбону в конденсованому кільці є незаміщеним або заміщений необов'язковим замісником, незалежно вибраним із:

(i) галогену, гідрокси і ціано; а також

(ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену; або

(b) X^3 являє собою CR^{3C} ; X^4 вибраний з N і CR^4 ; та X^5 вибраний з N і CR^5 ; і

кожний R^1 і R^2 незалежно вибраний з:

(i) гідрогену, галогену, гідрокси та ціано; і

(ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену; або

R^1 та R^2 разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце, вибране з фурану, піразолу та бензену, де один із атомів нітрогену піразольного кільця заміщений гідрогеном, C_{1-4} алкілом або C_{3-6} циклоалкілом, і кожен неконденсований атом карбону конденсованого кільця є незаміщеним або заміщений необов'язковим замісником, незалежно вибраним із:

(i) галогену, гідрокси і ціано; а також

(ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

L являє собою O і n дорівнює 1; або

L являє собою зв'язок і n дорівнює 0 або 1;

R^{3N} вибраний з гідрогену, C_{1-4} алкілу і C_{3-6} циклоалкілу;

кожний R^{3C} і R^4 незалежно вибраний з:

(i) гідрогену, галогену, гідрокси та ціано; і

(ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

R^5 вибраний з:

(i) гідрогену, галогену, гідрокси та ціано; і

(ii) C_{1-4} алкілу і C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену; і

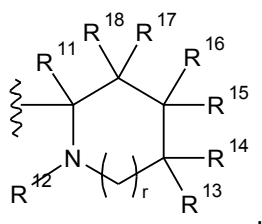
R^6 являє собою гідроген; або

R^5 і R^6 разом утворюють етан-1,2-дііл, який з'єднує в вигляді місточка атоми карбону, до яких вони приєднані;

кожен R^7 та R^8 незалежно вибраний з гідрогену та C_{1-4} алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену, причому щонайменше один із R^7 та R^8 не являє собою гідроген, або R^7 та R^8 , разом із атомом карбону, до якого вони приєднані, утворюють C_{3-6} циклоалкіліден;

R^9 вибраний з гідрогену і C_{1-4} алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

R^{10} вибраний із азетидин-1-ілметилу, піролідин-1-ілметилу і гетероциклілу, що має формулу:



в якій  вказує точку приєднання, і
г вибраний з 0 та 1;

5 R^{11} являє собою гідроген, і R^{12} вибраний з гідрогену та C_{1-4} алкілу та C_{3-6} циклоалкілу, кожен з яких заміщений 0-3 неонов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену, за умови, що R^{12} являє собою гідроген, тоді R^1 та R^2 утворюють конденсоване кільце; або

R^{11} і R^{12} разом утворюють пропан-1,3-диіл, який з'єднує в вигляді місточка атоми карбону і нітрогену, до яких вони відповідно приєднані;

10 кожен R^{13} , R^{14} , R^{15} та R^{16} незалежно вибраний з гідрогену, галогену та C_{1-4} алкілу, який заміщений 0-3 неонов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену, або R^{13} та R^{16} відсутні та R^{14} та R^{15} , разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване бензольне кільце, в якому кожен неконденсований атом карбону є незаміщеним або заміщений неонов'язковим замісником, незалежно вибраним із:

15 (i) галогену, гідрокси і ціано; а також
(ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 неонов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену; і

кожний R^{17} і R^{18} незалежно вибраний з гідрогену, галогену і C_{1-4} алкілу, який заміщений 0-3 неонов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

20 за умови, що сполука формули 1 не являє собою:

2-(1-метилпіперидин-2-іл)-N-(1-(м-толіл)циклопропіл)ацетамід;

N-(1-(піридин-3-іл)пентил)-3-(піролідін-1-іл)пропанамід;

N-(1-(6-метилпіридин-2-іл)пропан-2-іл)-3-(піролідін-1-іл)пропанамід;

2-(1-метилпіролідін-2-іл)-N-(1-фенілетил)ацетамід;

25 2-(1-метилпіперидин-2-іл)-N-(1-фенілетил)ацетамід;

N-(1-фенілетил)-3-(піролідін-1-іл)пропанамід;

N-(1-(3,4-дихлорфеніл)пропіл)-3-(піролідін-1-іл)пропанамід;

N-(2-фенілпропан-2-іл)-3-(піролідін-1-іл)пропанамід;

N-(1-(4-метилпіридин-2-іл)пропіл)-3-(піролідін-1-іл)пропанамід; або

30 N-(1-(нафталін-1-іл)етил)-2-(піролідін-2-іл)ацетамід.

Додатково до варіанту здійснення винаходу (1) в попередньому параграфі, сполуки формули 1 включають такі, в яких:

(2) X^3 вибраний із NR^{3N} і O, X^4 являє собою зв'язок, і X^5 вибраний із N і CR^5 .

Додатково до варіанту здійснення (2) в попередньому параграфі сполуки формули 1 включають сполуки, в яких кожен неконденсований атом карбону конденсованого кільця, утвореного R^1 і R^2 , є незаміщеним або заміщений неонов'язковим замісником, незалежно вибраним із:

(3) (i) галогену і гідрокси; і

40 (ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 неонов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(4) (i) галогену і гідрокси; і

(ii) C_{1-4} алкілу і C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 неонов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

45 (5) галогену і C_{1-4} алкілу, який заміщений 0-3 неонов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(6) галогену і C_{1-3} алкілу, який заміщений 0-3 неонов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(7) C_{1-3} алкілу, який заміщений 0-3 неонов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

50 (8) C_{1-3} алкілу; або

(9) метилу.

Додатково до варіантів здійснення (2)- (9) в попередніх параграфах сполуки формули 1

включають сполуки, в яких R^{3N} вибраний з:

- (10) гідрогену і C_{1-4} алкілу;
- (11) гідрогену і C_{1-3} алкілу;
- (12) гідрогену і метилу;
- (13) C_{1-3} алкілу; або
- (14) метилу.

Додатково до варіантів здійснення (2)-(14) в попередніх параграфах сполуки формули 1 включають такі, в яких:

- (15) X^3 являє собою O, X^4 являє собою зв'язок, і X^5 являє собою N;
- (16) X^3 вибраний із NR^{3N} і O, X^4 являє собою зв'язок, і X^5 являє собою N; або
- (17) X^3 являє собою NR^{3N} , X^4 являє собою зв'язок, і X^5 являє собою N.

Додатково до варіантів здійснення (2)-(17) в попередніх параграфах сполуки формули 1 включають такі, в яких:

- (18) L являє собою зв'язок і n дорівнює 0 або 1; або
- (19) L являє собою зв'язок і n дорівнює 0.

Додатково до варіанту здійснення винаходу (1), зазначеному вище, сполуки формули 1 включають такі, в яких:

- (20) X^3 являє собою CR^{3C} ; X^4 вибраний з N і CR^4 ; та X^5 вибраний з N і CR^5 .

Додатково до варіанту здійснення (20) в попередньому параграфі сполуки формули 1 включають сполуки, в яких R^1 і R^2 кожен незалежно вибраний із:

(21) (i) гідрогену, галогену, гідрокси і ціано; а також
(ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(22) (i) гідрогену і галогену; і
(ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(23) (i) гідрогену і галогену; і
(ii) C_{1-3} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-3} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(24) (i) гідрогену і галогену; і
(ii) метилу, етилу, ізопропілу, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, метокси, етокси та ізопропокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(25) (i) гідрогену і галогену; і
(ii) метилу, етилу, ізопропілу, циклопропілу, метокси, етокси та ізопропокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(26) (i) гідрогену і галогену; і
(ii) метилу, етилу, циклопропілу, метокси і етокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(27) (i) гідрогену, хлору і фтору; і
(ii) метилу, етилу, циклопропілу, метокси і етокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(28) (i) гідрогену і галогену; і
(ii) метилу, етилу, циклопропілу, метокси та етокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з хлору і фтору;

(29) (i) гідрогену, хлору і фтору; і
(ii) метилу, етилу, циклопропілу, метокси і етокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з хлору і фтору; або

(30) (i) гідрогену, хлору і фтору; і
(ii) метилу, етилу, циклопропілу, метокси і етокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з фтору.

Додатково до варіанту здійснення винаходу (20), зазначеному вище, сполуки формули 1 включають такі, в яких:

(31) R^1 та R^2 разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце, вибране з фурану, піразолу та бензену, де один із атомів нітрогену піразольного кільця заміщений гідрогеном, C_{1-4} алкілом або C_{3-6} циклоалкілом, і кожен неконденсований атом карбону конденсованого кільця є незаміщеним або заміщений необов'язковим замісником, незалежно вибраним із:

- (i) галогену, гідрокси і ціано; а також
- (ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими

замісниками, незалежно вибраними з галогену.

Додатково до варіанту здійснення винаходу (20), зазначеному вище, сполуки формули 1 включають такі, в яких:

(32) R^1 і R^2 разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце, яке являє собою фуран, причому кожен неконденсований атом карбону в конденсованому кільці є незаміщеним або заміщений необов'язковим замісником, незалежно вибраним із:

(i) галогену, гідрокси і ціано; а також

(ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену.

Додатково до варіанту здійснення винаходу (32) в попередньому параграфі, сполуки формули 1 включають такі, в яких:

(33) конденсоване кільце, утворене R^1 , R^2 та атомами карбону, до яких R^1 та R^2 приєднані, являє собою фуран, що має кільцевий атом оксигену, який пов'язаний з атомом карбону, безпосередньо приєднаним до R^2 .

Додатково до варіанту здійснення винаходу (20), зазначеному вище, сполуки формули 1 включають такі, в яких:

(34) R^1 та R^2 разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце, що є піразолом, причому один з атомів нітрогену піразольного кільця заміщений гідрогеном, C_{1-4} алкілом або C_{3-6} циклоалкілом, і кожен неконденсований атом карбону конденсованого кільця є незаміщеним або заміщений необов'язковим замісником, незалежно вибраним із:

(i) галогену, гідрокси і ціано; а також

(ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену.

На додаток до варіанту здійснення (34) у попередньому параграфі сполуки формули 1 включають сполуки, в яких конденсоване кільце, утворене R^1 , R^2 та атомами карбону, до яких R^1 та R^2 приєднані, являє собою піразол:

(35) має атом нітрогену в кільці, зв'язаний з атомом карбону, безпосередньо приєднаним до R^2 ; або

(36) має атом нітрогену в кільці, зв'язаний з атомом карбону, безпосередньо приєднаним до R^2 і заміщений гідрогеном, C_{1-4} алкілом або C_{3-6} циклоалкілом.

На додаток до варіантів здійснення (34)-(36) у попередніх параграфах сполуки формули 1 включають такі, в яких конденсоване кільце, утворене R^1 , R^2 та атомами карбону, до яких R^1 та R^2 приєднані, являє собою піразол, в якому один з атомів нітрогену в кільці заміщений:

(37) гідрогеном, C_{1-3} алкілом або C_{3-6} циклоалкілом;

(38) гідрогеном, метилом, етилом, ізопропілом, циклопропілом, циклобутилом або циклопентилом;

(39) гідрогеном, метилом, етилом, ізопропілом або циклопропілом;

(40) гідрогеном або метилом; або

(41) метилом.

Додатково до варіанту здійснення винаходу (20), зазначеному вище, сполуки формули 1 включають такі, в яких:

(42) R^1 і R^2 разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце, яке являє собою бензен, причому кожен неконденсований атом карбону в конденсованому кільці є незаміщеним або заміщений необов'язковим замісником, незалежно вибраним із:

(i) галогену, гідрокси і ціано; а також

(ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену.

На додаток до варіантів здійснення (31)-(42) у попередніх параграфах сполуки формули 1 включають такі, в яких кожен неконденсований атом карбону конденсованого кільця, утвореного R^1 та R^2 , є незаміщеним або заміщений необов'язковим замісником, незалежно вибраним із:

(43) (i) галогену і гідрокси; і

(ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(44) (i) галогену і гідрокси; і

(ii) C_{1-4} алкілу і C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(45) галогену і C_{1-4} алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно

вибраними з галогену;

(46) галогену і C_{1-3} алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

5 (47) C_{1-3} алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(48) C_{1-3} алкілу; або

(49) метилу.

Додатково до варіантів здійснення (20)-(49) в попередніх параграфах сполуки формули 1 включають сполуки, в яких кожен R^{3C} і R^4 незалежно вибраний із:

10 (50) (i) гідрогену, галогену і гідрокси; і

(ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(51) (i) гідрогену і галогену; і

15 (ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(52) (i) гідрогену і галогену; і

(ii) C_{1-3} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-3} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(53) (i) гідрогену і галогену; і

20 (ii) метилу, етилу, ізопропілу, циклопропілу, циклобутилу, цикlopентилу, метокси, етокси та ізопропокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(54) (i) гідрогену і галогену; і

25 (ii) метилу, етилу, ізопропілу, циклопропілу, метокси, етокси та ізопропокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(55) (i) гідрогену і галогену; і

(ii) метилу, етилу, циклопропілу, метокси і етокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(56) (i) гідрогену, хлору і фтору; і

30 (ii) метилу, етилу, циклопропілу, метокси і етокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(57) (i) гідрогену і галогену; і

(ii) метилу, етилу, циклопропілу, метокси та етокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з хлору і фтору;

35 (58) (i) гідрогену, хлору і фтору; і

(ii) метилу, етилу, циклопропілу, метокси і етокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з хлору і фтору; або

(59) (i) гідрогену, хлору і фтору; і

40 (ii) метилу, етилу, циклопропілу, метокси і етокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з фтору.

Додатково до варіантів здійснення (20)-(59) в попередніх параграфах сполуки формули 1 включають сполуки, в яких R^5 вибраний з:

(60) (i) гідрогену, галогену, гідрокси і ціано; а також

45 (ii) C_{1-4} алкілу і C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(61) (i) гідрогену, галогену і гідрокси; і

(ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(62) (i) гідрогену і галогену; і

50 (ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(63) (i) гідрогену і галогену; і

(ii) C_{1-3} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-3} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

55 (64) (i) гідрогену і галогену; і

(ii) метилу, етилу, ізопропілу, циклопропілу, циклобутилу, цикlopентилу, метокси, етокси та ізопропокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(65) (i) гідрогену і галогену; і

60 (ii) метилу, етилу, ізопропілу, циклопропілу, метокси, етокси та ізопропокси, кожний з яких

заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(66) (i) гідрогену і галогену; і

(ii) метилу, етилу, циклопропілу, метокси і етокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

5 (67) (i) гідрогену, хлору і фтору; і

(ii) метилу, етилу, циклопропілу, метокси і етокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(68) (i) гідрогену і галогену; і

10 (ii) метилу, етилу, циклопропілу, метокси та етокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з хлору і фтору;

(69) (i) гідрогену, хлору і фтору; і

(ii) метилу, етилу, циклопропілу, метокси і етокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з хлору і фтору; або

(70) (i) гідрогену, хлору і фтору; і

15 (ii) метилу, етилу, циклопропілу, метокси і етокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з фтору.

Додатково до варіантів здійснення (20)-(59), зазначених вище, сполуки формули 1 включають такі, в яких:

20 (71) R^5 і R^6 разом утворюють етан-1,2-диїл, який з'єднує в вигляді місточка атоми карбону, до яких вони приєднані R^5 і R^6 .

Додатково до варіантів здійснення (20)-(71) в попередніх параграфах сполуки формули 1 включають такі, в яких:

(72) X^3 являє собою CR^{3C} , X^4 являє собою CR^4 , і X^5 вибраний із N і CR^5 ;

(73) X^3 являє собою CR^{3C} , X^4 являє собою CR^4 , і X^5 являє собою CR^5 ; або

25 (74) X^3 являє собою CR^{3C} , X^4 являє собою N, і X^5 являє собою CR^5 .

Додатково до варіантів здійснення (20)-(59), зазначених вище, сполуки формули 1 включають такі, в яких:

(75) X^3 являє собою CR^{3C} , X^4 являє собою CR^4 , і X^5 являє собою N.

30 Додатково до варіантів здійснення (20)-(75) в попередніх параграфах сполуки формули 1 включають такі, в яких:

(76) L являє собою O і n дорівнює 1.

Додатково до варіантів здійснення (20)-(70) і (72)-(75), зазначених вище, сполуки формули 1 включають такі, в яких:

(77) L являє собою зв'язок і n дорівнює 0 або 1.

35 Додатково до варіантів здійснення (1)-(77) в попередніх параграфах сполуки формули 1 включають сполуки, в яких кожен R^7 і R^8 незалежно вибраний із:

(78) гідрогену та C_{1-4} алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену, причому щонайменше один із R^7 та R^8 не являє собою гідроген;

40 (79) гідрогену та C_{1-3} алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену, причому щонайменше один із R^7 та R^8 не являє собою гідроген;

(80) гідрогену, метилу, етилу та ізопропілу, де кожен метил, етил та ізопропіл заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену, причому щонайменше один із R^7 та R^8 не являє собою гідроген;

45 (81) гідрогену та метилу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену, причому щонайменше один із R^7 та R^8 не являє собою гідроген;

(82) гідрогену, метилу, фторметилу, дифторметилу та трифторметилу, причому щонайменше один із R^7 та R^8 не являє собою гідроген; або

(83) гідрогену і метилу, причому щонайменше один із R^7 та R^8 не являє собою гідроген.

50 Додатково до варіантів здійснення (78)-(83) в попередніх параграфах сполуки формули 1 включають такі, в яких:

(84) R^8 являє собою гідроген; або

(85) R^7 і R^8 є однаковими.

Додатково до варіантів здійснення (1)-(77), зазначених вище, сполуки формули 1 включають сполуки, в яких R^7 і R^8 разом із атомом карбону, до якого вони приєднані, утворюють:

55 (86) C_{3-6} циклоалкіліден;

(87) циклопропіліден, циклобутиліден і цикlopентиліден;

(88) циклопропіліден або циклобутиліден; або

(89) циклопропіліден.

60 Додатково до варіантів здійснення (1)-(89) в попередніх параграфах сполуки формули 1 включають сполуки, в яких R^9 вибраний з:

(90) гідрогену і C_{1-3} -алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(91) гідрогену, метилу, етилу та ізопропілу, де кожен метил, етил та ізопропіл заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

5 (92) гідрогену, метилу, етилу та ізопропілу, де кожен метил, етил та ізопропіл заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, вибраними з фтору; або

(93) гідрогену, метилу, етилу та ізопропілу.

Додатково до варіантів здійснення (1)-(93) в попередніх параграфах сполуки формули 1 включають сполуки, в яких R^{10} являє собою:

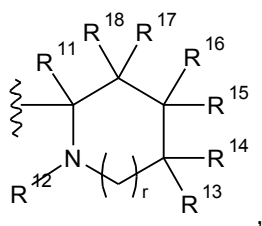
10 (94) азетидин-1-ілметил; або

(95) піролідин-1-ілметил.

Додатково до варіантів здійснення (1)-(93), зазначених вище, сполуки формули 1 включають такі, в яких:

(96) R^{10} являє собою гетероцикліл, що має формулу:

15



в якій  вказує точку приєднання, і r вибраний з 0 та 1;

20 R^{11} являє собою гідроген, і R^{12} вибраний з гідрогену та C_{1-4} -алкілу та C_{3-6} -циклоалкілу, кожен з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену, за умови, що R^{12} являє собою гідроген, тоді R^1 та R^2 утворюють конденсоване кільце; або

R^{11} і R^{12} разом утворюють пропан-1,3-дііл, який з'єднує в вигляді місточка атоми карбону і нітрогену, до яких вони відповідно приєднані;

25 кожен R^{13} , R^{14} , R^{15} та R^{16} незалежно вибраний з гідрогену, галогену та C_{1-4} -алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену, або R^{13} та R^{16} відсутні та R^{14} та R^{15} , разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване бензольне кільце, в якому кожен неконденсований атом карбону є незаміщеним або заміщений необов'язковим замісником, незалежно вибраним із:

30 (i) галогену, гідрокси і ціано; а також

(ii) C_{1-4} -алкілу, C_{3-6} -циклоалкілу та C_{1-4} -алкокси, кожен з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену; і

кожний R^{17} і R^{18} незалежно вибраний з гідрогену, галогену і C_{1-4} -алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену.

35 Додатково до варіанту здійснення (96) в попередньому параграфі сполуки формули 1 включають сполуки, в яких R^{11} являє собою гідроген і R^{12} вибраний із:

(97) C_{1-4} -алкілу і C_{3-6} -циклоалкілу, кожен з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену.

40 (98) C_{1-3} -алкілу і C_{3-6} -циклоалкілу, кожен з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(99) метилу, етилу, ізопропілу, циклопропілу, циклобутилу і цикlopентилу, кожен з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(100) метилу, етилу, ізопропілу і циклопропілу, кожен з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

45 (101) метилу, етилу, ізопропілу і циклопропілу, кожен з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, вибраними з фтору;

(102) метилу, етилу і ізопропілу, кожен з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, вибраними з фтору;

50 (103) метилу і етилу, кожен з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, вибраними з фтору;

(104) метилу та етилу; або

(105) метилу.

Додатково до варіанту здійснення винаходу (96), зазначеному вище, сполуки формули 1 включають такі, в яких:

(106) R^{11} і R^{12} разом утворюють пропан-1,3-диіл, який з'єднує в вигляді місточка атоми карбону і нітрогену, до яких вони відповідно приєднані.

5 Додатково до варіантів здійснення (96)-(106) в попередніх параграфах сполуки формули 1 включають сполуки, в яких кожен R^{13} , R^{14} , R^{15} і R^{16} незалежно вибраний із:

(107) гідрогену, галогену і C_{1-4} алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

10 (108) гідрогену і C_{1-4} алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(109) гідрогену і C_{1-3} алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(110) гідрогену, галогену і метилу, який заміщений від 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

15 (111) гідрогену, галогену і метилу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з фтору;

(112) гідрогену, галогену і метилу;

(113) гідрогену, фтору і метилу;

(114) гідрогену і метилу; або

20 (115) гідрогену.

Додатково до варіантів здійснення (107)-(114) в попередніх параграфах сполуки формули 1 включають такі, в яких:

(116) кожен R^{15} і R^{16} являє собою гідроген.

25 Додатково до варіантів здійснення (96)-(106), зазначених вище, сполуки формули 1 включають такі, в яких:

(117) R^{13} та R^{16} відсутні, і R^{14} та R^{15} , разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють бензольне конденсоване кільце, в якому кожен неконденсований атом карбону є незаміщеним або заміщений необов'язковим замісником, незалежно вибраним із:

(i) галогену, гідрокси і ціано; а також

30 (ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену.

На додаток до варіанту здійснення (117) у попередньому параграфі сполуки формули 1 включають такі, в яких кожен неконденсований атом карбону конденсованого бензольного кільця, утвореного R^{14} та R^{15} , є незаміщеним або заміщений необов'язковим замісником, незалежно вибраним із:

(118) (i) галогену і гідрокси; і

(ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(119) (i) галогену і гідрокси; і

40 (ii) C_{1-4} алкілу і C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(120) галогену і C_{1-4} алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

45 (121) галогену і C_{1-3} алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(122) C_{1-3} алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(123) C_{1-3} алкілу; або

(124) метилу.

50 Додатково до варіанту здійснення винаходу (117), зазначеному вище, сполуки формули 1 включають такі, в яких:

(125) кожен неконденсований атом карбону конденсованого бензольного кільця, утвореного R^{14} та R^{15} є незаміщеним.

55 Додатково до варіантів здійснення (96)-(125) в попередніх параграфах сполуки формули 1 включають сполуки, в яких кожен R^{17} і R^{18} незалежно вибраний із:

(126) гідрогену, галогену і C_{1-3} алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

(127) гідрогену, галогену, метилу та етилу, де кожен метил і етил заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

60 (128) гідрогену, галогену і метилу;

(129) гідрогену, фтору і метилу; або

(130) гідрогену і фтору.

Додатково до варіантів здійснення (126)-(130) в попередньому параграфі сполуки формули 1 включають такі, в яких:

5 (131) R^{17} і R^{18} є однаковими.

Додатково до варіантів здійснення (96)-(131) в попередніх параграфах сполуки формули 1 включають такі, в яких:

(132) r дорівнює 0; або

(133) r дорівнює 1.

10 Сполуки формули 1 включають варіанти здійснення (1)-(133), описані в попередніх абзацах, і сполуки, конкретно названі в прикладах, можуть існувати у вигляді солей, комплексів, сольватів, гідратів і рідких кристалів. Аналогічно, сполуки формули 1, які є солями, можуть існувати у вигляді комплексів, сольватів, гідратів і рідких кристалів.

15 Сполуки формули 1 можуть утворювати фармацевтично прийнятні комплекси, солі, сольвати і гідрати. Ці солі включають солі приєднання кислоти (включно з дикислотою) і основні солі. Фармацевтично прийнятні кислотні адитивні солі включають в себе солі, отримані з неорганічних кислот, як-от хлористоводнева кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота, бромистоводнева кислота, йодистоводнева кислота, фтористоводнева кислота і фосфорні кислоти, а також нетоксичні солі, отримані з органічних кислот, як-от аліфатичні моно- і дикарбонові кислоти, феніл-заміщені алканові кислоти, гідроксиалканові кислоти, алкандіонові кислоти, ароматичні кислоти, аліфатичні і ароматичні сульфонові кислоти та ін. Такі солі включають в себе ацетатну, адипатну, аспартатну, бензоатну, безилатну, гідрокарбонатну, карбонатну, бісульфатну, сульфатну, боратну, камсилатну, цитратну, цикламатну, едисилатну, езилатну, форміатну, фумаратну, глюцептатну, глюконатну, 20 глюкуронатну, гексафторфосфатну, гібензатну, гідрокарбонатну, гідрохлоридну/хлоридну, гідробромідну/бромідну, гідройодидну/йодидну, ізетіонатну, лактатну, малатну, малеатну, малонатну, мезилатну, метилсульфатну, нафтилатну, 2-напсилатну, нікотинатну, нітратну, оротатну, оксалатну, пальмітатну, памоатну, фосфатну, гідрофосфатну, дигідрофосфатну, піроглютаматну, сахаратну, стеаратну, сукцинатну, таннатну, тартратну, тозилатну, 25 трифторацетатну і ксинофоатну солі.

Фармацевтично прийнятні основні солі включають солі, отримані з основ, включно з катіонами металів, як-от катіони лужних або лужноземельних металів, а також аміни. Приклади придатних катіонів металів включають натрій, калій, магній, кальцій, цинк і алюміній. Приклади придатних амінів включають аргінін, N,N'-добензилетилендіамін, хлорпрокаїн, холін, діетиламін, 35 діетаноламін, дициклогексиламін, етилендіамін, гліцин, лізин, N-метилглюкамін, оламін, 2-аміно-2-гідроксиметил-пропан-1,3-діол і новокаїн. Для обговорення придатних кислотно-адитивних і основних солей див. S. M. Berge et al., J. Pharm. Sci. (1977) 66:1-19; див. також Stahl і Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (2002).

Фармацевтично прийнятні солі можуть бути отримані різними способами. Наприклад, 40 сполуку формули 1 можуть піддавати реакції з відповідною кислотою або основою з отриманням бажаної солі. Альтернативно, попередник сполуки формули 1 можуть піддавати реакції з кислотою або основою для видалення кислото-лабільної або основно-лабільної захисної групи або для відкриття лактонної або лактамної групи попередника. Крім того, сіль сполуки формули 1 може бути перетворена на іншу сіль (або у вільну форму) шляхом обробки 45 відповідною кислотою або основою або шляхом введення в контакт з іонообмінною смолою. Після реакції сіль може бути виділена за допомогою фільтрації, якщо вона випадає в осад з розчину, або за допомогою випарювання для відновлення солі. Ступінь іонізації солі може варіюватися від повністю іонізованої до майже неіонізованої.

Сполуки формули 1 можуть існувати в континуумі твердих станів у діапазоні від повністю 50 аморфного до повністю кристалічного. Термін "аморфний" стосується стану, при якому матеріал не має дальнього порядку на молекулярному рівні та, в залежності від температури, може проявляти фізичні властивості твердої речовини або рідини. Зазвичай такі матеріали не дають відмінних рентгенівських дифрактограм та, хоча вони проявляють властивості твердої речовини, більш формально їх описують як рідину. При нагріванні відбувається зміна 55 властивостей з твердої речовини на рідку, що характеризується зміною стану, зазвичай другого порядку ("склування"). Термін "кристалічний" стосується твердої фази, в якій матеріал має впорядковану внутрішню структуру на молекулярному рівні та дає відмінну рентгенівську дифрактограму з визначеними піками. Такі матеріали при достатньому нагріванні також будуть проявляти властивості рідини, але при переході від твердого до рідкого стану характерна зміна 60 фази, зазвичай першого порядку ("точка плавлення").

Сполуки формули 1 також можуть існувати в несольватованих і сольватованих формах. Термін "сольват" описує молекулярний комплекс, що включає сполуку і одну або більше молекул фармацевтично прийнятого розчинника (наприклад, етанолу). Термін "гідрат" являє собою сольват, в якому розчинником є вода. Фармацевтично прийнятні сольвати включають

5 сольвати, в яких розчинник може бути заміщений ізотопом (наприклад, D₂O, ацетон-d₆, DMSO-d₆).

На даний час прийнята система класифікації сольватів і гідратів органічних сполук, яка проводить відмінність між ізольованим центром, каналом і координованими іонами металів сольватами і гідратами. Див., наприклад, K. R. Morris (H. G. Brittain ed.) Polymorphism in

10 Pharmaceutical Solids (1995). Сольвати і гідрати ізольованих центрів являють собою ті, в яких молекули розчинника (наприклад, води) ізольовані від прямого контакту одна з одною за допомогою проміжних молекул органічної сполуки. У каналних сольватах молекули розчинника знаходяться в ґратчастих каналах, де вони знаходяться поруч із іншими молекулами розчинника. У координованих іонами металів сольватах молекули розчинника зв'язані з іоном

15 металу.

Коли розчинник або вода тісно зв'язані, комплекс матиме чітко визначену стехіометрію, незалежну від вологості. Однак коли розчинник або вода слабо зв'язані, як в каналних сольватах і в гігроскопічних сполуках, вміст води або розчинника буде залежати від вологості та умов висушування. У таких випадках зазвичай спостерігається нестехіометрія.

20 Сполуки формули 1 також можуть існувати у вигляді багатокомпонентних комплексів (відмінних від солей і сольватів), в яких сполука (лікарський препарат) і щонайменше один інший компонент присутні в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Комплекси цього типу включають клатрати (комплекси включення лікарський препарат-господар) і співкристали. Останні зазвичай визначаються як кристалічні комплекси нейтральних

25 молекулярних компонентів, які зв'язані один з одним за допомогою нековалентних взаємодій, але також можуть являти собою комплекс нейтральної молекули з сіллю. Співкристали можуть бути отримані кристалізацією з розплаву, перекристалізацією з розчинників або фізичним подрібненням компонентів. Див., наприклад, O. Almarsson і M. J. Zaworotko, Chem. Commun. (2004) 17:1889-1896. Загальний огляд багатокомпонентних комплексів див. J. K. Halebian, J. Pharm. Sci. (1975) 64(8):1269-88.

При впливі придатних умов сполуки формули 1 можуть існувати в мезоморфному стані (мезофаза або рідкий кристал). Мезоморфний стан знаходиться між істинним кристалічним станом і істинним рідким станом (розплав або розчин). Мезоморфізм, що виникає в результаті зміни температури, описаний як "термотропний", а мезоморфізм, що виникає в результаті

35 додавання другого компонента, як-от вода або інший розчинник, описаний як "ліотропний". Сполуки, які потенційно можуть утворювати ліотропні мезофази, описані як "амфіфільні" та включають молекули, які мають полярний іонний фрагмент (наприклад, -COO⁻Na⁺, -COO⁻K⁺, -SO₃⁻Na⁺) або полярний неіонний фрагмент (як-от -N⁺(CH₃)₃). Див., наприклад, N. H. Hartshorne і A. Stuart, Crystals and the Polarizing Microscope (4th ed, 1970).

40 Кожна сполука формули 1 може існувати у вигляді поліморфів, стереоізомерів, таутомерів або їх деякої комбінації, може бути мічена ізотопами, може бути отримана шляхом введення проліків або утворювати метаболіт після введення.

"Проліки" стосуються сполук, які мають слабку фармакологічну активність або не мають її, які можуть при метаболізації *in vivo* перетворюватися на сполуки, які мають бажану

45 фармакологічну активність. Проліки можуть бути отримані шляхом заміни відповідних функціональних груп, присутніх у фармакологічно активних сполуках, на "про-фрагменти", як описано, наприклад, у H. Bundgaard, Design of Prodrugs (1985). Приклади проліків включають естерні, етерні або амідні похідні сполук формули 1, які мають функціональні групи карбонової кислоти, гідрокси або аміно, відповідно. Подальші обговорення проліків див., наприклад, у T. Higuchi and V. Stella "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", ACS Symposium Series 14 (1975) і E. B. Roche ed., Bioreversible Carriers in Drug Design (1987).

"Метаболіти" стосуються сполук, що утворюється *in vivo* при введенні фармакологічно активних сполук. Приклади включають похідні гідроксиметилу, гідрокси, вторинних аміногруп, первинних аміногруп, фенолу та похідні карбонової кислоти сполуки формули 1, мають

55 метильну, алкокси, третинну аміно-, вторинну аміно-, фенольну і амідну групи, відповідно.

Сполуки формули 1 можуть існувати у вигляді стереоізомерів, які утворюються в результаті присутності одного або більше стереогенних центрів, одного або більше подвійних зв'язків або обох. Стереоізомери можуть бути чистими, по суті чистими або сумішами. Такі стереоізомери можуть також утворюватися в результаті додавання кислотних або основних солей, в яких

60 протион є оптично активним, наприклад, коли протион являє собою D-лактат або L-лізин.

Сполуки формули 1 можуть існувати у вигляді таутомерів, які є ізомерами, що утворюються в результаті таутомеризації. Таутомерна ізомерія включає, наприклад, таутомерію імін-енаміну, кето-енолу, оксим-нітрозо і амід-імідної кислоти.

Сполуки формули 1 можуть проявляти більше одного типу ізомерії.

5 Геометричні (цис/транс) ізомери можуть бути розділені звичайними методами, як-от хроматографія та фракційна кристалізація.

Звичайні методи отримання або виділення сполуки, що має конкретну стереохімічну конфігурацію, включають хіральний синтез із придатного оптично чистого попередника або дозволу рацемату (або рацемату солі або похідної) з використанням, наприклад, хіральної рідинної хроматографії високого тиску (ВЕРХ). Альтернативно, рацемат (або рацемічний попередник) може взаємодіяти з придатною оптично активною сполукою, наприклад спиртом, або, у випадку коли сполука формули 1 містить кислотний або основний фрагмент, кислоту або основу, як-от винна кислота або 1-фенілетиламін. Отримана діастереомерна суміш може бути розділена хроматографією, фракційною кристалізацією тощо., і відповідний діастереоізомер 10 може перетворюватися на сполуку, що має необхідну стереохімічну конфігурацію. Подальше обговорення методів розділення стереоізомерів див. В E. L. Eliel і S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds* (1994).

Сполуки формули 1 можуть мати ізотопні варіації, в яких щонайменше один атом замінений атомом, що має той самий атомний номер, але атомну масу, відмінну від атомної маси, що 20 зазвичай зустрічається в природі. Ізотопи, які підходять для включення в сполуки формули 1, включають в себе, наприклад, ізотопи гідрогену, як-от ^2H і ^3H ; ізотопи карбону ^{11}C , ^{13}C і ^{14}C ; ізотопи нітрогену, як-от ^{13}N і ^{15}N ; ізотопи кисню, як-от ^{15}O , ^{17}O і ^{18}O ; ізотопи сірки, як-от ^{35}S ; ізотопи фтору, м ^{18}F ; ізотопи хлору, як-от ^{36}Cl , та ізотопи йоду, як-от ^{123}I і ^{125}I . Використання 25 ізотопних варіацій (наприклад, дейтерій, ^2H) може забезпечити певні терапевтичні переваги, пов'язані з більшою метаболічною стабільністю, наприклад, підвищену *in vivo* час напівжиття або знижені вимоги до дозування. Крім того, деякі ізотопні варіації описаних сполук можуть включати радіоактивний ізоотоп (наприклад, тритій, ^3H або ^{14}C), який може бути використаний у дослідженнях розподілу лікарського препарату та/або субстрату в тканинах. Заміна на позитрон-випромінюючі ізотопи, як-от ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O і ^{13}N , може бути корисна в дослідженнях 30 позитронно-емісійної топографії (PET) для вивчення зайнятості субстратних рецепторів. Мічені ізоотопом сполуки можуть бути отримані способами, аналогічними тим, які описані в іншому місці в цьому документі, з використанням придатного міченого ізоотопом реагенту замість неміченого реагенту.

Сполуки формули 1 можуть бути отримані з використанням методик, описаних нижче. Деякі 35 схеми і приклади можуть опускати детальний опис загальних реакцій, зокрема окислення, відновлення тощо, методи розділення (екстракція, випарювання, осадження, хроматографія, фільтрація, розтирання, кристалізація тощо) та аналітичні процедури, відомі фахівцям в галузі органічної хімії. Детальний опис таких реакцій і методів можна знайти в низці наукових праць, зокрема, Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1999) і в багатотомних серіях 40 під редакцією Michael B. Smith та ін., *Compendium of Organic Synthetic Methods* (1974 et seq.). Вихідні матеріали і реагенти можуть бути отримані з комерційних джерел або можуть бути отримані з використанням методів, описаних у літературі. У деяких схемах реакції можуть бути відсутні побічні продукти, що утворюються в результаті хімічних трансформацій (наприклад, спирт в результаті гідролізу естеру, CO_2 в результаті декарбоксилювання дикислоти тощо.). 45 Крім того, в деяких випадках проміжні продукти реакції можуть бути використані на подальших стадіях без виділення або очищення (тобто *in situ*).

У деяких схемах реакцій і прикладах, наведених нижче, певні сполуки можуть бути отримані з використанням захисних груп, які запобігають небажаній хімічній реакції в реакційноздатних центрах. Захисні групи також можуть бути використані для підвищення розчинності або іншої 50 зміни фізичних властивостей сполуки. Обговорення стратегій захисних груп, опис матеріалів і способів установки і видалення захисних груп і добірку використовуваних захисних груп для загальних функціональних груп, включно з амінами, карбоновими кислоти, спиртами, кетонами, альдегідами тощо, див. в T.W. Greene та P. G. Wuts, *Protecting Groups in Organic Chemistry* (1999) і P. Kocienski, *Protective Groups* (2000).

55 Як правило, хімічні трансформації, описані в специфікації, можуть проводитися з використанням по суті стехіометричних кількостей реагентів, хоча для деяких реакцій може бути корисно використання надлишку одного або більше реагентів. Крім того, багато реакцій, описаних у специфікації, можуть проводитися при кімнатній температурі (кімн. темп.) і тиску навколишнього середовища, але залежно від кінетики реакції, виходів, тощо. Деякі реакції 60 можуть протікати при підвищеному тиску або проводитися при більш високих температурах

(наприклад, умови нагрівання зі зворотним холодильником) або більш низьких температурах (наприклад, від -78°C до 0°C). Будь-яке посилання, наведене в описі та формулі винаходу на стехіометричний діапазон, діапазон температур, діапазон pH тощо, незалежно від того, використовується слово "діапазон" чи ні, також включає зазначені кінцеві точки.

У багатьох хімічних трансформаціях можуть також використовуватися один або більше сумісних розчинників, які можуть впливати на швидкість реакції та вихід. Залежно від природи реагентів один або більше розчинників можуть являти собою полярні протонні розчинники (зокрема, воду), полярні апротонні розчинники, неполярні розчинники або деякі комбінації. Типові розчинники включають насичені аліфатичні вуглеводні (наприклад, н-пентан, н-гексан, н-гептан, н-октан, циклогексан, метилциклогексан); ароматичні вуглеводні (наприклад, бензен, толуен, ксилен); галогеновані вуглеводні (наприклад, метиленхлорид, хлороформ, чотирихлористий вуглець); аліфатичні спирти (наприклад, метанол, етанол, пропан-1-ол, пропан-2-ол, бутан-1-ол, 2-метилпропан-1-ол, бутан-2-ол, 2-метилпропан-2-ол, пентан-1-ол, 3-метил-бутан-1-ол, гексан-1-ол, 2-метоксиетанол, 2-етоксиетанол, 2-бутоксietанол, 2-(2-метоксиетокси)етанол, 2-(2-етоксиетокси)етанол, 2-(2-бутоксietокси)етанол); етери (наприклад, діетиловий етер, діізопропіловий етер, дибутиловий етер, 1,2-диметоксиетан, 1,2-діетоксиетан, 1-метокси-2-(2-метоксиетокси)етан, 1-етокси-2-(2-етоксиетокси)етан, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан); кетони (наприклад, ацетон, метилетилкетон); естери (метилацетат, етилацетат); азотовмісні розчинники (наприклад, формамід, N,N-диметилформамід, ацетонітрил, N-метилпіролідон, піридин, хінолін, нітробензен); сірковмісні розчинники (наприклад, дисульфід вуглецю, диметилсульфоксид, тетрагідротіофен-1,1-діоксид); та фосфоровмісні розчинники (наприклад, гексаметилфосфорній тріамід).

На схемах нижче ідентифікатори замісників (L , n , r , R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} , X^3 , X^4 і X^5) визначені вище для формули 1. Однак, як згадувалося раніше, деякі з вихідних матеріалів і проміжних продуктів можуть включати захисні групи, які видаляються до отримання кінцевого продукту. У таких випадках ідентифікатор замісника стосується груп, визначених у формулі 1, і тих фрагментів з відповідними захисними групами. Наприклад, вихідний матеріал або проміжний продукт у схемах може включати R^{10} , який має потенційно реакційноздатний (вторинний) амін. У таких випадках R^{10} включатиме фрагмент з або без, скажімо, групи Boc або Cbz, приєднаної до аміну.

На Схемі А проілюстрований загальний метод отримання сполук формули 1. Відповідно до цього методу арил- або гетероарил(алкіл або оксиалкіл)амін (A1) вводять у реакцію з карбоною кислотою (A2) або придатною сіллю приєднання основи (наприклад, літєва сіль). Реакцію проводять з використанням стандартних амідних конденсуючих агентів, як-от HATU, DCC, EDC гідрохлориду, T3P або 2-хлор-1-метилпіридин-1-ію йодид, у присутності нуклеофільного підстави (наприклад, Et_3N , DIPEA) та одного або більше сумісних розчинників (наприклад, ACN, ДХМ, DMA, ДМФА, NMP, піридин, ТГФ). Зв'язування амідів може бути здійснено при температурах, які знаходяться в діапазоні від кімнатної температури до близько 80°C . HOBt може використовуватися для полегшення перебігу реакції.

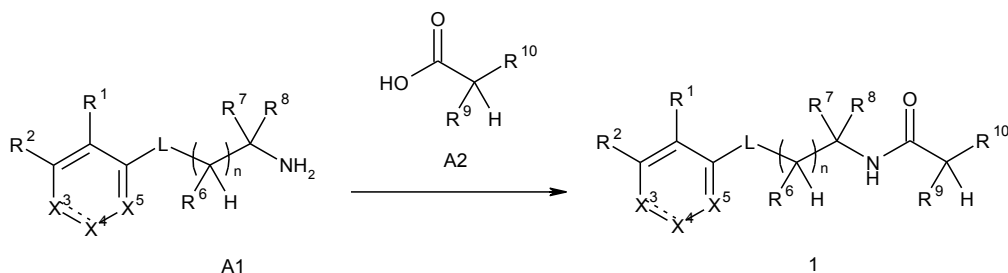


Схема А

Хоча це не проілюстровано на Схемі А, карбонова кислота (A2) може включати R^{10} із захищеним (наприклад, Boc-заміщеним) вторинним аміном. У таких випадках з аміну згодом знімають захист (наприклад, обробкою кислотою) після амідної конденсації, щоб утворити вторинний амін, який може бути алкілований, наприклад, у результаті реакції з алкілгалогенідом ($R^{12}Y^1$, де $R^{12}=\text{C}_{1-4}\text{алкіл}$ та $\text{C}_{3-6}\text{циклоалкіл}$, кожен, заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену, та $Y^1=\text{Br}$, I) у присутності нуклеофільної основи (наприклад, K_2CO_3) та сумісного розчинника (наприклад, ДМСО) з отриманням R^{10} з необхідним R^{12} . Альтернативно, вторинний амін може вступати в реакцію з відповідним алкілальдегідом у кислих умовах у присутності м'якого відновлюючого агента, як-от ціаноборгідрид натрію або

ацетоксиборгідрид натрію, та сумісного розчинника (наприклад, MeOH, ДХМ) з отриманням R^{10} з необхідним R^{12} . Стадії N-алкілювання та відновного амінування можна проводити при температурі навколишнього середовища або вище.

На Схемі В проілюстровано другий загальний спосіб отримання сполук формули 1 ($L=O$, $X^5=N$). Відповідно до цього методу гідроксиалкіламін (B1) вступає в реакцію з карбоною кислотою (A2) з утворенням гідроксиалкіламідів (B2). Як і на Схемі А, реакцію проводять з використанням стандартних амідних конденсуючих агентів в одному або більше сумісних розчинниках при кімнатній температурі до близько 80 °С, необов'язково з додаванням HOBT. Гідроксиалкіламід (B2) згодом вступає в реакцію з арильним або гетероарильним реагентом (B3, $Y^2=F, Cl, Br$) у присутності сильної ненуклеофільної основи (наприклад, NaH) та сумісного полярного апротонного розчинника (наприклад, ДМФА) з отриманням сполуки формули 1. S_NAr реакцію можна проводити при температурі навколишнього середовища або нагрівати.

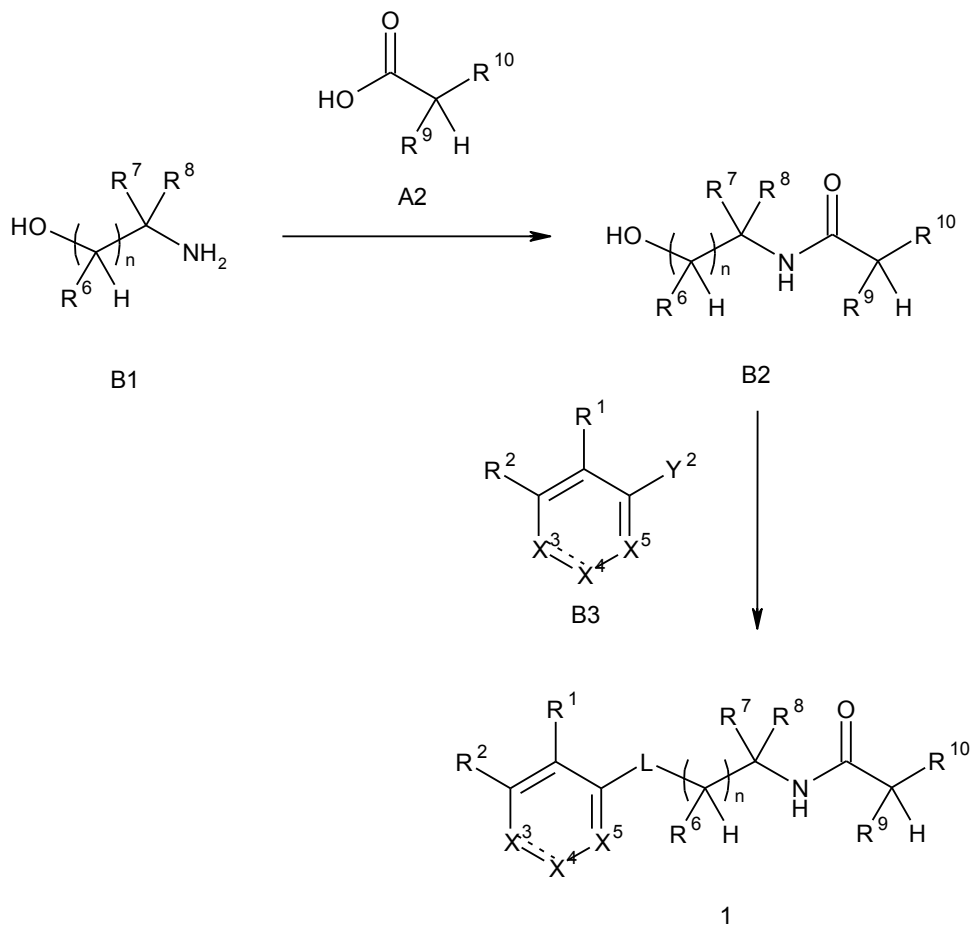
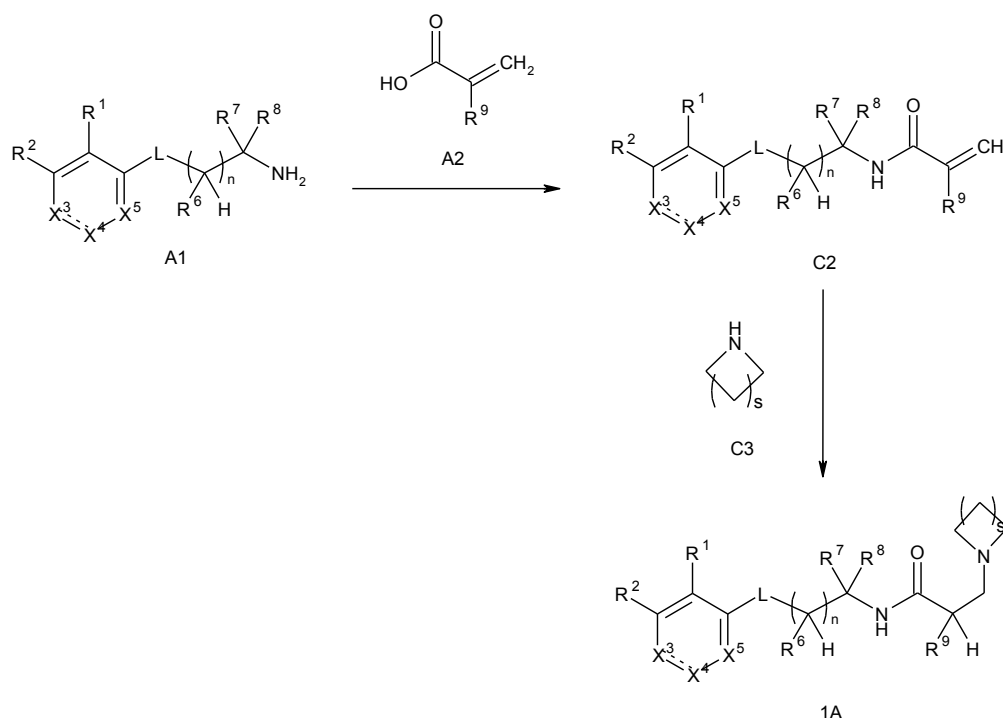


Схема В

На Схемі С проілюстрований третій загальний спосіб отримання сполук формули 1, коли R^{10} являє собою азетидин-1-ілметил або піролідин-1-ілметил (Формула 1А, $s=1$ або 2). Відповідно до цього методу арил або гетероарил(алкіл або оксиалкіл)амін (A1) вводять у реакцію з α, β -ненасиченою карбоною кислотою (C1). Як і на Схемі А, реакцію проводять з використанням стандартних амідних конденсуючих агентів в одному або більше сумісних розчинниках при кімнатній температурі до близько 80 °С, необов'язково з додаванням HOBT. Отриманий амід (C2) вводять у реакцію з азетидином або піролідином (C3) у протонному розчиннику (MeOH, вода) при підвищеній температурі (наприклад, 50-100 °С) з отриманням сполуки формули 1А.

Способи, зображені на схемах, можна варіювати за бажанням. Наприклад, захисні групи можуть бути додані або видалені, а продукти можуть бути додатково оброблені, наприклад, шляхом алкілювання, ацилювання, гідролізу, окислення, відновлення, амідування, сульфонування, алкінування тощо для отримання бажаного кінцевого продукту. Крім того, будь-який проміжний або кінцевий продукт, який містить суміш стереоізомерів, може бути необов'язково очищений методом хіральної колонкової хроматографії (наприклад, надкритичної рідинної хроматографії) або методом дериватизації з оптично чистими реагентами, як описано

вище, з отриманням бажаного стереоізомеру.



5 Схема С

Сполуки формули 1, які включають сполуки, названі вище, та їх фармацевтично прийнятні комплекси, солі, сольвати й гідрати, мають бути оцінені за їх біофармацевтичними властивостями, як-от розчинність і стабільність розчину при рН, проникність тощо, щоб вибрати придатну лікарську форму та шлях введення. Сполуки, призначені для фармацевтичного застосування, можуть вводитися у вигляді кристалічних або аморфних продуктів і можуть бути отримані, наприклад, у вигляді твердих пресованих мас, порошків або плівок такими способами, як осадження, кристалізація, сублімаційне сушіння, сушіння розпиленням, сушіння випаровуванням, мікрохвильове сушіння або радіочастотне сушіння.

Сполуки формули 1 можна вводити окремо або в комбінації одна з одною або з однією або більше фармакологічно активними сполуками, які відрізняються від сполук формули 1. Зазвичай одну або більше з цих сполук вводять у вигляді фармацевтичної композиції в асоціації з одним або більше фармацевтично прийнятними ексципієнтами. Вибір ексципієнтів залежить, серед іншого, від конкретного способу введення, впливу ексципієнта на розчинність і стабільність, а також від природи лікарської форми. Застосовні фармацевтичні композиції та способи їх отримання можна знайти, наприклад, у AR Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed., 2000).

Сполуки формули 1 можна вводити перорально. Пероральне застосування може включати проковтування, і в цьому випадку сполука потрапляє в кровотік через шлунково-кишковий тракт. Альтернативно або додатково, пероральне застосування може включати введення через слизову оболонку (наприклад, булальне, під'язикове, над'язикове введення), в цьому випадку сполука потрапляє в кровотік через слизову оболонку порожнини рота.

Композиції, які підходять для перорального застосування, включають тверді, напівтверді та рідкі системи, як-от таблетки; м'які або тверді капсули, що містять мульти- або наночастинки, рідини або порошки; пастилки, які можуть бути заповнені рідиною; жувальні таблетки; гелі; лікарські форми, що швидко диспергуються; плівки; вагінальні капсули; спреї; та булальні або мукоадгезивні пластирі. Рідкі композиції включають суспензії, розчини, сиропи та еліксири. Такі композиції можуть використовуватися в якості наповнювачів у м'яких або твердих капсулах (виготовлених, наприклад, з желатину або гідроксипропілметилцелюлози) і зазвичай включають носій (наприклад, воду, етанол, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, метилцелюлозу або придатну олію) і один або більше емульгуючих агентів, суспендуючих агентів або обидва. Рідкі композиції також можуть бути отримані шляхом відновлення твердої речовини (наприклад, із саше).

Сполуки формули 1 також можна використовувати в швидко розчинних лікарських формах,

що швидко розкладаються, як-от описані в Liang і Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents (2001) 11(6):981-986.

Для таблетованих лікарських форм залежно від дози активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) може складати від близько 1 до близько 80 % мас. лікарської форми або, більш типово, від близько 5 до близько 60 % мас. лікарської форми. На додаток до АФІ таблетки можуть включати один або більше розпушувачів, зв'язуючих речовин, розріджувачів, поверхнево-активних речовин, речовин, що сприяють ковзанню, змащувальних речовин, антиоксидантів, барвників, ароматизаторів, консервантів і речовин, що коригують смак. Приклади розпушувачів включають крохмальгліколят натрію, карбоксиметилцелюлозу натрію, карбоксиметилцелюлозу кальцію, натрію кроскармелозу, кросповідон, полівінілпіролідон, метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, C₁₋₆ алкілзаміщену гідроксипропілцелюлозу, крохмаль, попередньо желатинізований крохмаль і альгінат натрію. Зазвичай розпушувач складатиме від близько 1 до близько 25 % мас. або від близько 5 до близько 20 % мас. лікарської форми.

Зв'язуючі речовини зазвичай використовують для додання зв'язуючих якостей композиції таблетки. Придатні зв'язуючі речовини включають мікрокристалічну целюлозу, желатин, цукри, поліетиленгліколь, натуральні та синтетичні смоли, полівінілпіролідон, попередньо желатинізований крохмаль, гідроксипропілцелюлозу й гідроксипропілметилцелюлозу. Таблетки можуть також містити розчинники, як-от лактоза (моногідрат, висушений розпиленням моногідрат, безводний), маніт, ксиліт, декстроза, сахароза, сорбіт, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль і двозаміщений кальцію фосфат дигідрат.

Таблетки можуть також включати поверхнево-активні речовини, як-от лаурилсульфат натрію та полісорбат 80, а також речовини, що сприяють ковзанню, як-от діоксид кремнію і тальк. У разі присутності поверхнево-активні речовини можуть складати від близько 0,2 до близько 5 % мас. таблетки, а речовини, що сприяють ковзанню, можуть складати від близько 0,2 до близько 1 % мас. таблетки.

Таблетки можуть також містити змащувальні речовини, як-от стеарат магнію, стеарат кальцію, магнію цинку, стеарилфумарат натрію та суміші стеарату магнію з лаурилсульфатом натрію. Змащувальні речовини можуть складати від близько 0,25 % мас. до близько 10 % мас. або від близько 0,5 % мас. до близько 3 % мас. таблетки.

Суміші таблеток можуть бути спресовані безпосередньо або шляхом вальцювання з утворенням таблеток. Суміші таблеток або частини сумішей, альтернативно, можуть бути гранульовані методом вологої, сухої грануляції або грануляції з розплаву, отверджені з розплаву або екструдовані перед таблетуванням. Якщо бажано, перед змішуванням один або більше компонентів можуть бути піддані підгонці за розміром шляхом просіювання або подрібнення або обома методами. Готова лікарська форма може містити один або більше шарів і може мати покриття, не мати покриття або бути інкапсульованою. Ілюстративні таблетки можуть містити до близько 80 % мас. АФІ, від близько 10 % мас. до близько 90 % мас. зв'язуючої речовини, від близько 0 % мас. до близько 85 % мас. розчинника, від близько 2 % мас. до близько 10 % мас. розпушувача та від близько 0,25 до близько 10 % мас. змащуючої речовини. Для обговорення змішування, гранулювання, подрібнення, просіювання, таблетування, нанесення покриття, а також опису альтернативних методів приготування лікарських препаратів див. AR Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed., 2000); H. A. Lieberman et al. (Ed.), Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1-3 (2d ed., 1990); і D. K. Parikh & C. K. Parikh, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Vol. 81 (1997).

Використовувані пероральні плівки для застосування людиною або в ветеринарії являють собою гнучкі водорозчинні або набухаючі у воді тонкоплівкові лікарські форми, які можуть бути швидкорозчинними або мукоадгезивними. На додаток до АФІ типова плівка включає один або більше плівкоутворюючих полімерів, зв'язуючих речовин, розчинників, зволожувачів, пластифікаторів, стабілізаторів або емульгаторів, модифікаторів в'язкості та розчинників. Інші плівкові інгредієнти можуть включати антиоксиданти, барвники, ароматизатори та підсилювачі смаку, консерванти, речовини, що стимулюють виділення слини, охолоджуючі речовини, співрозчинники (в тому числі олії), пом'якшувальні речовини, наповнювачі, протиспінюючі речовини, поверхнево-активні речовини та речовини, що коригують смак. Деякі компоненти композиції можуть виконувати більше однієї функції.

Крім вимог до дозування, кількість АФІ в плівці може залежати від її розчинності. У випадку розчинності в воді АФІ зазвичай становить від близько 1 до близько 80 % мас. компонентів, які не розчиняються, (розчинених речовин) в плівці або від близько 20 до близько 50 % мас. речовин, які розчиняються, в плівці. Менш розчинний АФІ може складати велику частку композиції, зазвичай до близько 88 % мас. компонентів, які не розчиняються, в плівці.

Плівкоутворюючий полімер може бути вибраний з природних полісахаридів, білків або синтетичних гідрокополідів і зазвичай складає від близько 0,01 до близько 99 мас. % або від близько 30 до близько 80 мас. % плівки.

Плівкові лікарські форми зазвичай готують методом сушіння випаровуванням тонких водних плівок, нанесених на підкладку, що відшаровується, або папір, який можна проводити в сушильній печі або тунелі (наприклад, в комбінованому пристрої для сушки покриття), в обладнанні для ліофілізації або у вакуумній печі.

Застосовні тверді композиції для перорального застосування можуть включати композиції з негайним вивільненням і композиції з модифікованим вивільненням. Композиції з модифікованим вивільненням включають відстрочене, уповільнене, імпульсне, контрольоване, цільове і запрограмоване вивільнення. Загальний опис придатних композицій з модифікованим вивільненням див. у патенті США № 6106864. Детальніше про інші застосовуваних технологіях вивільнення, як-от високоенергетичні дисперсії та осмотичні частинки й частинки з покриттям див. у Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line (2001) 25(2):1-14.

Сполуки формули 1 також можна вводити безпосередньо в кровотік, м'яз або внутрішній орган суб'єкта. Придатні способи парентерального введення включають внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, внутрішньоочеревинне, інтратекальне, інтравентрикулярне, інтрауретральне, інтрастернальне, внутрішньочерепне, внутрішньом'язове, інтрасиновіальне та підшкірне введення. Придатні пристрої для парентерального введення включають голчасті ін'єктори, зокрема ін'єктори з мікроголками, безголкові ін'єктори та інфузійні пристрої.

Парентеральні композиції, зазвичай, являють собою водні розчини, які можуть містити ексципієнти, як-от солі, вуглеводи і буферні агенти (наприклад, рН від близько 3 до близько 9). Однак для деяких застосувань сполуки формули 1 можуть бути більш придатним чином приготовлені у вигляді стерильного неводного розчину або у вигляді висушеної форми для використання в поєднанні з придатним носієм, як-от стерильна апірогенна вода. Приготування парентеральних композицій в стерильних умовах (наприклад, методом ліофілізації) може бути легко здійснено з використанням стандартних фармацевтичних методів.

Розчинність сполук, які використовуються при приготуванні парентеральних розчинів, може бути підвищена за допомогою відповідних методик приготування композицій, як-от включення агентів, що підвищують розчинність. Композиції для парентерального введення можуть бути приготовані для негайного або модифікованого вивільнення. Композиції з модифікованим вивільненням включають відстрочене, уповільнене, імпульсне, контрольоване, цільове і запрограмоване вивільнення. Таким чином, сполуки формули 1 можуть бути приготовані у вигляді суспензії, твердої, напівтвердої або тиксотропної рідини для введення у вигляді імплантованого депо, що забезпечує модифіковане вивільнення активної сполуки. Приклади таких композицій включають вкриті лікарським засобом стенти та м'які лікарські форми і суспензії, що містять завантажені лікарським засобом мікросфери полі(DL-молочної-гліколевої) кислоти (PGLA).

Сполуки формули 1 також можна застосовувати місцево, вводити під шкіру або трансдермально в шкіру або слизову оболонку. Типові композиції для цієї мети включають гелі, гідрогелі, лосьйони, розчини, креми, мазі, присипки, пов'язки, піни, плівки, шкірні пластирі, капсули-імпланти, імпланти, губки, волокна, бандажі та мікроемульсії. Також можуть бути використані ліпосоми. Типові носії можуть включати спирт, воду, мінеральну олію, рідкий вазелін, білий вазелін, гліцерин, поліетиленгліколь і пропіленгліколь. Композиції для місцевого застосування можуть також включати підсилювачі проникнення. Див., наприклад, Finnin і Morgan, J. Pharm. Sci. 88(10):955-958 (1999).

Інші способи місцевого застосування включають доставку шляхом електропорації, іонофорезу, фонофорезу, сонофорезу та ін'єкцію за допомогою мікроголки або безголкового ін'єкцію (наприклад, Powderject™ і Bioject™). Композиції для місцевого застосування можуть бути приготовані для негайного або модифікованого вивільнення як описано в цьому документі вище.

Сполуки формули 1 також можна вводити інтраназально або інгаляцією, зазвичай у формі сухого порошку, аерозольного спрею або назальних крапель. Інгалятор можна використовувати для введення сухого порошку, який містить тільки АФІ, порошкову суміш АФІ і розчинника, як-от лактоза, або частинку змішаного компонента, яка включає АФІ і фосфоліпід, як-от фосфатидилхолін. Для інтраназального застосування порошок може включати біоадгезивний агент, наприклад хітозан або циклодекстрин. Контейнер під тиском, насос, розпилювач, небулайзер або атомайзер можуть бути використані для створення аерозольного спрею з розчину або суспензії, що містить АФІ, один або більше агентів для диспергування, солюбілізації або пролонгування вивільнення АФІ (наприклад, EtOH з водою або без води) один

або більше розчинників (наприклад, 1,1,1,2-тетрафторетан або 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан), які служать в якості пропелленту, і необов'язкова поверхнево-активна речовина, як-от сорбітан тріолеат, олеїнова кислота або оліголактинова кислота. Атомайзер, який використовує електрогідродинаміку, може бути використаний для отримання дрібнодисперсного туману.

5 Перед використанням в сухій порошкоподібній або суспензійній композиції лікарський препарат зазвичай подрібнюють до розміру часток, придатного для доставки шляхом інгаляції (зазвичай 90 % часток в розрахунку на об'єм з найбільшим розміром менше 5 мікрон). Це може бути досягнуто будь-яким придатним способом зменшення розміру, як-от розмелювання на спіральному струменевому млині, розмелювання на струменевому млині з киплячим шаром, обробка надкритичною рідиною, гомогенізація під високим тиском або сушка розпиленням.

10 Капсули, блістери і картриджі (виготовлені, наприклад, з желатину або гідроксипропілметилцелюлози) для використання в інгаляторі або інсуфляторі можуть бути приготовані таким чином, щоб вони містили порошкову суміш активної сполуки, придатну порошкову основу, як-от лактоза або крохмаль, а також модифікатор активності, як-от L-лейцин, маніт або стеарат магнію. Лактоза може бути безводною або моногідратованою. Інші придатні ексципієнти включають декстран, глюкозу, мальтозу, сорбіт, ксиліт, фруктозу, сахарозу та трегалозу.

20 Придатна композиція розчину для використання в атомайзері з використанням електрогідродинаміки для отримання дрібнодисперсного туману може містити від близько 1 мкг до близько 20 мг АФІ при кожному дозуванні, а об'єм дозування може варіюватися від близько 1 мкл до близько 100 мкл. Типова композиція може містити одну або більше сполук формули 1, пропіленгліколь, стерильну воду, EtOH і NaCl. Альтернативні розчинники, які можна використовувати замість пропіленгліколю, включають гліцерин і поліетиленгліколь.

25 Композиції для інгаляційного введення, інтраназального введення або обох можуть бути приготовані для негайного або модифікованого вивільнення з використанням, наприклад, PGLA. Придатні ароматизатори, як-от ментол і левоментол або підсолоджувачі, як-от сахарин або сахарин натрію, можуть бути додані до композицій, призначених для інгаляційного/інтраназального введення.

30 У випадку інгаляторів сухого порошку та аерозолів одиниця дозування визначається за допомогою клапана, який доставляє відміряну кількість. Одиниці зазвичай скомпоновані для введення відміряної дози або "впорскування", що містить від близько 10 мкг до близько 1000 мкг АФІ. Загальна добова доза зазвичай становить від близько 100 мкг до близько 10 мг, яку можна вводити у вигляді однієї дози або, частіше, у вигляді розділених доз протягом дня.

35 Активні сполуки можна вводити ректально або вагінально, наприклад, у формі супозиторію, песарію або клізми. Масло какао є традиційною основою для супозиторіїв, але за необхідності можуть використовуватися різні альтернативні варіанти. Композиції для ректального або вагінального введення можуть бути приготовані для негайного або модифікованого вивільнення як описано в цьому документі вище.

40 Сполуки формули 1 також можна вводити безпосередньо в око або вухо, зазвичай у формі крапель мікронізованої суспензії або розчину в ізотонічному стерильному фізіологічному розчині з регульованим рН. Інші композиції, придатні для очного та вушного введення, включають мазі, гелі, біорозкладні імпланти (наприклад, абсорбуючі гелеві губки, колаген), імпланти, які не біорозкладаються, (наприклад, силікон), капсули-імпланти, лінзи і системи в вигляді частинок або везикул, як-от ніосоми або ліпосоми. Композиція може включати один або більше полімерів і консервант, як-от хлорид бензалконію. Типові полімери включають зшити поліакрилову кислоту, полівініловий спирт, гіалуронову кислоту, целюлозні полімери (наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксиетилцелюлозу, метилцелюлозу) і гетерополісахаридні полімери (наприклад, геланову камедь). Такі композиції також можуть бути доставлені шляхом іонофорезу. Композиції для очного або вушного введення можуть бути приготовані для негайного або модифікованого вивільнення як описано в цьому документі вище.

50 Для поліпшення їх розчинності, швидкості розчинення, корекції смаку, біодоступності або стабільності сполуки формули 1 можуть бути скомбіновані з розчинними макромолекулярними речовинами, зокрема, циклодекстрином і його похідними та поліетиленглікольовими полімерами. Наприклад, комплекси АФІ-циклодекстрин зазвичай можуть бути застосовані для більшості лікарських форм і шляхів введення. Можна використовувати як комплекси включення, так і невключення. В якості альтернативи прямому комплексоутворенню з АФІ циклодекстрин можна використовувати в якості допоміжної добавки, тобто в якості носія, розчинника або солюбілізатора. Альфа-, бета- і гамма-циклодекстрини зазвичай використовуються для цих цілей. Див., наприклад, WO 91/11172, WO 94/02518 та WO 98/55148.

60 Як зазначено вище, одна або більше сполук формули 1, включно зі сполуками, конкретно

названими вище, та їх фармацевтичні активні комплекси, солі, сольвати й гідрати, можна комбінувати одна з одною або з одною або більше іншими фармацевтичними активними сполуками для лікування різних захворювань, станів і розладів. У таких випадках активні сполуки можуть бути скомбіновані в одній лікарській формі, як описано вище, або можуть поставлятися в формі набору, який підходить для спільного введення композицій. Набір включає (1) дві або більше різних фармацевтичних композицій, щонайменше одна з яких містить сполуку формули 1; і (2) пристрій для окремого зберігання двох фармацевтичних композицій, як-от розділений флакон або пакет з фольги. Прикладом такого набору є відома блістерна упаковка, яка використовується для упаковки таблеток або капсул. Набір підходить для введення різних типів лікарських форм (наприклад, пероральних і парентеральних) або для введення різних фармацевтичних композицій з окремими інтервалами дозування, або для титрування різних фармацевтичних композицій відносно одна одної. Для полегшення дотримання пацієнтом режиму лікування набір зазвичай містить інструкції із застосування та може бути забезпечений пам'яткою.

Для введення людині загальна добова доза заявлених і описаних сполук зазвичай знаходиться в діапазоні від близько 0,1 мг до близько 3000 мг залежно від шляху введення. Наприклад, для перорального введення може знадобитися загальна добова доза від близько 1 мг до близько 3000 мг, тоді як для внутрішньовенної дози може знадобитися тільки загальна добова доза від близько 0,1 мг до близько 300 мг. Загальна добова доза може вводитися однократно або розділеними дозами і, на розсуд лікаря, може виходити за межі типових діапазонів, зазначених вище. Хоча ці дози засновані на середньостатистичній людині, яка має масу тіла від близько 60 кг до близько 70 кг, лікар зможе визначити придатну дозу для пацієнта (наприклад, дитини), маса якого виходить за межі цього діапазону маси тіла.

Як зазначено вище, сполуки формули 1 можуть застосовуватися для лікування захворювань, розладів і патологічних станів, при яких показана активація SSTR4. Такі захворювання, розлади і патологічні стани зазвичай стосуються будь-якого хворобливого або аномального стану у суб'єкта, для якого активація SSTR4 забезпечує терапевтичний ефект. Більш конкретно, сполуки формули 1 можна застосовувати для лікування захворювань, розладів або патологічних станів ЦНС, зокрема, хвороби Альцгеймера, та інших форм деменції (тобто, основних або легких нейрокогнітивних розладів), пов'язаних з одним або більше захворюваннями, включно з лобно-скроневою лобарною дегенерацією, деменцією з тільцями Леві, судинними захворюваннями, черепно-мозковими травмами, вживанням психоактивних речовин або ліків, ВІЛ-інфекцією, пріонною хворобою, хворобою Паркінсона та хворобою Гантінгтона. Сполуки формули 1 також можна застосовувати для лікування основних або легких нейрокогнітивних розладів, пов'язаних з депресією, шизофренією, біполярним розладом і аутизмом. Крім того, сполуки формули 1 можна застосовувати для лікування тривожного розладу та лікування епілепсії.

Заявлені й описані сполуки можуть бути скомбіновані з однією або більше іншими фармакологічно активними сполуками або видами терапії для лікування одного або більше розладів, захворювань або патологічних станів, для яких показано SSTR4. Такі комбінації можуть надавати значні терапевтичні ефекти, зокрема, меншу кількість побічних ефектів, поліпшену здатність до лікування незабезпечених верств населення або синергетичну активність. Наприклад, сполуки формули 1, які включають сполуки, конкретно названі вище, та їх фармацевтично прийнятні комплекси, солі, сольвати й гідрати, можна вводити одночасно, послідовно або окремо в комбінації з однією або більше сполуками або терапіями для лікування хвороби Альцгеймера, включно з інгібіторами бета-секретази, інгібіторами гамма-секретази, інгібіторами HMG-CoA редуктази, нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП, як-от апазон, аспірин, цефекоксид, диклофенак (з мізопростолом і без нього), дифлунізал, етодолак, фенпрофен, флурбіпрофен, ібупрофен, індометацин, кетопрофен, меклофенамонат натрію, мефенамінова кислота, мелоксикам, набуметон, напроксен, оксапрозин, фенілбутазон, піроксикам, саліцилати холіну і магнію, сальсалат і суліндак), вітамін Е і антиамілоїдні антитіла. Конкретні приклади сполук, що застосовуються для лікування хвороби Альцгеймера, включають в себе донепезил, ривастигмін, мемантин і галантамін.

Крім ліків, які використовуються для поліпшення когнітивних функцій, сполуки формули 1 можна комбінувати з седативними, снодійними, анксиолітичними, антипсихотичними засобами, транквілізаторами та іншими ліками, які використовуються при лікуванні хвороби Альцгеймера. Наприклад, сполуки формули 1 можна комбінувати з одним або більше агентами для лікування депресії (антидепресанти) та/або шизофренії (атипові або типові антипсихотики), зокрема, амітриптилін, амоксапін, арипіпразол, азенапін, бупропіон, хлордіазепоксид, хлорпромазин, клозапін, дезипрамін, десвенлафаксин, доксіпін, дулоксетин, есциталопрам, флуоксетин,

флуоксетин, флуфеназин, галоперидол, ілоперидон, іміпрамін, ізокарбоксазид, ламотриджин, левомілнаципран, луразидон, міртазапін, нефазодон, нортриптилін, оланзапін, паліперидон, пароксетин, перфеназин, фенелзин, протриптилін, кветіапін, рисперидон, селегілін, сертралін, транілципромін, тразодон, триміпрамін, венлафаксин, вілазодон і вортіоксетин, а також зипрасидон.

Аналогічним чином, сполуки формули 1 можна комбінувати з одним або більше агентами для лікування тривожного розладу (анксіолітиками), включно з бензодіазепінами (алпразолам, хлордіазепоксид, клобазепам, клоназепам, клоразепат, діазепам, естазолам, флуразепам, лоразепам, мідазолам, оксазепам, празепам, квазепам, темазепам і тріазолам), антигістамінними препаратами (гідроксизин), небензодіазепіновими препаратами (езопіклон, залеплон, золпідем і зопіклон) і буспіроном.

Сполуки формули 1 також можна комбінувати з одним або більше агентами для лікування епілепсії (протиепілептичними або протисудомними засобами), включно з такими: ацетазоламід, карбамазепін, клобазам, клоназепам, еслікарбазепін ацетат, етосуксимід, габапентин, лакосамід, ламотриджин, леветирацетам, нітразепам, окскарбазепін, перампанел, пірацетам, фенобарбітал, фенітоїн, прегабалін, примідон, ретигабін, руфінамід, вальпроат натрію, стирипентол, тіагабін, топірамат, вігабатрин і зонізамід.

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

Біологічна активність сполуки формули 1 відносно SSTR4 може бути визначена з використанням наступних *in vitro* і *in vivo* методів.

Інгібування стимульованого форсколіном цАМФ у клітинах, що надекспресують SSTR4

За допомогою такого клітинного аналізу вимірювали здатність сполук інгібувати стимульований форсколіном цАМФ у клітинах CHO-K1, що надекспресують SSTR4. Клітини CHO-K1, що надекспресують SSTR4 (CHO-SSTR4), були придбані у DiscoveRx (код продукту 95-0059C2). Клітини CHO-SSTR4 підтримували у середовищі F12K з 10 % фетальною бичачою сироваткою (Hyclone), 1 % пеніциліну/стрептоміцину (Life Technologies) та 800 мкг/мл G418 (Life Technologies). Для проведення аналізу 3000 клітин висівали на лунку в білий 384-лунковий планшет (Corning 3570) в 50 мкл повного середовища, і клітини залишали прикріплюватися протягом 16 годин в інкубаторі при 37 °C з 5 % CO₂. Наступного дня культуральне середовище видаляли з клітин і клітини промивали (додавали, потім видаляли) буфером Кребса - Рінгера (ZenBio, KRB-1000 мл). Тестові сполуки суспендували в ДМСО і розводили в буфері для стимуляції: буфер Кребса - Рінгера плюс 0,5 % BCA (Roche), 300 мкм IBMX (Sigma) та 350 нМ (Sigma). Клітини інкубували в 10 мкл сполуки/буфера для стимуляції протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Рівні цАМФ у клітинах визначали за допомогою набору HTRF LANCE Ultra cAMP (Perkin Elmer, номер за каталогом TRF0264).

Аналіз проводили відповідно до інструкцій виробника. У кожному лунку додають п'ять мкл розведеного стрептавідину, міченого Eu-W8044 (розчин: 1:50 в буфері для виявлення цАМФ). Потім у кожному лунку додають 5 мкл розведеного біотину цАМФ (розчин: 1:150 в буфері для виявлення цАМФ). Планшети накривали і залишали інкубуватися протягом 60 хвилин за кімнатної температури. HTRF (665 нм/615 нм) зчитували на планшет-рідері Perkin Elmer ENVISION. Значення рEC₅₀ генеруються з використанням операційного управління для керування даними скринінгу.

Аналіз конкурентного зв'язування соматостатину SSTR4 I-125

Цей мембранний аналіз вимірює здатність сполук конкурентно інгібувати зв'язування міченого I-125 соматостатину з SSTR4 в мембранах із CHO-K1, які надекспресують SSTR4. Мембрани клітин CHO-K1, що надекспресують SSTR4, купували у Perkin Elmer (номер за каталогом ES-524-M400UA). Досліджувані сполуки суспендували в ДМСО, а потім розводили в аналітичному буфері (25 мМ HEPES pH 7,4, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ CaCl₂, 0,5 % BCA) плюс 0,2 нМ I-125 мічений соматостатин (номер за каталогом Perkin Elmer NEX389). П'ятдесят мкл сполуки/I-125 соматостатину в аналітичному буфері додають на лунку в 96-лунковий поліпропіленовий планшет. Потім на лунку додавали 1 мкг мембран SSTR4 в 50 мкл аналітичного буферу. Планшет інкубували протягом 60 хвилин за кімнатної температури. Фільтри FilterMat A (номер за каталогом Perkin Elmer 1450-421) попередньо замочували в 0,5 % PEI (номер за каталогом Sigma P3143). Вміст аналітичного планшета переносили на фільтри за допомогою харвестера TomTech і промивали 5 разів 20 мМ HEPES, 100 мМ NaCl. Фільтри сушать у мікрохвильовій печі, потім переносять у мішок для зразків, що містить сцинтиляційний лист (номер за каталогом Perkin Elmer 1450-441). Листи сцинтилятора розплавляють на фільтри тепловим блоком. Потім фільтри зчитували сцинтиляційним лічильником MicroBeta. Криві зв'язування Kі генерують з використанням операційного управління для управління даними скринінгу, а результати представлені у вигляді pIC₅₀.

Конкурентний аналіз зв'язування соматостатину SST1 I-125 на селективність у порівнянні з SST1

Цей мембранний аналіз вимірює здатність сполук конкурентно інгібувати зв'язування міченого I-125 соматостатину з SST1 в мембранах із CHO-K1, які надекспресують SST1. Мембрани клітин CHO-K1, що надекспресують SST1, купували у Perkin Elmer (номер за каталогом ES-520-M400UA). Досліджувані сполуки суспендували в ДМСО, а потім розводили в аналітичному буфері (25 мМ HEPES pH 7,4, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ CaCl₂, 0,5 % BCA) плюс 0,4 нМ I-125 мічений соматостатин (номер за каталогом Perkin Elmer NEX389). П'ятдесят мкл сполуки/I-125 соматостатину в аналітичному буфері додають на лунку в 96-лунковий поліпропіленовий планшет. Потім на лунку додавали 10 нг мембран SST1 в 50 мкл аналітичного буферу. Планшет інкубували протягом 60 хвилин за кімнатної температури. Фільтри FilterMat A (номер за каталогом Perkin Elmer 1450-421) попередньо замочували в 0,5 % PEI (номер за каталогом Sigma P3143). Вміст аналітичного планшета переносили на фільтри за допомогою харвестера TomTech і промивали 5 разів 20 мМ HEPES, 100 мМ NaCl. Фільтри сушать у мікрохвильовій печі, потім переносять у мішок для зразків, що містить сцинтиляційний лист (номер за каталогом Perkin Elmer 1450-441). Листи сцинтилятора розплавляють на фільтри тепловим блоком. Потім фільтри зчитували сцинтиляційним лічильником MicroBeta. Криві зв'язування K_i генерують з використанням операційного управління для управління даними скринінгу, а результати представлені у вигляді pIC₅₀.

Скринінг in vivo із використанням підшкірного пентилентетразолу (PTZ)

Швейцарських мишей Вебстер у віці 6-8 тижнів використовували у підшкірній моделі нападів PTZ. PTZ являє собою ГАМКергічний агент, який блокує рецептори ГАМК, тим самим пригнічуючи всі системи ЦНС і викликаючи судому у тварин. Судоми можна оцінити та кількісно визначити шляхом спостереження за тваринами у цьому дослідженні. Таким чином, ця модель забезпечує скринінгову модель для тестування сполук із протисудомною активністю мишей, яка обумовлена активністю сполуки на інгібуючому рецепторі SST4. Відповідно до цього методу швейцарських мишей Вебстер віком від 6 до 8 тижнів акліматизували у кімнаті для дослідження до початку експерименту (1 год.). Потім тваринам (n=6/група) наосліп вводять дозу несучого середовища або тестованої сполуки, а через 15 хвилин підшкірно вводять дозу PTZ. Тварин оцінюють залежно від часу, який у них потрібний, щоб отримати напад, що знижує їхню здатність стояти. Час оцінюється як затримка до нападу. Кількість та ступінь випадків також оцінювали, але не використовували в остаточних даних.

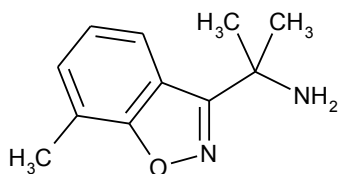
ПРИКЛАДИ

Наступні приклади призначені для ілюстрації і не є обмежувальними і представляють конкретні варіанти здійснення цього винаходу.

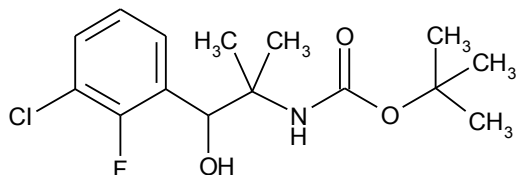
Спектри ¹H ядерного магнітного резонансу (ЯМР) були отримані для багатьох сполук, наведених у наступних прикладах. Характерні хімічні зсуви (δ) наведені в мільйонних частках у бік слабого поля від тетраметилсилану з використанням звичайних скорочень для позначення основних піків, включаючи с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), м (мультиплет) та уш. (уширений). Наведені нижче скорочення використовували для звичайних розчинників: CDCl₃ (дейтерохлороформ), DMSO-d₆ (дейтеродиметилсульфоксид), CD₃OD (дейтерометанол), CD₃CN (дейтероацетонітрил) і TGF-d₈ (дейтеротетрагідрофуран). Мас-спектри (m/z для [M+H]⁺) реєстрували з використанням мас-спектрометрії з іонізацією електророзпорошення (IEP-MS) або хімічною іонізацією при атмосферному тиску (ХІАП-МС).

Там, де зазначено, продукти певного препаратів та прикладів очищають за допомогою ВЕРХ з мас-селективною детекцією, флеш-хроматографії, препаративної ТШХ або НФХ. Хроматографію з оберненою фазою зазвичай проводять на колонці (наприклад, Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм) у кислих умовах ("кислотний режим") з елюванням ACN і водою рухомих фаз, що містять 0,035 % і 0,05 % трифтороцтової кислоти (ТФО), відповідно, або в основних умовах ("основний режим", pH 9,5-10), елюючи водою і рухомими фазами вода/ацетонітрил 20/80 (об./об.), обидві містять 10 мМ NH₄HCO₃. Препаративна ТШХ зазвичай проводиться на планшетах із силікагелем 60 F₂₅₄. У методах отримання та прикладах можна використовувати НФХ для розділення енантіомерів. Після виділення за допомогою хроматографії розчинник видаляють і продукт отримують шляхом сушіння у відцентровому випарювачі (наприклад, GeneVac™), роторному випарювачі, вакуумованій колбі тощо. Реакції в інертній (наприклад, азоті) або реакційноздатній (наприклад, H₂) атмосфері зазвичай проводять при тиску близько 1 атмосфери (14,7 фунт/кв. Дюйм).

ОТРИМАННЯ 1: 2-(7-метилбензо[d]ізоксазол-3-іл)пропан-2-амін



СТАДІЯ А: трет-бутил-(1-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)карбам ат

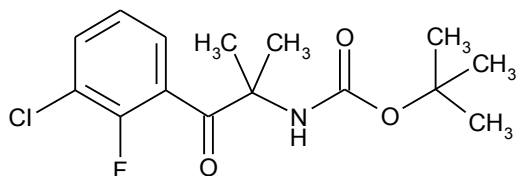


5

До розчину 1-хлор-2-фторбензену (5,3 г, 40,6 ммоль) в ТГФ (60 мл) додавали n-BuLi (1,6 М у гексані, 16 мл, 25,6 ммоль) по краплях при -78 °С. Суміш перемішували при -78 °С протягом 1 години. Далі додавали розчин трет-бутил-N-(1,1-диметил-2-оксо-етил)карбамату (2,00 г, 10,15 ммоль) у ТГФ (10 мл) при -78 °С. Суміш перемішували при -78 °С протягом додаткової години, а потім виливали в насичений водний NH₄Cl (80 мл) та екстрагували EtOAc (200 мл x 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт петролейний етер/EtOAc (від 1:0 до 10:1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (3,1 г, 86 %). ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 318,1.

15

СТАДІЯ В: трет-бутил-(1-(3-хлор-2-фторфеніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)карбамат



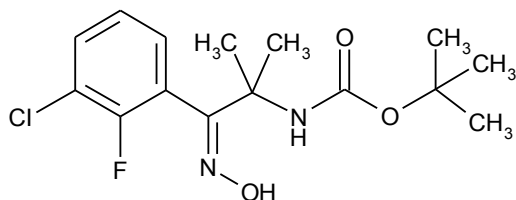
20

До розчину трет-бутил-(1-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)карбамату (3,0 г, 8,50 ммоль) в ДХМ (60 мл) додавали DMP (3,93 г, 9,26 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 25 °С протягом 12 годин, а потім доводили до рН 8 додаванням водного NaHCO₃. Органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували EtOAc (150 мл x 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт петролейний етер/EtOAc (від 1:0 до 10:1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (2,3 г, 81 %). ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 316,1.

25

СТАДІЯ С: трет-бутил-(Z)-(1-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-(гідроксиіміно)-2-метилпропан-2-іл)карбам ат

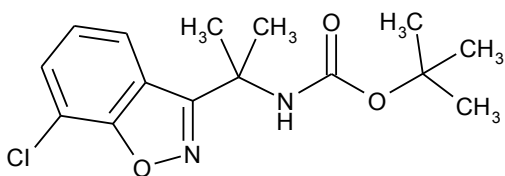
30



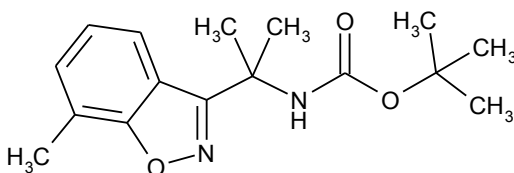
35

До розчину трет-бутил-(1-(3-хлор-2-фторфеніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)карбамату (2,3 г, 6,92 ммоль) і EtOH (40 мл) додавали NaOAc (2,84 г, 34,6 ммоль) і NH₂OH·HCl (2,40 г, 34,6 ммоль). Суміш перемішували при 90 °С протягом 12 години, а потім розводили водою (20 мл) і екстрагували EtOAc (100 мл x 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт петролейний етер/EtOAc (від 1:0 до 5:1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (2,1 г, 87 %). ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 331,1.

СТАДІЯ D: трет-бутил-(2-(7-хлорбензо[d]ізоксазол-3-іл)пропан-2-іл)карбамат



- 5 До розчину трет-бутил-(Z)-(1-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-(гідроксиіміно)-2-метилпропан-2-іл)карбамату (500 мг, 1,44 ммоль) в ТГФ (160 мл) додавали t-BuOK (483 мг, 4,31 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 2 годин. Реакцію повторювали з використанням трьох додаткових порцій трет-бутил-(Z)-(1-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-(гідроксиіміно)-2-метилпропан-2-іл)карбамату (30 мг, 300 мг та 500 мг). Чотири порції об'єднували та розводили EtOAc (300 мл).
- 10 Органічний шар промивали водою (300 мл x 2), а потім сольовим розчином (300 мл x 2), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт петролейний етер/EtOAc (від 1:0 до 5:1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (900 мг, вихід 64 %, чистота 94 %). ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 311,1.
- 15 СТАДІЯ E: трет-бутил-(2-(7-метилбензо[d]ізоксазол-3-іл)пропан-2-іл)карбамат

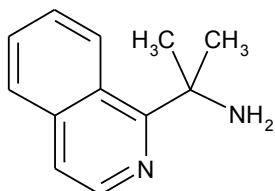


- 20 Суміш трет-бутил-(2-(7-хлорбензо[d]ізоксазол-3-іл)пропан-2-іл)карбамату (900 мг, 2,72 ммоль, чистота 94 %), метилборонової кислоти (818 мг, 13,7 ммоль), Pd(OAc)₂ (122 мг, 544 мкмоль), K₃PO₄ (2,89 г, 13,6 ммоль) та Sphos (224 мг, 544 мкмоль) у толуені (20 мл) дегазували та продували азотом (3 x). Суміш перемішували при 120 °С протягом 12 годин в атмосфері азоту, а потім концентрували в вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт петролейний етер/EtOAc (від 1:0 до 3:1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (600 мг, 71 %). ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 291,1.

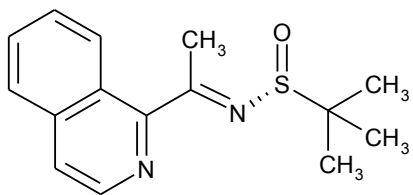
СТАДІЯ F: 2-(7-метилбензо[d]ізоксазол-3-іл)пропан-2-амін

- 30 До розчину трет-бутил-(2-(7-метилбензо[d]ізоксазол-3-іл)пропан-2-іл)карбамату (550 мг, 1,78 ммоль) в ДХМ (20 мл) додавали ТФО (3,76 мл, 50,8 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 25 °С протягом 0,5 години, а потім концентрували в вакуумі. Залишок розводили EtOAc (20 мл) та промивали водним Na₂CO₃ (3x20 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували в вакуумі. Продукт очищали препаративною ТШХ на силікагелі, використовуючи ДХМ/MeOH (10:1) в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії (203,4 мг, 58 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 1,69 (с, 6H), 2,57 (с, 3H), 7,18 - 7,24 (м, 1H), 7,29 - 7,33 (м, 1H), 7,69 (д, J=8,2 Гц, 1H), ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 191,1.

ОТРИМАННЯ 2: 2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-амін

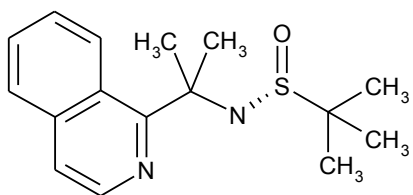


- 40 СТАДІЯ A: (R,E)-N-(1-(ізохінолін-1-іл)етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід



До розчину 1-(1-ізохіноліл)етанону (9,00 г, 52,6 ммоль) в ТГФ (100 мл) додавали (R)-2-метилпропан-2-сульфінамід (7,65 г, 63,1 ммоль) і $\text{Ti}(\text{Oet})_4$ (17,4 мл, 84,1 ммоль) при 15 °С. Суміш перемішували при 70 °С протягом 8 годин в атмосфері азоту, а потім розводили EtOAc (100 мл) і гасили водою (5 мл) при 0 °С. Суміш перемішували протягом 0,5 години, і отриману коричневу суспензію фільтрували крізь шар Celite®. Фільтрат промивали сольовим розчином (10 мл 3 х), сушили, фільтрували і концентрували в вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт петролейний етер/EtOAc (від 1:0 до 3:1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (5,7 г, 39 %). ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275,1.

СТАДІЯ В: (R)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід

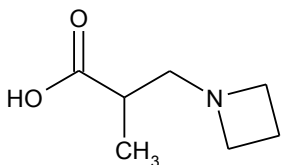


До розчину (R,E)-N-(1-(ізохінолін-1-іл)етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід (13,5 г, 49,2 ммоль) в толуені (260 мл) додавали MeMgBr (3 М в Et_2O , 49,2 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 2 годин в атмосфері азоту, а потім гасили насиченим водним NH_4Cl (150 мл) при 0 °С. Суміш нагрівали до 15 °С і екстрагували EtOAc (3×200 мл). Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт петролейний етер/EtOAc (від 1:0 до 1:1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (10 г, 70 %). ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 291,1.

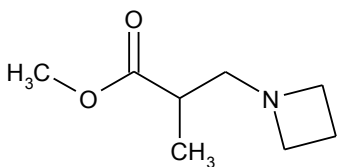
СТАДІЯ С: 2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-амін

До розчину (R)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (5,0 г, 17,2 ммоль) в MeOH (100 мл) додавали HCl (4 М в діоксані, 25,8 мл) при 15 °С. Суміш перемішували при 15 °С протягом 2 годин, а потім концентрували в вакуумі. Неочищений продукт розтирали з EtOAc (3×20 мл) при 15 °С протягом 0,5 годин. Отриману суспензію фільтрували, і фільтр-пресний корж сушили під вакуумом з отриманням біс-HCl солі зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (3,9 г, 87 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. ч. 1,94 (с, 6H), 7,71 - 7,76 (м, 1H), 7,84 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,45 - 8,52 (м, 2H), 8,66 (уш. С, 3H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 187,2.

ОТРИМАННЯ 3: 3-(азетидин-1-іл)-2-метилпропанова кислота



СТАДІЯ А: метил-3-(азетидин-1-іл)-2-метилпропаноат

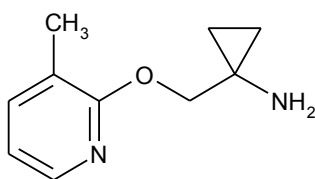


До круглодонної колби, що містить метил-2-метилпроп-2-еноат (5,91 г, 59,1 ммоль) в MeOH (4 мл), додавали азетидин (1,00 г, 17,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 15 °C протягом 16 годин, а потім гасили водою (100 мл) і екстрагували ДХМ (80 мл). Органічний шар промивали водою (2×50 мл) та сольовим розчином (2×50 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи ДХМ в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії (0,8 г, 29 %). ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 158,1.

СТАДІЯ В: 3-(азетидин-1-іл)-2-метилпропанова кислота

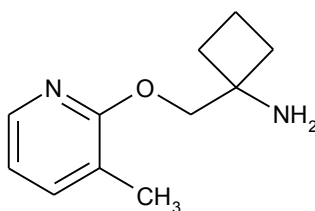
До круглодонної колби, що містить метил-3-(азетидин-1-іл)-2-метилпропаноат (0,2 г, 1,27 ммоль) у ТГФ (5 мл), додавали LiOH·H₂O (2 М водний, 1,11 мл, 2,22 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 15 °C протягом 16 годин, а потім розводили EtOAc (10 мл). Водний шар доводили до pH 5-6 за допомогою HCl (1 М), промивали ДХМ (2×30 мл) і ліофілізували з отриманням HCl солі зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини з металевим відтінком (270 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,17 (д, J=7,3 Гц, 3H), 2,38 - 2,54 (м, 3H), 3,11 - 3,29 (м, 2H), 4,06 - 4,24 (м, 4H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 144,1.

ОТРИМАННЯ 4: 1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопропан-1-амін



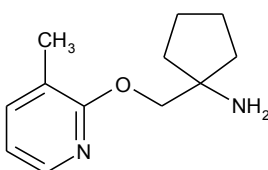
До розчину HCl соли (1-аміноциклопропіл)метанолу (3,80 г, 30,8 ммоль) в діоксані (80 мл) порціями додавали NaN (60 % мас. в мінеральній олії, 1,73 г, 43,2 ммоль) при 20 °C. Цю суміш перемішували протягом 30 хвилин. Далі додавали 2-фтор-3-метилпіридин (1,09 мл, 10,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 68,5 годин, а потім розводили водою (50 мл) і екстрагували ДХМ (2×300 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в вакуумі. Продукт очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 10 мкм, ID 25 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 23-53 % води (з 0,04 % NH₄OH та 10 mM NH₄HCO₃) в ACN. Фракцію, що містить продукт, концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді - жовтої олії (142 мг, 28 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м. ч. 0,49 - 0,53 (м, 2H), 0,54 - 0,58 (м, 2H), 1,99 (уш. С, 2H), 2,17 (с, 3H), 4,15 (с, 2H), 6,85 (дд, J=7,2, 5,1 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,89 - 7,97 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 179,2.

ОТРИМАННЯ 5: 1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклобутан-1-амін



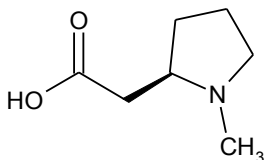
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ОТРИМАННЯ 4, використовуючи (1-аміноциклобутил)метанол (1,37 г, 13,5 ммоль), і отримували в вигляді світло-жовтої олії (152,2 мг, 17,5 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м. ч. 1,57 - 1,74 (м, 2H), 1,77 - 1,86 (м, 2H), 2,01 (уш. Д, J=8,3 Гц, 2H), 2,13 (с, 3H), 4,10 (с, 2H), 6,84 (дд, J=7,0, 5,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,93 (уш. Д, J=2,9 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 193,2.

ОТРИМАННЯ 6: 1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопентан-1-амін



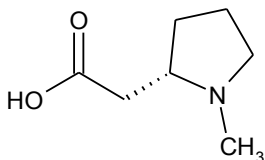
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ОТРИМАННЯ 4, використовуючи (1-аміноциклопентил)метанол (1,55 г, 13,5 ммоль), і отримували в вигляді світло-жовтої олії (110 мг, 12 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. ч. 1,38 - 1,47 (м, 2H), 1,57 (дт, $J=8,5$, 5,8 Гц, 2H), 1,60 - 1,66 (м, 2H), 1,72 - 1,79 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 4,06 (с, 2H), 6,83 - 6,88 (м, 1H), 7,48 - 7,53 (м, 1H), 7,94 (дд, $J=5,0$, 1,2 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 207,2.

ОТРИМАННЯ 7: (R)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)оцтова кислота



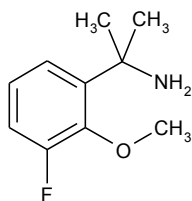
До HCl солі (R)-2-(піролідин-2-іл)оцтової кислоти (2,5 г, 15,1 ммоль) та водного формальдегіду (37 % мас., 5,84 мл, 78,5 ммоль) у MeOH (40 мл) додавали Pd/C (10 % мас., 800 мг). Суміш перемішували при 30 °C протягом 16 годин в атмосфері H_2 (50 фунт/кв. Дюйм), а потім фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, а потім переносили в EtOAc (10 мл). Цю суміш перемішували протягом 20 хвилин. Тверді речовини збирали фільтруванням і спільно упарювали з толуеном (2 мл) з отриманням HCl солі зазначеної в заголовку сполуки в вигляді білої твердої речовини (2,4 г, 89 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. ч. 1,59 - 1,71 (м, 1H), 1,84 - 2,00 (м, 2H), 2,20 - 2,30 (м, 1H), 2,67 - 2,78 (м, 4 H), 3,05 (уш. Дд, $J=16,6$, 4,5 Гц, 2H), 3,40 - 3,60 (м, 2H), 10,15 - 12,66 (м, 2H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 144,2.

ОТРИМАННЯ 8: (S)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)оцтова кислота

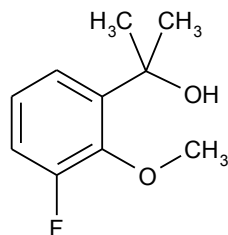


HCl сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували як ОТРИМАННЯ 7, використовуючи HCl сіль (S)-2-(піролідин-2-іл)оцтової кислоти (1,68 г, 13,0 ммоль), водний формальдегід (37 % мас., 5,04 мл, 67,7 ммоль) і Pd/C (10 % мас., 510 мг) в MeOH (30 мл), і отримували в вигляді білої твердої речовини (1,8 г, 77 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. ч. 1,59 - 1,73 (м, 1H), 1,82 - 2,03 (м, 2H), 2,20 - 2,35 (м, 1H), 2,64 - 2,82 (м, 4 H), 2,94 - 3,09 (м, 2H), 3,41 - 3,66 (м, 2H), 9,97 - 13,14 (м, 2H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 144,2.

ОТРИМАННЯ 9: 2-(3-фтор-2-метоксибеніл)пропан-2-амін



СТАДІЯ А: 2-(3-фтор-2-метоксибеніл)пропан-2-ол



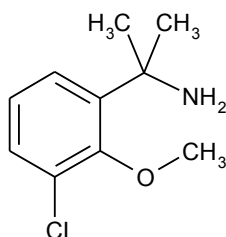
До розчину 1-бром-3-фтор-2-метоксибензену (1,00 г, 4,88 ммоль) до ТГФ (20 мл) додавали $i\text{-PrMgCl}$ (2,0 М ТГФ, 5,37 мл, 10,7 ммоль) по краплях при 0 °C в атмосфері азоту. Суміш

перемішували при 0 °С протягом 2 годин. Далі додавали ацетон (340 мг, 5,85 ммоль) у ТГФ (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом додаткових 30 хвилин, а потім гасили насиченим водним NH_4Cl (50 мл) при 20 °С і екстрагували EtOAc (2×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт петролейний етер/ EtOAc (від 1:0 до 3:1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (197 мг, вихід 20 %, чистота 90 %). ІЕР-МС m/z $[\text{M}-\text{OH}]^+$ 167,1.

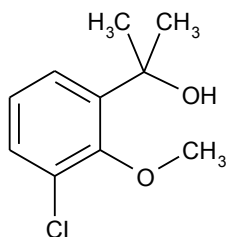
СТАДІЯ В: 2-(3-фтор-2-метоксифеніл)пропан-2-амін

До суміші 2-(3-фтор-2-метоксифеніл)пропан-2-олу (1,50 г, 7,74 ммоль) в толуені (20 мл) додавали TMSN_3 (1,07 г, 9,29 ммоль) та $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (1,32 г, 9,28 ммоль) при 20 °С в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 30 хвилин, а потім гасили NaHCO_3 (20 мл) при 20 °С і екстрагували EtOAc (2×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (2×30 мл), сушили, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням азиду, який згодом розчиняли в ТГФ (10 мл) і обробляли LiAlH_4 (1 М у ТГФ, 7,74 мл, 7,74 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 2 годин, а потім гасили водою (2 мл). Суміш обробляли водним NaOH (2 М, 2 мл) при 20 °С, розводили сольовим розчином (50 мл) та екстрагували EtOAc (2×30 мл). Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували та концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеного продукту. Другу порцію отримували з 2-(3-фтор-2-метокси-феніл)пропан-2-олу (196 мг, 0,958 ммоль). Дві порції об'єднували і обробляли HCl (4 М у діоксані, 10 мл, 40,0 ммоль), перемішували при 20 °С протягом 2 хвилин, концентрували насухо і промивали EtOAc (2×20 мл) з отриманням HCl солі зазначеної в заголовку сполуки (800 мг, 36 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,76 (с, 6 H), 4,12 (д, $J=3,2$ Гц, 3H), 7,08 - 7,18 (м, 1H), 7,18 - 7,30 (м, 2H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 167,1.

ОТРИМАННЯ 10: 2-(3-хлор-2-метоксифеніл)пропан-2-амін



СТАДІЯ А: 2-(3-хлор-2-метоксифеніл)пропан-2-ол



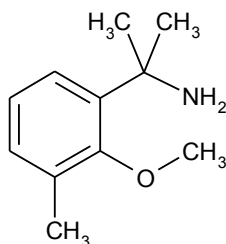
До розчину метил-3-хлор-2-метоксибензоату (2,00 г, 9,97 ммоль) в ТГФ (40 мл) додавали розчин MeMgBr (3,0 М Et_2O , 7,31 мл) по краплях при -78 °С в атмосфері азоту. Через 10 хвилин реакційну суміш нагрівали до 20 °С і перемішували при 20 °С протягом 4 годин. Реакційну суміш потім гасили насиченим водним NH_4Cl (50 мл) при 0 °С і екстрагували EtOAc (2 мл х 30 мл). Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт петролейний етер/ EtOAc (від 1:0 до 20:1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії (1,75 г, вихід 83 %, чистота 95 %). ІЕР-МС m/z $[\text{M}-\text{OH}]^+$ 183,1.

СТАДІЯ В: 2-(3-хлор-2-метоксифеніл)пропан-2-амін

Зазначену в заголовку сполуку отримували як на СТАДІЇ В ОТРИМАННЯ 9, в якій 2-(3-хлор-2-метоксифеніл)пропан-2-ол (1,84 г, 8,72 ммоль), TMSN_3 (1,21 г, 10,5 ммоль) і $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (1,49 г, 10,45 ммоль) в толуені (30 мл) вводили в реакцію з отриманням азиду, який послідовно обробляли LiAlH_4 (1 М у ТГФ, 8,72 мл) в ТГФ (20 мл). Обробка кислотою (4 М HCl у діоксані, 10 мл) дала HCl сіль зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (1,0 г, 49 %).

ІЕР-МС m/z $[M-NH_2]^+$ 183,1.

ОТРИМАННЯ 11: 2-(2-метокси-3-метилфеніл)пропан-2-амін

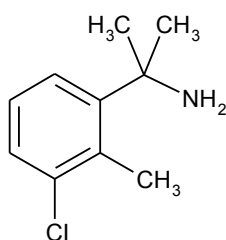


5

НCl сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували як ОТРИМАННЯ 10, використовуючи метил-2-метокси-3-метилбензоат (1,50 г, 8,32 ммоль) і MeMgBr (3,0 М у Et₂O, 6,10 мл, 18,3 ммоль) у ТГФ (10 мл), і отримували у вигляді білої твердої речовини (600 мг, 33 % за дві стадії). ІЕР-МС m/z $[M-NH_2]^+$ 163,1.

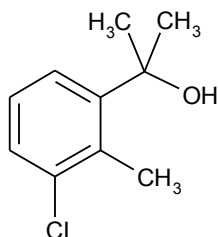
10

ОТРИМАННЯ 12: 2-(3-хлор-2-метилфеніл)пропан-2-амін



СТАДІЯ А: 2-(3-хлор-2-метилфеніл)пропан-2-ол

15



До розчину 1-бром-3-хлор-2-метилбензену (5,00 г, 24,3 ммоль) до ТГФ (30 мл) додавали n-BuLi (2,5 М у суміші гексанів, 10,7 мл) по краплях при -78 °С в атмосфері азоту. Суміш перемішували при -78 °С протягом 1 години. Далі додавали ацетон (1,97 мл, 26,8 ммоль) у ТГФ (10 мл), і суміш перемішували при -78 °С протягом додаткових 30 хвилин, а потім нагрівали до 20 °С. Реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 12 годин, а потім гасили насиченим водним NH₄Cl (50 мл) при 20 °С та екстрагували EtOAc (2×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт петролейний етер/EtOAc (від 1:0 до 5:1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії (3,0 г, вихід 67 %, чистота 95 %). ІЕР-МС m/z $[M-OH]^+$ 167,1.

20

25

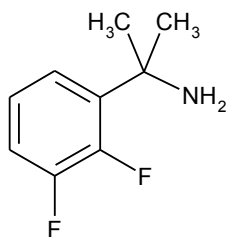
СТАДІЯ В: 2-(3-хлор-2-метилфеніл)пропан-2-амін

Зазначену в заголовку сполуку отримували як на СТАДІЇ В ОТРИМАННЯ 9, в якій 2-(3-хлор-2-метилфеніл)пропан-2-ол (1,50 г, 8,12 ммоль), TMSN₃ (1,12 г, 9,75 ммоль) і BF₃·OEt₂ (1,38 г, 9,75 ммоль) в толуені (20 мл) вводили в реакцію з отриманням азиду, який послідовно обробляли LiAlH₄ (1 М в ТГФ, 8,12 мл, 8,12 ммоль) в ТГФ (10 мл). Обробка кислотою (4 М HCl у діоксані, 10 мл, 40,0 ммоль) дала HCl сіль зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (600 мг, 33 %). ІЕР-МС m/z $[M-NH_2]^+$ 167,1.

30

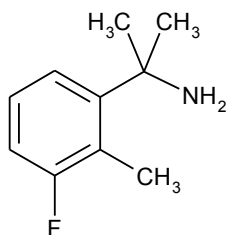
35

ОТРИМАННЯ 13: 2-(2,3-дифторфеніл)пропан-2-амін



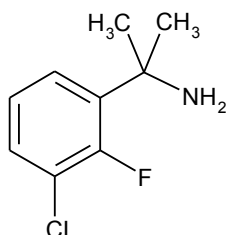
Суміш SeCl_3 (4,25 г, 17,2 ммоль) у ТГФ (15 мл) перемішували в атмосфері азоту при 20 °С протягом 2 годин, а потім охолоджували до -78 °С. Додавали MeLi (3,1 М у діетоксиметані, 5,54 мл), і суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хвилин. Далі додавали 2,3-дифторбензонітрил (800 мг, 5,75 ммоль) у ТГФ (10 мл). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 2 годин. Додавали насичений розчин хлориду амонію (2 мл), а потім водний розчин аміаку (28 %, 4 мл). Суміш перемішували при -78 °С, а потім нагрівали до кімнатної температури, фільтрували крізь Celite® і промивали EtOAc (100 мл). Органічну фазу промивали насиченим водним NaHCO_3 (100 мл) та екстрагували водною HCl (2 М, 50 мл). Водну фазу промивали EtOAc (5×50 мл), доводили до pH 9 за допомогою обробки NaHCO_3 та екстрагували EtOAc (2×50 мл). Об'єднану органічну фазу сушили та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт обробляли HCl у діоксані (4 М, 20 мл) та концентрували насуху. Залишок промивали EtOAc (2×50 мл). Тверду фазу збирали фільтруванням з отриманням HCl солі зазначеної в заголовку сполуки в вигляді білої твердої речовини (600 мг, 50 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,80 (с, 6 H), 7,19-7,33 (м, 2H), 7,34-7,42 (м, 1H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 172,2.

ОТРИМАННЯ 14: 2-(3-фтор-2-метилфеніл)пропан-2-амін



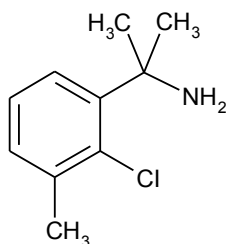
HCl сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували як ОТРИМАННЯ 13, використовуючи 3-фтор-2-метилбензонітрил (800 мг, 5,92 ммоль), SeCl_3 (4,38 г, 17,8 ммоль) та MeLi (3,1 М, 5,7 мл, 17,7 ммоль) у ТГФ (25 мл), і отримували у вигляді білої твердої речовини (400 мг, 32 %). ІЕР-МС m/z $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 151,1.

ОТРИМАННЯ 15: 2-(3-хлор-2-фторфеніл)пропан-2-амін



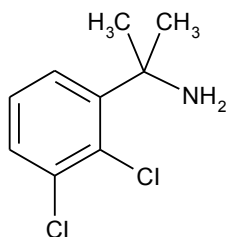
HCl сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували як ОТРИМАННЯ 13, використовуючи 3-хлор-2-фторбензонітрил (800 мг, 5,14 ммоль), SeCl_3 (4,30 г, 17,4 ммоль) та MeLi (3,1 М, 5,6 мл, 17,4 ммоль) у ТГФ (25 мл), і отримували у вигляді білої твердої речовини (600 мг, 52 %). ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 188,6.

ОТРИМАННЯ 16: 2-(2-хлор-3-метилфеніл)пропан-2-амін



5 HCl сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували як ОТРИМАННЯ 13, використовуючи 2-хлор-3-метилбензонітрил (800 мг, 5,28 ммоль), CeCl_3 (3,90 г, 15,8 ммоль) та MeLi (3,1 М, 5,08 мл, 15,7 ммоль) у ТГФ (25 мл), і отримували у вигляді білої твердої речовини (300 мг, 25 %). ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 184,1.

ОТРИМАННЯ 17: 2-(2,3-дихлорфеніл)пропан-2-амін

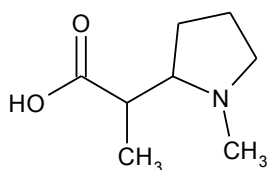


10

HCl сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували як ОТРИМАННЯ 13, використовуючи 2,3-дихлорбензонітрил (1,00 г, 5,81 ммоль), CeCl_3 (3,80 г, 15,3 ммоль) та MeLi (3,1 М, 4,95 мл, 15,3 ммоль) у ТГФ (25 мл), і отримували у вигляді білої твердої речовини (650 мг, 46 %). ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 205,1.

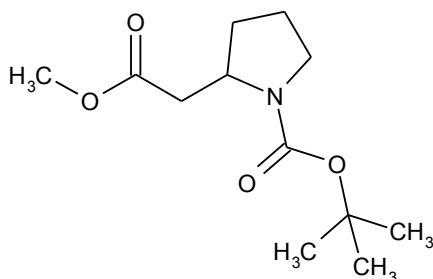
15

ОТРИМАННЯ 18: 2-(1-метилпіролідін-2-іл)пропанова кислота



20

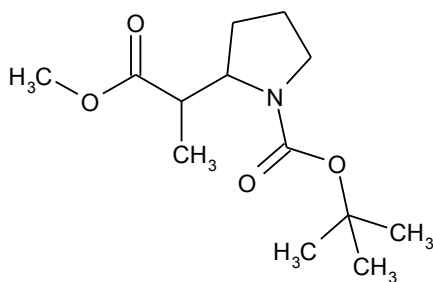
СТАДІЯ А: трет-бутил-2-(2-метокси-2-оксоетил)піролідін-1-карбоксилат



25 Діазометил(триметил)силан (2 М в гексані, 12 мл, 24 ммоль) додавали по краплях до розчину 2-(1-трет-бутоксикарбонилпіролідін-2-іл)оцтової кислоти (3,00 г, 13,1 ммоль) в MeOH (6 мл) і толуені (6 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 3 годин, а потім концентрували під вакуумом. Продукт очищали колонковою хроматографією, елюючи петролейним етером/EtOAc (10:1). Чисту фракцію концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії (3,0 г, 94 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. ч. 1,47 (уш. с, 9H), 1,68-1,92 (м, 3H), 2,05 (уш. с, 1H), 2,31 (уш. дд, $J=15,2$, 9,8 Гц, 1H), 2,77-3,01 (м, 1H), 3,36 (уш. д, $J=5,1$ Гц, 2H), 3,68 (уш. с, 3H), 4,04-4,25 (м, 1H).

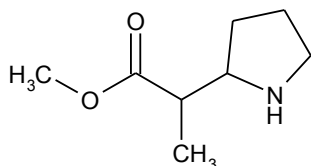
30

СТАДІЯ В: трет-бутил-2-(1-метокси-1-оксопропан-2-іл)піролідін-1-карбоксилат



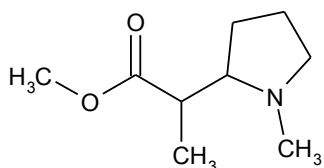
До круглодонної колби, що містить LiHMDS (1 М ТГФ, 12,3 мл, 12,3 ммоль) в ТГФ (5 мл), додавали трет-бутил-2-(2-метокси-2-оксоетил)піролідін-1-карбоксилат (1,00 г, 4,11 ммоль) у
 5 ТГФ (2 мл) при -78 °С. Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 1 години. Потім додавали розчин MeI (1,23 мл, 19,7 ммоль) і HMPA (1,08 мл, 6,17 ммоль) в ТГФ (3 мл). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом додаткових 4 годин, а потім розводили насиченим водним NH₄Cl (30 мл) і екстрагували EtOAc (2×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в
 10 вакуумі. Продукт очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 10 мкм, ID 25 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 50-80 % води (з 0,05 % NH₄OH) в ACN, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії (0,40 г, 35 %).

СТАДІЯ С: метил-2-(піролідін-2-іл)пропаноат



До круглодонної колби, що містить трет-бутил-2-(1-метокси-1-оксопропан-2-іл)піролідін-1-карбоксилат (0,40 г, 1,55 ммоль) в ДХМ (5 мл), додавали ТФО (1,23 г, 10,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 15 °С протягом 3 годин, а потім виливали в крижану воду (5 мл) і доводили до рН 10 додаванням насиченого водного Na₂CO₃. Водну фазу екстрагували ДХМ (2×50 мл) і об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у
 20 вигляді світло-жовтої олії (330,0 мг). ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 158,1.

СТАДІЯ D: метил-2-(1-метилпіролідін-2-іл)пропаноат



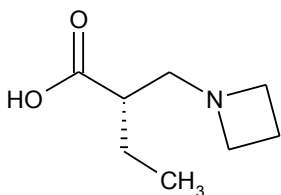
До круглодонної колби, що містить метил 2-(піролідін-2-іл)пропаноат (0,120 г, 763 мкмоль) у DCE (3 мл), додавали водний формальдегід (37 % мас., 227 мкл, 3,05 ммоль) і NaBH (OAc)₃ (647 мг, 3,05 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 15 °С протягом 2 годин, а потім гасили водою (5 мл) і насиченого водного Na₂CO₃ (5 мл) і екстрагували ДХМ (2×20 мл). Об'єднані органічні фазу промивали сольовим розчином (3×10 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували в вакуумі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії (90,0 мг, 68 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 1,11 (д, J=7,1 Гц, 1H), 1,18 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,58-1,78 (м, 3H), 1,84 (к, J=7,7 Гц, 2H), 2,29 (с, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,36-2,43 (м, 1H), 2,50-2,60 (м, 1H), 2,62-2,74 (м, 1H), 3,01-3,11 (м, 1H).

СТАДІЯ E: 2-(1-метилпіролідін-2-іл)пропанова кислота

До круглодонної колби завантажували метил-2-(1-метилпіролідін-2-іл)пропаноат (90,0 мг, 526 мкмоль) та водну HCl (3 М, 1,02 мл). Суміш перемішували при 90 °С протягом 16 годин, а потім концентрували у вакуумі з отриманням HCl солі зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої смоли (142 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,26-1,35 (м, 3H), 1,82-1,94 (м, 1H), 2,04-2,21 (м, 3H), 2,27-2,41 (м, 1H), 2,97 (с, 3H), 3,12-3,25 (м, 2H), 3,47-3,56 (м, 1H), 3,65-3,76

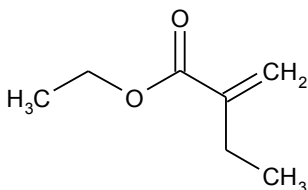
(м, 1H).

ОТРИМАННЯ 19: (S)-2-(азетидин-1-ілметил)бутанова кислота



5

СТАДІЯ А: етил-2-метилєнбутаноат

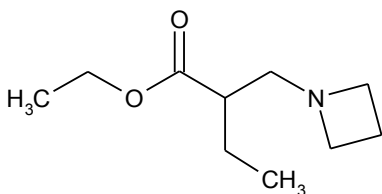


10 До розчину етил-2-етил-3-окс-бутаноату (50,0 г, 316 ммоль) в тетрагідрофурані (200 мл) повільно додавали LiHMDS (1 М в ТГФ, 350 мл) при -78 °С. Розчин перемішували протягом 0,5 годин. Додавали параформальдегід (57,5 г, 633 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 16,5 годин в атмосфері азоту, а потім фільтрували крізь шар Celite®. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали колонковою флєш-хроматографією на

15 силікагелі, елюючи петролейним етером/EtOAc (10:1), з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої рідини (35 г, 86 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 1,08 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,31 (т, J=7,1 Гц, 3H), 2,33 (к, J=7,4 Гц, 2H), 4,13-4,26 (м, 2H), 5,52 (д, J=1,0 Гц, 1H), 6,13 (с, 1H).

СТАДІЯ В: етил-2-(азетидин-1-ілметил)бутаноат

20

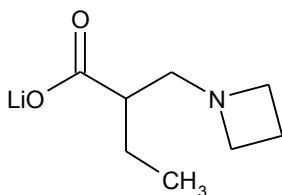


25 До розчину азетидину HCl (28,1 г, 300 ммоль) в етанолі (180 мл) додавали Et₃N (117,8 мл, 846,5 ммоль) і етил-2-метилєнбутаноат (35 г, 273 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш об'єднували з другою порцією (45 г) реакційної суміші та виливали у воду (400 мл) та екстрагували ДХМ (2×400 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (400 мл), сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Неочищений продукт очищали колонковою флєш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт петролейний етер/EtOAc (від 10:1 до 1:1) з отриманням зазначеної в

30 заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої рідини (50 г), яку використовували без додаткового очищення. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 0,88 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,23-1,27 (м, 3H), 1,47-1,60 (м, 2H), 2,01-2,04 (м, 2H), 2,28 (тт, J=8,7, 5,6 Гц, 1H), 2,40 (дд, J=11,5, 5,6 Гц, 1H), 2,67 (дд, J=11,5, 8,8 Гц, 1H), 3,15 (секст., J=6,8 Гц, 4 H), 4,11-4,17 (м, 2H).

СТАДІЯ С: 2-(азетидин-1-ілметил)бутаноат літію

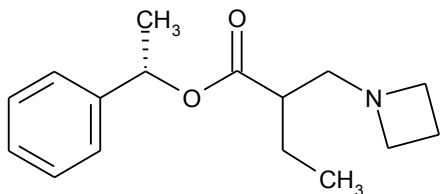
35



До розчину етил-2-(азетидин-1-ілметил)бутаноату (50 г, 270 ммоль) в метанолі (200 мл)

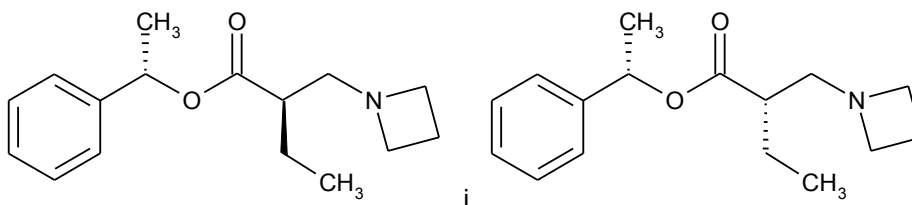
додавали LiOH.H₂O (11,3 г, 270 ммоль) в воді (50 мл). Суміш перемішували при 60 °С протягом 16 годин, а потім концентрували досуха з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини, яку використовували без очищення (40 г, вихід 91 %). ¹НЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м. ч. 0,74-0,83 (м, 3H), 1,31-1,45 (м, 2H), 1,76-1,95 (м, 3H), 2,20 (дд, J=11,3, 6,8 Гц, 1H), 2,41-2,47 (м, 1H), 2,89-3,11 (м, 4 H).

СТАДІЯ D: (S)-1-фенілетил-2-(азетидин-1-ілметил)бутаноат



До суміші 2-(азетидин-1-ілметил)бутаноату літію (38 г, 233 ммоль) та (S)-1-фенілетан-1-олу (38,1 г, 312 ммоль) до ДМФА (400 мл) додавали EDC (89,3 г, 466 ммоль) і DMAP (56,9 г, 466 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 16 години, а потім виливали в воду (250 мл) і екстрагували EtOAc (2×350 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (400 мл), сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Реакційну суміш об'єднували з трьома додатковими порціями (24 г і 2×1 г) реакційної суміші і очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт петролейний етер/EtOAc (від 10:1 до 1:1), з отриманням безбарвної олії (90 г, неочищена). Олію додатково очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт петролейний етер/EtOAc (від 1:0 до 5:1). Отриману безбарвну рідину (84 г) додатково очищали препаративною ВЕРХ (YMC Triart C18, 7 мкм, ID 50 мм x 250 мм), використовуючи градієнт 45-74 % ACN у воді (з 0,04 % NH₄OH+10 mM NH₄HCO₃), з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої рідини (38 г). ¹НЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 0,75-0,94 (м, 3H), 1,46-1,65 (м, 5 H), 1,92-2,03 (м, 2H), 2,27-2,51 (м, 2H), 2,61-2,77 (м, 1H), 3,01-3,28 (м, 4 H), 5,86-6,01 (м, 1H), 5,93 (квін., J=6,2 Гц, 1H), 7,19-7,49 (м, 5 H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 262,2.

СТАДІЯ E: (S)-1-фенілетил-(R)-2-(азетидин-1-ілметил)бутаноат і (S)-1-фенілетил-(S)-2-(азетидин-1-ілметил)бутаноат



Зазначені в заголовку діастереомери (S)-1-фенілетил 2-(азетидин-1-ілметил)бутаноату (35 г, 134 ммоль) розділяли за допомогою препаративної НФХ (Daicel ChiralCel OD, 10 мкм, ID 50 мм x 250 мм), використовуючи рухому фазу 20 % ізопропанолу (з 0,1 % NH₄OH) у CO₂. (S,R)-діастереомер являв собою перший пік, який елюювали і отримували у вигляді безбарвної олії. (S, S)-діастереомер являв собою другий пік, який елюювали і отримували у вигляді безбарвної олії (17,4 г) з деякою кількістю (S,R) ізомера, що залишився. (S, S)-діастереомер, що містить домішки, (16 г) розділяли препаративною НФХ (Daicel ChiralPak IC, 10 мкм, ID 50 мм x 250 мм) з використанням рухомої фази 20 % ізопропанолу (з 0,1 % NH₄OH) у CO₂ з отриманням зазначеного в заголовку (S, S)-діастереомера у вигляді світло-жовтої олії (4,80 г, чистота 95 %, 99 % ee). (S, S)-діастереомер, що містить домішки, також вилучали у вигляді світло-жовтої олії (8 г, чистота 78 %). ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 262,2.

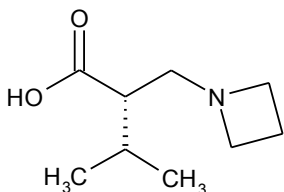
СТАДІЯ F: (S)-2-(азетидин-1-ілметил)бутанова кислота

До суспензії Pd(OH)₂ на вугіллі (20 % мас., 1,44 г, 2,05 ммоль) у метанолі (100 мл) додавали (S)-1-фенілетил-(S)-2-(азетидин-1-ілметил)бутаноат (4,80 г, 17,4 ммоль). Суспензію дегазували під вакуумом і кілька разів продували воднем. Суміш перемішували в атмосфері водню з кульки (15 фунтів на кв. дюйм) при 25 °С протягом 16 годин, а потім фільтрували крізь шар Celite®, промиваючи осад на фільтрі метанолом (30 мл). Об'єднане промивання і фільтрат концентрували насуху з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини з металевим відтінком (2,81 г). Неочищений продукт переносили в ацетонітрил (40 мл) і концентрували насуху з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої

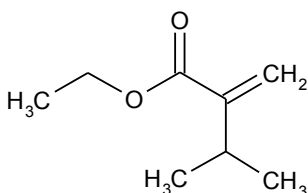
речовини з металевим відтінком (2,7 г, чистота 99 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 0,97 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,47-1,59 (м, 1H), 1,59-1,72 (м, 1H), 2,26-2,36 (м, 1H), 2,46 (квін., $J=8,1$ Гц, 2H), 3,13 (дд, $J=12,3, 3,8$ Гц, 1H), 3,26 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,04-4,22 (м, 4 H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 158,0.

ОТРИМАННЯ 20: (S)-2-(азетидин-1-ілметил)-3-метилбутанова кислота

5



СТАДІЯ А: етил-3-метил-2-метиленбутаноат



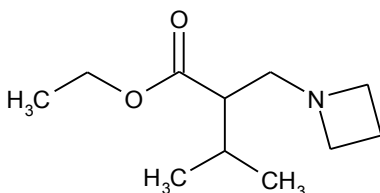
10

До суміші етил-2-ацетил-3-метил-бутаноату (43 г, 250 ммоль) в ТГФ (660 мл) додавали LiHMDS (1 М в ТГФ, 299,5 мл) при -78°C . Суміш перемішували при -78°C протягом 0,5 годин. Додавали параформальдегід (49,4 г, 549 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 16 годин, а потім фільтрували крізь шар Celite®, промиваючи фільтр-пресний корж петролейним етером (50 мл). Об'єднане промивання та фільтрат очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт петролейний етер/EtOAc (від 1:0 до 5:1), з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини (140 г, чистота 30 %), яку використовували без додаткового очищення.

15

СТАДІЯ В: етил-2-(азетидин-1-ілметил)-3-метилбутаноат

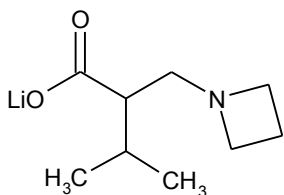
20



До суміші етил-3-метил-2-метиленбутаноату (30 г, 63,3 ммоль) та азетидину HCl (8,88 г, 94,9 ммоль) в етанолі (50 мл) додавали Et_3N (44,0 мл, 316 ммоль). Суміш перемішували при 25°C протягом 16 годин. Реакційну суміш об'єднували з двома додатковими порціями (8 г і 110 г) реакційної суміші та розводили водою (1500 мл) і екстрагували EtOAc (3×500 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт петролейний етер/EtOAc (від 1:0 до 2:1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини (42 г). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. ч. 0,91 (дд, $J=15,2, 6,6$ Гц, 6 H), 1,22-1,29 (м, 4H), 1,80-1,89 (м, 1H), 1,97-2,06 (м, 3H), 2,14 (ддд, $J=10,5, 7,3, 4,3$ Гц, 1H), 2,42 (дд, $J=11,5, 4,4$ Гц, 1H), 2,73 (дд, $J=11,4, 10,6$ Гц, 1H), 3,06-3,23 (м, 4H), 4,08-4,22 (м, 2H).

СТАДІЯ С: 2-(азетидин-1-ілметил)-3-метилбутаноат літію

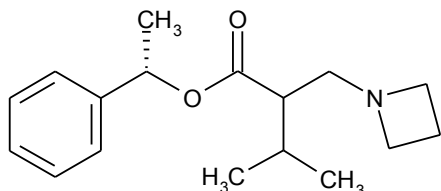
35



До розчину етил-2-(азетидин-1-ілметил)-3-метилбутаноату (20 г, 100 ммоль) в етанолі (200

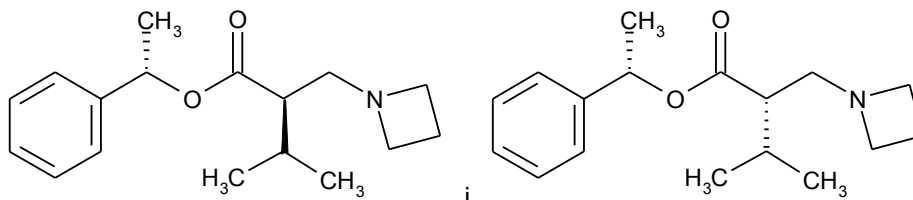
мл) додавали водний розчин гідроксиду літію (2 М, 75,3 мл). Суміш перемішували при 70 °С протягом 36 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та ліофілізували досуха. Зазначену в заголовку сполуку отримували у вигляді білої твердої речовини (17,8 г, припускали кількісною), яку використовували без очищення. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м. ч. 0,83 (дд, J=12,0, 6,6 Гц, 6H), 1,67-1,92 (м, 4H), 2,18 (дд, J=11,0, 4,4 Гц, 1H), 2,52-2,60 (м, 1H), 2,52-2,60 (м, 1H), 3,00 (дт, J=10,1, 6,7 Гц, 4H).

СТАДІЯ D: (S)-1-фенілетил 2-(азетидин-1-ілметил)-3-метилбутаноат



До суміші 2-(азетидин-1-ілметил)-3-метилбутаноату літію (17,8 г, 100 ммоль) та (S)-1-фенілетан-1-олу (16,4 г, 135 ммоль) до ДМФА (180 мл) додавали DMAP (14,3 г, 117 ммоль) з подальшим додаванням EDC (22,5 г, 117 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 12 годин, а потім розводили водою (150 мл) і екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, концентрували та очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт петролейний етер/EtOAc (від 1:0 до 5:1) з отриманням безбарвної рідини (15 г). Безбарвну рідину додатково очищали препаративною ВЕРХ (YMC Triart C18, 7 мкм, ID 50 мм x 250 мм), використовуючи градієнт 45-77 % ACN у воді (0,04 % NH₄OH+10 мМ NH₄HCO₃), з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії (6,5 г, 23 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 0,76-1,02 (м, 6 H), 1,55 (дд, J=6,6, 4,6 Гц, 3H), 1,79-2,08 (м, 1H), 1,79-2,08 (м, 4H), 2,15-2,27 (м, 1H), 2,44 (ддд, J=11,5, 4,4, 1,7 Гц, 1H), 2,73 (тд, J=10,9, 4,2 Гц, 1H), 2,96-3,25 (м, 4H), 5,89-6,01 (м, 1H), 7,26-7,46 (м, 5H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 276,2.

СТАДІЯ E: (S)-1-фенілетил-(R)-2-(азетидин-1-ілметил)-3-метилбутаноат і (S)-1-фенілетил-(S)-2-(азетидин-1-ілметил)-3-метилбутаноат

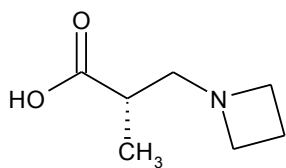


Зазначені в заголовку діастереомери (S)-1-фенілетил-2-(азетидин-1-ілметил)-3-метилбутаноату (6,5 г, 23,6 ммоль) розділяли за допомогою препаративної НФХ (Daicel ChiralPak IC, 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм), використовуючи рухому фазу 25 % ізопропанолу (з 0,1 % NH₄OH) у CO₂. (S,R)-Діастереомер елюювали першим і отримували у вигляді безбарвної олії (2,8 г, 43 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 0,78-0,89 (м, 6H), 1,56 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,77-1,88 (м, 1H), 1,83 (дк, J=13,7, 6,8 Гц, 1H), 2,00 (квін., J=7,0 Гц, 2H), 2,19 (ддд, J=10,5, 7,2, 4,4 Гц, 1H), 2,43 (дд, J=11,4, 4,4 Гц, 1H), 2,66-2,79 (м, 1H), 3,05-3,26 (м, 4H), 5,94 (к, J=6,5 Гц, 1H), 7,19-7,44 (м, 6 H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 276,2. (S, S)-Діастереомер елюювали другим і отримували у вигляді безбарвної олії (2,8 г, 43 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 0,84-1,00 (м, 6H), 1,55 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,83-2,00 (м, 1H), 1,83-2,00 (м, 2H), 2,19 (ддд, J=10,3, 7,3, 4,5 Гц, 1H), 2,44 (дд, J=11,5, 4,5 Гц, 1H), 2,72 (дд, J=11,4, 10,4 Гц, 1H), 2,98-3,17 (м, 4H), 5,96 (к, J=6,7 Гц, 1H), 7,21-7,51 (м, 6H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 276,2.

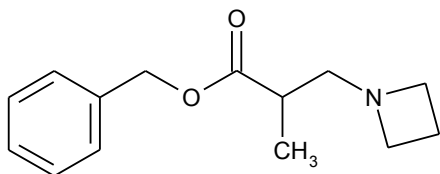
СТАДІЯ F: (S)-2-(азетидин-1-ілметил)-3-метилбутанова кислота

До розчину (S)-1-фенілетил-(S)-2-(азетидин-1-ілметил)-3-метилбутаноату (2,8 г, 10,2 ммоль) в метанолі (60 мл) додавали Pd(OH)₂ на вугіллі (20 % мас., 500 мг) в атмосфері азоту. Суспензію дегазували під вакуумом і кілька разів продували воднем. Суміш перемішували в атмосфері водню з балону (15 фунтів на кв. дюйм) при 25 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували та концентрували при зниженому тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини з металевим відтінком (1,73 г, 94 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м. ч. 3,15-3,33 (м, 4H), 2,60-2,74 (м, 1H), 2,47 (уш. д, J=4,4 Гц, 1H), 1,91-2,06 (м, 3H), 1,75-1,87 (м, 1H), 0,86 (д, J=6,8 Гц, 6H).

ОТРИМАННЯ 21: (S)-3-(азетидин-1-іл)-2-метилпропанова кислота



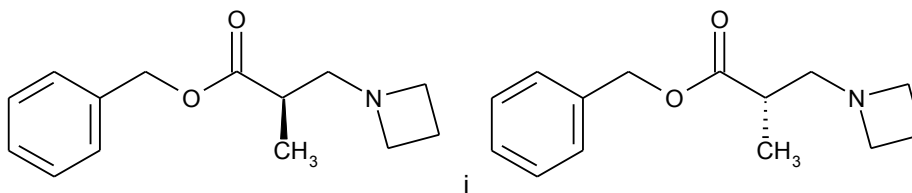
5 СТАДІЯ А: бензил-3-(азетидин-1-іл)-2-метилпропаноат



10 До круглодонної колби, що містить азетидин гідрохлориду (5,31 г, 56,8 ммоль) у метанолі (10 мл), додавали Et₃N (8,69 мл, 62,4 ммоль) та бензилметакрилат (10,0 г, 56,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 15 °С протягом 16 годин, а потім гасили водою (500 мл) і екстрагували EtOAc (2×500 мл). Органічні шари промивали водним HCl (2 М, 200 мл). Водний шар доводили до рН 10 водним K₂CO₃, а потім екстрагували EtOAc (2×500 мл). Органічні шари промивали сольовим розчином (2×100 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при
15 зниженому тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії (6,0 г, 43 %, чистота 95 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 1,16 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,98-2,09 (м, 2H), 2,36-2,57 (м, 2H), 2,68-2,77 (м, 1H), 3,11-3,23 (м, 5H), 5,14 (с, 2H), 7,28-7,40 (м, 5H).

СТАДІЯ В: бензил-(R)-3-(азетидин-1-іл)-2-метилпропаноат і бензил-(S)-3-(азетидин-1-іл)-2-метилпропаноат

20



Енантіомери бензил-3-(азетидин-1-іл)-2-метилпропаноату (6,0 г, 24,4 ммоль) розділяли за допомогою препаративної НФХ (Daicel ChiralCel OD, 10 мкм, ID 50 мм x 250 мм), використовуючи градієнт 5-15 % ізопропанолу (з 0,1 % NH₄OH) у CO₂ з отриманням зазначених у заголовку сполук. Стереохімію довільно привласнювали. (S)-Енантіомер (1,8 г, 99 % ee) та (R)-енантіомер (2,7 г, чистота 95 %, 96,3 % ee) обидва отримували у вигляді світло-жовтих олій. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 1,16 (д, J=7,1 Гц, 3H), 2,01-2,09 (м, 2H), 2,43 (дд, J=11,4, 6,2 Гц, 1H), 2,53 (секст., J=6,9 Гц, 1H), 2,75 (дд, J=11,4, 7,7 Гц, 1H), 3,19 (секст., J=6,8 Гц, 4H), 5,14 (с, 2H), 7,29-7,40 (м, 5H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 234,1.

30

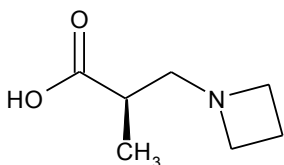
СТАДІЯ С: (S)-3-(азетидин-1-іл)-2-метилпропанова кислота

До бензил-(S)-3-(азетидин-1-іл)-2-метилпропаноату (1,05 г, 4,50 ммоль) в метанолі (15 мл) додавали Pd(OH)₂ на вугіллі (20 % мас., 105 мг, 150 мкмоль) в атмосфері азоту. Суспензію дегазували під вакуумом і кілька разів продували воднем. Суміш перемішували в атмосфері водню з балону (15 фунтів на кв. дюйм) при 25 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували та концентрували при зниженому тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії (561,3 мг, 86 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,16 (д, J=7,3 Гц, 3H), 2,40-2,52 (м, 3H), 3,08-3,14 (м, 1H), 3,20-3,28 (м, 1H), 4,07-4,22 (м, 4H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 144,2.

35

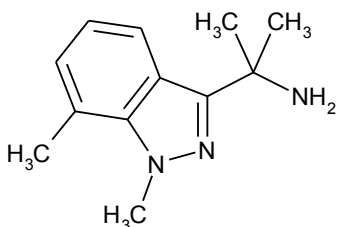
ОТРИМАННЯ 22: (R)-3-(азетидин-1-іл)-2-метилпропанова кислота

40



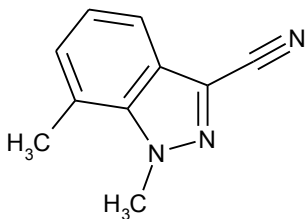
Зазначену в заголовку сполуку отримували як на СТАДІЇ В ОТРИМАННІ 21, використовуючи бензил-(R)-3-(азетидин-1-іл)-2-метилпропаноат. ІЕР-МС m/z $[M+H]^+$ 144,2.

5 ОТРИМАННЯ 23: 2-(1,7-диметил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-амін



СТАДІЯ А: 1,7-диметил-1H-індазол-3-карбонітрил

10



До розчину 7-метил-1H-індазол-3-карбонітрилу (1,00 г, 6,36 ммоль) в ДМФА (20 мл) додавали NaH (60 % мас., 0,280 г, 7,00 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин, нагріваючи до кімнатної температури. Додавали метилйодид (0,475 мл, 7,63 ммоль) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім гасили водою (200 мл). Утворений осад збирали фільтруванням та сушили під вакуумом з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (1,00 г, 92 %). ІЕР-МС m/z $[M+H]^+$ 172,1.

15

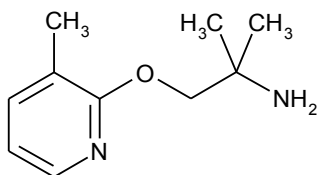
СТАДІЯ В: 2-(1,7-диметил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-амін

Безводний ТГФ (50 мл) додавали до хлориду церію(III) (4,32 г, 17,5 ммоль) в атмосфері N₂ при 0 °С, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до -78 °С. Додавали по краплях метиллітій-бромід літію (1,5 М у ТГФ, 11,68 мл, 17,5 ммоль) і перемішування продовжували протягом 30 хвилин. Розчин 1,7-диметил-1H-індазол-3-карбонітрилу (1,00 г, 5,84 ммоль) у безводному ТГФ (20 мл) додавали по краплях. Суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78 °С, а потім при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасили насиченим водним NH₄Cl (20 мл). Далі додавали водний NaOH (50 %), доки не утворився осад. Суміш фільтрували крізь Celite® і фільтрат екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄ та концентрували. Неочищений залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини з металевим відтінком (0,420 г, 35 %). ІЕР-МС m/z $[M-NH_2]^+$ 187,2.

25

30

ОТРИМАННЯ 24: 2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-амін

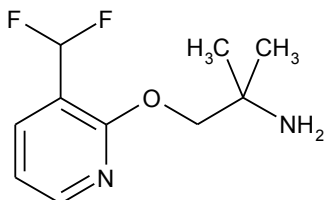


35

У 125 мл круглодонній колбі 2-аміно-2-метилпропан-1-ол (3,45 мл, 36,0 ммоль) розчиняли в діоксані (16 мл) з одержанням безбарвного розчину. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і

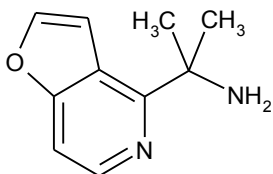
порціями додавали гідрид натрію (60 % мас., 1,51 г, 37,8 ммоль). Після перемішування протягом 20 хвилин додавали 2-фтор-3-метилпіридин (1,00 г, 9,00 ммоль). Суміш нагрівали при 100 °С протягом 1 години. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили ДХМ, промивали водою, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії (2,06 г, чистота 78 %), яку використовували без додаткового очищення. ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 181,1.

ОТРИМАННЯ 25: 1-((3-(дифторметил)піридин-2-іл)окси)-2-метилпропан-2-амін



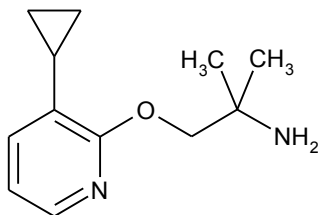
У 250 мл круглодонній колбі 2-аміно-2-метилпропан-1-ол (2,42 г, 27,2 ммоль) розчиняли в діоксані (13,6 мл) з отриманням безбарвного розчину. Розчин охолоджували до 0 °С та додавали гідрид натрію (60 % мас., 1,14 г, 28,6 ммоль). Через 20 хвилин додавали по краплях розчин 3-(дифторметил)-2-фторпіридину (1,00 г, 6,80 ммоль) у діоксані (2 мл). Суміш нагрівали при 100 °С протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш розводили ДХМ, промивали водою, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (120 г NH силікагель), використовуючи градієнт 0-10 % MeOH у ДХМ. Чисті фракції концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії (1,41 г, 96 %).

ОТРИМАННЯ 26: 2-(фуоро[3,2-с]піридин-4-іл)пропан-2-амін



Додавали хлорид церію(III) (5,13 г, 20,8 ммоль) до ТГФ (63,1 мл) при 0 °С в атмосфері азоту. Суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0 °С, давали нагрітися до кімнатної температури, а потім перемішували протягом 160 хвилин. Далі реакційну суміш охолоджували до -78 °С. Додавали MeLi-LiBr (13,9 мл, 20,8 ммоль), і суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хвилин. Розчин фуоро[3,2-с]піридин-4-карбонітрилу (1,00 г, 6,94 ммоль) в ТГФ (6,31 мл) додавали по краплях. Реакційну суміш витримували при -78 °С протягом 30 хвилин, потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасили насиченим водним NH_4Cl , розводили 1 М водним NaOH , екстрагували EtOAc , сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт переносили в ДХМ і очищали колонковою флеш-хроматографією (NH силікагель), елюючи градієнтом 20- 40 % EtOAc в суміші гептанів, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії (0,459 г, 38 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. ч. 1,44-1,57 (м, 6H), 7,47 (дд, $J=2,3$, 1,1 Гц, 1H), 7,49-7,61 (м, 1H), 8,03 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,26-8,42 (м, 1H).

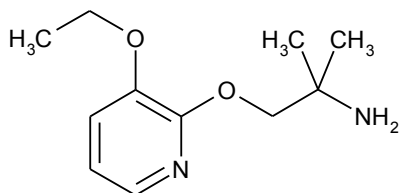
ОТРИМАННЯ 27: 1-((3-циклопропілпіридин-2-іл)окси)-2-метилпропан-2-амін



До перемішуваної суспензії NaN (0,444 г, 11,1 ммоль) в ТГФ (30 мл) додавали 2-аміно-2-метилпропан-1-ол (0,976 мл, 10,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній

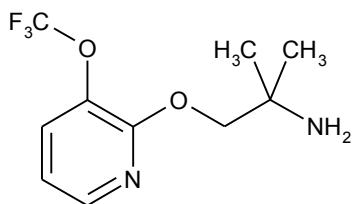
температурі протягом 1 години. Додавали розчин 3-циклопропіл-2-фторпіридину (1,27 г, 9,26 ммоль) у ТГФ (10 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду (50 мл) з подальшим додаванням EtOAc (20 мл), та шари розділяли. Водний шар екстрагували EtOAc і об'єднані органічні шари сушили над безводним MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді прозорої олії (1,06 г, 55,5 %). ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 207,2.

ОТРИМАННЯ 28: 1-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)-2-метилпропан-2-амін



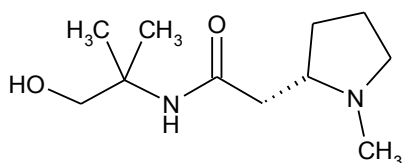
До перемішуваної суспензії NaN (60 % мас., 0,170 г, 4,25 ммоль) в ТГФ (20 мл) додавали 2-аміно-2-метилпропан-1-ол (0,373 мл, 3,90 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Розчин 3-етокси-2-фторпіридину (0,500 г, 3,54 ммоль) в ТГФ (10 мл) додавали, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду (50 мл) з подальшим додаванням EtOAc (20 мл), та шари розділяли. Водний шар екстрагували EtOAc і об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді прозорої олії (0,440 г, 59 %). ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 211,2.

ОТРИМАННЯ 29: 2-метил-1-((3-(трифторметокси)піридин-2-іл)окси)пропан-2-амін



До перемішуваної суспензії NaN (60 % мас., 0,243 г, 6,07 ммоль) в ТГФ (30 мл) додавали 2-аміно-2-метилпропан-1-ол (0,534 мл, 5,57 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Розчин 2-хлор-3-(трифторметокси)піридину (1,00 г, 5,06 ммоль) в ТГФ (10 мл) додавали, і суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Додавали воду (100 мл), а потім суміш розводили EtOAc. Водний шар екстрагували EtOAc і об'єднані органічні шари сушили над безводним MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді прозорої олії (0,550 г, 43 %). ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 251,2.

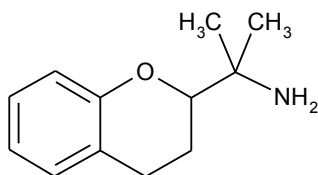
ОТРИМАННЯ 30: (S)-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід



До розчину (S)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)оцтової кислоти (500 мг, 3,49 ммоль) в ДМФА (17,5 мл) додавали HATU (1328 мг, 3,49 ммоль) з подальшим додаванням DIPEA (1,83 мл, 10,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Далі додавали 2-аміно-2-метилпропан-1-ол (342 мг, 3,84 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім вакуумували для видалення розчинника. Залишок очищали автоматичною колонковою флеш-хроматографією (силікагель NH), використовуючи градієнт 0-10 % MeOH у ДХМ, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії

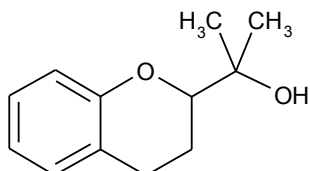
(350 мг, 47 %). ІЕР-МС m/z $[M+H]^+$ 215,2.

ОТРИМАННЯ 31: 2-(хроман-2-іл)пропан-2-амін



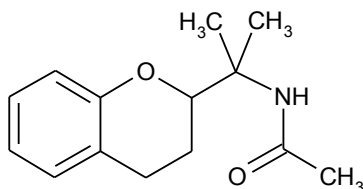
5

СТАДІЯ А: 2-(хроман-2-іл)пропан-2-ол



10 Метилмагнійбромід (1,0 М, 4,0 мл, 4,04 ммоль) в ТГФ (9,6 мл) додавали по краплях до перемішаного розчину метилхроман-2-карбоксилату (370 мг, 1,92 ммоль) у сухому ТГФ (9,6 мл) при 0 °С в атмосфері азоту. Перемішування продовжували при 0 °С протягом 5 хвилин, а потім при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С. Додавали по краплях насичений водний NH_4Cl з подальшим додаванням EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (350 мг, 95 %), яку використовували без додаткового очищення. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,28 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,71-1,86 (м, 1H), 2,05 (ддт, $J=13,4, 5,8, 2,0$ Гц, 1H), 2,73-2,95 (м, 2H), 3,79 (дд, $J=11,5, 2,0$ Гц, 1H), 6,80-6,89 (м, 2H), 7,00-7,13 (м, 2H).

20 СТАДІЯ В: N-(2-(хроман-2-іл)пропан-2-іл)ацетамід

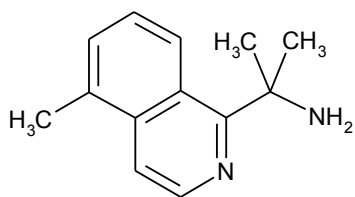


25 До перемішаного розчину 2-(хроман-2-іл)пропан-2-олу (190 мг, 0,988 ммоль) в сухому ACN (9,9 мл) і оцтової кислоти (0,1 мл, 1,76 ммоль) при 0 °С по краплях додавали сірчану кислоту (50,0 мкл, 0,939 ммоль). Перемішування продовжували при 0 °С протягом 5 хвилин, а потім при кімнатній температурі протягом ночей. Реакційну суміш обробляли 5М гідроксидом амонію (38,5 мкл, 0,988 ммоль) з подальшим додаванням EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 30-60 % EtOAc в суміші гептанів з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (26 мг, 11 %). ІЕР-МС m/z $[M+H]^+$ 234,2.

СТАДІЯ С: 2-(хроман-2-іл)пропан-2-амін

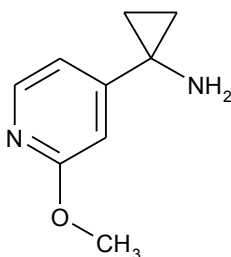
35 До розчину N-(2-(хроман-2-іл)пропан-2-іл)ацетаміду (26 мг, 0,11 ммоль) в DME (0,2 мл) і етиленгліколі (0,2 мл) додавали гідроксид калію (50,0 мг, 0,892 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 150 °С протягом 36 годин. Додали воду (1,0 мл) і EtOAc (10 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (2×3 мл) і сушили над безводним Na_2SO_4 . Розчинник видаляли з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої липкої олії (20 мг, 94 %), яку використовували без додаткового очищення. ІЕР-МС m/z $[M+H]^+$ 192,2.

40 ОТРИМАННЯ 32: 2-(5-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-амін



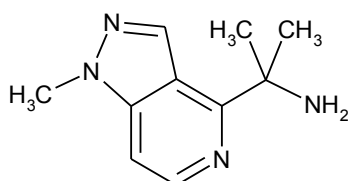
Додавали безводний ТГФ (30,7 мл) до безводного хлориду церію(III) (3,97 г, 16,1 ммоль) при 0 °С в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували в протягом 2 годин, поступово нагріваючи до кімнатної температури. Перемішувану суміш потім охолоджували до -78 °С і додавали 1,5 М розчин MeLi-LiBr (10,75 мл, 16,12 ммоль) в діетиловому етері. Перемішування продовжували протягом 30 хвилин при -78 °С, під час чого додавали розчин 5-метилізохінолін-1-карбонітрилу (0,904 г, 5,37 ммоль) в безводному ТГФ (5,12 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78 °С, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали до суміші насичений водний NH₄Cl. Утворювався осад, і суміш підлужували водним NH₄OH. Реакційну суміш фільтрували крізь шар Celite®, ополіскуючи діетиловим етером. Органічний та водний шари розділяли, органічний шар відкладали. Водний шар двічі промивали діетиловим етером. Органічні шари об'єднували і промивали насиченим водним NaCl, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок переносили в метанолі і фільтрували крізь гідрофільний фільтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополіскуючи метанолом. Фільтрат очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 15-65 % вода/ACN у воді (основний режим). Чисті фракції випарювали з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді червоно-коричневої олії (260,3 мг, 24 %), яку використовували без додаткового очищення. ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 201,1.

ОТРИМАННЯ 33: 1-((2-метоксипіридин-3-іл)метил)циклопропан-1-амін



До розчину 2-(2-метоксипіридин-3-іл)ацетонітрилу (0,325 г, 2,19 ммоль) та ізопропоксиду титану (IV) (0,707 мл, 2,41 ммоль) в ТГФ (11,0 мл) додавали розчин 3 М етилмагнійброміду в діетиловому етері (1,46 мл, 4,39 ммоль) по краплях при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Далі додавали BF₃·OEt₂ (0,556 мл, 4,39 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом додаткових 30 хвилин, а потім гасили водою (2 мл), а потім водною HCl (1 М, 20 мл) і ДХМ (50 мл). Додавали водний 1М NaOH до тих пір, поки pH суміші не став лужним. Органічний шар відокремлювали, і водну фазу екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали автоматичною колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 0-20 % метанолу в ДХМ. Чисті фракції концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої олії (0,187 г, 48 %). ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 179,1.

ОТРИМАННЯ 34: 2-(1-метил-1H-піразоло[4,3-с]піридин-4-іл)пропан-2-амін

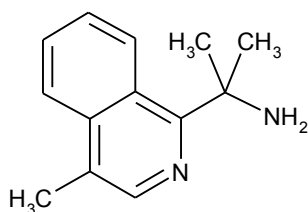


Безводний ТГФ (100 мл) додавали до хлориду церію (III) (5,00 г, 20,3 ммоль) в атмосфері азоту при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, а

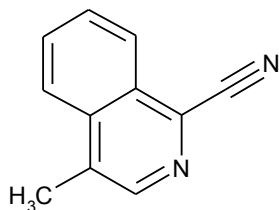
потім охолоджували до -78°C . Далі додавали по краплях $\text{MeLi}\cdot\text{LiBr}$ (1,5 М, 13,53 мл, 20,3 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Додавали по краплях розчин 1-метил-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-4-карбонітрилу (1,07 г, 6,77 ммоль) у безводному ТГФ (33 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78°C , а потім при кімнатній температурі протягом ночі.

Реакційну суміш гасили насиченим водним NH_4Cl і додавали 1 М водний NaOH доти, доки утворився осад. Суміш фільтрували крізь Celite® і фільтрат екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 та концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 0-10 % MeOH в ДХМ, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки. ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 191,2.

ОТРИМАННЯ 35: 2-(4-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-амін



СТАДІЯ А: 4-метилізохінолін-1-карбонітрил

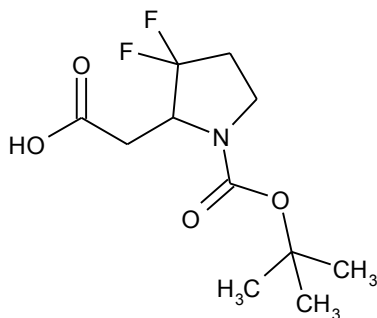


До круглодонної колби, оснащеної магнітною мішалкою, додавали 1-хлор-4-метилізохінолін (1,85 г, 10,4 ммоль) і ціанід цинку(II) (1,834 г, 15,62 ммоль) в DMA з подальшим додаванням $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,572 г, 0,625 ммоль) та dppf (0,693 г, 1,25 ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш нагрівали при 115°C протягом 4 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури, розводили водою і екстрагували EtOAc. Органічні шари збирали, фільтрували крізь MgSO_4 , і концентрували у вакуумі. Залишок очищали автоматичною колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (колонка 220 г), використовуючи градієнт 10-70 % EtOAc у суміші гептанів. Фракції, що містять продукт, концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої з металевим відтінком/жовтої твердої речовини (1,554 г, 89 %). ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 169,1.

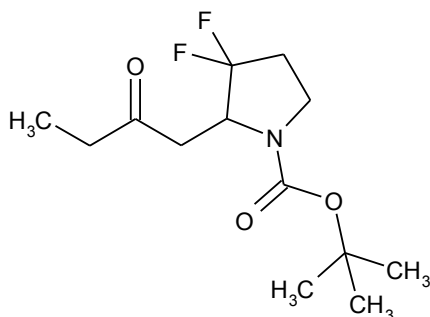
СТАДІЯ В: 2-(4-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-амін

Зазначену в заголовку сполуку отримували як ОТРИМАННЯ 34, використовуючи хлорид церію(III) (6,83 г, 27,7 ммоль) і $\text{MeLi}\cdot\text{LiBr}$ (1,5 М, 18,5 мл, 27,7 ммоль) в ТГФ (100 мл), з подальшим додаванням 4-метилізохінолін-1-карбонітрилу (1,554 г, 9,24 ммоль) в ТГФ (33 мл). Продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 0-30 % MeOH у ДХМ, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії (60 мг, 3,2 %). ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 201,2.

ОТРИМАННЯ 36: 2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)-3,3-дифторпіролідін-2-іл)оцтова кислота



СТАДІЯ А: трет-бутил-3,3-дифтор-2-(2-метокси-2-оксоетил)піролідін-1-карбоксилат

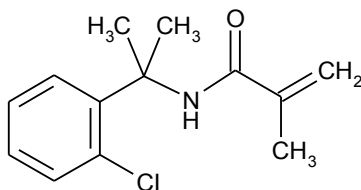


До перемішаного розчину трет-бутил-2-(2-метокси-2-оксоетил)-3-оксопіролідін-1-карбоксилату (2,91 мл, 13,6 ммоль) у ДХМ (30,1 мл) при 0 °С додавали Deохо-Fluor® (1,00 г, 4,52 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім реакційну суміш гасили EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, і концентрували при зниженому тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (500 мг, 40 %), яку використовували без додаткового очищення.

СТАДІЯ В: 2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)-3,3-дифторпіролідін-2-іл)оцтова кислота

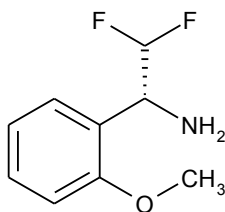
До 100 мл круглодонної колби, що містить розчин трет-бутил-3,3-дифтор-2-(2-метокси-2-оксоетил)піролідін-1-карбоксилату (500 мг, 1,79 ммоль) в діоксані (4,97 мл), додавали 1 М водний LiOH (7,16 мл, 7,16 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розводили водою, підкислювали і екстрагували EtOAc. Органічні шари об'єднували, сушили над Na₂SO₄, концентрували у вакуумі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді помаранчевої олії. ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 266,1.

ОТРИМАННЯ 37: N-(2-(2-хлорфеніл)пропан-2-іл)метакриламід

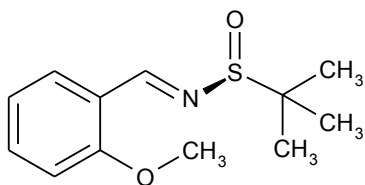


Суміш 2-(2-хлорфеніл)пропан-2-аміну гідрохлориду (0,863 г, 4,19 ммоль) та метакрилової кислоти (0,360 г, 4,19 ммоль) у DMA (14 мл) обробляли DIPEA (2,19 мл, 12,6 ммоль) та HATU (2,39 г, 6,28 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розводили водою та екстрагували EtOAc (3 х). Органічну фазу промивали водою і насиченим водним NaCl, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали автоматичною колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 0-60 % EtOAc у суміші гептанів. Фракції, що містять продукт, концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (875,9 мг, 88 %). ІЕР-МС [M+H]⁺ 238,1.

ОТРИМАННЯ 38: (R)-2,2-дифтор-1-(2-метоксифеніл)етан-1-амін

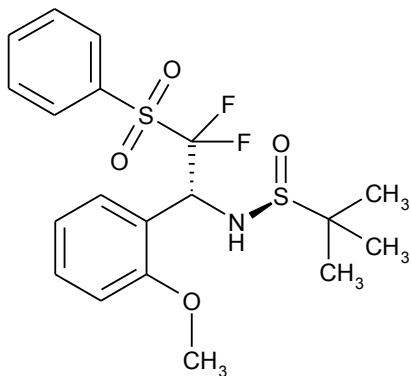


СТАДІЯ А: (S, E)-N-(2-метоксибензиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід



До 20 мл мікрохвильової посудини, обладнаної магнітною мішалкою, додавали 2-метоксибензальдегід (1,634 г, 12,00 ммоль), (S)-2-метилпропан-2-сульфінамід (1,454 г, 12,00 ммоль) та тетраетоксититан (5,03 мл, 24,0 ммоль). Посудину герметично закривали й нагрівали в мікрохвильовому реакторі Biotage® при 70 °C протягом 15 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розводили EtOAc (60 мл) та обробляли сольовим розчином (3,0 мл) при швидкому перемішуванні. Отриману суспензію фільтрували крізь шар Celite® та ополіскували з EtOAc. Органічний фільтрат сушили над Na₂SO₄, знову фільтрували і концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії (2,42 г, 84 %). ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 240,3.

СТАДІЯ В: (S)-N-((R)-2,2-дифтор-1-(2-метоксифеніл)-2-(фенілсульфоніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід

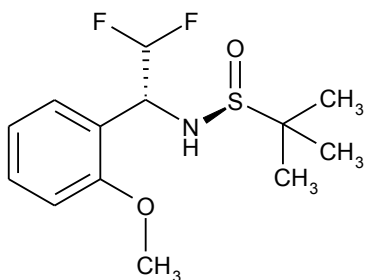


15

У висушену в печі 500 мл круглодонну колбу, обладнану магнітною мішалкою, завантажували (S, E)-N-(2-метоксибензиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід (2,42 г, 10,1 ммоль) і ((дифторметил)сульфоніл)бензен (1,767 г, 9,19 ммоль) у атмосфері азоту. Додавали тетрагідрофуран (115 мл), та реакційну суміш охолоджували до -78 °C на бані сухий лід/ацетон. Додавали 1 М LiHMDS у ТГФ розчині (11,03 мл, 11,03 ммоль) при -78 °C, і реакційну суміш перемішували протягом 90 хвилин при -78 °C. Реакційну суміш видаляли з бані з сухим льодом, розводили ізопропілацетатом, і гасили водним NH₄Cl. Реакційну суміш переносили в ділільну воронку, розводили водою, розділяли, екстрагували ізопропілацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним NaCl, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок насуху завантажували на силікагель за допомогою ДХМ і очищали за допомогою автоматичної колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт 0-70 % EtOAc у суміші гептанів. Фракції, що містять продукт, випарювали з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії/піни (1,65 г, 42 %). ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 432,3.

30

СТАДІЯ C: (S)-N-((R)-2,2-дифтор-1-(2-метоксифеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід



35

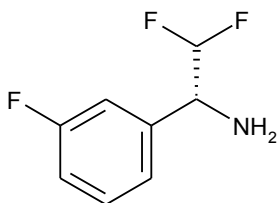
До перемішаного розчину (S)-N-((R)-2,2-дифтор-1-(2-метоксифеніл)-2-

(фенілсульфоніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (1,65 г, 3,81 ммоль) у ДМФА (31,8 мл) додавали отриманий розчин ацетату натрію (3,13 г, 38,1 ммоль) в оцтовій кислоті (2,18 мл, 38,1 ммоль) та воді (6,36 мл). Прозорий розчин став каламутним. До реакційної суміші порціями додавали порошок магнію (1,39 г, 57,2 ммоль) протягом 20 хвилин. Спостерігали нагрівання реакційної колби та виділення газу. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім розводили ізопропілацетатом, екстрагували водою і потім промивали насиченим водним NaCl. Органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриману жовту олію очищали за допомогою автоматичної колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт 20-100 % EtOAc у суміші гептанів, а потім градієнт 20-80 % EtOAc у суміші гептанів. Фракції, що містять продукт, випарювали з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,553 г, 50 %). ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 292,3.

СТАДІЯ D: (R)-2,2-дифтор-1-(2-метоксифеніл)етан-1-амін

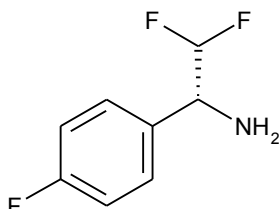
До розчину (S)-N-((R)-2,2-дифтор-1-(2-метоксифеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (0,553 г, 1,90 ммоль) в ДХМ (1,90 мл) додавали 4 М HCl в діоксані (1,90 мл, 7,59 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, а потім концентрували при зниженому тиску. Тверді речовини диспергували в діетиловому етері і збирали вакуумним фільтруванням з отриманням HCl солі зазначеної в заголовку сполуки в вигляді білого порошку (0,337 г, 79 %). ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 188,2.

ОТРИМАННЯ 39: (R)-2,2-дифтор-1-(3-фторфеніл)етан-1-амін



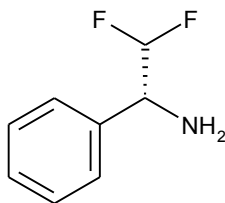
HCl сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували як ОТРИМАННЯ 38, використовуючи 3-фторбензальдегід (1,489 г, 12,00 ммоль), (S)-2-метилпропан-2-сульфінамід (1,454 г, 12,00 ммоль) і тетраетоксититан (5,03 мл, 24,0 ммоль) і отримували в вигляді білої твердої речовини (0,913 г, чистота ~70 %, вихід 25 % за 4 стадії). ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 176,2.

ОТРИМАННЯ 40: (R)-2,2-дифтор-1-(4-фторфеніл)етан-1-амін

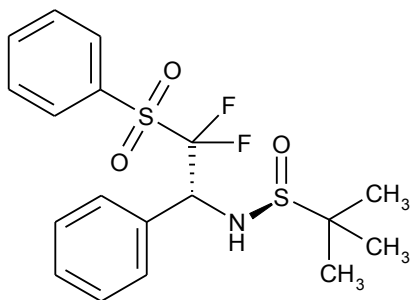


HCl сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували як ОТРИМАННЯ 38, використовуючи 4-фторбензальдегід (1,862 г, 15,00 ммоль), (S)-2-метилпропан-2-сульфінамід (1,818 г, 15,00 ммоль) і тетраетоксититан (6,29 мл, 30,0 ммоль) і отримували в вигляді білої твердої речовини (0,743 г, 23 % за 4 стадії). ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 176,2.

ОТРИМАННЯ 41: (R)-2,2-дифтор-1-фенілетан-1-амін

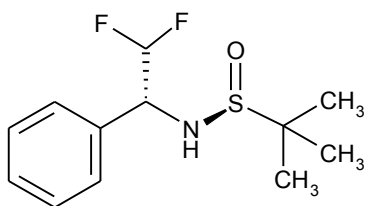


СТАДІЯ A: (S)-N-((R)-2,2-дифтор-1-феніл-2-(фенілсульфоніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід



Висушену нагріванням тригорлу колбу об'ємом 1000 мл, оснащену термopарою та мішалкою, вакуумували і знову заповнювали азотом. Далі в колбу завантажували ((дифторметил)сульфоніл)бензен (4,00 г, 20,8 ммоль), (S, E)-N-бензиліден-2-метилпропан-2-сульфінамід (4,79 г, 22,9 ммоль) та ТГФ (260 мл). Реакційну суміш охолоджували на бані з сухим льодом/ацетоном до -78°C і додавали 1 М біс(триметилсиліл)амід літію в ТГФ (25,0 мл, 25,0 ммоль) протягом періоду 10 хвилин. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 90 хвилин, а потім видаляли баню з сухим льодом, розводили ізопропілацетатом (200 мл) і гасили насиченим водним NH_4Cl (100 мл). Реакційну суміш переносили в ділильну воронку, розводили водою (200 мл) і екстрагували ізопропілацетатом (3×400 мл). Органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (300 мл), сушили сульфатом натрію і концентрували з утворенням олії, яка тверділа протягом ночі. Продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (220 г силікагелю), використовуючи градієнт 20-85 % EtOAc в суміші гептанів з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (6,1 мг, 73 %). ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402,4.

СТАДІЯ В: (S)-N-((R)-2,2-дифтор-1-фенілетил)-2-метилпропан-2-сульфінамід

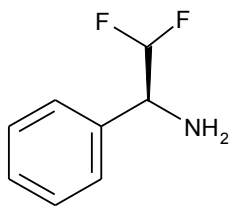


До перемішаного розчину (S)-N-((R)-2,2-дифтор-1-феніл-2-(фенілсульфоніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (6,1 г, 15,2 ммоль) в ДМФА (141 мл) додавали отриманий розчин ацетату натрію (12,46 г, 152 ммоль), оцтову кислоту (8,70 мл, 152 ммоль) та воду (28,1 мл). Температуру реакції трохи підвищували від 21°C до 27°C , і прозорий розчин став каламутним. До перемішаної реакційної суміші порціями додавали порошок магнію (5,54 г, 228 ммоль) протягом 30 хвилин. Температура суміші підвищувалася від 26°C до 45°C із виділенням газу і піноутворенням під час додавання. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім розводили ізопропілацетатом (500 мл) і промивали водою (2×300 мл) з подальшим додаванням сольового розчину (300 мл). Органічний шар збирали, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням олії. Продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (120 г силікагелю), використовуючи градієнт 20-100 % EtOAc в суміші гептанів, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді напівтвердої речовини (2,93 г, 74 %). ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 262,3.

СТАДІЯ С: (R)-2,2-дифтор-1-фенілетан-1-амін

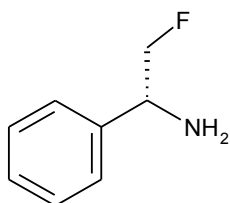
До розчину (S)-N-((R)-2,2-дифтор-1-фенілетил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (2,9 г, 11,1 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали 4 М HCl в діоксані (11,1 мл, 44,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, а потім концентрували в вакуумі. Тверді речовини диспергували в діетиловому етері (30 мл) і збирали фільтруванням в атмосфері азоту з отриманням HCl солі зазначеної в заголовку сполуки в вигляді білого порошку (1,93 г, 90 %). ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 158,1.

ОТРИМАННЯ 42: (S)-2,2-дифтор-1-фенілетан-1-амін



5 HCl сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували як ОТРИМАННЯ 41, використовуючи ((дифторметил)сульфоніл)бензен (1,60 г, 8,33 ммоль), (R,E)-N-бензиліден-2-метилпропан-2-сульфінамід (1,92 г, 9,16 ммоль) і розчин біс(триметилсиліл)аміду літію (1 М в ТГФ, 9,99 мл, 9,99 ммоль) в ТГФ (83 мл), і отримували в вигляді білого порошку (0,60 г, 37 % за три стадії). ІЕР-МС m/z $[M+H]^+$ 158,1.

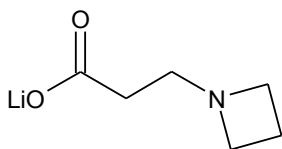
ОТРИМАННЯ 43: (R)-2-фтор-1-фенілетан-1-амін



10

15 HCl сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували як ОТРИМАННЯ 41, використовуючи ((фторметил)сульфоніл)бензен (1,73 г, 9,95 ммоль), (S,E)-N-бензиліден-2-метилпропан-2-сульфінамід (2,29 г, 10,9 ммоль) і біс(триметилсиліл)амід літію (1 М в ТГФ, 11,9 мл, 11,9 ммоль) в ТГФ (124 мл), і отримували в вигляді білої твердої речовини (0,418 г, 24 % за 3 стадії). ІЕР-МС m/z $[M+H]^+$ 140,1.

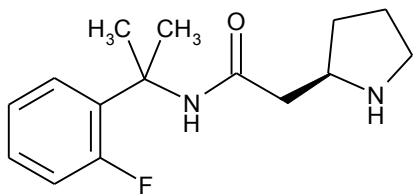
ОТРИМАННЯ 44: 3-(азетидин-1-іл)пропаноат літію



20

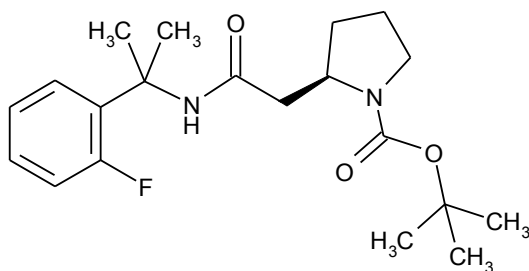
25 До розчину метил-3-(азетидин-1-іл)пропаноату (0,900 г, 6,29 ммоль) в MeOH (20 мл) додавали 2 М LiOH (3,46 мл, 6,91 ммоль). Суміш перемішували при 60 °C протягом ночі, а потім концентрували з отриманням маслянистої білої твердої речовини. Додавали ацетонітрил (30 мл), і отриманий осад збирали і сушили при 40 °C під вакуумом протягом ночі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,844 г, 99 %).

ОТРИМАННЯ 45: (R)-N-(2-(2-фторфеніл)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетамід



30

СТАДІЯ А: трет-бутил-(R)-2-(2-((2-(2-фторфеніл)пропан-2-іл)аміно)-2-оксоетил)піролідин-1-карбоксилат

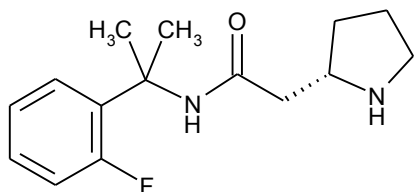


Розчин 2-(2-фторфеніл)пропан-2-аміну (120 мг, 0,783 ммоль), (R)-2-(1-(трет-
 5 бутоксикарбоніл)піролідін-2-іл)оцтової кислоти (216 мг, 0,940 ммоль), НАТУ (365 мг, 0,940
 ммоль) та Et₃N (437 мкл, 3,13 ммоль) в ТГФ (3,92 мл) перемішували при кімнатній температурі
 протягом ночі. Реакційну суміш розводили MeOH і фільтрували крізь гідрофільний фільтр PTFE
 0,45 мкм Millipore®. Фільтрат очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм,
 ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % ACN у воді (кислотний режим). Фракції,
 10 що містять продукт, концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої
 твердої речовини (177 мг, 62 %). ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 365,4.

СТАДІЯ В: (R)-N-(2-(2-фторфеніл)пропан-2-іл)-2-(піролідін-2-іл)ацетамід

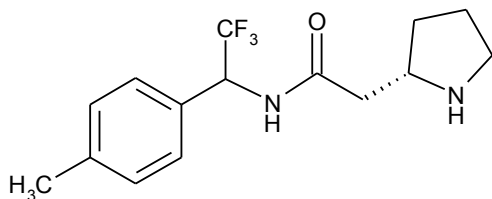
До розчину трет-бутил-(R)-2-(2-((2-(2-фторфеніл)пропан-2-іл)аміно)-2-оксоетил)піролідін-1-
 карбоксилату (177 мг, 0,486 ммоль) в ДХМ (1,94 мл) і MeOH (0,5 мл) додавали 4 М HCl в
 діоксані (728 мкл, 2,91 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі
 15 протягом ночі, а потім розводили MeOH і фільтрували крізь гідрофільний фільтр PTFE 0,45 мкм
 Millipore®. Фільтрат очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм
 x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % ACN у воді (кислотний режим). Фракції, що містять
 продукт, випарювали з отриманням ТФО солі зазначеної в заголовку сполуки у вигляді
 20 безбарвної олії (140 мг, 76 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 1,70 (д, J=5,0 Гц, 6 H), 1,85-2,04
 (м, 2H), 2,07-2,17 (м, 1H), 2,64-2,83 (м, 2H), 3,09-3,26 (м, 2H), 3,82 (уш. д, J=6,0 Гц, 1H), 4,33-4,62
 (м, 1H), 6,99 (ддд, J=12,7, 8,2, 1,2 Гц, 1H), 7,03 (уш. с, 1H), 7,10 (тд, J=7,5, 1,2 Гц, 1H), 7,23 (тдд,
 J=7,6, 5,1, 1,8 Гц, 1H), 7,33 (тд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 9,26 (уш. с, 1H), 9,65-9,77 (м, 1H); ІЕР-МС m/z
 [M+H]⁺ 265,4.

ОТРИМАННЯ 46: (S)-N-(2-(2-фторфеніл)пропан-2-іл)-2-(піролідін-2-іл)ацетамід



ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ОТРИМАННЯ 45, використовуючи
 2-(2-фторфеніл)пропан-2-амін (125 мг, 0,816 ммоль), (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-2-
 30 іл)оцтову кислоту (224 мг, 0,979 ммоль), Et₃N (455 мкл, 3,26 ммоль) і НАТУ (380 мг, 0,979
 ммоль) в ТГФ (4,08 мл), і отримували в вигляді безбарвної напівтвердої речовини (174 мг, 56 %
 за дві стадії). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 1,70 (прибл. д, J=2,3 Гц, 6 H), 1,84-2,03 (м, 2H),
 2,07-2,16 (м, 1H), 2,63-2,74 (м, 1H), 2,77-2,85 (м, 1H), 3,08-3,23 (м, 2H), 3,80 (уш. д, J=6,5 Гц, 1H),
 6,24-6,42 (м, 1H), 6,99 (ддд, J=12,7, 8,2, 1,0 Гц, 1H), 7,06-7,12 (м, 1H), 7,18-7,25 (м, 2H), 7,32 (тд,
 35 J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 9,22 (уш. с, 1H), 9,46-9,60 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 265,4.

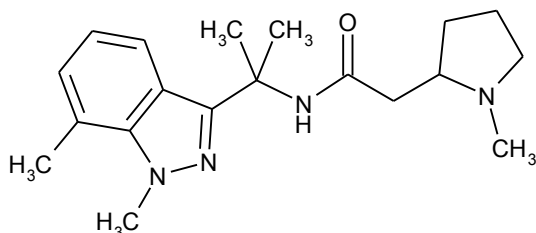
ОТРИМАННЯ 47: 2-((S)-піролідін-2-іл)-N-(2,2,2-трифтор-1-(п-толіл)етил)ацетамід



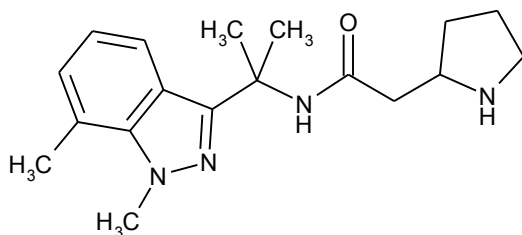
До посудини, що містить (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-2-іл)оцтову кислоту (48 мг,

0,20 ммоль) у ДМФА (3 мл), додавали 2,2,2-трифтор-1-(п-толіл)етан-1-амін (40 мг, 0,21 ммоль), НАТУ (105 мг, 0,275 ммоль) та DIPEA (55 мг, 0,42 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Далі додавали ТФО (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, а потім концентрували при зниженому тиску, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), елюючи градієнтом 20-30 % ACN у воді (кислотний режим). Чисті фракції об'єднували і випарювали з отриманням ТФО солі зазначеної в заголовку сполуки у вигляді прозорої олії (17 мг, 27 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,61-1,75 (м, 1H), 1,88-2,12 (м, 2H), 2,14-2,28 (м, 1H), 2,32-2,36 (м, 3H), 2,69-2,95 (м, 2H), 3,23-3,30 (м, 2H), 3,74-3,91 (м, 1H), 5,63-5,73 (м, 1H), 7,18-7,25 (м, 2H), 7,32-7,38 (м, 2H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 301,2.

ПРИКЛАД 1: N-(2-(1,7-диметил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід



СТАДІЯ А: N-(2-(1,7-диметил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(піролідін-2-іл)ацетамід

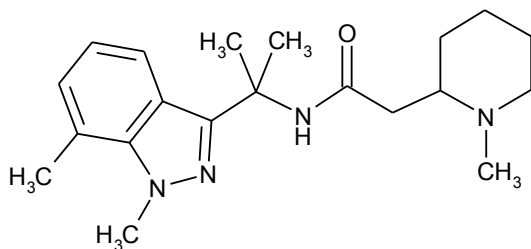


До розчину Et₃N (0,351 мл, 2,52 ммоль), 2-(1,7-диметил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-аміну (0,171 г, 0,841 ммоль) і 2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-2-іл)оцтової кислоти (0,212 г, 0,925 ммоль) в ДМФА (4,20 мл) додавали НАТУ (0,352 г, 0,925 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розводили EtOAc, багаторазово промивали водою, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Концентрат переносили в діоксан (4,20 мл) і підкислювали 4 М HCl в діоксані (4,20 мл, 16,8 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрували у вакуумі. Продукт переносили в ДМФА та MeOH, фільтрували, та очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим). Фракції, що містять продукт, випарювали з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,160 г, 60 %).

СТАДІЯ В: N-(2-(1,7-диметил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід

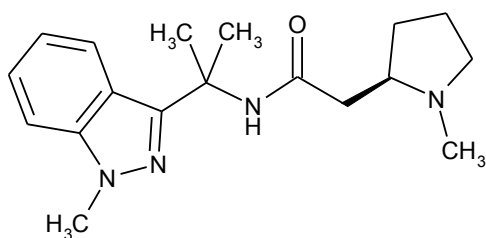
До розчину водного формальдегіду (37 % мас., 0,413 г, 5,09 ммоль), оцтової кислоти (0,146 мл, 2,54 ммоль) і N-(2-(1,7-диметил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(піролідін-2-іл)ацетаміду (0,160 г, 0,509 ммоль) в MeOH (8,48 мл) додавали ціаноборгідрид натрію (0,320 г, 5,09 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, а потім розводили MeOH та ДМФА, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим). Фракції, що містять продукт, випарювали з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,113 г, 68 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,42-1,57 (м, 1H), 1,64-1,82 (м, 9H), 1,82-1,96 (м, 1H), 2,12-2,26 (м, 2H), 2,26-2,35 (м, 3H), 2,41-2,52 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,97-3,06 (м, 1H), 4,24 (с, 3H), 6,83-6,99 (м, 1H), 7,00-7,12 (м, 1H), 7,57-7,71 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 329,1.

ПРИКЛАД 2: N-(2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід

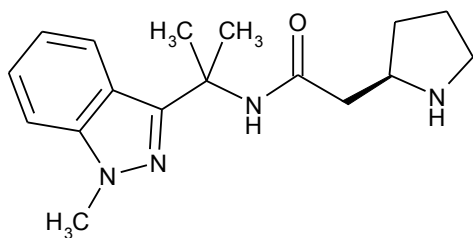


До розчину піридину (0,131 мл, 1,62 ммоль), 2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-аміну (0,061 г, 0,324 ммоль) і 2-(1-метилпіперидин-2-іл)оцтової кислоти (0,051 г, 0,324 ммоль) в ACN (0,433 мл) додавали ТЗР (50 % мас. в EtOAc, 0,965 мл, 1,62 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, а потім розводили MeOH, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді прозорої напівтвердої речовини (27 мг, 25 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,14-1,38 (м, 2H), 1,48-1,69 (м, 4 H), 1,71-1,86 (м, 6 H), 2,07-2,26 (м, 5 H), 2,29-2,44 (м, 1H), 2,49-2,63 (м, 1H), 2,73-2,88 (м, 1H), 3,29-3,32 (м, 5 H), 3,35 (с, 1H), 3,94-4,05 (м, 3H), 7,04-7,11 (м, 1H), 7,31-7,39 (м, 1H), 7,42-7,49 (м, 1H), 7,79-7,85 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 329,1.

ПРИКЛАД 3: (R)-N-(2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



СТАДІЯ А: (R)-N-(2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетамід



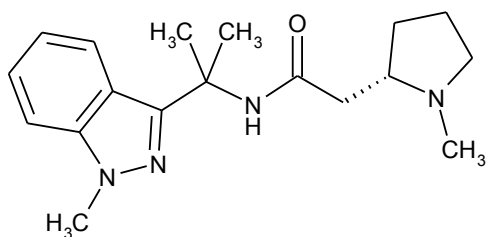
До розчину Et₃N (0,228 мл, 1,63 ммоль), 2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-аміну (0,103 г, 0,544 ммоль) і (R)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл)оцтової кислоти (0,137 г, 0,599 ммоль) в ДМФА (2,72 мл) додавали НАТУ (0,228 г, 0,599 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 хвилин, а потім розводили EtOAc, промивали багаторазово водою, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Концентрат переносили в діоксан (2,72 мл) і підкислювали 4 М HCl в діоксані (2,72 мл, 10,9 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин. Далі додавали MeOH (2 мл) і розчиняли залишкову тверду речовину. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували у вакуумі. Продукт переносили в MeOH та ДМФА, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (86 мг, 53 %).

СТАДІЯ В: (R)-N-(2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід

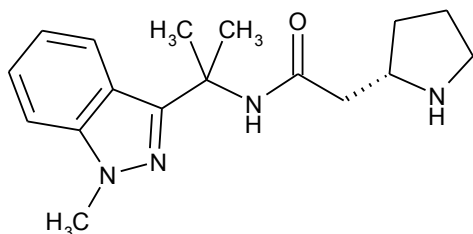
До розчину водного формальдегіду (37 % мас., 0,116 г, 1,43 ммоль) і (R)-N-(2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетаміду (0,086 г, 0,286 ммоль) в MeOH (4,77 мл) додавали ціаноборгідрид натрію (0,090 г, 1,43 ммоль). Реакційну суміш перемішували при

кімнатній температурі протягом 24 годин, а потім розводили MeOH та ДМФА, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим). Фракції, що містять продукт, концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (50 мг, 56 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,44-1,62 (м, 1H), 1,66-1,79 (м, 2H), 1,78-1,84 (м, 6 H), 1,85-2,01 (м, 1H), 2,16-2,30 (м, 2H), 2,32 (с, 2H), 2,29-2,38 (м, 1H), 2,43-2,60 (м, 2H), 3,01-3,10 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 7,10 (ддд, J=8,1, 6,9, 0,9 Гц, 1H), 7,31-7,41 (м, 1H), 7,41-7,51 (м, 1H), 7,45-7,54 (м, 1H), 7,76-7,94 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 315,1.

ПРИКЛАД 4: (S)-N-(2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



СТАДІЯ А: (S)-N-(2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетамід

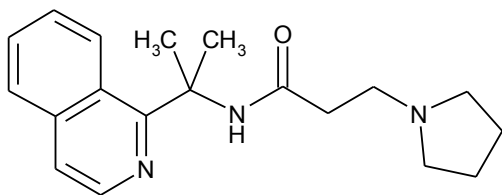


До розчину Et₃N (0,236 мл, 1,70 ммоль), 2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-аміну (0,107 г, 0,565 ммоль) і (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл)оцтової кислоти (0,143 г, 0,622 ммоль) в ДМФА (2,83 мл) додавали НАТУ (0,236 г, 0,622 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 хвилин, а потім розводили EtOAc, промивали багаторазово водою, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Концентрат переносили в діоксан (2,72 мл) і підкислювали 4 М HCl в діоксані (2,72 мл, 10,9 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин. Далі додавали MeOH (2 мл) і розчиняли залишкову тверду речовину. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрували у вакуумі. Продукт переносили в MeOH та ДМФА, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим), з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (80 мг, 47 %).

СТАДІЯ В: (S)-N-(2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід

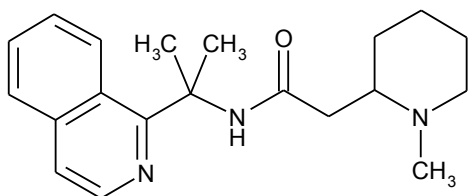
До розчину водного формальдегіду (37 % мас., 0,108 г, 1,33 ммоль) і (S)-N-(2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетаміду (0,080 г, 0,266 ммоль) в MeOH (4,44 мл) додавали ціаноборгідрид натрію (0,167 г, 2,66 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин, а потім розводили MeOH та ДМФА, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN (основний режим), з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (44 мг, 52 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,43-1,60 (м, 1H), 1,65-1,77 (м, 2H), 1,81 (д, J=4,1 Гц, 6H), 1,86-2,03 (м, 1H), 2,15-2,28 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,40-2,56 (м, 2H), 3,04 (ддд, J=9,7, 7,3, 2,8 Гц, 1H), 3,96-4,06 (м, 3H), 7,02-7,18 (м, 1H), 7,30-7,43 (м, 1H), 7,44-7,52 (м, 1H), 7,78-7,90 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 315,1.

ПРИКЛАД 5: N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-3-(піролідин-1-іл)пропан амід



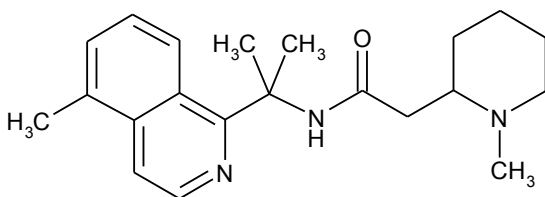
До суміші 2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-аміну (37,5 мг, 0,201 ммоль) та 3-(піролідин-1-іл)пропанової кислоти (31,7 мг, 0,221 ммоль) у DMA (1,0 мл) додавали DIPEA (105 мкл, 0,604 ммоль) та HATU (115 мг, 0,302 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім фільтрували крізь гідрофільний фільтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополіскуючи метанолом. Фільтрат очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-65 % вода/ACN у воді (основний режим). Фракції, що містять продукт, випарювали і ліофілізували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (17,2 мг, 27 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,74-1,79 (м, 4 H), 1,87 (с, 6 H), 2,34-2,41 (м, 2H), 2,47-2,55 (м, 4 H), 2,57-2,64 (м, 2H), 7,57 (ддд, J=8,6, 7,0, 1,5 Гц, 1H), 7,61-7,72 (м, 2H), 7,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,35 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,66 (дд, J=8,8, 0,8 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 312,20.

ПРИКЛАД 6: N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід



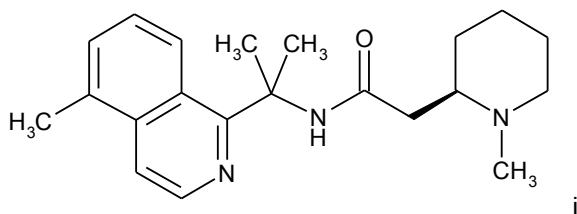
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 5, використовуючи 2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-амін (36,5 мг, 0,196 ммоль), 2-(1-метилпіперидин-2-іл)оцтову кислоту (33,9 мг, 0,216 ммоль), DIPEA (103 мкл, 0,588 ммоль) і HATU (112 мг, 0,294 ммоль) в DMA (1,3 мл), і отримували в вигляді білої твердої речовини з металевим відтінком (41,2 мг, 65 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,16-1,30 (м, 2H), 1,42-1,65 (м, 4 H), 1,88 (с, 6 H), 2,09-2,18 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,25-2,34 (м, 1H), 2,55 (дд, J=14,3, 4,5 Гц, 1H), 2,76-2,85 (м, 1H), 7,58 (ддд, J=8,6, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,63-7,72 (м, 2H), 7,89-7,95 (м, 1H), 8,37 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,64-8,71 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 326,15.

ПРИКЛАД 7: N-(2-(5-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід



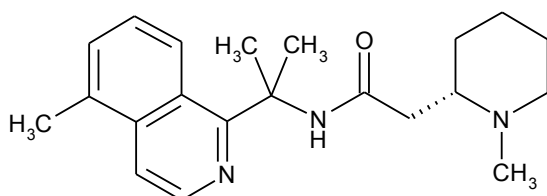
До суміші 2-(5-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-аміну (32,2 мг, 0,161 ммоль) та 2-(1-метилпіперидин-2-іл)оцтової кислоти (27,8 мг, 0,177 ммоль) DMA (1,07 мл) додавали DIPEA (84 мкл, 0,48 ммоль) і HATU (92 мг, 0,24 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин, потім фільтрували крізь гідрофільний фільтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополіскуючи метанолом. Фільтрат очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-70 % вода/ACN у воді (основний режим). Фракції, що містять продукт, випарювали та ліофілізували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (19,9 мг, 36 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,16-1,30 (м, 2H), 1,39-1,68 (м, 4 H), 1,88 (с, 6 H), 2,14 (уш. дд, J=14,2, 8,4 Гц, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,26-2,37 (м, 1H), 2,54 (дд, J=14,3, 4,5 Гц, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,76-2,86 (м, 1H), 7,46 (дд, J=8,8, 7,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=5,9, 0,9 Гц, 1H), 8,42 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,54 (д, J=8,8 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 340,20.

ПРИКЛАД 8: (R)-N-(2-(5-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід



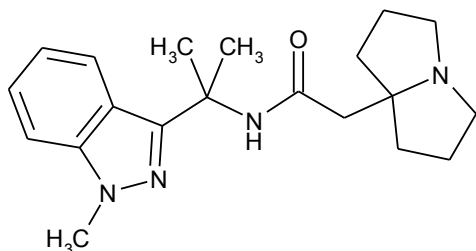
ПРИКЛАД 9: (S)-N-(2-(5-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід

5



Зазначені в заголовку енантіомери рацемічного N-(2-(5-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетаміду (505 мг, 1,49 ммоль) розділяли за допомогою препаративної НФХ (Целюлоза 2, 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм), використовуючи рухому фазу 40 % EtOH (з 0,1 % NH₄OH) у CO₂. Першій елюйованій сполуці довільно привласнювали структуру (R)-енантіомера (173,6 мг, 34 %), а другій елюйованій сполуці довільно привласнювали структуру (S)-енантіомера (166,2 мг, 33 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,31-1,63 (м, 4 H), 1,65-1,80 (м, 3H), 1,90 (с, 6 H), 2,56-2,85 (м, 8 H), 3,10 (уш. д, J=3,6 Гц, 1H), 3,13-3,23 (м, 1H), 7,45-7,52 (м, 1H), 7,53-7,59 (м, 1H), 7,82 (дд, J=6,0, 1,0 Гц, 1H), 8,43 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,52 (д, J=8,7 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 340,20.

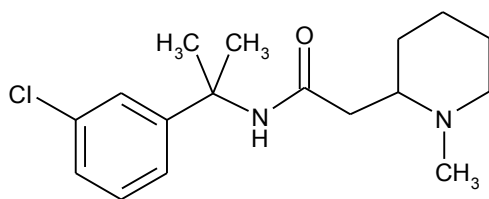
ПРИКЛАД 10: N-(2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(тетрагідро-1H-піролізин-7а(5H)-іл)ацетамід



20

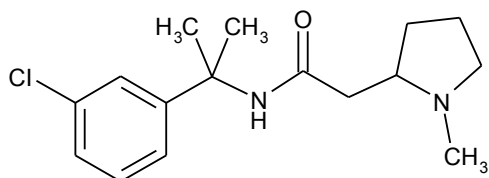
До розчину піридину (0,094 мл, 1,16 ммоль), 2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-аміну (0,044 г, 0,232 ммоль) і 2-(тетрагідро-1H-піролізин-7а(5H)-іл)оцтової кислоти (0,039 г, 0,232 ммоль) в ACN (0,310 мл) додавали ТЗР (50 % мас. в EtOAc, 0,691 мл, 1,16 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин, а потім розводили MeOH, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим). Продукт додатково очищали препаративною ВЕРХ (Xbridge), використовуючи градієнт ACN у воді (кислотний режим), з отриманням солі ТФО зазначеної в заголовку сполуки (8,0 мг, 10 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,78-1,92 (м, 8H), 1,94-2,13 (м, 6H), 2,72-2,79 (м, 2H), 3,00-3,11 (м, 2H), 3,38-3,52 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 7,07-7,17 (м, 1H), 7,35-7,44 (м, 1H), 7,46-7,53 (м, 1H), 7,82-7,90 (м, 1H), 8,71-8,88 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 341,1.

ПРИКЛАД 11: N-(2-(3-хлорфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід

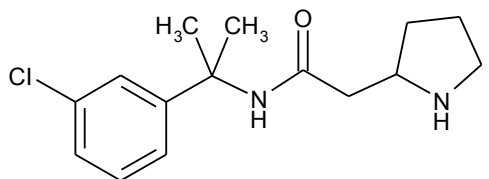


До розчину піридину (0,069 мл, 0,859 ммоль), 2-(3-хлорфеніл)пропан-2-аміну (0,049 г, 0,286 ммоль) і 2-(1-метилпіперидин-2-іл)оцтової кислоти (0,045 г, 0,286 ммоль) в ACN (0,382 мл) додавали ТЗР (50 % мас. в EtOAc, 0,511 мл, 0,859 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розводили MeOH, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим), з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (25 мг, 28 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,27-1,45 (м, 2H), 1,51-1,81 (м, 10 H), 2,14-2,26 (м, 2H), 2,27-2,34 (м, 3H), 2,37-2,50 (м, 1H), 2,52-2,67 (м, 1H), 2,79-2,93 (м, 1H), 7,16-7,23 (м, 1H), 7,25-7,35 (м, 2H), 7,35-7,41 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 309,1.

ПРИКЛАД 12: N-(2-(3-хлорфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



СТАДІЯ А: N-(2-(3-хлорфеніл)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетамід

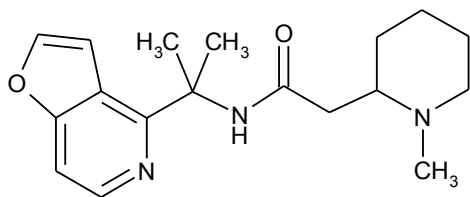


До розчину піридину (0,152 мл, 1,88 ммоль), 2-(3-хлорфеніл)пропан-2-аміну (0,107 г, 0,628 ммоль) і 2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл)оцтової кислоти (0,144 г, 0,628 ммоль) в ACN (0,837 мл) додавали ТЗР (50 % мас. в EtOAc, 1,12 мл, 1,88 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, а потім розводили насиченим водним NH₄Cl, екстрагували EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Концентрат переносили в діоксан (6 мл) і підкислювали 4 М HCl в діоксані (2,98 мл, 11,9 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин, а потім концентрували у вакуумі, розводили MeOH, фільтрували і очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим), з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,176 г, передбачали кількісно).

СТАДІЯ В: N-(2-(3-хлорфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід

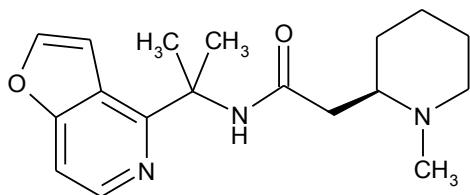
До розчину N-(2-(3-хлорфеніл)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетаміду (0,176 г, 0,628 ммоль) і водного формальдегіду (37 % мас., 0,225 г, 2,77 ммоль) в MeOH (2,77 мл) додавали ціаноборгідрид натрію (0,174 г, 2,77 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім обробляли ультразвуком, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим), з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої кристалічної речовини (41 мг, 22 % за дві стадії). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,53-1,70 (м, 7 H), 1,73-1,88 (м, 2H), 1,96-2,09 (м, 2H), 2,19-2,31 (м, 2H), 2,33-2,41 (м, 3H), 2,45-2,61 (м, 2H), 3,08 (ддд, J=9,7, 6,8, 3,3 Гц, 1H), 7,18-7,23 (м, 1H), 7,26-7,34 (м, 2H), 7,35-7,39 (м, 1H), 7,36-7,44 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 295,1.

ПРИКЛАД 13: N-(2-(фуро[3,2-с]піридин-4-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід

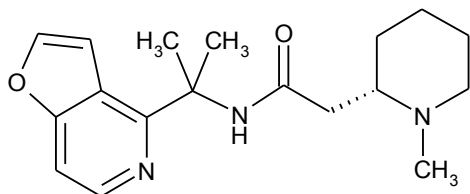


До розчину піридину (0,039 мл, 0,477 ммоль), 2-(фуро[3,2-с]піридин-4-іл)пропан-2-аміну (0,028 г, 0,159 ммоль) і 2-(1-метилпіперидин-2-іл)оцтової кислоти (0,025 г, 0,159 ммоль) в ACN додавали ТЗР (50 % мас. в EtOAc, 0,284 мл, 0,477 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розводили MeOH, фільтрували і очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (17 мг, 34 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 0,98-1,18 (м, 1H), 1,20-1,45 (м, 3H), 1,51-1,72 (м, 5H), 1,72-1,80 (м, 7H), 2,15-2,27 (м, 3H), 2,26-2,30 (м, 3H), 2,34-2,50 (м, 1H), 2,55-2,68 (м, 1H), 2,77-2,93 (м, 1H), 7,09-7,22 (м, 1H), 7,37-7,57 (м, 1H), 7,78-7,92 (м, 1H), 8,25-8,43 (м, 1H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316,1.

ПРИКЛАД 14: (R)-N-(2-(фуро[3,2-с]піридин-4-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід

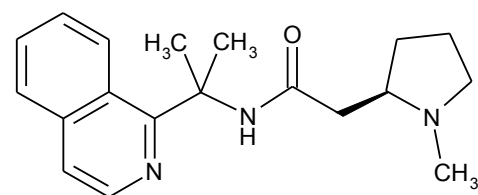


ПРИКЛАД 15: (S)-N-(2-(фуро[3,2-с]піридин-4-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід

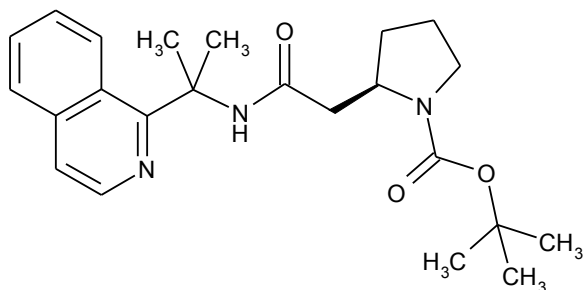


Зазначені в заголовку енантіомери рацемічного N-(2-(фуро[3,2-с]піридин-4-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетаміду (0,582 г, 1,84 ммоль) розділяли за допомогою препаративної НФХ. Першій елюваній сполуці довільно привласнювали структуру (R)-енантіомера і отримували у вигляді білої твердої речовини з металевим відтінком (265,5 мг, 46 %), а другій елюваній сполуці довільно привласнювали структуру (S)-енантіомера (251,9 мг, 43 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,21-1,34 (м, 2H), 1,47-1,68 (м, 4 H), 1,70-1,80 (м, 6H), 2,07-2,30 (м, 5H), 2,31-2,45 (м, 1H), 2,59 (дд, $J=14,4$, 4,8 Гц, 1H), 2,75-2,91 (м, 1H), 7,12 (дд, $J=2,3$, 1,0 Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=5,8$, 0,9 Гц, 1H), 7,83 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,21-8,39 (м, 1H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316,1.

ПРИКЛАД 16: (R)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід

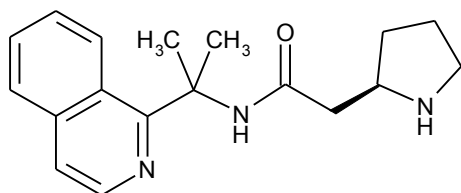


СТАДІЯ А: трет-бутил-(R)-2-(2-((2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)аміно)-2-оксоетил)піролідин-1-карбоксилат



До розчину 2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-аміну (60 мг, 0,32 ммоль) і (R)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-2-іл)оцтової кислоти (81 мг, 0,35 ммоль) в DMA (2,15 мл) додавали DIPEA (169 мкл, 0,966 ммоль) і HATU (184 мг, 0,483 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім гасили водою і насиченим водним NH_4Cl та екстрагували EtOAc. Органічну фазу промивали насиченим водним NaCl , сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали автоматичною колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 20-80 % EtOAc у суміші гептанів. Фракції, що містять продукт, упарювали з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії (128 мг, передбачали кількісно). IEP-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398.4.

СТАДІЯ В: (R)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетамід

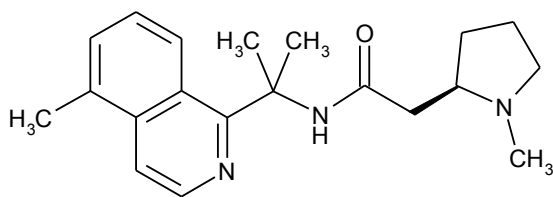


До розчину трет-бутил-(R)-2-(2-((2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)аміно)-2-оксоетил)піролідін-1-карбоксилату (128 мг, 0,322 ммоль) в діоксані (1,61 мл) додавали 4 М HCl в діоксані (1,61 мл, 6,44 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,75 години, а потім концентрували при зниженому тиску і знову упарювали з діетиловим етером з отриманням біс-HCl солі зазначеної в заголовку сполуки (119 мг, припускали кількісним). ІЕР-МС m/z $[M+H]^+$ 298,3.

СТАДІЯ С: (R)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід

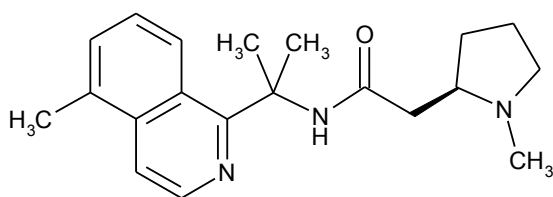
До розчину (R)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетаміду дигідрохлориду (119 мг, 0,322 ммоль) в метанолі (3,22 мл) додавали водний формальдегід (37 % мас., 131 мг, 1,61 ммоль) і ціаноборгідрид натрію (1М в ТГФ, 1,61 мл, 1,61 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після проходження реакції суміш концентрували при зниженому тиску, а потім переносили в метанолі. Отриманий розчин фільтрували крізь гідрофільний фільтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополіскуючи метанолом. Фільтрат очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт вода/ACN у воді (основний режим). Фракції, що містять продукт, випарювали і ліофілізували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (43,8 мг, 44 % за три стадії). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,27-1,40 (м, 1H), 1,52-1,72 (м, 3H), 1,77 (2 с, 6H), 1,99-2,13 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,24-2,34 (м, 1H), 2,34-2,42 (м, 1H), 2,92 (ddd, J=9,7, 7,2, 2,6 Гц, 1H), 7,47 (ddd, J=8,6, 7,0, 1,4 Гц, 1H), 7,53 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,58 (ddd, J=8,1, 6,9, 1,1 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,25 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,56 (дд, J=8,8, 0,9 Гц, 1H); IEP-MC m/z [M+H]⁺ 312,10.

ПРИКЛАД 17: (R)-N-(2-(5-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



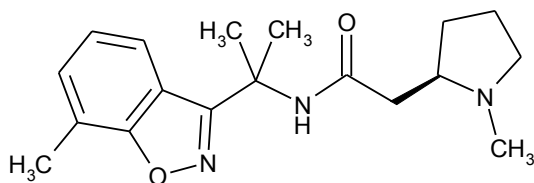
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 16, використовуючи 2-(5-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-амін (71,3 мг, 0,356 ммоль), (R)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-2-іл)оцтову кислоту (90 мг, 0,39 ммоль), DIPEA (187 мкл, 1,07 ммоль) і НАТУ (203 мг, 0,534 ммоль) в DMA (2,37 мл), і отримували в вигляді білої твердої речовини (31,4 мг, 27 % за три стадії). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,34-1,51 (м, 1H), 1,63-1,82 (м, 3H), 1,87 (с, 6H), 2,08-2,25 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,37-2,53 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 3,03 (ддд, $J=9,7, 7,2, 3,0$ Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=8,8, 7,0$ Гц, 1H), 7,50-7,55 (м, 1H), 7,79 (дд, $J=6,0, 0,9$ Гц, 1H), 8,40 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,53 (д, $J=8,8$ Гц, 1H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326,15.

ПРИКЛАД 18: (S)-N-(2-(5-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід



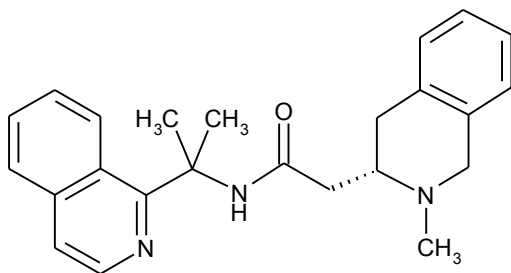
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 16, використовуючи 2-(5-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-амін (71,3 мг, 0,356 ммоль), (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-2-іл)оцтову кислоту (90 мг, 0,39 ммоль), DIPEA (187 мкл, 1,07 ммоль) і НАТУ (203 мг, 0,534 ммоль) в DMA (2,37 мл), і отримували в вигляді білої твердої речовини (26,7 мг, 23 % за три стадії). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,34-1,51 (м, 1H), 1,63-1,82 (м, 3H), 1,87 (с, 6H), 2,08-2,25 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,37-2,53 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 3,03 (ддд, $J=9,7, 7,2, 3,0$ Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=8,8, 7,0$ Гц, 1H), 7,50-7,55 (м, 1H), 7,79 (дд, $J=6,0, 0,9$ Гц, 1H), 8,40 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,53 (д, $J=8,8$ Гц, 1H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326,20.

ПРИКЛАД 19: (R)-N-(2-(7-метилбензо[d]ізоксазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід



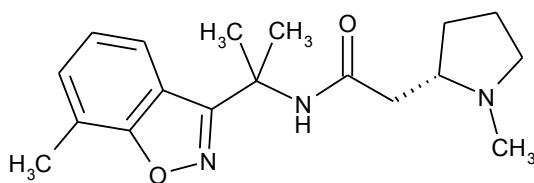
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 16, використовуючи 2-(7-метилбензо[d]ізоксазол-3-іл)пропан-2-амін (350 мг, 1,84 ммоль), (R)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-2-іл)оцтову кислоту (422 мг, 1,84 ммоль), DIPEA (964 мкл, 5,52 ммоль) і НАТУ (1,049 г, 2,76 ммоль) в DMA (10 мл), і отримували в вигляді білої твердої речовини (290 мг, 50 % за три стадії). ^1H ЯМР (400 МГц, d_4 -метанол) δ м. ч. 1,50 (дддд, $J=12,6, 10,1, 8,5, 5,9$ Гц, 1H), 1,69-1,78 (м, 2H), 1,80 (прибл. д, $J=2,8$ Гц, 6H), 1,84-1,97 (м, 1H), 2,19-2,31 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,45-2,60 (м, 5H), 3,07 (ддд, $J=9,8, 7,2, 3,1$ Гц, 1H), 7,19-7,27 (м, 1H), 7,37 (дт, $J=7,3, 1,0$ Гц, 1H), 7,63-7,70 (м, 1H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316,20.

ПРИКЛАД 20: (S)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл)ацетамід



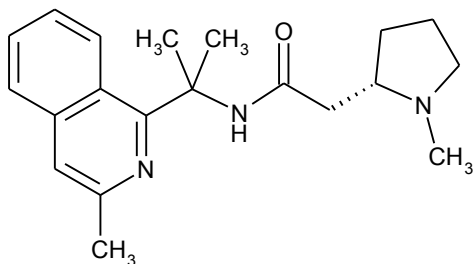
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 16, використовуючи 2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-амін (93 мг, 0,50 ммоль), (S)-2-(2-(трет-бутоксикарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-3-іл)оцтова кислота (146 мг, 0,500 ммоль), DIPEA (262 мкл, 1,50 ммоль) і HATU (285 мг, 0,750 ммоль) в DMA (2 мл), і отримували в вигляді білої твердої речовини (29,5 мг, 16 % за три стадії). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,89 (прибл. д, J=3,6 Гц, 6H), 2,19 (дд, J=14,3, 9,2 Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,46-2,62 (м, 2H), 2,65-2,74 (м, 1H), 3,08 (ддт, J=9,2, 6,7, 4,8 Гц, 1H), 3,63-3,79 (м, 2H), 6,93-6,99 (м, 1H), 7,02-7,08 (м, 1H), 7,10-7,18 (м, 2H), 7,59 (ддд, J=8,6, 7,0, 1,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,72 (ддд, J=8,1, 6,9, 1,1 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,38 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,67 (дд, J=8,7, 0,8 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 374,20.

ПРИКЛАД 21: (S)-N-(2-(7-метилбензо[d]ізоксазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



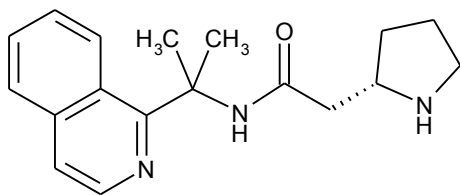
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 16, використовуючи 2-(7-метилбензо[d]ізоксазол-3-іл)пропан-2-амін (0,350 г, 1,84 ммоль), (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл)оцтову кислоту (422 мг, 1,84 ммоль), DIPEA (964 мкл, 5,52 ммоль) і HATU (1,049 г, 2,76 ммоль) в DMA (10 мл), і отримували в вигляді білої твердої речовини (235,7 мг, 41 % за три стадії). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,50 (дддд, J=12,6, 10,0, 8,4, 6,0 Гц, 1H), 1,80 (прибл. д, J=2,8 Гц, 6H), 1,84-1,97 (м, 1H), 2,19-2,30 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,45-2,61 (м, 5 H), 3,07 (ддд, J=9,8, 7,1, 3,2 Гц, 1H), 7,20-7,27 (м, 1H), 7,37 (дт, J=7,2, 1,0 Гц, 1H), 7,67 (дт, J=8,0, 0,8 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 316,20.

ПРИКЛАД 22: (S)-N-(2-(3-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



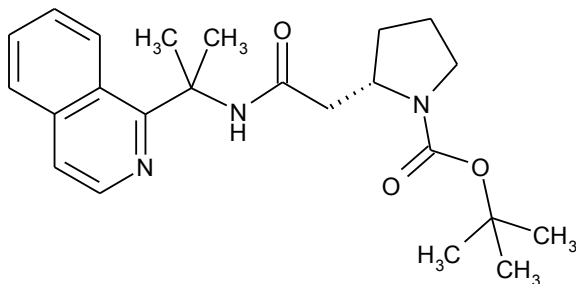
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 16, використовуючи 2-(3-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-амін (0,300 г, 1,50 ммоль), (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл)оцтову кислоту (0,344 г, 1,50 ммоль), DIPEA (1,05 мл, 6,00 ммоль) і HATU (0,856 г, 2,25 ммоль) в DMA (7,5 мл), і отримували в вигляді білої твердої речовини (201,4 мг, 41 % за три стадії). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,41-1,56 (м, 1H), 1,64-1,86 (м, 3H), 1,89 (прибл. д, J=2,3 Гц, 6H), 2,12-2,27 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,41-2,55 (м, 2H), 2,64 (д, J=0,6 Гц, 3H), 3,05 (ддд, J=9,8, 7,2, 2,8 Гц, 1H), 7,40-7,51 (м, 2H), 7,60 (ддд, J=8,2, 6,9, 1,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,57 (дд, J=8,7, 0,8 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 326,10.

ПРИКЛАД 23: (S)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетамід



СТАДІЯ А: трет-бутил-(S)-2-(2-((2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)аміно)-2-оксоетил)піролідин-1-карбоксилат

5



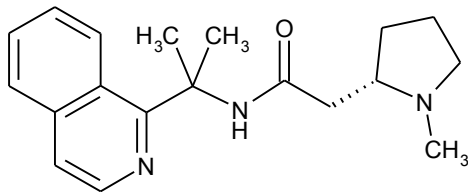
До тригорлої колби, обладнаної механічною мішалкою, термометром та N₂ впускним отвором, додавали дигідрохлоридну сіль 2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-аміну (292,3 г, 1,13 моль), (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл)оцтову кислоту (284 г, 1,24 моль) та ДМФА (5500 мл). Отриману суспензію перемішували протягом 15 хвилин при 14 °С, а потім додавали Et₃N (550 мл, 3,95 моль) протягом 1 хвилини з подальшим додаванням твердого НАТУ (462 г, 1,22 моль) при кімнатній температурі протягом 2 хвилин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин, потім розводили iPrOAc (6000 мл) і розподіляли з водою (3000 мл). Водний та органічний шари розділяли. Водну фазу промивали iPrOAc (1500 мл). Органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (1500 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували, ополіскували з iPrOAc і концентрували у роторному випарювачі. Деяку кількість продукту виявляли у водних шарах, тому кожен із них підлужували за допомогою Et₃N (5 мл) та промивали iPrOAc (500 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином (250 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували, ополіскували з iPrOAc і концентрували на роторному випарювачі. Органічні екстракти поєднували, концентрували. і сушили у вакуумі з отриманням неочищеного продукту у вигляді коричневої олії. Частина коричневої олії тверділа, утворюючи маслянисту тверду речовину після відстоювання протягом ночі. Маслянисту тверду речовину диспергували EtOAc, фільтрували, з холодним EtOAc (2 х) і холодним гептаном. Отримані тверді сушили в вакуумі з отриманням чистого продукту (35 г). Фільтрат концентрували на роторному випарювачі, розводили гептаном та EtOAc, та очищали хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи градієнт 15-70 % EtOAc у суміші гептанів (2310 г силікагелю, RediSep®Rf Gold). Фракції, що містять продукт, об'єднували, концентрували на роторному випарювачі і сушили у вакуумі з отриманням чистого продукту у вигляді білої твердої речовини з металевим відтінком. Чисті фракції об'єднували з фільтрованою твердою речовиною з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (305,8 г, 68,2 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,37-1,54 (м, 10 H), 1,63-1,93 (м, 9 H), 2,04-2,31 (м, 1H), 2,62-2,77 (м, 1H), 3,22-3,30 (м, 2H), 3,86-4,02 (м, 1H), 7,58 (ddd, J=8,6, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,64 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,68 (ddd, J=8,0, 6,9, 0,9 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,35 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,68 (уш. д, J=8,3 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 398,2.

СТАДІЯ В: (S)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетамід

До тригорлої колби, обладнаної верхньопривідною мішалкою, термометром, крапельною лійкою та N₂ впускним отвором, додавали трет-бутил-(S)-2-(2-((2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)аміно)-2-оксоетил)піролідин-1-карбоксилат (305,7 г, 769 ммоль) та ДХМ (2570 мл) при кімнатній температурі. Отриманий розчин жовтого кольору охолоджували до 0-5 °С і 4 М НСІ в діоксані (1538 мл, 6,15 моль) додавали по краплях при 0-5 °С протягом періоду 2,25 годин. Реакційну суміш перемішували при 0-5 °С протягом 8 годин з отриманням жовтої суспензії, яку нагрівали до 15 °С протягом 1 години. Отриману тверду речовину відфільтровували під тиском з використанням азоту, ополіскували з Et₂O (4×300 мл) і сушили в вакуумі з отриманням дигідрохлоридної солі зазначеної в заголовку сполуки в вигляді гігроскопічної білої твердої речовини з металевим відтінком (282,7 г, вихід 99,2 %, 96-97 % ee). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆)

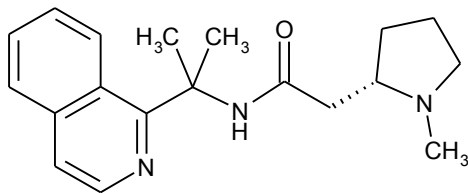
δ м. ч. 1,28-1,43 (м, 1H), 1,61-1,86 (м, 3H), 1,93 (д, J=7,5 Гц, 6H), 2,64-2,72 (м, 3H), 2,91-3,13 (м, 2H), 3,30-3,46 (м, 1H), 7,88 (уш. т, J=7,8 Гц, 1H), 8,05 (уш. т, J=7,5 Гц, 1H), 8,25 (уш. д, J=7,8 Гц, 2H), 8,53 (д, J=6,3 Гц, 1H), 8,96 (д, J=9,0 Гц, 1H), 9,02-9,28 (м, 2H), 9,76 (уш. с, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 298,2.

5 ПРИКЛАД 24: (S)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



СТАДІЯ А: (S)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід

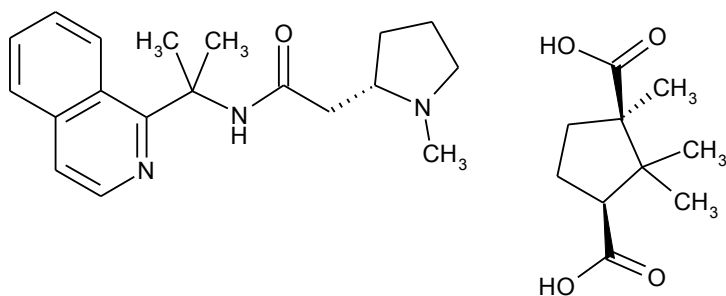
10



До тригорлої колби, обладнаної верхньопривідною мішалкою, термометром, крапельною
 15 лійкою та N₂ впускним отвором, додавали (S)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетаміду дигідрохлорид (282,7 г, 763 ммоль) і MeOH (7650 мл). Отриманий помаранчевий розчин охолоджували до 6 °C і додавали водний формальдегід (37 % мас., 170,5 мл, 2,29 моль) протягом 3 хвилин. Суміш перемішували при 6 °C протягом 5 хвилин. Далі порціями додавали триацетоксиборгідрид натрію (485 г, 2,29 моль) протягом 25 хвилин. Реакційну суміш перемішували при 3-7 °C протягом 2,5 годин. До колби додавали шеформальдегід (37 % мас.,
 20 28,4 мл, 382 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 1 хвилини при кімнатній температурі. Також до колби додатково додавали триацетоксиборгідрид натрію (80,9 г, 382 ммоль) порціями протягом 5 хвилин, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, а потім концентрували у вакуумі при 35 °C у роторному випарювачі. Отриману жовту суспензію відновлювали в MeOH (1500 мл), концентрували знову на роторному випарювачі, потім сушили протягом 30 хвилин при 35 °C на роторному випарювачі. Жовту суспензію суспендували в EtOAc (1500 мл), перемішували в роторному випарювачі при 35 °C протягом 15 хвилин, а потім при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Тверді речовини фільтрували, ополіскували з EtOAc (3×300 мл), а фільтрат сушили у вакуумі з отриманням
 25 прозорої жовтої олії. Олію розчиняли в ДХМ і очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 0-5 % MeOH у ДХМ (2240 г NH 60 мкМ сферичний силікагель, Shoko Scientific Purif-Pack®). Чисті фракції об'єднували, концентрували на роторному випарювачі, та сушили у вакуумі з отриманням неочищеного продукту, який розчиняли в EtOAc (1000 мл) і розподіляли з 2 М водним Na₂CO₃ (500 мл). Водну фазу промивали EtOAc (3×1000 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, ополіскували з EtOAc,
 30 концентрували на роторному випарювачі, і сушили у вакуумі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (193,8 г, вихід 81,5 %, 95,6 % ee). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м. ч. 1,26-1,38 (м, 1H), 1,48-1,64 (м, 3H), 1,73 (с, 6 H), 1,93-2,05 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,16-2,24 (м, 1H), 2,30 (дд, J=13,7, 4,4 Гц, 1H), 2,83-2,92 (м, 1H), 7,55 (ддд, J=8,6, 7,0, 1,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,68 (ддд, J=8,2, 6,9, 1,0 Гц, 1H), 7,92 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,37 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,69 (дд, J=8,8, 0,8 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 312,1.

40

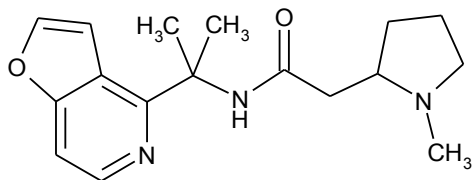
СТАДІЯ В: (S)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетаміду (1R, 3S)-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбоксилат



До тригорлої реакційної колби, обладнаної верхньопривідною мішалкою, термометром та N₂ впускним отвором, додавали D-(+)-камфорну кислоту (170 г, 849 ммоль) та iPrOAc (3526 мл) при 40 °C з отриманням безбарвного розчину. Малу порцію зазначеної в заголовку сполуки (2532 мг) додавали у вигляді затравного кристала. Далі порціями додавали (S)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід (176,3 г, 566 ммоль) протягом періоду 2 хвилин із отриманням жовтої суспензії. Суміш нагрівали при 40 °C протягом 5 хвилин при перемішуванні, потім повільно охолоджували до кімнатної температури без перемішування протягом 2 годин. Отриману тверду речовину фільтрували, ополіскували з iPrOAc (3×584 мл), і сушили в вакуумі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки в вигляді білої твердої речовини (313,6 г, 91 %) з молярним співвідношенням (S)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід:D-(+)-камфорна кислота 2:3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м. ч. 0,77 (с, 4 H), 1,13 (с, 4 H), 1,19 (с, 4 H), 1,25-1,43 (м, 3H), 1,48-1,65 (м, 3H), 1,66-1,78 (м, 8 H), 1,97-2,10 (м, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,25 (уш. д, J=7,8 Гц, 1H), 2,28-2,42 (м, 3H), 2,73 (дд, J=9,8, 9,0 Гц, 2H), 2,85-2,94 (м, 1H), 7,55 (ддд, J=8,6, 7,0, 1,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,68 (ддд, J=8,1, 6,8, 1,1 Гц, 1H), 7,89-7,98 (м, 1H), 8,36 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,68 (дд, J=8,5, 0,8 Гц, 1H), 8,75 (с, 1H), 12,17 (уш. с, 3H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 312,2 (пік, що з'явився раніше), [M+Na]⁺ 223,1 (пік, що з'явився пізніше).

СТАДІЯ С: (S)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід (S)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід (1R,3S)-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбоксилат (314 г, 513 ммоль) суспендували в iPrOAc (3500 мл) та 2 М водному Na₂CO₃ (898 мл) з отриманням двофазної суспензії. Воду (175 мл) додавали для полегшення розчинення. Шари розділяли. Органічну фазу промивали водою (3×600 мл), концентрували на роторному випарювачі та сушили у вакуумі при 40 °C. Отриману тверду речовину суспендували в iPrOAc (500 мл), змішували в роторному випарювачі при 40 °C протягом 5 хвилин, а потім концентрували за допомогою роторного упарювання до азеотропу від залишкової води. Цей процес повторювали ще двічі з iPrOAc (2×500 мл). Тверду речовину сушили у вакуумі при 40 °C у роторному випарювачі, а потім при 70 °C у високовакуумній печі протягом 6 годин з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини з металевим відтінком (134,41 г, вихід 84 %, 99 % ee). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м. ч. 1,25-1,38 (м, 1H), 1,45-1,64 (м, 3H), 1,73 (с, 6 H), 1,93-2,05 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,16-2,24 (м, 1H), 2,30 (дд, J=13,7, 4,4 Гц, 1H), 2,84-2,91 (м, 1H), 7,55 (ддд, J=8,6, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,64 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,68 (ддд, J=8,2, 6,9, 1,0 Гц, 1H), 7,90-7,95 (м, 1H), 8,36 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,69 (дд, J=8,8, 0,8 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 312,2.

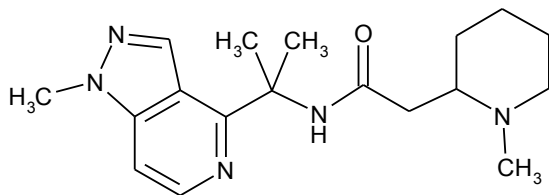
ПРИКЛАД 25: N-(2-(фуоро[3,2-с]піридин-4-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід



До розчину піридину (0,413 мл, 5,11 ммоль), 2-(фуоро[3,2-с]піридин-4-іл)пропан-2-аміну (0,150 г, 0,851 ммоль) і 2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-2-іл)оцтової кислоти (0,195 г, 0,851 ммоль) в ACN (3,87 мл) додавали ТЗР (50 % мас. в EtOAc, 3,04 мл, 5,11 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів, а потім розводили насиченим водним NH₄Cl, екстрагували EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Концентрат переносили в діоксан (6 мл) і обробляли 4 М HCl в діоксані (4,26 мл, 17,0 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником за допомогою теплової гармати, а потім

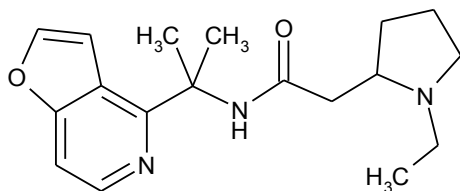
давали охолонути до кімнатної температури. Розчин концентрували у вакуумі з отриманням HCl солі зазначеної в заголовку сполуки, яку переносили в MeOH (3 мл). Далі додавали водний формальдегід (37 % мас., 0,691 г, 8,51 ммоль) та ціаноборгідрид натрію (0,535 г, 8,51 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин, а потім обробляли ультразвуком, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (22 мг, 8,6 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,44-1,63 (м, 1H), 1,66-1,88 (м, 8 H), 1,90-2,02 (м, 1H), 2,02-2,10 (м, 1H), 2,18-2,31 (м, 2H), 2,32-2,38 (м, 3H), 2,44-2,62 (м, 2H), 3,02-3,14 (м, 1H), 6,98-7,28 (м, 1H), 7,34-7,60 (м, 1H), 7,71-7,96 (м, 1H), 8,34 (д, J=5,9 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 302,1.

ПРИКЛАД 26: N-(2-(1-метил-1H-піразоло[4,3-с]піридин-4-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід



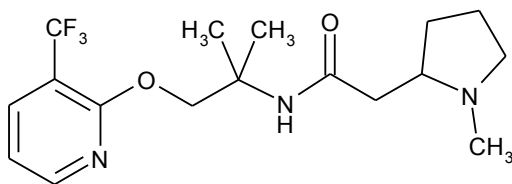
До посудини додавали 2-(1-метилпіперидин-2-іл)оцтову кислоту (42,1 мг, 0,268 ммоль), 2-(1-метил-1H-піразоло[4,3-с]піридин-4-іл)пропан-2-амін (51 мг, 0,268 ммоль), Et₃N (37,4 мкл, 0,268 ммоль), НАТУ (102 мг, 0,268 ммоль) та ДМФА (3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим) з отриманням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (15 мг, 17 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,21-1,37 (м, 2H), 1,53-1,73 (м, 5 H), 1,78 (д, J=5,6 Гц, 6 H), 2,14-2,40 (м, 7 H), 2,61 (дд, J=14,4, 4,7 Гц, 1H), 2,80-2,87 (м, 1H), 4,07 (с, 3H), 7,45 (дд, J=6,2, 1,0 Гц, 1H), 8,26 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 330,3.

ПРИКЛАД 27: 2-(1-етилпіролідин-2-іл)-N-(2-(фуоро[3,2-с]піридин-4-іл)пропан-2-іл)ацетамід

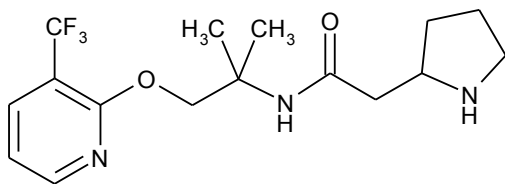


До розчину Et₃N (0,137 мл, 0,984 ммоль), 2-(фуоро[3,2-с]піридин-4-іл)пропан-2-аміну (0,065 г, 0,369 ммоль) і гідрохлориду 2-(1-етилпіролідин-2-іл)оцтової кислоти (0,048 г, 0,246 ммоль) в ДМФА (2,46 мл) додавали НАТУ (0,140 г, 0,369 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів, а потім розводили MeOH, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої кристалічної речовини (48 мг, 62 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,06-1,19 (м, 3H), 1,41-1,61 (м, 1H), 1,77 (д, J=14,9 Гц, 6 H), 1,84-2,01 (м, 1H), 2,12-2,32 (м, 3H), 2,44-2,56 (м, 1H), 2,60-2,73 (м, 1H), 2,85-2,97 (м, 1H), 3,12-3,22 (м, 1H), 7,07-7,24 (м, 1H), 7,37-7,53 (м, 1H), 7,78-7,92 (м, 1H), 8,27-8,42 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 316,1.

ПРИКЛАД 28: N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



СТАДІЯ А: N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетамід



5

Розчин 2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл)оцтової кислоти (23,4 мг, 0,102 ммоль), DIPEA (0,060 мл, 0,342 ммоль), 2-хлор-1-метилпіридинію йодиду (26,2 мг, 0,102 ммоль) та NMP (0,5 мл) перемішували протягом 15 хвилин. Далі додавали 2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-амін (20 мг, 0,085 ммоль), і розчин перемішували при 45 °C протягом 3 днів, а потім концентрували у вакуумі. Суміш обробляли 4 М HCl у діоксані (1 мл), струшували протягом 30 хвилин, а потім очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-90 % ACN у воді (кислотний режим). Фракції, що містять продукт, об'єднували і сушили у випарювачі GeneVac™ з отриманням ТФО солі зазначеної в заголовку сполуки у вигляді плівки (4,9 мг, 16,6 %). ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 346,1.

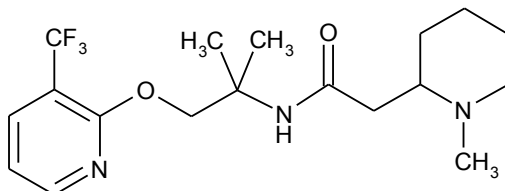
15

СТАДІЯ В: N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід

До посудини завантажували N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетамід (4,9 мг, 0,014 ммоль) та формальдегід (2,1 мкл, 0,028 ммоль) у MeOH (0,6 мл) додавали ціаноборгідрид натрію (1М, 28 мкл, 0,028 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім додавали MeOH (0,5 мл). Реакційну суміш очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-90 % ACN у воді (кислотний режим). Чисті фракції об'єднували і сушили у випарювачі GeneVac™ з отриманням ТФО солі зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної плівки (4,1 мг, 80 %). ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 360,2.

25

ПРИКЛАД 29: N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід



30

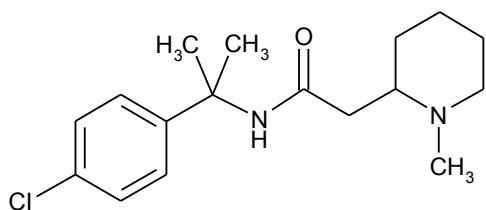
Розчин 2-(1-метилпіперидин-2-іл)оцтової кислоти (16,1 мг, 0,102 ммоль), DIPEA (44,1 мг, 0,342 ммоль), 2-хлор-1-метилпіридин-1-ію йодиду (26,2 мг, 0,102 ммоль) та NMP (0,5 мл) перемішували при 45 °C протягом 30 хвилин. Далі додавали 2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-амін (20 мг, 0,085 ммоль). Розчин перемішували при 45 °C протягом 4 годин, а потім очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-90 % ACN у воді (кислотний режим). Продукт послідовно очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 20-100 % вода/ACN у воді (основний режим). Фракції, що містять продукт, об'єднували і сушили у випарювачі GeneVac™ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (5,4 мг, 17 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,28-1,39 (м, 2H), 1,44 (с, 6 H), 1,50-1,71 (м, 4 H), 2,19-2,28 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,45-2,55 (м, 2H), 2,88 (уш. д, J=12,0 Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 7,10 (т, J=6,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,35 (дт, J=5,0, 0,9 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 374,2.

35

40

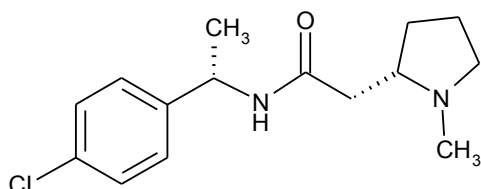
ПРИКЛАД 30: N-(2-(4-хлорфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід

45



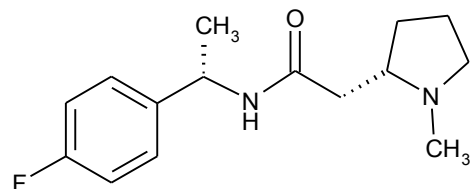
До розчину Et₃N (0,113 мл, 0,809 ммоль), 2-(4-хлорфеніл)пропан-2-аміну гідрохлориду (0,050 г, 0,243 ммоль) і 2-(1-метилпіперидин-2-іл)оцтової кислоти (0,025 г, 0,162 ммоль) в ДМФА (1,62 мл) додавали НАТУ (0,092 г, 0,243 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розводили MeOH, фільтрували і очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим), з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовто-помаранчевої напівтвердої речовини (28 мг, 56 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,22-1,41 (м, 2H), 1,47-1,76 (м, 11H), 2,11-2,23 (м, 2H), 2,23-2,29 (м, 3H), 2,32-2,45 (м, 1H), 2,48-2,59 (м, 1H), 2,76-2,87 (м, 1H), 4,83 (с, 2H), 7,23-7,29 (м, 2H), 7,32-7,36 (м, 1H), 7,34-7,34 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 309,1.

ПРИКЛАД 31: N-((S)-1-(4-хлорфеніл)етил)-2-((S)-1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



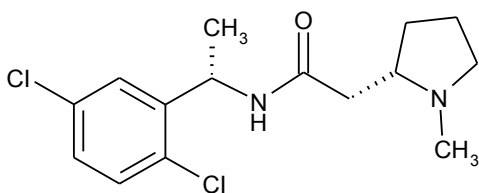
До розчину Et₃N (0,258 мл, 1,849 ммоль), (S)-1-(4-хлорфеніл)етан-1-аміну (0,086 г, 0,555 ммоль) і (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл)оцтової кислоти (0,106 г, 0,462 ммоль) в ДМФА (4,62 мл) додавали НАТУ (0,211 г, 0,555 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розводили MeOH, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим). Фракції, що містять продукт, об'єднували, переносили в розчин 4 М HCl/діоксан (2,31 мл, 9,25 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі з отриманням HCl солі зазначеної в заголовку сполуки, яку переносили в MeOH (5 мл). Далі додавали формальдегід (37 % мас., 0,231 г, 2,31 ммоль) і ціаноборгідрид натрію (0,145 г, 2,31 ммоль), і суміш перемішували протягом ночі. Потім розчин обробляли ультразвуком, фільтрували і очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки білої твердої речовини (53 мг, 41 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,37-1,47 (м, 3H), 1,48-1,65 (м, 1H), 1,68-1,85 (м, 2H), 1,94-2,07 (м, 1H), 2,12-2,27 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,47-2,63 (м, 2H), 2,98-3,12 (м, 1H), 4,92-5,06 (м, 1H), 7,24-7,37 (м, 4H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 281,1.

ПРИКЛАД 32: N-((S)-1-(4-фторфеніл)етил)-2-((S)-1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



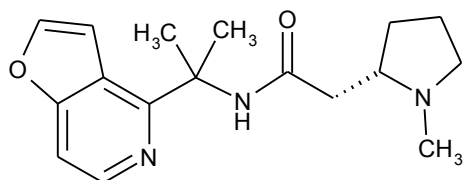
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 31, використовуючи НАТУ (0,193 г, 0,508 ммоль), Et₃N, (0,236 мл, 1,69 ммоль), (S)-1-(4-фторфеніл)етан-1-амін (0,071 г, 0,508 ммоль) і (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл)оцтову кислоту (0,097 г, 0,423 ммоль) в ДМФА (4,23 мл), і отримували в вигляді білої твердої речовини (39 мг, 35 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,37-1,47 (м, 3H), 1,48-1,65 (м, 1H), 1,70-1,85 (м, 2H), 1,92-2,07 (м, 1H), 2,13-2,27 (м, 2H), 2,27-2,33 (м, 3H), 2,41-2,68 (м, 2H), 3,05 (ddd, J=9,8, 6,2, 4,0 Гц, 1H), 3,31 (дт, J=3,3, 1,6 Гц, 1H), 4,92-5,13 (м, 1H), 6,84-7,14 (м, 2H), 7,19-7,40 (м, 2H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 265,1.

ПРИКЛАД 33: (S)-N-(2-(2,5-дихлорфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



5 Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 31, використовуючи НАТУ (0,205 г, 0,539 ммоль), Et₃N (0,250 мл, 1,80 ммоль), 2-(2,5-дихлорфеніл)пропан-2-амін (0,110 г, 0,539 ммоль) і (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл)оцтову кислоту (0,103 г, 0,449 ммоль) в ДМФА (4,49 мл), і отримували в вигляді білої твердої речовини (35 мг, 24 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,46-1,62 (м, 1H), 1,66-1,83 (м, 8 H), 1,90-2,07 (м, 1H), 2,10-2,26 (м, 2H), 2,26-2,39 (м, 3H), 2,42-2,58 (м, 2H), 2,95-3,13 (м, 1H), 7,14-7,25 (м, 1H), 7,26-7,36 (м, 1H), 7,44-7,56 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 331,0.

ПРИКЛАД 34: (S)-N-(2-(фуро[3,2-c]піридин-4-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід

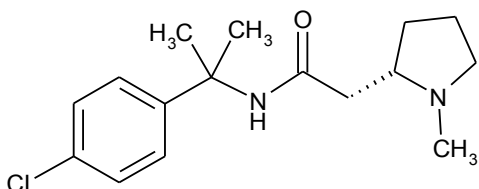


15

Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 31, використовуючи НАТУ (0,233 г, 0,612 ммоль), Et₃N (0,285 мл, 2,041 ммоль), 2-(фуро[3,2-c]піридин-4-іл)пропан-2-амін (0,108 г, 0,612 ммоль) і (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл)оцтову кислоту (0,117 г, 0,510 ммоль) в ДМФА (5,10 мл), і отримували в вигляді білої твердої речовини (64 мг, 42 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,41-1,56 (м, 1H), 1,62-1,82 (м, 8 H), 1,85-2,01 (м, 1H), 2,13-2,27 (м, 2H), 2,27-2,36 (м, 3H), 2,38-2,60 (м, 2H), 2,96-3,09 (м, 1H), 7,06-7,23 (м, 1H), 7,37-7,53 (м, 1H), 7,77-7,93 (м, 1H), 8,23-8,39 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 302,1.

ПРИКЛАД 35: (S)-N-(2-(4-хлорфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід

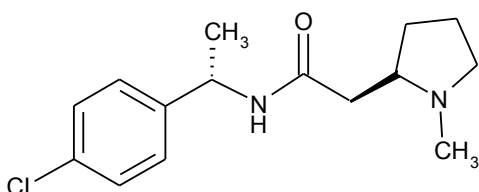
25



Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 31, використовуючи НАТУ (0,271 г, 0,712 ммоль), Et₃N (0,413 мл, 2,97 ммоль), 2-(4-хлорфеніл)пропан-2-аміну гідрохлорид (0,108 г, 0,612 ммоль) і (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл)оцтову кислоту (0,147 г, 0,712 ммоль) в ДМФА (5,93 мл), і отримували в вигляді прозорої напівтвердої речовини (63 мг, 36 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,50-1,67 (м, 7 H), 1,71-1,84 (м, 2H), 1,91-2,07 (м, 1H), 2,11-2,30 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,41-2,61 (м, 2H), 2,98-3,10 (м, 1H), 7,21-7,31 (м, 2H), 7,32-7,42 (м, 2H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 295,1.

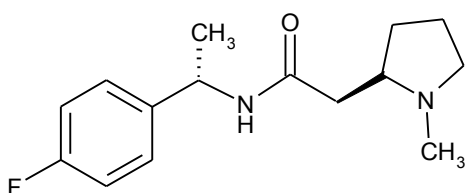
ПРИКЛАД 36: N-((S)-1-(4-хлорфеніл)етил)-2-((R)-1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід

35



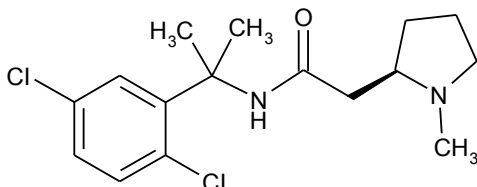
До розчину Et₃N (0,292 мл, 2,09 ммоль), (S)-1-(4-хлорфеніл)етан-1-аміну (0,098 г, 0,628 ммоль) і (R)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-2-іл)оцтової кислоти (0,120 г, 0,523 ммоль) в ДМФА (5,23 мл) додавали НАТУ (0,239 г, 0,628 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розводили MeOH, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим). Чисті фракції об'єднували і переносили в розчин 4 М HCl в діоксані (2,62 мл, 10,47 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрували у вакуумі з отриманням HCl солі зазначеної в заголовку сполуки, яку переносили в MeOH (5 мл). Далі додавали формальдегід (0,212 г, 2,62 ммоль) і ціаноборгідрид натрію (1 М ТГФ, 2,62 мл, 2,62 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин, а потім обробляли ультразвуком, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (83 мг, 56 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,37-1,46 (м, 3H), 1,47-1,58 (м, 1H), 1,65-1,79 (м, 2H), 1,84-1,99 (м, 1H), 2,13-2,29 (м, 2H), 2,29-2,37 (м, 3H), 2,47-2,58 (м, 2H), 2,96-3,11 (м, 1H), 4,91-5,04 (м, 1H), 7,20-7,40 (м, 4 H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 281,0.

ПРИКЛАД 37: N-((S)-1-(4-фторфеніл)етил)-2-((R)-1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід



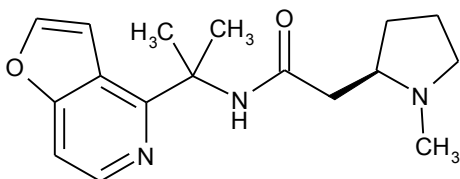
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 36, використовуючи НАТУ (0,239 г, 0,628 ммоль), Et₃N (0,292 мл, 2,09 ммоль), (S)-1-(4-фторфеніл)етан-1-амін (0,087 г, 0,628 ммоль) і (R)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-2-іл)оцтову кислоту (0,120 г, 0,523 ммоль) в ДМФА (5,23 мл), і отримували в вигляді білої твердої речовини (92 мг, 66 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,38-1,44 (м, 3H), 1,45-1,57 (м, 1H), 1,65-1,81 (м, 2H), 1,84-1,99 (м, 1H), 2,11-2,29 (м, 2H), 2,29-2,36 (м, 3H), 2,46-2,59 (м, 2H), 2,94-3,08 (м, 1H), 3,27-3,33 (м, 1H), 4,92-5,07 (м, 1H), 6,90-7,09 (м, 2H), 7,24-7,42 (м, 2H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 265,1.

ПРИКЛАД 38: (R)-N-(2-(2,5-дихлорфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід



Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 36, використовуючи НАТУ (0,239 г, 0,628 ммоль), Et₃N (0,292 мл, 2,09 ммоль), 2-(2,5-дихлорфеніл)пропан-2-амін (0,128 г, 0,628 ммоль) і (R)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-2-іл)оцтову кислоту (0,120 г, 0,523 ммоль) в ДМФА (5,23 мл), і отримували в вигляді білої твердої речовини (93 мг, 54 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,47-1,63 (м, 1H), 1,73 (м, 8 H), 1,91-2,06 (м, 1H), 2,12-2,29 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,49 (с, 2H), 2,97-3,10 (м, 1H), 7,12-7,24 (м, 1H), 7,25-7,36 (м, 1H), 7,41-7,56 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 331,0.

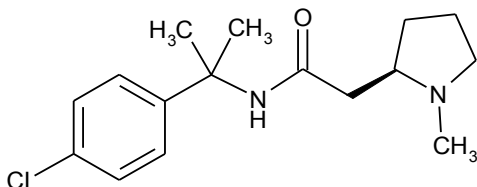
ПРИКЛАД 39: (R)-N-(2-(фууро[3,2-с]піридин-4-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід



Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 36, використовуючи НАТУ (0,239 г,

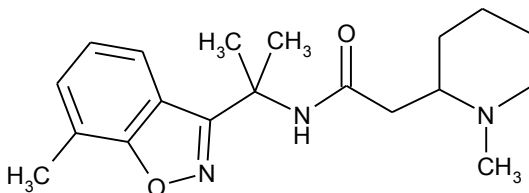
0,628 ммоль), Et₃N (0,292 мл, 2,09 ммоль), 2-(фууро[3,2-с]піридин-4-іл)пропан-2-амін (0,111 г, 0,628 ммоль) і (R)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл)оцтову кислоту (0,120 г, 0,523 ммоль) в ДМФА (5,23 мл), і отримували в вигляді прозорої твердої речовини (45 мг, 28 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,40-1,60 (м, 1H), 1,75 (м, 7 H), 1,85-2,01 (м, 1H), 2,12-2,26 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,40-2,60 (м, 2H), 3,04 (ддд, J=9,7, 7,2, 2,9 Гц, 1H), 3,26-3,32 (м, 2H), 7,04-7,22 (м, 1H), 7,34-7,53 (м, 1H), 7,76-7,88 (м, 1H), 8,24-8,41 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 302,1.

ПРИКЛАД 40: (R)-N-(2-(4-хлорфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



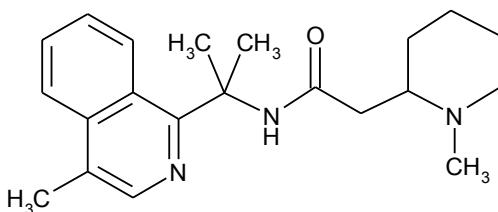
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 36, використовуючи НАТУ (0,239 г, 0,628 ммоль), Et₃N (0,365 мл, 2,62 ммоль), 2-(4-хлорфеніл)пропан-2-аміну гідрохлорид (0,129 г, 0,628 ммоль) і (R)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл)оцтову кислоту (0,120 г, 0,523 ммоль) в ДМФА (5,23 мл), і отримували в вигляді прозорої напівтвердої речовини (80 мг, 52 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,50-1,66 (м, 7 H), 1,70-1,85 (м, 2H), 1,92-2,10 (м, 1H), 2,15-2,31 (м, 2H), 2,31-2,37 (м, 3H), 2,43-2,63 (м, 2H), 3,06 (ддд, J=9,8, 6,2, 3,9 Гц, 1H), 3,31 (дт, J=3,3, 1,6 Гц, 2H), 7,22-7,30 (м, 2H), 7,32-7,38 (м, 2H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 295,1.

ПРИКЛАД 41: N-(2-(7-метилбензо[d]ізоксазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід



До посудини додавали 2-(1-метилпіперидин-2-іл)оцтову кислоту (30,0 мг, 0,191 ммоль), НАТУ (72,6 мг, 0,191 ммоль), 2-(7-метилбензо[d]ізоксазол-3-іл)пропан-2-амін (36,3 мг, 0,191 ммоль), Et₃N (26,6 мкл, 0,191 ммоль) та ДМФА (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % води/ACN у воді (основний режим) з отриманням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини (27 мг, 43 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,18-1,35 (м, 2H), 1,50-1,70 (м, 4 H), 1,80 (д, J=1,5 Гц, 6 H), 2,12-2,25 (м, 5 H), 2,28-2,42 (м, 1H), 2,52-2,62 (м, 4 H), 2,77-2,86 (м, 1H), 7,22 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,35 (дт, J=7,2, 0,9 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,7 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 330,3.

ПРИКЛАД 42: N-(2-(4-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід

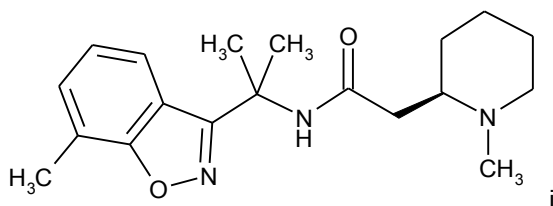


Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 41, використовуючи 2-(4-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-амін (30,0 мг, 0,150 ммоль), 2-(1-метилпіперидин-2-іл)оцтову кислоту (23,6 мг, 0,150 ммоль), Et₃N (20,9 мкл, 0,150 ммоль) і НАТУ (57,0 мг, 0,150 ммоль) в ДМФА, з отриманням безбарвної олії (23 мг, 45 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,28-1,35 (м, 1H), 1,37-1,61 (м, 2H), 1,68 (уш. д, J=10,9 Гц, 2H), 1,73-1,90 (м, 1H), 2,04-2,08 (м, 6 H), 2,62-2,71 (м, 3H), 2,76-2,92 (м, 5 H), 3,10-3,17 (м, 1H), 3,13-3,20 (м, 1H), 3,29-3,36 (м, 2H), 8,02 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,22 (ддд, J=8,4, 7,2, 1,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,43 (д, J=8,5 Гц, 1H), 9,06 (д, J=8,8

Гц, 1H); ІЕР-МС m/z $[M+H]^+$ 340,4.

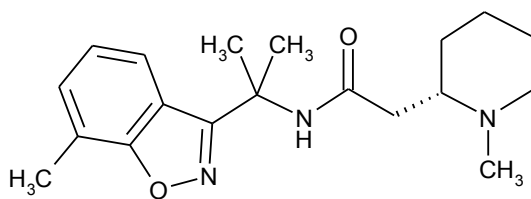
ПРИКЛАД 43: (R)-N-(2-(7-метилбензо[d]ізоксазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід

5



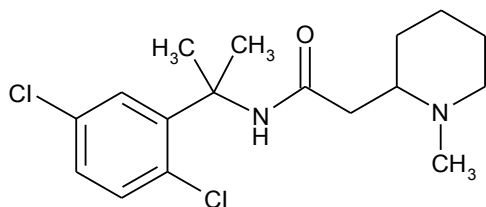
ПРИКЛАД 44: (S)-N-(2-(7-метилбензо[d]ізоксазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід

10



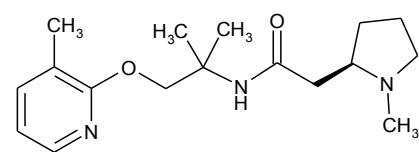
Зазначені в заголовку енантіомери рацемічного N-(2-(7-метилбензо[d]ізоксазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетаміду (728 мг, 2,37 ммоль) розділяли за допомогою препаративної НФХ (Daicel Chiralpak AD, 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм). Першій елюваній сполуці доволіно привласнювали структуру (R)-енантіомера і отримували у вигляді білої твердої речовини (324 мг, 45 %), а другій елюваній сполуці доволіно привласнювали структуру (S)-енантіомера і отримували у вигляді білої твердої речовини (329 мг, 45 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,23-1,35 (м, 2H), 1,52-1,69 (м, 4 H), 1,80 (прибл. д, $J=1,9$ Гц, 6 H), 2,17-2,28 (м, 5 H), 2,35-2,45 (м, 1H), 2,53-2,62 (м, 4 H), 2,80-2,88 (м, 1H), 7,20-7,25 (м, 1H), 7,36 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=7,7$ Гц, 1H); ІЕР-МС m/z $[M+H]^+$ 330,1.

ПРИКЛАД 45: N-(2-(2,5-дихлорфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід

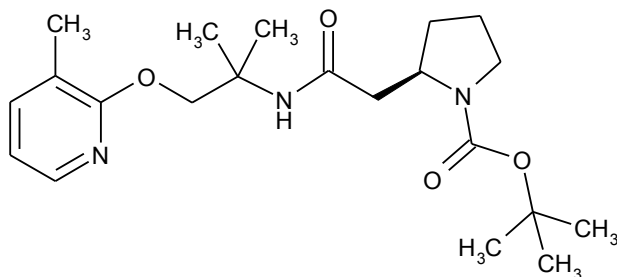


До розчину Et_3N (0,177 мл, 1,27 ммоль), 2-(2,5-дихлорфеніл)пропан-2-аміну (0,097 г, 0,477 ммоль) і 2-(1-метилпіперидин-2-іл)оцтової кислоти (0,050 г, 0,318 ммоль) в ДМФА (3,18 мл) додавали НАТУ (0,181 г, 0,477 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розводили MeOH , фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ ACN у воді (основний режим), з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (23 мг, 21 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,22-1,40 (м, 2H), 1,48-1,77 (м, 10 H), 2,09-2,22 (м, 2H), 2,22-2,33 (м, 3H), 2,33-2,47 (м, 1H), 2,48-2,63 (м, 1H), 2,76-2,91 (м, 1H), 3,31-3,38 (м, 4 H), 7,14-7,25 (м, 1H), 7,25-7,36 (м, 1H), 7,45-7,60 (м, 1H); ІЕР-МС m/z $[M+H]^+$ 345,0.

ПРИКЛАД 46: (R)-N-(2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



СТАДІЯ А: трет-бутил-(R)-2-(2-((2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)аміно)-2-оксоетил)піролідин-1-карбоксилат



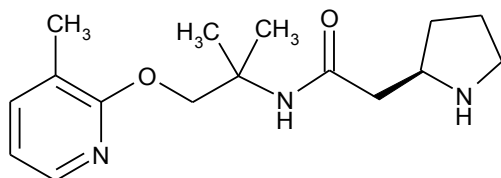
5

До 20 мл посудини додавали 2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-амін (чистота 78 %, 0,080 г, 0,346 ммоль), (R)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл)оцтову кислоту (0,079 г, 0,346 ммоль), НАТУ (0,132 г, 0,346 ммоль), DIPEA (0,181 мл, 1,039 ммоль) та ДМФА (3 мл). Отриманий розчин жовтого кольору перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім обробляли водою і екстрагували EtOAc. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої плівки (136 мг, припускали кількісною).

10

СТАДІЯ В: (R)-N-(2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетамід

15



До колби на 125 мл додавали трет-бутил-(R)-2-(2-((2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)аміно)-2-оксоетил)піролідин-1-карбоксилат (0,136 г, 0,346 ммоль) у діоксані (3 мл) та 4 М HCl у діоксані (0,346 мл, 1,38 ммоль). Отриманий коричневий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрували насухо з отриманням HCl солі зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої плівки (113 мг, припускали кількісною).

20

СТАДІЯ С: (R)-N-(2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід

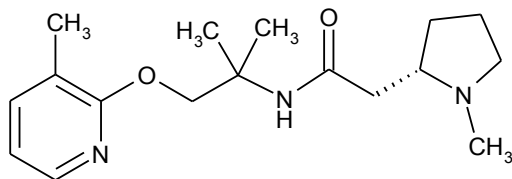
25

До колби на 125 мл додавали HCl сіль (R)-N-(2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетаміду (113 мг, 0,346 ммоль) та водний формальдегід (37 % мас., 0,053 мл, 0,685 ммоль) у метанолі (3 мл) з подальшим додаванням ціаноборгідриду натрію (43,1 мг, 0,685 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % ACN у воді (кислотний режим) з отриманням ТФО заголовку сполуки (51,1 мг, 35 % за три стадії). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,45 (д, J=2,7 Гц, 6 H), 1,67-1,77 (м, 1H), 1,82-1,94 (м, 1H), 1,98-2,08 (м, 1H), 2,21 (с, 4 H), 2,70 (уш. д, J=5,4 Гц, 2H), 2,83-2,93 (м, 3H), 3,03-3,14 (м, 1H), 3,51-3,69 (м, 2H), 4,30-4,39 (м, 1H), 4,45-4,56 (м, 1H), 6,79-6,89 (м, 1H), 7,42-7,55 (м, 1H), 7,82-7,95 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 306,4.

30

35

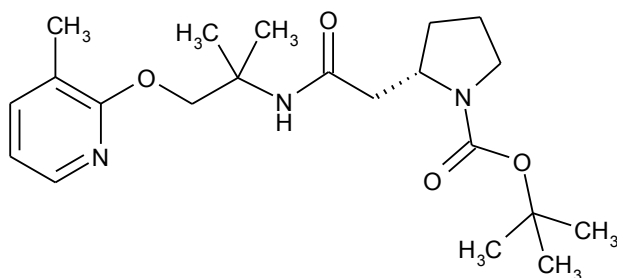
ПРИКЛАД 47: (S)-N-(2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



40

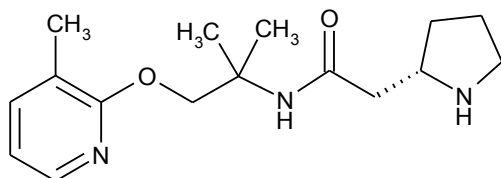
СТАДІЯ А: трет-бутил-(S)-2-(2-((2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)аміно)-2-

оксоетил)піролідин-1-карбоксилат



- 5 До посудини додавали 2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-амін (чистота 78 %, 0,070 г, 0,303 ммоль), (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл)оцтову кислоту (0,069 г, 0,303 ммоль), НАТУ (0,115 г, 0,303 ммоль), DIPEA (0,158 мл, 1,039 ммоль) та ДМФА (3 мл). Отриманий розчин жовтого кольору перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім обробляли водою і екстрагували EtOAc. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки

10 СТАДІЯ В: (S)-N-(2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетамід



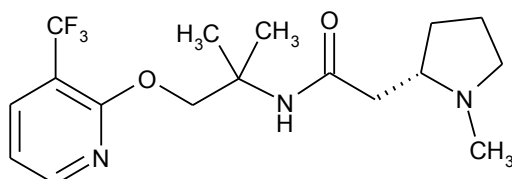
15

- До колби на 125 мл додавали трет-бутил-(S)-2-(2-((2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)аміно)-2-оксоетил)піролідин-1-карбоксилат (0,119 г, 0,303 ммоль) у діоксані (3 мл) та 4 М HCl у діоксані (0,346 мл, 1,38 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали ще HCl (4М у діоксані, 0,346 мл, 1,38 ммоль), і суміш знову перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували насухо з отриманням HCl солі зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої плівки (99 мг, припускали кількісною).

20 СТАДІЯ С: (S)-N-(2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід

- 25 До колби на 125 мл додавали HCl сіль (S)-N-(2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетаміду (99 мг, 0,303 ммоль) та водний формальдегід (37 % мас., 0,053 мл, 0,685 ммоль) у метанолі (3 мл) з подальшим додаванням ціаноборгідриду натрію (43,1 мг, 0,685 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % ACN у воді (кислотний режим) з отриманням ТФО солі зазначеної в заголовку (56,2 мг, 44 % за три стадії). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,44-1,48 (м, 6 H), 1,67-1,79 (м, 1H), 1,85-1,97 (м, 1H), 1,98-2,09 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,24-2,33 (м, 1H), 2,71 (с, 2H), 2,86-2,93 (м, 3H), 3,04-3,13 (м, 1H), 3,53-3,70 (м, 2H), 4,32-4,41 (м, 1H), 4,47-4,56 (м, 1H), 6,81-6,89 (м, 1H), 7,47-7,54 (м, 1H), 7,83-7,95 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 306,4.

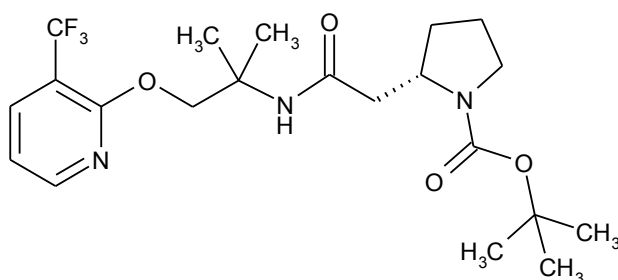
35 ПРИКЛАД 48: (S)-N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



40

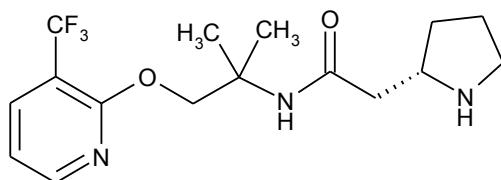
СТАДІЯ А: трет-бутил-(S)-2-(2-((2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-

іл)аміно)-2-оксоетил)піролідін-1-карбоксилат



5 До розчину (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-2-іл)оцтової кислоти HCl (50,0 мг, 0,218 ммоль) і НАТУ (71,5 мг, 0,188 ммоль) в ДМФА (0,9 мл) додавали DIPEA (0,115 мл, 0,659 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 5-10 хвилин. Далі додавали 2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-амін (52,9 мг, 0,226 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Залишок переносили в метанолі і
10 фільтрували крізь гідрофільний фільтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополіскуючи метанолом. Фільтрат очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-50 % ACN у воді (кислотний режим), з отриманням ТФО солі зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії (96 мг, 91 %).

15 СТАДІЯ В: (S)-N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(піролідін-2-іл)ацетамід

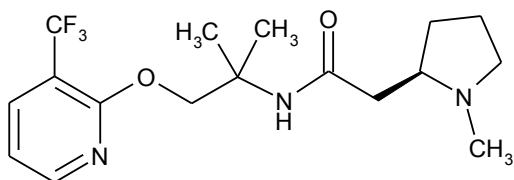


20 До розчину ТФО солі трет-бутил-(S)-2-(2-((2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)аміно)-2-оксоетил)піролідін-1-карбоксилату (96 мг, 0,172 ммоль) в ДХМ (5,0 мл) додавали ТФО (2,5 мл). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчинник видаляли під вакуумом з отриманням ТФО солі зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії, яку використовували без додаткового очищення (79 мг, 100 %).

25 СТАДІЯ С: (S)-N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід

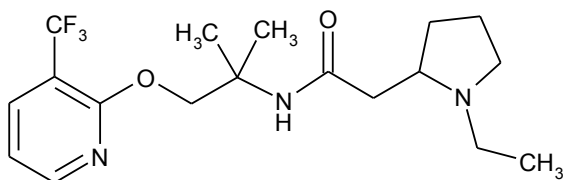
Суміш ТФО солі (S)-N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(піролідін-2-іл)ацетаміду (79 мг, 0,172 ммоль), параформальдегіду (12,7 мг, 0,422 ммоль), триацетоксиборгідриду натрію (179 мг, 0,845 ммоль) та DIPEA (148 мкл, 0,845 ммоль) у ДХМ (2,1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Далі додавали EtOAc (10 мл) та насичений водний NaHCO₃ (10 мл), і реакційну суміш інтенсивно перемішували протягом 1 години. Органічний шар промивали сольовим розчином (2x3 мл) і концентрували під вакуумом. Концентрат переносили в метанол та фільтрували крізь гідрофільний фільтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополіскуючи метанолом. Фільтрат очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-50 % ACN у воді (кислотний режим) з отриманням безбарвної олії, яку розчиняли в MeOH і фільтрували крізь смолу Agilent Stratospheres SPE (PL-HCO₃ MP) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії (23 мг, 37 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,46 (д, J=2,4 Гц, 6 H), 1,73-1,85 (м, 1H), 1,89-2,02 (м, 1H), 2,04-2,17 (м, 1H), 2,31 (дтд, J=13,5, 8,2, 5,5 Гц, 1H), 2,72 (дд, J=5,3, 1,2 Гц, 2H), 2,93 (с, 3H), 3,13 (дт, J=11,5, 8,3 Гц, 1H), 3,53-3,63 (м, 1H), 3,65-3,75 (м, 1H), 4,52-4,71 (м, 2H), 7,08-7,15 (м, 1H), 7,97-8,06 (м, 1H), 8,32-8,40 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 360,1.

40 ПРИКЛАД 49: (R)-N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід



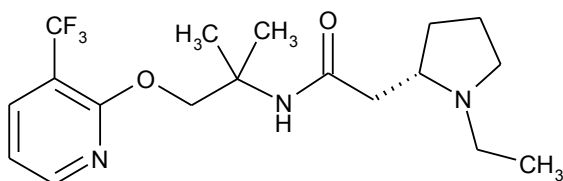
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 48, використовуючи (R)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл)оцтову кислоту (50,0 мг, 0,218 ммоль) і 2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-амін (52,9 мг, 0,226 ммоль) на стадії А, ТФО сіль трет-бутил-(R)-2-(2-((2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)аміно)-2-оксоетил)піролідин-1-карбоксилату (95 мг, 0,170 ммоль) на стадії В, і ТФО сіль (R)-N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетаміду (97 мг, 0,211 ммоль) і формальдегід (12,68 мг, 0,422 ммоль) в СТАДІЯ С. Зазначену в заголовку сполуку отримували в вигляді безбарвної олії (19 мг, 25 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,46 (д, J=2,6 Гц, 6H), 1,72-1,85 (м, 1H), 1,89-2,01 (м, 1H), 2,04-2,17 (м, 1H), 2,25-2,38 (м, 1H), 2,71 (д, J=5,0 Гц, 2H), 2,93 (с, 3H), 3,08-3,19 (м, 1H), 3,54-3,75 (м, 2H), 4,52-4,72 (м, 2H), 7,07-7,15 (м, 1H), 7,99-8,09 (м, 1H), 8,31-8,40 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 360,1.

ПРИКЛАД 50: 2-(1-етилпіролідин-2-іл)-N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)ацетамід



ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 48 (СТАДІЯ А), використовуючи гідрохлорид 2-(1-етилпіролідін-2-іл)оцтової кислоти (15 мг, 0,077 ммоль) і 2 метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-амін (20 мг, 0,085 ммоль) і отримували в вигляді безбарвної олії (23 мг, 61 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,34 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,46 (д, J=1,1 Гц, 6 H), 1,72-1,85 (м, 1H), 1,93-2,16 (м, 2H), 2,23-2,37 (м, 1H), 2,70 (д, J=5,4 Гц, 2H), 3,04-3,22 (м, 2H), 3,41-3,56 (м, 1H), 3,62-3,74 (м, 2H), 4,53-4,68 (м, 2H), 7,06-7,16 (м, 1H), 7,95-8,05 (м, 1H), 8,32-8,40 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 374,20.

ПРИКЛАД 51: (S)-2-(1-етилпіролідін-2-іл)-N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)ацетамід

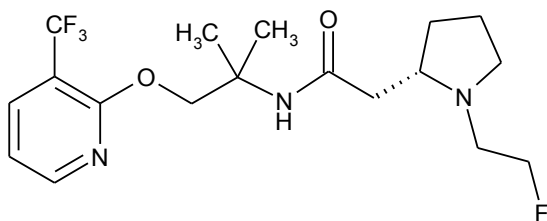


30 Суміш ТФО солі (S)-N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетаміду (40 мг, 0,087 ммоль), йодетану (16,3 мг, 0,104 ммоль) та карбонату калію (60 мг, 0,435 ммоль) у ДМСО (0,87 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом

35 ночі. Реакційну суміш очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-70 % вода/ACN у воді (основний режим), з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії (3,3 мг, 10 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,11 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,44 (д, J=2,0 Гц, 6 H), 1,51-1,61 (м, 1H), 1,71-1,82 (м, 2H), 1,86-2,00 (м, 1H), 2,15-2,26 (м, 3H), 2,40 (дд, J=14,3, 4,3 Гц, 1H), 2,68 (кд, J=7,9, 4,3 Гц, 1H), 2,90 (дк, J=12,1, 7,4 Гц, 1H), 3,11-3,20 (м, 1H), 4,50-4,65 (м, 2H), 7,06-7,14 (м, 1H), 7,97-8,04

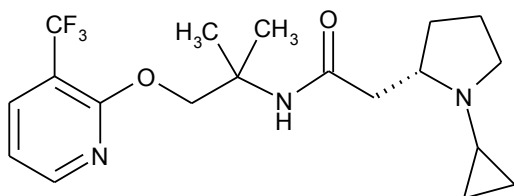
40 (м, 1H), 8,30-8,39 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 374,1.

ПРИКЛАД 52: (S)-2-(1-(2-фторетил)піролідин-2-іл)-N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)ацетамід



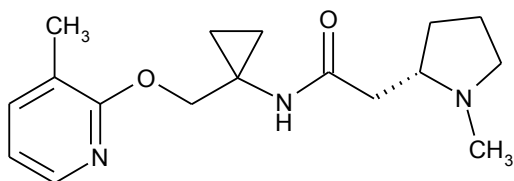
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 51, використовуючи ТФО сіль (S)-N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетаміду (40 мг, 0,087 ммоль), 1-бром-2-фторетан (13,3 мг, 0,104 ммоль) і карбонат калію (48 мг, 0,348 ммоль) в ДМСО (0,87 мл), і отримували в вигляді безбарвної олії (4,5 мг, 13,2 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,43 (с, 6 H), 1,52-1,64 (м, 1H), 1,71-1,86 (м, 2H), 1,89-2,01 (м, 1H), 2,20-2,41 (м, 3H), 2,42-2,59 (м, 1H), 2,76 (кд, J=7,6, 4,3 Гц, 1H), 3,05-3,18 (м, 1H), 3,20-3,27 (м, 1H), 4,40-4,53 (м, 1H), 4,56-4,68 (м, 3H), 7,05-7,14 (м, 1H), 7,96-8,04 (м, 1H), 8,29-8,38 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 392,1.

ПРИКЛАД 53: (S)-2-(1-циклопропілпіролідин-2-іл)-N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)ацетамід

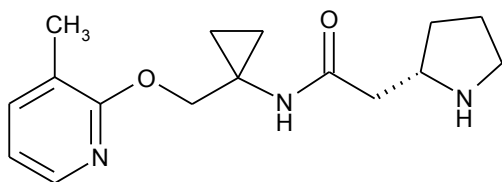


Суміш ТФО солі (S)-N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетаміду (40 мг, 0,084 ммоль), (1-етоксициклопропокси)триметилсилану (18,2 мг, 0,104 ммоль), триацетоксигідроборату натрію (74 мг, 0,348 ммоль) і DIPEA (0,061 мл, 0,348 ммоль, 4,0 екв.) в ДХМ (0,87 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасили насиченим водним NaHCO₃, а потім екстрагували EtOAc (3×4,0 мл). Органічну фазу концентрували та очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-50 % ACN у воді (кислотний режим), з отриманням ТФО солі зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії (3,0 мг, 6,9 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 0,83-1,07 (м, 4 H), 1,23-1,39 (м, 1H), 1,44 (с, 6 H), 1,71-1,85 (м, 1H), 1,89-2,02 (м, 1H), 2,03-2,16 (м, 1H), 2,22-2,38 (м, 1H), 2,64-2,86 (м, 3H), 3,69 (ддд, J=12,0, 7,9, 4,6 Гц, 1H), 3,81-3,92 (м, 1H), 4,59 (с, 2H), 7,06-7,14 (м, 1H), 7,96-8,02 (м, 1H), 8,30-8,36 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 386,10.

ПРИКЛАД 54: (S)-N-(1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопропіл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



СТАДІЯ A: (S)-N-(1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопропіл)-2-(піролідин-2-іл)ацетамід

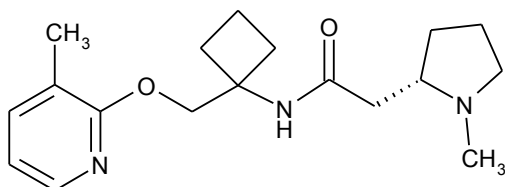


Зазначену в заголовку сполуку отримували як на СТАДІЇ А і СТАДІЇ В ПРИКЛАДА 48, виходячи з (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-2-іл)оцтової кислоти (30 мг, 0,131 ммоль) і 1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопропан-1-аміну (28 мг, 0,157 ммоль). Отриману проміжну сполуку ТФО солі трет-бутил-(S)-2-(2-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопропіл)аміно-2-оксоетил)піролідін-1-карбоксилату (50 мг, 0,099 ммоль) обробляли ТФО (1 мл) та концентрували. Безбарвний залишок розчиняли MeOH і фільтрували крізь смолу Agilent Stratospheres SPE (PL-HCO₃ MP) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (33 мг).

СТАДІЯ В: (S)-N-(1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопропіл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід

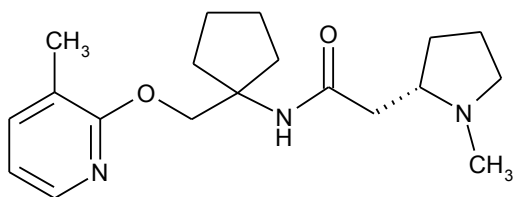
Суміш (S)-N-(1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопропіл)-2-(піролідін-2-іл)ацетаміду (16 мг, 0,055 ммоль), параформальдегіду (3,3 мг, 0,11 ммоль) і триацетоксиборгідриду натрію (46,9 мг, 0,221 ммоль) в ДХМ (553 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, а потім очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-50 % ACN в воді (кислотний режим), з отриманням ТФО солі зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої олії (4,2 мг, 18 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 0,84-0,92 (м, 2H), 0,97-1,04 (м, 2H), 1,71-1,87 (м, 1H), 1,96-2,17 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,27-2,40 (м, 1H), 2,69 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,95 (уш. с, 3H), 3,11-3,23 (м, 1H), 3,60-3,77 (м, 2H), 4,34-4,54 (м, 2H), 6,85 (дд, J=7,1, 5,1 Гц, 1H), 7,44-7,54 (м, 1H), 7,86-7,96 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 304,2.

ПРИКЛАД 55: (S)-N-(1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклобутил)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід



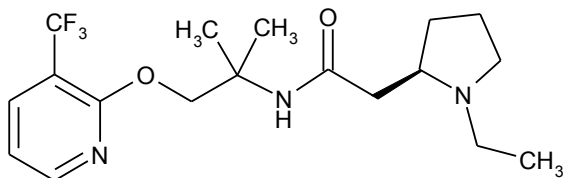
ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 54, використовуючи 1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклобутан-1-амін (30 мг, 0,157 ммоль) і (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-2-іл)оцтову кислоту (30 мг, 0,131 ммоль) і отримували в вигляді безбарвної олії (16 мг, 28 % за три стадії). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,69-1,84 (м, 1H), 1,94-2,17 (м, 4 H), 2,23 (с, 3H), 2,27-2,42 (м, 5 H), 2,71 (дд, J=5,3, 2,7 Гц, 2H), 2,94 (с, 3H), 3,09-3,20 (м, 1H), 3,54-3,64 (м, 1H), 3,66-3,76 (м, 1H), 4,52-4,66 (м, 2H), 6,88 (дд, J=7,0, 5,1 Гц, 1H), 7,48-7,55 (м, 1H), 7,94 (ддт, J=5,1, 1,2, 0,6 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 318,1.

ПРИКЛАД 56: (S)-N-(1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопентил)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід



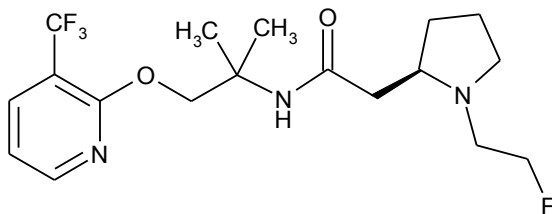
ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 54, використовуючи 1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопентан-1-амін (32 мг, 0,157 ммоль) і (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-2-іл)оцтову кислоту (30 мг, 0,131 ммоль) і отримували в вигляді безбарвної олії (14 мг, 24 % за три стадії). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,65-1,85 (м, 5 H), 1,87-2,00 (м, 3H), 2,03-2,16 (м, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,24-2,34 (м, 1H), 2,65-2,78 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 3,07-3,16 (м, 1H), 3,52-3,62 (м, 1H), 3,64-3,73 (м, 1H), 4,41-4,65 (м, 2H), 6,87 (дд, J=7,2, 5,1 Гц, 1H), 7,49-7,54 (м, 1H), 7,87-7,95 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 332,1.

ПРИКЛАД 57: (R)-2-(1-етилпіролідін-2-іл)-N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)ацетамід



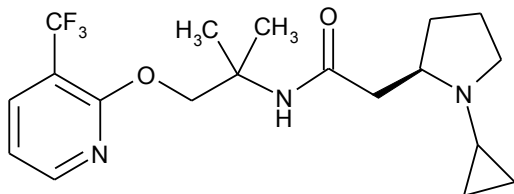
Суміш ТФО солі (R)-N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетаміду (40,0 мг, 0,087 ммоль), йодетану (16,3 мг, 0,104 ммоль) та карбонату калію (60 мг, 0,435 ммоль) у ДМФА (0,87 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 дня. Реакційну суміш переносили в метанол та фільтрували крізь гідрофільний фільтр РТФЕ 0,45 мкм Millipore®, ополіскуючи метанолом. Реакційну суміш очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-50 % АСН у воді (кислотний режим) з отриманням ТФО солі зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії (13 мг, 31 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,25 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,38 (с, 6 H), 1,64-1,75 (м, 1H), 1,85-2,04 (м, 2H), 2,21 (дтд, J=13,4, 7,9, 6,0 Гц, 1H), 2,55-2,69 (м, 2H), 2,94-3,13 (м, 2H), 3,38 (дк, J=12,8, 7,3 Гц, 1H), 3,55-3,67 (м, 2H), 4,46-4,59 (м, 2H), 6,98-7,07 (м, 1H), 7,89-7,94 (м, 1H), 7,98 (уш. с, 1H), 8,25-8,30 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 374,10.

ПРИКЛАД 58: (R)-2-(1-(2-фторетил)піролідин-2-іл)-N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)ацетамід



ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 57, використовуючи ТФО сіль (R)-N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетаміду (40,0 мг, 0,087 ммоль), 1-бром-2-фторетан (13,3 мг, 0,104 ммоль) і карбонат калію (48 мг, 0,348 ммоль) в ДМФА (0,87 мл), і отримували в вигляді безбарвної олії (6 мг, 14 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,46 (д, J=0,9 Гц, 6 H), 1,74-1,85 (м, 1H), 1,93-2,18 (м, 2H), 2,25-2,41 (м, 1H), 2,75 (д, J=5,4 Гц, 2H), 3,20-3,30 (м, 1H), 3,38-3,54 (м, 1H), 3,70-3,90 (м, 3H), 4,53-4,59 (м, 1H), 4,62-4,68 (м, 1H), 4,71-4,77 (м, 1H), 4,87 (т, J=4,5 Гц, 1H), 7,07-7,16 (м, 1H), 7,99-8,05 (м, 1H), 8,10 (уш. с, 1H), 8,33-8,39 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 392,1.

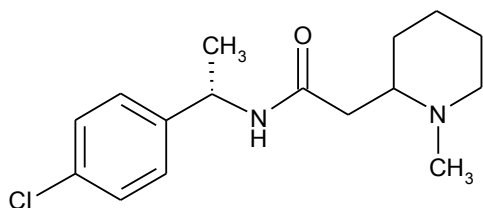
ПРИКЛАД 59: (R)-2-(1-циклопропілпіролідин-2-іл)-N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)ацетамід



30

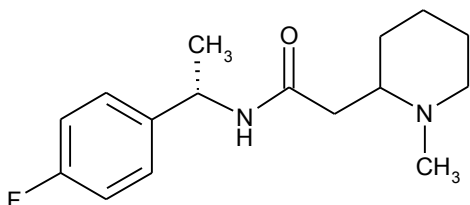
Суміш ТФО солі (R)-N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетаміду (40,0 мг, 0,087 ммоль), (1-етоксициклопропокси)триметилсилану (18,2 мг, 0,104 ммоль), триацетоксигідроборату натрію (74 мг, 0,348 ммоль) та DIPEA (0,061 мл, 0,348 ммоль) у ДХМ (0,87 мл) перемішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили насиченим водним NaHCO₃ та екстрагували EtOAc (3×4,0 мл). Органічну фазу концентрували очищали препаративною ВЕРХ на колонці (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-70 % вода/АСН у воді (основний режим), з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії (3,6 мг, 11 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 0,37-0,86 (м, 4 H), 1,44 (с, 6 H), 1,54-1,68 (м, 1H), 1,71-1,92 (м, 2H), 1,96-2,18 (м, 1H), 2,29-2,53 (м, 1H), 2,58-2,80 (м, 2H), 2,97-3,29 (м, 2H), 4,59 (с, 2H), 7,03-7,16 (м, 1H), 8,01 (дт, J=7,5, 1,2 Гц, 1H), 8,36 (дт, J=5,0, 1,2 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 386,1.

ПРИКЛАД 60: N-((S)-1-(4-хлорфеніл)етил)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід



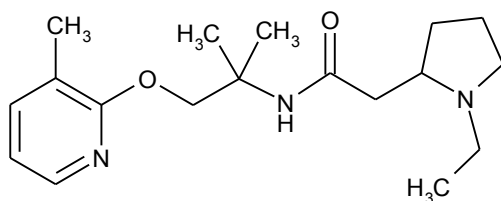
До розчину Et₃N (0,177 мл, 1,27 ммоль), (S)-1-(4-хлорфеніл)етан-1-аміну (0,074 г, 0,477 ммоль) і 2-(1-метилпіперидин-2-іл)оцтової кислоти (0,050 г, 0,318 ммоль) в ДМФА (3,18 мл) додавали НАТУ (0,181 г, 0,477 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розводили MeOH, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим), з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (74 мг, 79 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 1,19-1,42 (м, 2H), 1,42-1,49 (м, 3H), 1,49-1,75 (м, 4 H), 1,75-1,86 (м, 2H), 2,12 (тдд, J=11,8, 11,8, 7,7, 2,8 Гц, 1H), 2,17-2,26 (м, 2H), 2,28 (с, 2H), 2,33 (с, 2H), 2,59-2,80 (м, 1H), 2,88-3,02 (м, 1H), 5,03-5,20 (м, 1H), 7,15-7,38 (м, 4 H), 8,80-9,40 (м, 1H).

ПРИКЛАД 61: N-((S)-1-(4-фторфеніл)етил)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід



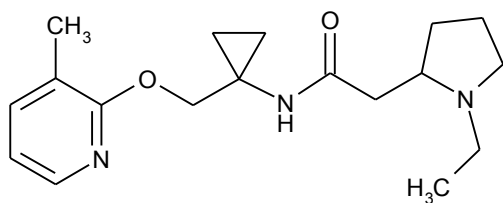
До розчину Et₃N (0,177 мл, 1,27 ммоль), (S)-1-(4-фторфеніл)етан-1-аміну (0,066 г, 0,477 ммоль) і 2-(1-метилпіперидин-2-іл)оцтової кислоти (0,050 г, 0,318 ммоль) в ДМФА (3,18 мл) додавали НАТУ (0,181 г, 0,477 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розводили MeOH, фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (58 мг, 66 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 1,18-1,43 (м, 2H), 1,43-1,50 (м, 3H), 1,50-1,74 (м, 4 H), 1,74-1,84 (м, 2H), 2,06-2,17 (м, 1H), 2,17-2,26 (м, 2H), 2,26-2,30 (м, 2H), 2,31-2,37 (м, 1H), 2,60-2,79 (м, 1H), 2,82-3,04 (м, 1H), 5,13 (квін., J=7,2 Гц, 1H), 6,91-7,14 (м, 2H), 7,16-7,34 (м, 2H), 8,80-9,20 (м, 1H).

ПРИКЛАД 62: 2-(1-етилпіролідин-2-іл)-N-(2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)ацетамід



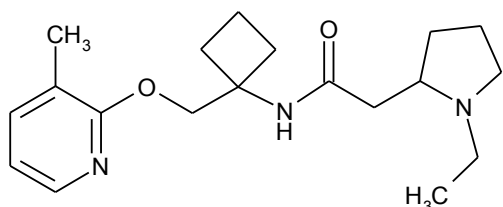
До посудини додавали 2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-аміну (0,030 г, 0,166 ммоль), 2-(1-етилпіролідин-2-іл)оцтової кислоти HCl (0,032 г, 0,166 ммоль), НАТУ (0,063 г, 0,166 ммоль) і DIPEA (0,087 мл, 0,499 ммоль) у ДМФА (2 мл). Отриманий розчин жовтого кольору перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % ACN у воді (кислотний режим), з отриманням ТФО солі зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної плівки (37,2 мг, 52 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,31 (с, 3H), 1,46 (с, 6 H), 1,66-1,80 (м, 1H), 1,91-2,12 (м, 2H), 2,22 (с, 4 H), 2,62-2,77 (м, 2H), 2,99-3,16 (м, 2H), 3,38-3,49 (м, 1H), 3,60-3,70 (м, 2H), 4,35-4,53 (м, 2H), 6,81-6,88 (м, 1H), 7,46-7,53 (м, 1H), 7,86-7,95 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 320,3.

ПРИКЛАД 63: 2-(1-етилпіролідин-2-іл)-N-(1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопропіл)ацетамід



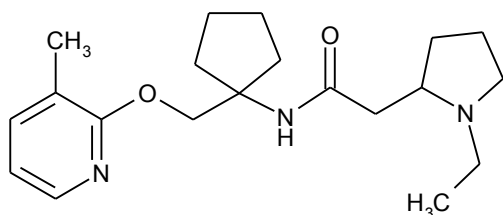
До розчину 2-(1-етилпіролідін-2-іл)оцтової кислоти (15 мг, 0,095 ммоль) і НАТУ (36,3 мг, 0,095 ммоль) в ДМФА (636 мкл) додавали DIPEA (66,7 мкл, 0,382 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, а потім додавали 1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопропан-1-амін (20,4 мг, 0,114 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин, а потім очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-50 % АСН у воді (кислотний режим), з отриманням ТФО солі зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії (20 мг, 49 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 0,82-0,90 (м, 2Н), 0,95-1,03 (м, 2Н), 1,34 (т, J=7,3 Гц, 3Н), 1,67-1,82 (м, 1Н), 1,93-2,14 (м, 2Н), 2,22 (с, 3Н), 2,24-2,35 (м, 1Н), 2,58-2,72 (м, 2Н), 3,01-3,22 (м, 2Н), 3,43-3,57 (м, 1Н), 3,62-3,76 (м, 2Н), 4,33-4,50 (м, 2Н), 6,84 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1Н), 7,45-7,51 (м, 1Н), 7,82-7,92 (м, 1Н); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 318,0.

ПРИКЛАД 64: 2-(1-етилпіролідін-2-іл)-N-(1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклобутил)ацетамід



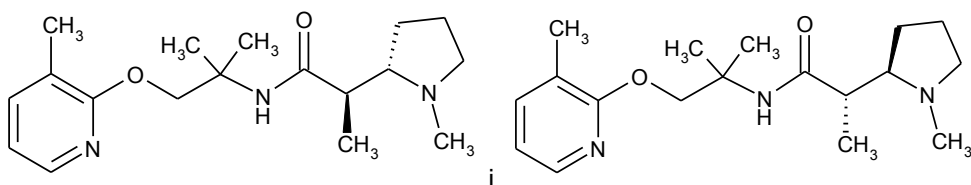
ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 63, використовуючи 1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклобутан-1-амін (22 мг, 0,114 ммоль) і 2-(1-етилпіролідін-2-іл)оцтову кислоту (15 мг, 0,095 ммоль), і отримували в вигляді безбарвної олії (25 мг, 59 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,32 (т, J=7,2 Гц, 3Н), 1,68-1,81 (м, 1Н), 1,90-2,10 (м, 4 Н), 2,21 (с, 3Н), 2,27 (уш. дд, J=13,3, 5,6 Гц, 1Н), 2,34 (т, J=7,9 Гц, 4 Н), 2,68 (д, J=5,6 Гц, 2Н), 3,01-3,20 (м, 2Н), 3,42-3,53 (м, 1Н), 3,61-3,73 (м, 2Н), 4,49-4,64 (м, 2Н), 6,86 (дд, J=7,0, 5,1 Гц, 1Н), 7,50 (дд, J=7,1, 0,9 Гц, 1Н), 7,87-7,96 (м, 1Н); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 332,1.

ПРИКЛАД 65: 2-(1-етилпіролідін-2-іл)-N-(1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопентил)ацетамід

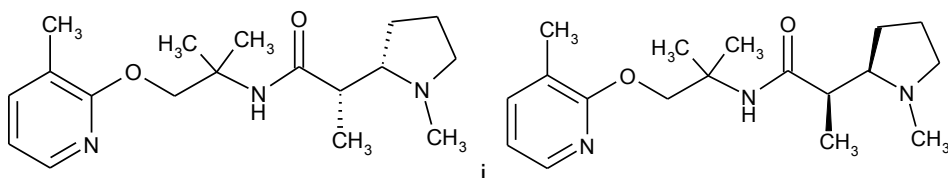


ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 63, використовуючи 1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопентан-1-амін (23,6 мг, 0,114 ммоль) і 2-(1-етилпіролідін-2-іл)оцтову кислоту (15 мг, 0,095 ммоль), і отримували в вигляді безбарвної олії (18 мг, 41 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,31 (т, J=7,3 Гц, 3Н), 1,62-1,82 (м, 5 Н), 1,89-2,14 (м, 6 Н), 2,21 (с, 3Н), 2,23-2,30 (м, 1Н), 2,68 (д, J=5,5 Гц, 2Н), 2,99-3,17 (м, 2Н), 3,38-3,54 (м, 2Н), 3,60-3,71 (м, 2Н), 4,37-4,64 (м, 2Н), 6,85 (дд, J=7,2, 5,1 Гц, 1Н), 7,43-7,53 (м, 1Н), 7,85-7,97 (м, 1Н); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 346,1.

ПРИКЛАД 66: (R)-N-(2-метил-1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-((S)-1-метилпіролідін-2-іл)пропанамід і (S)-N-(2-метил-1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-((R)-1-метилпіролідін-2-іл)пропанамід

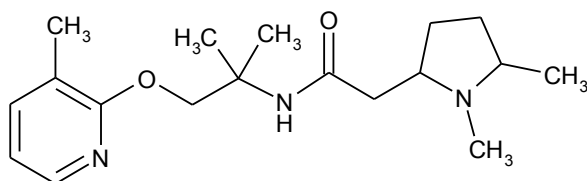


ПРИКЛАД 67: (S)-N-(2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-((S)-1-метилпіролідин-2-іл)пропанамід і (R)-N-(2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-((R)-1-метилпіролідин-2-іл)пропанамід

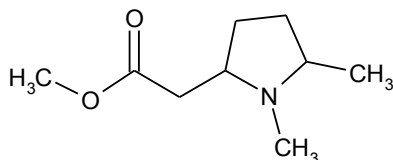


До посудини додавали 2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-амін (0,050 г, 0,277 ммоль), 2-(1-метилпіролідин-2-іл)пропанову кислоту (0,141 г, 0,277 ммоль), НАТУ (0,105 г, 0,277 ммоль) та DIPEA (0,145 мл, 0,832 ммоль) у ДМФА (2 мл). Отриманий розчин жовтого кольору перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % АСН у воді (кислотний режим) з отриманням ТФО солей зазначених у заголовку сполук. Елюйованій раніше сполуці доволіно привласнювали структури суміші (S,R)- та (R,S)-енантіомерів та отримували у вигляді безбарвної плівки (1,8 мг, 1,5 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,28-1,35 (м, 3H), 1,46 (с, 6 H), 1,68-1,88 (м, 2H), 1,94-2,04 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,24-2,36 (м, 1H), 2,67-2,78 (м, 1H), 2,91 (с, 3H), 3,06-3,17 (м, 1H), 3,49-3,59 (м, 2H), 4,33-4,44 (м, 1H), 4,52-4,58 (м, 1H), 6,86 (дд, J=7,1, 5,1 Гц, 1H), 7,40-7,55 (м, 1H), 7,78-7,96 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 320,3. Елюйованій пізніше сполуці доволіно привласнювали структури суміші (S, S)- та (R, R)-енантіомерів та отримували у вигляді безбарвної плівки (12,9 мг, 11 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,28 (дд, J=12,0, 7,2 Гц, 3H), 1,43-1,50 (м, 6 H), 1,71-2,08 (м, 3H), 2,22 (с, 4 H), 2,90 (д, J=9,5 Гц, 4 H), 3,07-3,16 (м, 1H), 3,40-3,66 (м, 2H), 4,40 (с, 1H), 4,47-4,61 (м, 1H), 6,81-6,90 (м, 1H), 7,47-7,55 (м, 1H), 7,82-7,95 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 320,3.

ПРИКЛАД 68: 2-(1,5-диметилпіролідин-2-іл)-N-(2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)ацетамід

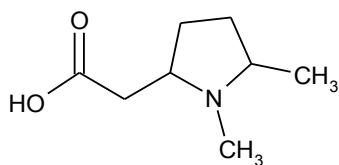


СТАДІЯ А: метил-2-(1,5-диметилпіролідин-2-іл)ацетат



До 100 мл круглодонної колби додавали метил-2-(5-метилпіролідин-2-іл)ацетат НСІ (0,250 г, 1,03 ммоль) та водний формальдегід (37 % мас., 0,160 мл, 2,06 ммоль) в MeOH (6 мл) з подальшим додаванням ціаноборгідриду натрію (0,130 г, 2,06 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрували насухо з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,177 г, передбачали кількісною), яку використовували без додаткового очищення. ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 172,2.

СТАДІЯ В: 2-(1,5-диметилпіролідин-2-іл)оцтова кислота

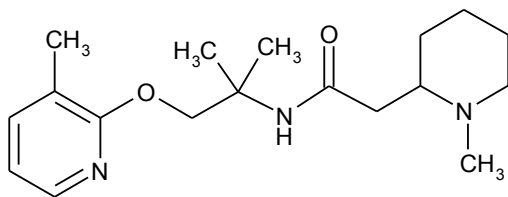


До 100 мл круглодонної колби додавали метил-2-(1,5-диметилпіролідін-2-іл)ацетат (0,177 г, 1,03 ммоль) та гідроксид літію (2 М, 2,07 мл, 4,13 ммоль). Отриманий коричневий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин, а потім фільтрували. Фільтрат концентрували насухо з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини з металевим відтінком (0,488 г, чистота 33 %). ІЕР-МС m/z $[M+H]^+$ 158,2.

СТАДІЯ С: 2-(1,5-диметилпіролідін-2-іл)-N-(2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)ацетамід

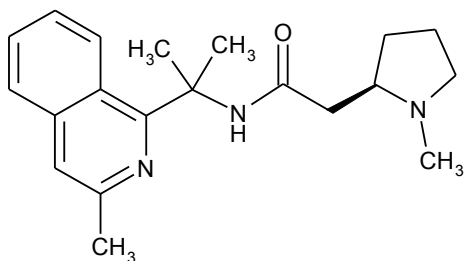
До посудини додавали 2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-амін (0,100 г, 0,555 ммоль), 2-(1,5-диметилпіролідін-2-іл)оцтову кислоту (33 %, 0,264 г, 0,183 ммоль), НАТУ (0,211 г, 0,555 ммоль) та DIPEA (0,290 мл, 1,66 ммоль) у ДМФА (2 мл). Отриманий розчин жовтого кольору перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % ACN у воді (кислотний режим), з отриманням ТФО солі зазначеної в заголовку сполуки (9,3 мг, 11 %). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,28-1,43 (м, 4 H), 1,46 (д, $J=2,0$ Гц, 6 H), 1,64-1,88 (м, 2H), 2,10 (с, 1H), 2,22 (с, 4 H), 2,63-2,74 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 3,65-3,93 (м, 1H), 4,33-4,56 (м, 2H), 6,82-6,90 (м, 1H), 7,46-7,53 (м, 1H), 7,85-7,96 (м, 1H); ІЕР-МС m/z $[M+H]^+$ 320,5.

ПРИКЛАД 69: N-(2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід

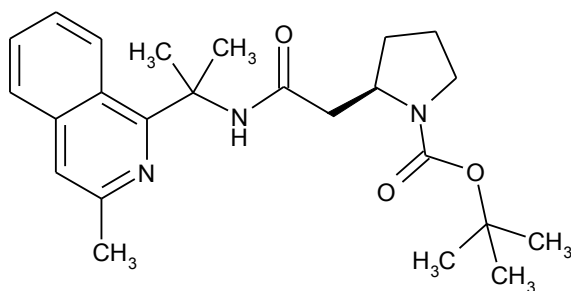


До посудини додавали 2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-амін (68,0 мг, 0,377 ммоль), 2-(1-метилпіперидин-2-іл)оцтову кислоту (59,3 мг, 0,377 ммоль), НАТУ (143 мг, 0,377 ммоль) та DIPEA (0,197 мл, 1,13 ммоль) у ДМФА (2 мл). Отриманий розчин жовтого кольору перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % ACN у воді (кислотний режим), з отриманням ТФО солі зазначеної в заголовку сполуки (31,2 мг, 19 %). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,46 (д, $J=2,9$ Гц, 6 H), 1,51-1,64 (м, 2H), 1,66-1,77 (м, 2H), 1,82-1,92 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,54-2,65 (м, 1H), 2,73-2,80 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,88-3,04 (м, 1H), 3,22-3,28 (м, 1H), 3,38-3,49 (м, 1H), 4,39 (с, 1H), 4,55 (с, 1H), 6,80-6,95 (м, 1H), 7,47-7,56 (м, 1H), 7,86-7,95 (м, 1H); ІЕР-МС m/z $[M+H]^+$ 320,3.

ПРИКЛАД 70: (R)-N-(2-(3-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід

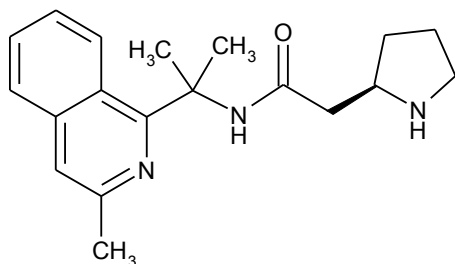


СТАДІЯ А: трет-бутил-(R)-2-(2-((2-(3-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)аміно)-2-оксоетил)піролідін-1-карбоксилат



Суміш 2-(3-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-аміну (0,300 г, 1,50 ммоль) та (R)-2-(1-(трет-
 5 бутоксикарбоніл)піролідін-2-іл)оцтової кислоти (0,344 г, 1,50 ммоль) в DMA (7,50 мл) обробляли
 DIPEA (1,05 мл, 6,00 ммоль) та HATU (0,856 г, 2,25 ммоль). Реакційну суміш перемішували
 протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили насиченим водним NH_4Cl і
 двічі екстрагували EtOAc. Органічні фази промивали насиченим водним NaCl , сушили над
 Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою
 10 флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 10 %-70 % EtOAc у суміші
 гептанів. Фракції упарювали з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (600 мг, 97 %). ІЕР-
 МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 412.

СТАДІЯ В: (R)-N-(2-(3-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(піролідін-2-іл)ацетамід

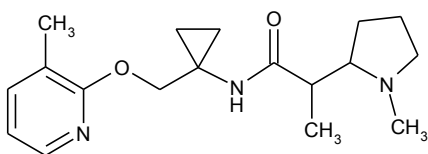


До круглодонної колби додавали 4 М HCl у діоксані (3,64 мл, 14,6 ммоль) та розчин трет-
 15 бутил-(R)-2-(2-((2-(3-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)аміно)-2-оксоетил)піролідін-1-
 карбоксилату (0,600 г, 1,46 ммоль) у діоксані (3,6 мл). Реакційну суміш концентрували, і
 отриману тверду речовину промивали MeOH з отриманням HCl солі зазначеної в заголовку
 20 сполуки (0,452 г), яку використовували без додаткового очищення. ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312,3.

СТАДІЯ С: (R)-N-(2-(3-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід

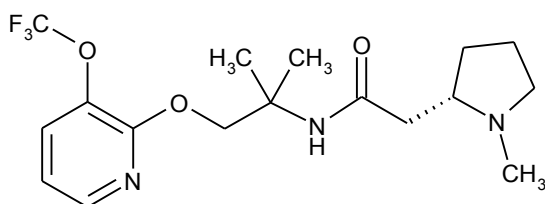
До розчину (R)-N-(2-(3-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(піролідін-2-іл)ацетаміду (0,452 г,
 1,45 ммоль) і водного формальдегіду (37 % мас., 0,108 мл, 1,45 ммоль) в MeOH додавали
 25 оцтову кислоту (0,33 мл, 5,8 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1
 години, а потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (0,923 г, 4,35 ммоль). Реакційну суміш
 перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрували у вакуумі та
 екстрагували EtOAc. Органічні шари об'єднували, сушили над MgSO_4 , фільтрували та
 концентрували у вакуумі. Отриманий залишок суспендували в MeOH і очищали препаративною
 30 ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 %
 вода/ACN у воді (основний режим), з отриманням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої
 твердої речовини (32 мг, 6,8 % за 2 стадії). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,38-1,57 (м, 1H),
 1,65-1,90 (м, 9 H), 2,12-2,24 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,39-2,54 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 3,00-3,07 (м, 1H),
 7,42-7,50 (м, 2H), 7,60 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,58 (д, $J=8,6$ Гц, 1H); ІЕР-МС m/z
 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326,3.

ПРИКЛАД 71: N-(1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопропіл)-2-(1-метилпіролідін-2-
 35 іл)пропан амід



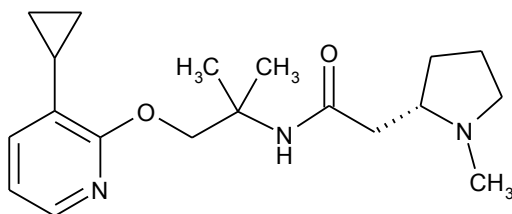
До розчину 2-(1-метилпіролідин-2-іл)пропанової кислоти (44,1 мг, 0,084 ммоль) і НАТУ (35,2 мг, 0,093 ммоль) в ДМФА (0,84 мл) додавали DIPEA (44,1 мкл, 0,252 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, а потім додавали 1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопропан-1-амін (15 мг, 0,084 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, а потім очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-50 % АСН у воді (кислотний режим), з отриманням ТФО солі зазначеної в заголовку у вигляді безбарвної олії (4 мг, 11 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 0,83-0,94 (м, 2H), 0,96-1,07 (м, 2H), 1,28 (дд, J=14,2, 7,2 Гц, 3H), 1,70-1,86 (м, 1H), 1,89-2,00 (м, 1H), 2,02-2,15 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,27-2,41 (м, 1H), 2,63-2,91 (м, 1H), 2,95 (д, J=5,9 Гц, 3H), 3,10-3,23 (м, 1H), 3,44-3,72 (м, 2H), 4,33-4,55 (м, 2H), 6,86 (дд, J=7,1, 5,1 Гц, 1H), 7,46-7,54 (м, 1H), 7,91 (дд, J=5,1, 1,2 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 318,1.

ПРИКЛАД 72: (S)-N-(2-метил-1-((3-(трифторметокси)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



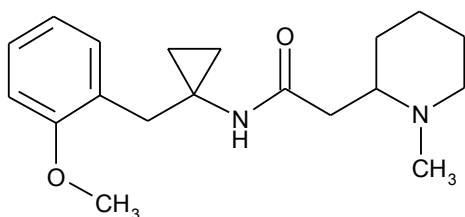
ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 71, використовуючи 2-метил-1-((3-(трифторметокси)піридин-2-іл)окси)пропан-2-амін (52 мг, 0,210 ммоль) і (S)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)оцтову кислоту (25 мг, 0,175 ммоль), і отримували в вигляді білої твердої речовини (36 мг, 42 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,46 (д, J=2,6 Гц, 6 H), 1,76-1,87 (м, 1H), 1,89-2,00 (м, 1H), 2,03-2,20 (м, 1H), 2,32 (дтд, J=13,4, 8,2, 5,5 Гц, 1H), 2,69-2,76 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 3,07-3,19 (м, 1H), 3,60 (тт, J=8,5, 5,2 Гц, 1H), 3,65-3,77 (м, 1H), 4,42-4,68 (м, 2H), 7,05 (дд, J=7,8, 5,0 Гц, 1H), 7,66-7,75 (м, 1H), 8,12 (дд, J=5,0, 1,6 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 376,2.

ПРИКЛАД 73: (S)-N-(1-((3-циклопропілпіридин-2-іл)окси)-2-метилпропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



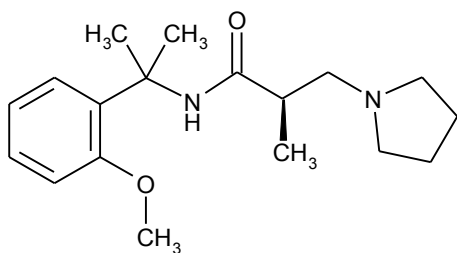
ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 71, використовуючи 1-((3-циклопропілпіридин-2-іл)окси)-2-метилпропан-2-амін (40 мг, 0,192 ммоль) і (S)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)оцтову кислоту (25 мг, 0,175 ммоль), і отримували в вигляді безбарвної олії (24 мг, 31 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 0,65-0,76 (м, 2H), 0,93-1,02 (м, 2H), 1,50 (д, J=2,3 Гц, 6 H), 1,71-1,83 (м, 1H), 1,92 (ддд, J=13,5, 8,5, 5,2 Гц, 1H), 2,03-2,15 (м, 2H), 2,25-2,36 (м, 1H), 2,72 (дд, J=8,7, 5,2 Гц, 2H), 2,93 (с, 3H), 3,06-3,19 (м, 1H), 3,55-3,74 (м, 2H), 4,37-4,63 (м, 2H), 6,87 (дд, J=7,4, 5,0 Гц, 1H), 7,25-7,32 (м, 1H), 7,89 (дд, J=5,0, 1,8 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 332,3.

ПРИКЛАД 74: N-(1-(2-метоксибензил)циклопропіл)-2-(1-метилпіридин-2-іл)ацетамід

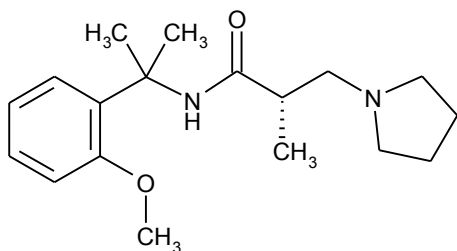


До суміші 1-(2-метоксибензил)циклопропан-1-аміну гідрохлориду (42,7 мг, 0,200 ммоль) та 2-(1-метилпіперидин-2-іл)оцтової кислоти (31,4 мг, 0,200 ммоль) у DMA (1 мл) додавали DIPEA (105 мкл, 0,600 ммоль) та HATU (114 мг, 0,300 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім фільтрували крізь гідрофільний фільтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополіскуючи метанолом. Фільтрат очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 20-80 % вода/ACN у воді (основний режим). Фракції, що містять продукт, упарювали і ліофілізували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини з металевим відтінком (11,0 мг, 17 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 0,63-0,74 (м, 2H), 0,76-0,90 (м, 2H), 1,13-1,41 (м, 2H), 1,43-1,77 (м, 4 H), 1,99-2,09 (м, 1H), 2,11-2,27 (м, 4 H), 2,35-2,48 (м, 2H), 2,76-2,86 (м, 1H), 2,96 (д, J=2,3 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 6,88 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,15-7,25 (м, 2H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 317,10.

ПРИКЛАД 75: (R)-N-(2-(2-метоксифеніл)пропан-2-іл)-2-метил-3-(піролідин-1-іл)пропан амід

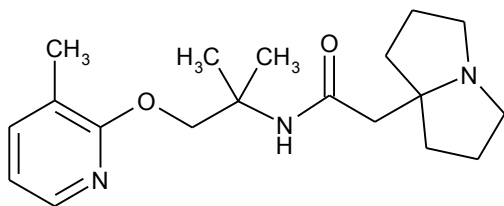


ПРИКЛАД 76: (S)-N-(2-(2-метоксифеніл)пропан-2-іл)-2-метил-3-(піролідин-1-іл)пропан амід



До суміші гідрохлориду 2-метил-3-(піролідин-1-іл)пропанової кислоти (0,800 г, 4,13 ммоль), 2-(2-метоксифеніл)пропан-2-аміну (0,683 г, 4,13 ммоль) та DIPEA (2,89 мл, 16,5 ммоль) в ДМФА (30 мл) додавали HATU (3,14 г, 8,26 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розводили водою (100 мл) і екстрагували EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином натрію хлориду, сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали препаративною НФХ (ChiralPak IC, 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм), використовуючи рухому фазу iPrOH (з 0,1 % NH₄OH) у CO₂ з отриманням зазначених у заголовку сполук. Першій елюйованій сполуці довільно привласнювали структуру (R)-енантіомера і отримували у вигляді жовтої твердої речовини (0,202 г, 16,1 %), а другій елюйованій сполуці довільно привласнювали структуру (S)-енантіомера та отримували у вигляді жовтої твердої речовини (0,219 г, 17,4 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м. ч. 0,98 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,61 (с, 3H), 1,65 (с, 3H), 1,73 (уш. с, 4 H), 2,30-2,42 (м, 1H), 2,50-2,78 (м, 6 H), 6,83 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,95 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,17 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 305,3.

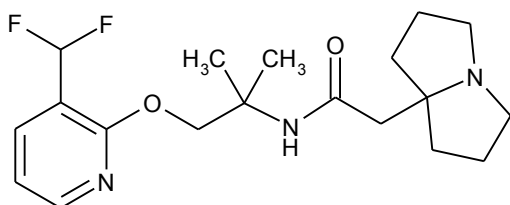
ПРИКЛАД 77: N-(2-метил-1-((3-метилпіперидин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(тетрагідро-1H-піролізин-7α(5H)-іл)ацетамід



До посудини додавали 2-метил-1-((3-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-амін (0,060 г, 0,333 ммоль), 2-(тетрагідро-1H-піролізин-7a(5H)-іл)оцтову кислоту HCl (0,068 г, 0,333 ммоль), НАТУ (0,127 г, 0,333 ммоль) та DIPEA (0,174 мл, 0,999 ммоль) у ДМФА (2 мл). Отриманий розчин жовтого кольору перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім очищали

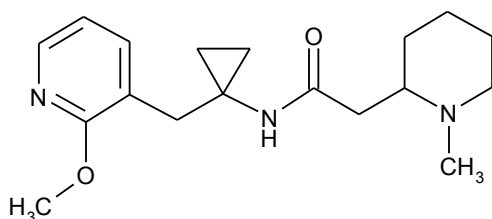
препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,45 (с, 6 Н), 1,60-1,92 (м, 8 Н), 2,22 (д, J=7,1 Гц, 5 Н), 2,53-2,65 (м, 2Н), 2,97 (уш. д, J=10,7 Гц, 2Н), 4,40 (с, 2Н), 6,77-6,89 (м, 1Н), 7,42-7,52 (м, 1Н), 7,85-7,96 (м, 1Н); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 332,5.

ПРИКЛАД 78: N-(1-((3-(дифторметил)піридин-2-іл)окси)-2-метилпропан-2-іл)-2-(тетрагідро-1H-піролізин-7a(5H)-іл)ацетамід



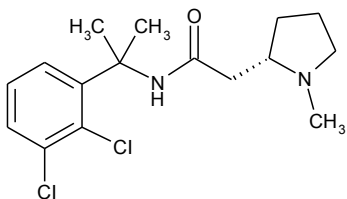
ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 77, використовуючи 1-((3-(дифторметил)піридин-2-іл)окси)-2-метилпропан-2-амін (0,060 г, 0,277 ммоль), 2-(тетрагідро-1H-піролізин-7a(5H)-іл)оцтову кислоту HCl (0,057 г, 0,277 ммоль), НАТУ (0,106 г, 0,277 ммоль) і DIPEA (0,145 мл, 0,832 ммоль), і отримували в вигляді безбарвної напівтвердої речовини (68,8 мг, 52 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,45 (с, 6Н), 1,85-2,02 (м, 6 Н), 2,03-2,15 (м, 2Н), 2,68 (с, 2Н), 3,08-3,19 (м, 2Н), 3,56-3,67 (м, 2Н), 4,57 (с, 2Н), 6,73-6,96 (м, 1Н), 7,01-7,12 (м, 1Н), 7,81-7,97 (м, 1Н), 8,17-8,29 (м, 1Н); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 368,3.

ПРИКЛАД 79: N-(1-((2-метоксипіридин-3-іл)метил)циклопропіл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід



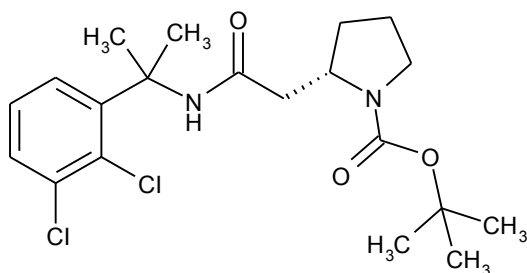
До суміші 1-((2-метоксипіридин-3-іл)метил)циклопропан-1-аміну гідрохлориду (91,0 мг, 0,511 ммоль) та 2-(1-метилпіперидин-2-іл)оцтової кислоти (80,0 мг, 0,511 ммоль) у DMA (2,55 мл) додавали DIPEA (268 мг, 1,53 ммоль) та НАТУ (291 мг, 0,766 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, а потім фільтрували крізь гідрофільний фільтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополіскуючи метанолом. Фільтрат очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-60 % вода/ACN у воді (основний режим). Фракції, що містять продукт, упарювали і ліофілізували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (58,8 мг, 36 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 0,69-0,77 (м, 2Н), 0,82-0,90 (м, 2Н), 1,13-1,39 (м, 2Н), 1,46-1,74 (м, 4 Н), 1,99-2,10 (м, 1Н), 2,21 (с, 4 Н), 2,37-2,49 (м, 2Н), 2,81 (уш. д, J=10,8 Гц, 1Н), 2,92 (с, 2Н), 3,93 (с, 3Н), 6,91 (дд, J=7,2, 5,1 Гц, 1Н), 7,57 (дд, J=7,2, 1,9 Гц, 1Н), 8,01 (дд, J=5,1, 1,9 Гц, 1Н); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 318,30.

ПРИКЛАД 80: (S)-N-(2-(2,3-дихлорфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



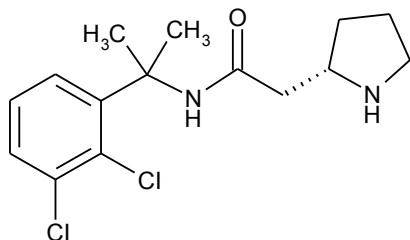
СТАДІЯ А: трет-бутил-(S)-2-(2-((2-(2,3-дихлорфеніл)пропан-2-іл)аміно)-2-оксоетил)піролідин-

1-карбоксилат



- 5 До посудини додавали (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл)оцтову кислоту (0,150 г, 0,654 ммоль), 2-(2,3-дихлорфеніл)пропан-2-амін (0,134 г, 0,654 ммоль), НАТУ (249 мг, 0,654 ммоль) та Et₃N (91 мкл, 0,654 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин, потім розводили водою (20 мл) і екстрагували EtOAc. Органічні шари об'єднували, сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі з отриманням
- 10 зазначеної в заголовку сполуки (272 мг, припускали кількісною), яку використовували без додаткового очищення. ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 415,3.

СТАДІЯ В: (S)-N-(2-(2,3-дихлорфеніл)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетамід



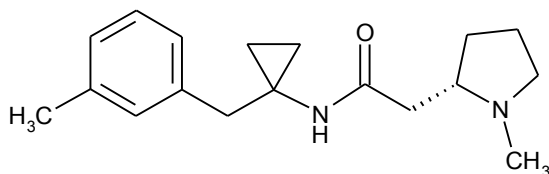
- 15 До посудини, що містить розчин трет-бутил-(S)-2-(2-((2-(2,3-дихлорфеніл)пропан-2-іл)аміно)-2-оксоетил)піролідин-1-карбоксилату (272 мг, 0,655 ммоль) у діоксані (1,64 мл), додавали 4 М HCl у діоксані (1,64 мл, 6,55 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрували у вакуумі. Тверді речовини промивали MeOH з
- 20 отриманням HCl солі зазначеної в заголовку сполуки (230 мг, припускали кількісною), яку використовували без додаткового очищення. ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 315,2.

СТАДІЯ С: (S)-N-(2-(2,3-дихлорфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід

- До розчину (S)-N-(2-(2,3-дихлорфеніл)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетаміду HCl (230 мг, 0,655 ммоль) і формальдегіду (73,0 мкл, 0,980 ммоль) в MeOH (4 мл) додавали оцтову кислоту (150 мкл, 2,61 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Далі додавали триацетоксиборгідрид натрію (415 мг, 1,96 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % ACN у воді (кислотний режим) з отриманням ТФО солі зазначеної в заголовку
- 30 сполуки у вигляді прозорої олії (4,0 мг, 1,4 % за три стадії). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,79 (д, J=3,8 Гц, 6 H), 1,89-2,01 (м, 1H), 2,03-2,19 (м, 1H), 2,27-2,38 (м, 1H), 2,77 (д, J=5,4 Гц, 2H), 2,87 (с, 3H), 3,09 (дт, J=11,5, 8,3 Гц, 1H), 3,50-3,68 (м, 2H), 7,28 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 329,2.

ПРИКЛАД 81: (S)-N-(1-(3-метилбензил)циклопропіл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід

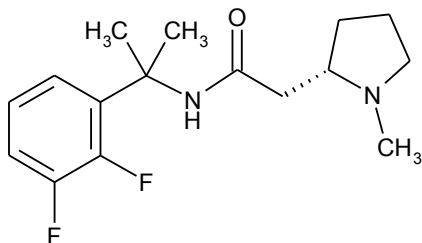
35



- Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 80, використовуючи 1-(3-метилбензил)циклопропан-1-амін (141 мг, 0,872 ммоль), (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл)оцтову кислоту (200 мг, 0,872 ммоль), Et₃N (243 мкл, 1,74 ммоль)
- 40

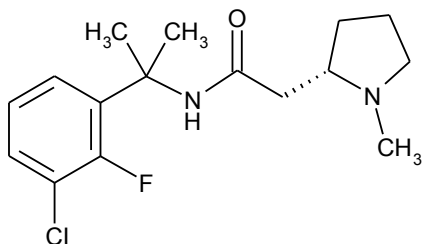
і НАТУ (332 мг, 0,872 ммоль) в ДМФА. На СТАДІЇ С реакція не йшла до кінця при температурі навколишнього середовища, тому реакційну суміш нагрівали до 45 °С протягом 1 години до очищення. Зазначену в заголовку сполуку отримували у вигляді білої твердої речовини (11 мг, 4,4 % за три стадії). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 0,69-0,86 (м, 3H), 1,37-1,49 (м, 1H), 1,62-1,77 (м, 2H), 1,90-2,10 (м, 2H), 2,18-2,29 (м, 4 H), 2,33 (с, 3H), 2,36-2,52 (м, 2H), 2,82-2,93 (м, 2H), 3,00 (уш. т, J=8,4 Гц, 1H), 7,00-7,07 (м, 3H), 7,16 (т, J=7,0 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 287,3.

ПРИКЛАД 82: (S)-N-(2-(2,3-дифторфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



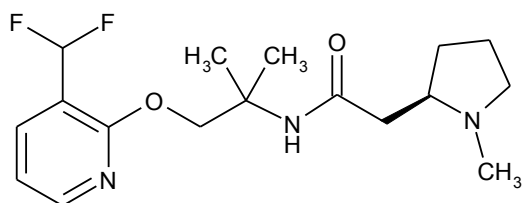
ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 80, використовуючи 2-(2,3-дифторфеніл)пропан-2-амін (112 мг, 0,654 ммоль) і отримували в вигляді прозорої олії (16 мг, 6,2 % за три стадії). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,72-1,85 (м, 7 H), 1,89-2,03 (м, 1H), 2,04-2,20 (м, 1H), 2,23-2,39 (м, 1H), 2,68-2,85 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 3,11 (дт, J=11,5, 8,3 Гц, 1H), 3,54-3,71 (м, 2H), 7,07-7,23 (м, 3H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 297,3.

ПРИКЛАД 83: (S)-N-(2-(3-хлор-2-фторфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 80, використовуючи 2-(3-хлор-2-фторфеніл)пропан-2-амін (123 мг, 0,654 ммоль) і отримували в вигляді прозорої олії (48 мг, 17 % за три стадії). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,71-1,86 (м, 7 H), 1,89-2,15 (м, 2H), 2,33 (дт, J=13,3, 8,2, 8,2, 5,6 Гц, 1H), 2,67-2,86 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 3,10 (дт, J=11,5, 8,3 Гц, 1H), 3,54-3,71 (м, 2H), 7,12 (тд, J=8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,32-7,40 (м, 2H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 313,2.

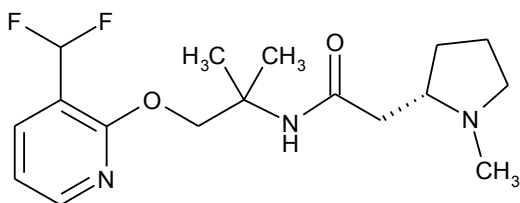
ПРИКЛАД 84: (R)-N-(1-((3-(дифторметил)піридин-2-іл)окси)-2-метилпропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



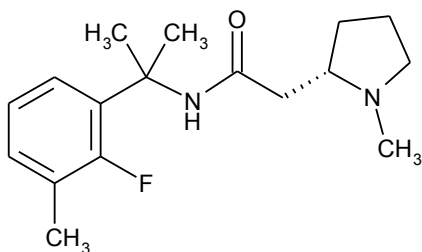
До посудини додавали 1-((3-(дифторметил)піридин-2-іл)окси)-2-метилпропан-2-амін (0,070 г, 0,324 ммоль), (R)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)оцтову кислоту (0,046 г, 0,324 ммоль), НАТУ (0,123 г, 0,324 ммоль) та DIPEA (0,169 мл, 0,971 ммоль) у ДМФА (3 мл). Отриманий розчин жовтого кольору перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим), з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної плівки (35,4 мг, 32 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,42 (с, 6 H), 1,47-1,58 (м, 1H), 1,64-1,77 (м, 2H), 1,83-2,00 (м, 1H), 2,09-2,25 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,39-2,54 (м, 2H), 2,95-3,07 (м, 1H), 4,52 (д, J=0,8 Гц, 2H), 6,75-6,94 (м, 1H), 7,02-7,10 (м, 1H), 7,85-7,94 (м, 1H), 8,18-8,28 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 342,2.

ПРИКЛАД 85: (S)-N-(1-((3-(дифторметил)піридин-2-іл)окси)-2-метилпропан-2-іл)-2-(1-

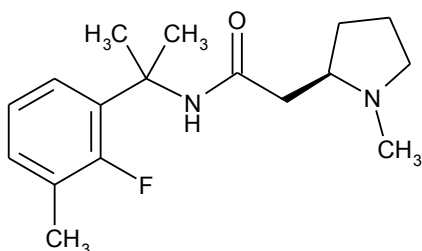
метилпіролідин-2-іл)ацетамід



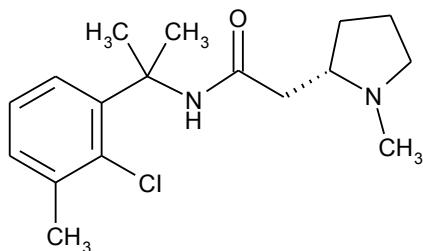
- 5 До посудини додавали 1-((3-(дифторметил)піридин-2-іл)окси)-2-метилпропан-2-амін (0,070 г, 0,324 ммоль), (S)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)оцтову кислоту (0,046 г, 0,324 ммоль), НАТУ (0,123 г, 0,324 ммоль) та DIPEA (0,169 мл, 0,971 ммоль) у ДМФА (3 мл). Отриманий розчин жовтого кольору перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-50 % ACN у воді (кислотний режим) з отриманням ТФО солі зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної плівки (29,5 мг, 20 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,44 (д, J=0,6 Гц, 6 H), 1,69-1,82 (м, 1H), 1,89-2,10 (м, 2H), 2,21-2,34 (м, 1H), 2,67-2,74 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 3,04-3,16 (м, 1H), 3,52-3,61 (м, 1H), 3,62-3,75 (м, 1H), 4,51 (с, 1H), 4,56-4,63 (м, 1H), 6,75-6,97 (м, 1H), 7,02-7,11 (м, 1H), 7,85-7,94 (м, 1H), 8,20-8,28 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 342,2.
- 15 ПРИКЛАД 86: (S)-N-(2-(2-фтор-3-метилфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



- 20 До посудини додавали (S)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)оцтову кислоту (30 мг, 0,21 ммоль), 2-(2-фтор-3-метилфеніл)пропан-2-амін (35 мг, 0,21 ммоль), НАТУ (80 мг, 0,21 ммоль) та Et₃N (29 мкл, 0,21 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом декількох годин, потім розводили водою і екстрагували EtOAc. Органічні шари об'єднували, сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % ACN у воді (кислотний режим), з отриманням ТФО солі зазначеної в заголовку сполуки у вигляді прозорої олії (26 мг, 30 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,72 (д, J=2,5 Гц, 6 H), 1,88-2,00 (м, 1H), 2,02-2,18 (м, 1H), 2,24 (д, J=2,5 Гц, 3H), 2,69-2,82 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 3,10 (дт, J=11,4, 8,4 Гц, 1H), 3,54-3,70 (м, 2H), 7,00 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,12 (т, J=6,9 Гц, 1H), 7,22 (тд, J=7,9, 1,4 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 293,2.
- 25 ПРИКЛАД 87: (R)-N-(2-(2-фтор-3-метилфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід
- 30

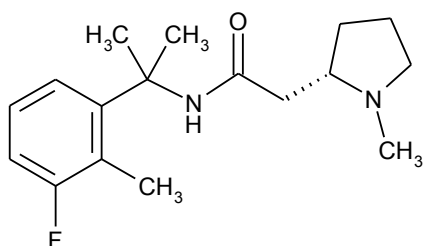


- 35 ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 86, використовуючи (R)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)оцтову кислоту (30 мг, 0,21 ммоль) і отримували в вигляді прозорої олії (26 мг, 30 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,72 (д, J=2,5 Гц, 6 H), 2,03-2,18 (м, 1H), 2,24 (д, J=2,5 Гц, 3H), 2,67-2,83 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 3,10 (дт, J=11,5, 8,3 Гц, 1H), 3,53-3,70 (м, 2H), 6,97-7,03 (м, 1H), 7,11 (т, J=6,9 Гц, 1H), 7,22 (тд, J=7,9, 1,3 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 293,2.
- ПРИКЛАД 88: (S)-N-(2-(2-хлор-3-метилфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



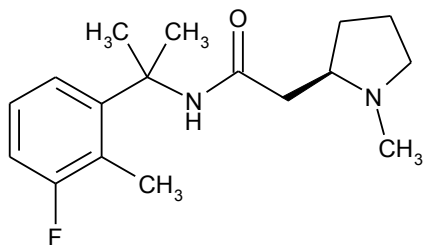
ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 86, використовуючи 2-(2-хлор-3-метилфеніл)пропан-2-амін (38,5 мг, 0,21 ммоль) і отримували в вигляді прозорої олії (23 мг, 26 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,26 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,81 (с, 6 H), 1,91-2,17 (м, 4 H), 2,38 (с, 3H), 2,88-3,15 (м, 4 H), 3,34-3,41 (м, 1H), 3,57 (уш. с, 2H), 7,16-7,24 (м, 2H), 7,43 (дд, $J=7,5$, 2,1 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,2.

ПРИКЛАД 89: (S)-N-(2-(3-фтор-2-метилфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід



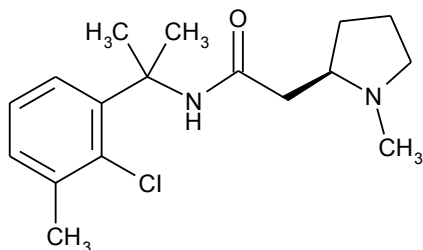
ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 86, використовуючи 2-(3-фтор-2-метилфеніл)пропан-2-амін (35 мг, 0,21 ммоль) і отримували в вигляді прозорої олії (30 мг, 35 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,71-1,84 (м, 6 H), 1,94-2,20 (м, 2H), 2,29-2,44 (м, 4 H), 2,69-2,85 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 3,10 (дт, $J=11,5$, 8,2 Гц, 1H), 3,53-3,72 (м, 2H), 6,93 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,15 (тд, $J=7,9$, 6,3 Гц, 1H), 7,21-7,26 (м, 1H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293,2.

ПРИКЛАД 90: (R)-N-(2-(3-фтор-2-метилфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід



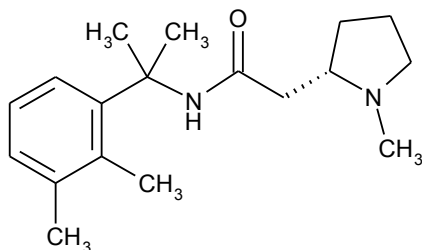
ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 86, використовуючи (R)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)оцтову кислоту (30 мг, 0,21 ммоль) і 2-(3-фтор-2-метилфеніл)пропан-2-амін (35 мг, 0,21 ммоль) і отримували в вигляді прозорої олії (31 мг, 36 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,71-1,84 (м, 6 H), 1,94-2,20 (м, 2H), 2,29-2,44 (м, 4 H), 2,69-2,86 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 3,10 (дт, $J=11,4$, 8,3 Гц, 1H), 3,53-3,71 (м, 2H), 6,93 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,15 (тд, $J=8,1$, 6,1 Гц, 1H), 7,21-7,26 (м, 1H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293,2.

ПРИКЛАД 91: (R)-N-(2-(2-хлор-3-метилфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід



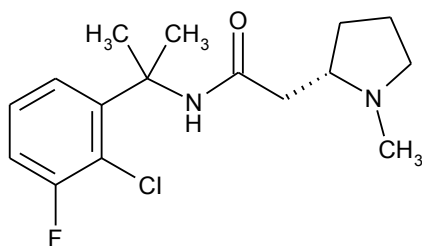
ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 86, використовуючи (R)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)оцтову кислоту (150 мг, 1,05 ммоль), 2-(2-хлор-3-метилфеніл)пропан-2-амін (192 мг, 1,05 ммоль), НАТУ (398 мг, 1,05 ммоль) і Et₃N (146 мкл, 1,05 ммоль) в ДМФА (2 мл), і отримували в вигляді прозорої олії (19 мг, 4,3 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,79 (д, J=2,9 Гц, 6 H), 2,03-2,14 (м, 1H), 2,28-2,39 (м, 4 H), 2,68-2,83 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 3,09 (дт, J=11,5, 8,3 Гц, 1H), 3,52-3,69 (м, 2H), 7,15-7,23 (м, 2H), 7,41 (дд, J=7,4, 2,1 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 309,2.

ПРИКЛАД 92: (S)-N-(2-(2,3-диметилфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



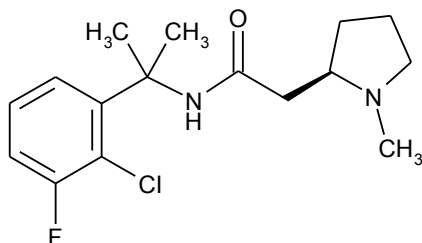
ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 86, використовуючи (S)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)оцтову кислоту (30 мг, 0,21 ммоль), 2-(2,3-диметилфеніл)пропан-2-амін (34,2 мг, 0,21 ммоль), НАТУ (80 мг, 0,21 ммоль) і Et₃N (58 мкл, 0,42 ммоль) в ДМФА (2 мл), і отримували в вигляді прозорої олії (40 мг, 47 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,75 (д, J=7,2 Гц, 6 H), 1,91-2,16 (м, 2H), 2,25-2,40 (м, 6 H), 2,67-2,82 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 3,09 (дт, J=11,5, 8,3 Гц, 1H), 3,52-3,70 (м, 2H), 7,01-7,08 (м, 2H), 7,28 (д, J=6,5 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 289,4.

ПРИКЛАД 93: (S)-N-(2-(2-хлор-3-фторфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



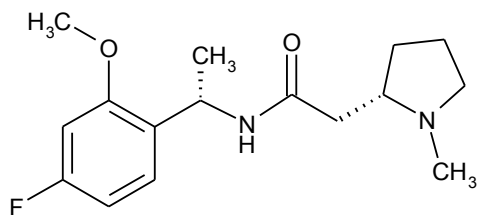
ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 86, використовуючи 2-(2-хлор-3-фторфеніл)пропан-2-амін (39,3 мг, 0,21 ммоль) і отримували в вигляді прозорої олії (33 мг, 37 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,78 (д, J=4,8 Гц, 6 H), 1,90-2,15 (м, 2H), 2,27-2,38 (м, 1H), 2,72-2,90 (м, 5 H), 3,10 (дт, J=11,5, 8,3 Гц, 1H), 3,52-3,70 (м, 2H), 7,13 (т, J=8,3 Гц, 1H), 7,27-7,41 (м, 2H), 8,73 (уш. с, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 313,3.

ПРИКЛАД 94: (R)-N-(2-(2-хлор-3-фторфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



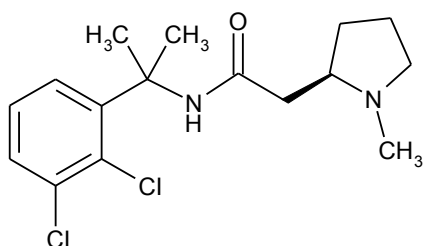
ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 86, використовуючи (R)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)оцтову кислоту (30 мг, 0,21 ммоль) і 2-(2-хлор-3-фторфеніл)пропан-2-амін (39,3 мг, 0,21 ммоль) і отримували в вигляді прозорої олії (31 мг, 35 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,78 (д, J=4,8 Гц, 6 H), 1,91-2,15 (м, 2H), 2,27-2,38 (м, 1H), 2,72-2,90 (м, 5 H), 3,10 (дт, J=11,5, 8,3 Гц, 1H), 3,52-3,70 (м, 2H), 7,13 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,27-7,40 (м, 2H), 8,73 (уш. с, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 313,3.

ПРИКЛАД 95: N-((S)-1-(4-фтор-2-метоксифеніл)етил)-2-((S)-1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



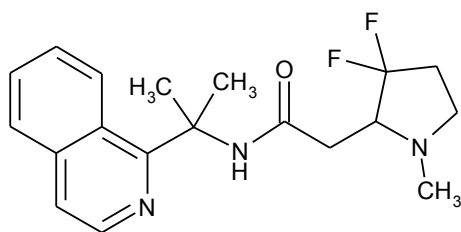
ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 86, використовуючи (S)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)оцтову кислоту (35 мг, 0,244 ммоль), (S)-1-(4-фтор-2-метоксифеніл)етан-1-амін (41,4 мг, 0,244 ммоль), НАТУ (93 мг, 0,244 ммоль) і Et₃N (34,1 мкл, 0,244 ммоль) в ДМФА (2 мл), і отримували в вигляді прозорої олії (15 мг, 15 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,71-1,88 (м, 1H), 1,91-2,05 (м, 1H), 2,05-2,19 (м, 1H), 2,28-2,41 (м, 1H), 2,69-2,87 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 3,14 (дт, J=11,5, 8,2 Гц, 1H), 3,59-3,76 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 4,98 (к, J=7,0 Гц, 1H), 7,03-7,12 (м, 3H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 295,3.

ПРИКЛАД 96: (R)-N-(2-(2,3-дихлорфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід

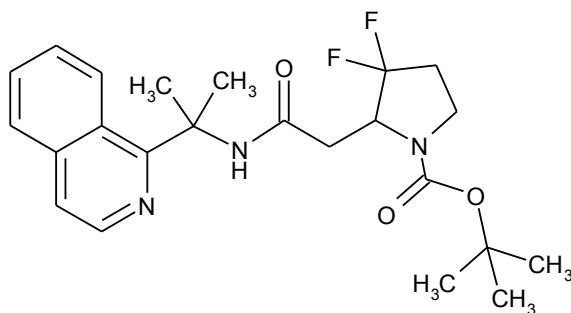


ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 86, використовуючи (R)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)оцтову кислоту (35 мг, 0,244 ммоль), 2-(2,3-дихлорфеніл)пропан-2-амін (49,9 мг, 0,244 ммоль), НАТУ (93 мг, 0,244 ммоль) і Et₃N (34,1 мкл, 0,244 ммоль) в ДМФА (2 мл), і отримували в вигляді прозорої олії (17 мг, 16 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,79 (д, J=3,9 Гц, 6 H), 1,90-2,15 (м, 2H), 2,33 (дтд, J=13,3, 8,2, 5,4 Гц, 1H), 2,71-2,89 (м, 5 H), 3,09 (дт, J=11,5, 8,3 Гц, 1H), 3,52-3,69 (м, 2H), 7,28 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 329,3.

ПРИКЛАД 97: 2-(3,3-дифтор-1-метилпіролідін-2-іл)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)ацетамід



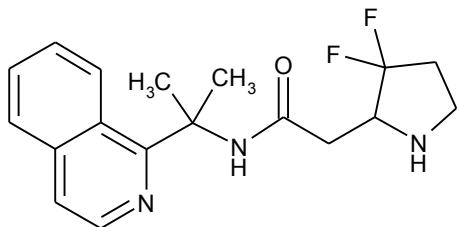
СТАДІЯ А: трет-бутил-3,3-дифтор-2-((2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)аміно)-2-оксоетил)піролідін-1-карбоксилат



До посудини додавали 2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)-3,3-дифторпіролідін-2-іл)оцтову кислоту

(150 мг, 0,565 ммоль), 2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-амін (105 мг, 0,565 ммоль), НАТУ (215 мг, 0,565 ммоль) та Et₃N (158 мкл, 1,131 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом декількох годин, а потім екстрагували EtOAc. Органічні шари об'єднували, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (245 мг, припускали кількісно), яку використовували без додаткового очищення.

СТАДІЯ В: 2-(3,3-дифторпіролідін-2-іл)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)ацетамід

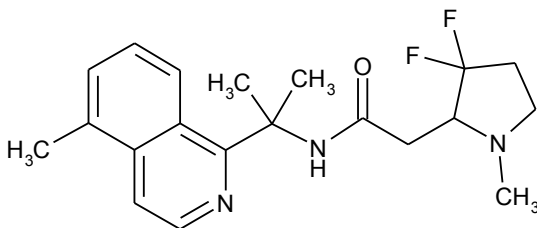


До посудини, що містить трет-бутил-3,3-дифтор-2-(2-((2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)аміно)-2-оксоетил)піролідін-1-карбоксилат (245 мг, 0,565 ммоль) у діоксані (1,41 мл), додавали 4 М HCl у діоксані (1,41 мл, 5,65 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрували у вакуумі з отриманням HCl солі зазначеної в заголовку сполуки (209 мг, передбачали кількісно), яку використовували без додаткового очищення.

СТАДІЯ С: 2-(3,3-дифтор-1-метилпіролідін-2-іл)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)ацетамід

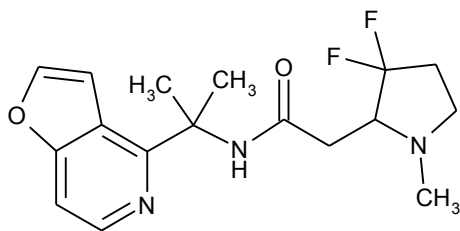
До розчину 2-(3,3-дифторпіролідін-2-іл)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)ацетаміду (209 мг, 0,565 ммоль) і формальдегіду (63,0 мкл, 0,846 ммоль) в MeOH (3,76 мл) додавали оцтову кислоту (129 мкл, 2,256 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім додавали триацетоксидборгідрид натрію (359 мг, 1,69 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді прозорої олії (5 мг, 2,5 % за три стадії). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 2,04 (д, J=1,5 Гц, 6 Н), 2,31-2,50 (м, 1Н), 2,51-2,67 (м, 1Н), 2,75-2,83 (м, 3Н), 2,88-3,03 (м, 2Н), 3,35-3,50 (м, 1Н), 3,73 (ддд, J=11,8, 8,5, 3,5 Гц, 1Н), 3,91 (тт, J=12,3, 6,0 Гц, 1Н), 7,91-7,97 (м, 1Н), 8,06-8,12 (м, 1Н), 8,21-8,27 (м, 2Н), 8,42 (д, J=6,40 Гц, 1Н), 8,91-8,97 (м, 1Н); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 348,4.

ПРИКЛАД 98: 2-(3,3-дифтор-1-метилпіролідін-2-іл)-N-(2-(5-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)ацетамід



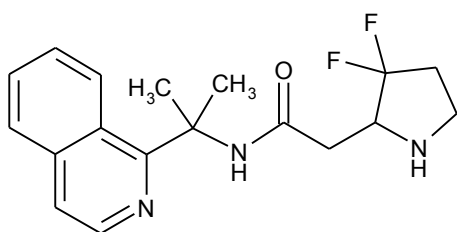
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 97, використовуючи 2-(5-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-амін (113 мг, 0,565 ммоль), і отримували в вигляді блідо-бежевої твердої речовини (14 мг, 6,9 % за три стадії). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,89 (д, J=3,1 Гц, 6 Н), 2,14-2,37 (м, 7 Н), 2,45-2,59 (м, 1Н), 2,66-2,79 (м, 4 Н), 3,00-3,10 (м, 1Н), 7,44-7,56 (м, 2Н), 7,81 (дд, J=5,9, 0,9 Гц, 1Н), 8,41 (д, J=6,0 Гц, 1Н), 8,54 (д, J=8,7 Гц, 1Н); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 362,4.

ПРИКЛАД 99: 2-(3,3-дифтор-1-метилпіролідін-2-іл)-N-(2-(фуоро[3,2-с]піридин-4-іл)пропан-2-іл)ацетамід

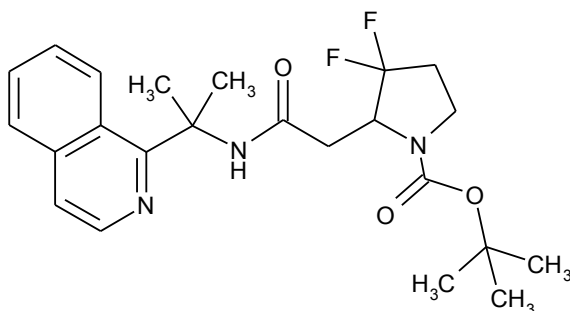


Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 97, використовуючи 2-(фуро[3,2-
с]піридин-4-іл)пропан-2-амін (100 мг, 0,565 ммоль), і отримували в вигляді помаранчевої твердої
речовини (8 мг, 4,2 % за три стадії). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,78 (д, $J=3,9$ Гц, 6 Н),
2,19-2,44 (м, 7 Н), 2,54-2,66 (м, 1Н), 2,83 (тд, $J=11,5$, 5,6 Гц, 1Н), 3,03-3,16 (м, 1Н), 7,16 (дд,
 $J=2,4$, 1,0 Гц, 1Н), 7,46 (дд, $J=5,8$, 1,0 Гц, 1Н), 7,84 (д, $J=2,3$ Гц, 1Н), 8,34 (д, $J=5,8$ Гц, 1Н); ІЕР-
МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338,3.

ПРИКЛАД 100: 2-(3,3-дифторпіролідін-2-іл)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)ацетамід



СТАДІЯ А: трет-бутил-3,3-дифтор-2-(2-((2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)аміно)-2-
оксоетил)піролідін-1-карбоксилат

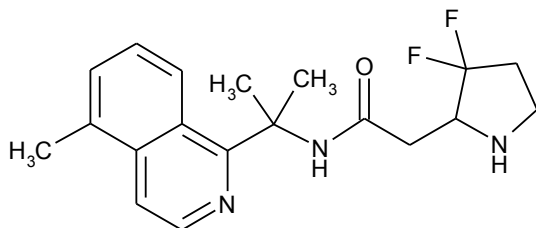


До 20 мл посудини додавали 2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)-3,3-дифторпіролідін-2-іл)оцтову
кислоту (75 мг, 0,283 ммоль), 2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-амін (52,7 мг, 0,283 ммоль), NATU (108
мг, 0,283 ммоль) та Et_3N (79 мкл, 0,565 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакційну суміш перемішували
при кімнатній температурі протягом декількох годин, а потім екстрагували EtOAc . Органічні
шари поєднували, сушили над NaSO_4 і концентрували у вакуумі з отриманням зазначеної в
заголовку сполуки (123 мг, 0,284 ммоль), яку використовували без додаткового очищення. ІЕР-
МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434,5.

СТАДІЯ В: 2-(3,3-дифторпіролідін-2-іл)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)ацетамід

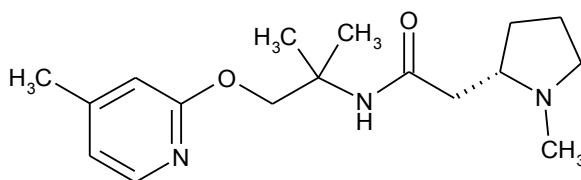
До 20 мл посудини завантажували трет-бутил-3,3-дифтор-2-(2-((2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-
іл)аміно)-2-оксоетил)піролідін-1-карбоксилат (123 мг, 0,284 ммоль) у діоксані (709 мкл)
додавали 4 М HCl у діоксані (709 мкл, 2,84 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній
температурі протягом ночі, а потім промивали MeOH та очищали препаративною ВЕРХ
(Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 %
вода/ ACN у воді (основний режим), з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді
помаранчевої олії (3 мг, 3,2 % за дві стадії). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,87-1,95 (м, 6 Н),
2,04-2,28 (м, 2Н), 2,36 (ддд, $J=15,4$, 8,8, 1,1 Гц, 1Н), 2,54 (дд, $J=15,4$, 4,6 Гц, 1Н), 2,89-2,97 (м,
1Н), 3,01-3,18 (м, 1Н), 3,26-3,32 (м, 1Н), 7,57-7,71 (м, 3Н), 7,91 (д, $J=8,2$ Гц, 1Н), 8,37 (д, $J=5,6$ Гц,
1Н), 8,68 (дд, $J=8,7$, 0,8 Гц, 1Н); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 334,3.

ПРИКЛАД 101: 2-(3,3-дифторпіролідін-2-іл)-N-(2-(5-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-
іл)ацетамід



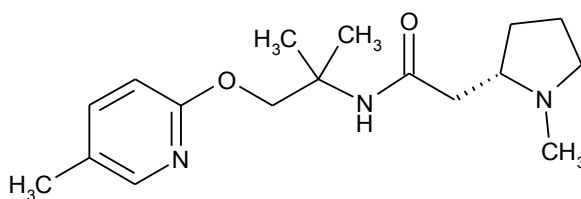
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 100, використовуючи 2-(5-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-амін (56,6 мг, 0,283 ммоль), і отримували в вигляді білої плівки (4 мг, 4,2 % за дві стадії). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 2,03-2,09 (м, 6 H), 2,41-2,62 (м, 2H), 2,77-2,87 (м, 4 H), 2,98 (дд, $J=17,1$, 4,3 Гц, 1H), 3,35-3,49 (м, 2H), 3,92-4,02 (м, 1H), 7,88 (дд, $J=8,9$, 7,2 Гц, 1H), 8,01 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,46-8,51 (м, 2H), 8,86 (д, $J=8,7$ Гц, 1H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348,4.

ПРИКЛАД 102: (S)-N-(2-метил-1-((4-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



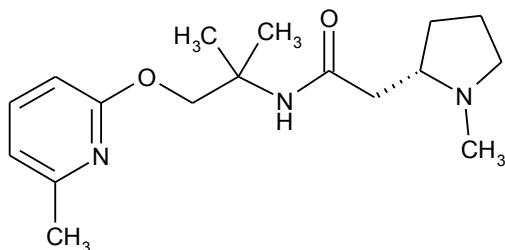
До розчину (S)-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетаміду (25 мг, 0,117 ммоль) в ДМФА (1,17 мл) додавали NaH (60 % мас., 7,0 мг, 0,175 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Далі додавали 2-фтор-4-метилпіридин (14,3 мг, 0,128 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, а потім гасили водним 1 N HCl (0,15 мл) і очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-70 % вода/ACN у воді (основний режим). Зазначену в заголовку сполуку отримували у вигляді безбарвної олії (5,8 мг, 16 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,43 (д, $J=3,0$ Гц, 6 H), 1,50-1,65 (м, 1H), 1,70-1,87 (м, 2H), 1,91-2,01 (м, 1H), 2,11-2,28 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,38-2,45 (м, 1H), 2,51 (кд, $J=8,0$, 4,5 Гц, 1H), 3,02 (ддд, $J=9,6$, 7,3, 2,8 Гц, 1H), 4,27-4,42 (м, 2H), 6,66 (дт, $J=1,4$, 0,7 Гц, 1H), 6,77-6,87 (м, 1H), 7,96 (д, $J=5,3$ Гц, 1H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306,2.

ПРИКЛАД 103: (S)-N-(2-метил-1-((5-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



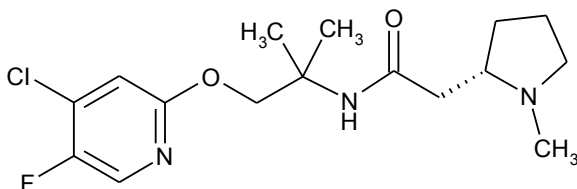
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 102, використовуючи (S)-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід (25 мг, 0,117 ммоль) і 2-фтор-5-метилпіридин (14 мг, 0,128 ммоль) і отримували в вигляді безбарвної олії (6,7 мг, 19 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,32 (д, $J=3,01$ Гц, 6 H), 1,39-1,52 (м, 1H), 1,60-1,73 (м, 2H), 1,80-1,93 (м, 1H), 2,07-2,14 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,27-2,35 (м, 1H), 2,43 (уш. дд, $J=6,3$, 1,9 Гц, 1H), 2,88-2,98 (м, 1H), 4,17-4,29 (м, 2H), 6,61 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,38-7,47 (м, 1H), 7,81 (дт, $J=2,5$, 0,8 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306,2.

ПРИКЛАД 104: (S)-N-(2-метил-1-((6-метилпіридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



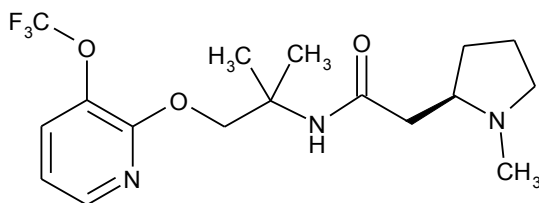
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 102, використовуючи (S)-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід (25 мг, 0,117 ммоль) і 2-фтор-6-метилпіридин (14 мг, 0,128 ммоль) і отримували в вигляді безбарвної олії (10 мг, 28 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,32 (д, J=2,1 Гц, 6 H), 1,41-1,51 (м, 1H), 1,56-1,72 (м, 2H), 1,81-1,95 (м, 1H), 2,06-2,21 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,29-2,35 (м, 4 H), 2,47 (уш. дд, J=10,5, 5,1 Гц, 1H), 2,90-3,00 (м, 1H), 4,25 (д, J=1,4 Гц, 2H), 6,43-6,53 (м, 1H), 6,70 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,2, 7,3 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 306,2.

ПРИКЛАД 105: (S)-N-(1-((4-хлор-5-фторпіридин-2-іл)окси)-2-метилпропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід



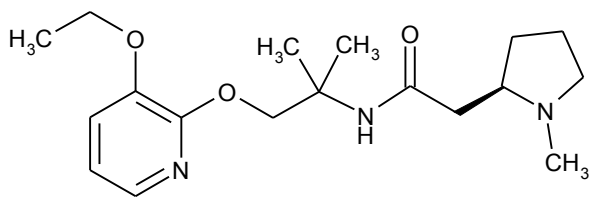
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 102, використовуючи (S)-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід (25 мг, 0,117 ммоль) і 4-хлор-2,5-дифторпіридин (19 мг, 0,128 ммоль) і отримували в вигляді білої твердої речовини (8 мг, 20 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,42 (д, J=2,4 Гц, 6 H), 1,52-1,65 (м, 1H), 1,72-1,87 (м, 2H), 1,92-2,05 (м, 1H), 2,18-2,33 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,41-2,49 (м, 1H), 2,58 (уш. д, J=2,4 Гц, 1H), 3,08 (уш. т, J=6,2 Гц, 1H), 4,35-4,47 (м, 2H), 6,98 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,10 (д, J=1,1 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 345,10.

ПРИКЛАД 106: (R)-N-(2-метил-1-((3-(трифторметокси)піридин-2-іл)окси)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід



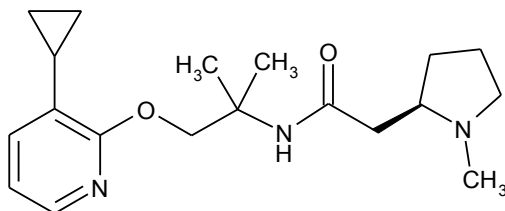
До розчину (R)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)оцтової кислоти (25 мг, 0,175 ммоль) і НАТУ (66,4 мг, 0,175 ммоль) в ДМФА (1,16 мл) додавали DIPEA (122 мкл, 0,698 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Далі додавали 2-метил-1-((3-(трифторметокси)піридин-2-іл)окси)пропан-2-амін (48,1 мг, 0,192 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, а потім очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим), з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії (18 мг, 28 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,44 (д, J=1,2 Гц, 6 H), 1,52-1,62 (м, 1H), 1,68-1,85 (м, 2H), 1,91-2,03 (м, 1H), 2,14-2,28 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,40-2,46 (м, 1H), 2,47-2,56 (м, 1H), 3,04 (ддд, J=9,7, 7,2, 2,9 Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 7,04 (дд, J=7,9, 5,0 Гц, 1H), 7,65-7,70 (м, 1H), 8,11 (дд, J=5,0, 1,6 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 376,20.

ПРИКЛАД 107: (R)-N-(1-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)-2-метилпропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід



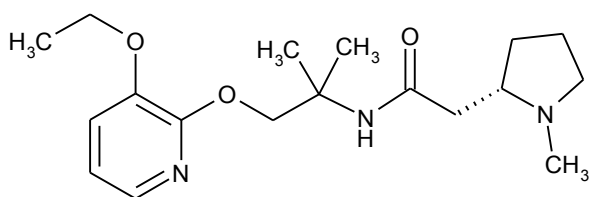
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 106, використовуючи (R)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)оцтову кислоту (25 мг, 0,175 ммоль) і 2-метил-1-((3-
 5 (трифторметокси)піридин-2-іл)окси)пропан-2-амін (40 мг, 0,192 ммоль) і отримували в вигляді безбарвної олії (24 мг, 41 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,42 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,45 (д, $J=3,6$ Гц, 6 H), 1,51-1,63 (м, 1H), 1,66-1,84 (м, 2H), 1,89-2,04 (м, 1H), 2,14-2,27 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,38-2,45 (м, 1H), 2,47-2,55 (м, 1H), 3,01 (ддд, $J=9,6, 7,5, 2,6$ Гц, 1H), 4,09 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,36-4,50 (м, 2H), 6,89 (дд, $J=7,8, 5,0$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J=7,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=5,1, 1,6$ Гц, 1H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336,2.

ПРИКЛАД 108: (R)-N-(1-((3-циклопропілпіридин-2-іл)окси)-2-метилпропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід



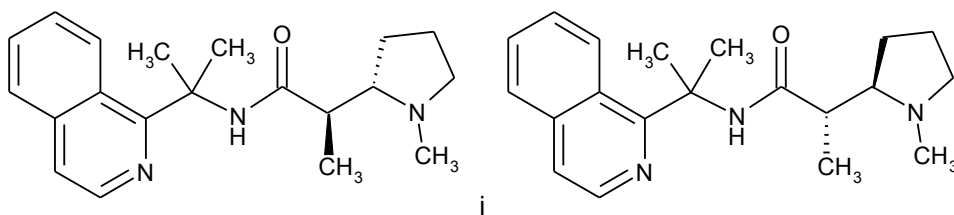
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 106, використовуючи (R)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)оцтову кислоту (25 мг, 0,175 ммоль) і 1-((3-циклопропілпіридин-2-іл)окси)-2-метилпропан-2-амін (39,6 мг, 0,192 ммоль) і отримували в вигляді безбарвної олії (21 мг, 36 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 0,63-0,74 (м, 2H), 0,90-1,06 (м, 2H), 1,48 (д, $J=1,6$ Гц, 6 H), 1,52-1,61 (м, 1H), 1,69-1,80 (м, 2H), 1,90-2,01 (м, 1H), 2,07-2,25 (м, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,41-2,48 (м, 1H), 2,51 (дд, $J=8,0, 4,5$ Гц, 1H), 3,01 (ддд, $J=9,7, 7,1, 3,1$ Гц, 1H), 4,44 (д, $J=0,9$ Гц, 2H), 6,86 (дд, $J=7,4, 5,0$ Гц, 1H), 7,26 (дд, $J=7,3, 1,8$ Гц, 1H), 7,89 (дд, $J=5,0, 1,8$ Гц, 1H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 332,2.

ПРИКЛАД 109: (S)-N-(1-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)-2-метилпропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід



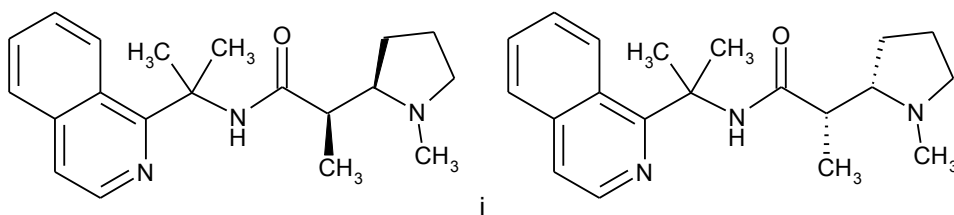
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 106, використовуючи (S)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)оцтову кислоту (25 мг, 0,175 ммоль) і 1-((3-етоксипіридин-2-іл)окси)-2-метилпропан-2-амін (40,4 мг, 0,192 ммоль) і отримували в вигляді безбарвної олії (9 мг, 15 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,31 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,34 (д, $J=3,5$ Гц, 6 H), 1,41-1,52 (м, 1H), 1,56-1,72 (м, 2H), 1,77-1,90 (м, 1H), 2,01-2,16 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,27-2,34 (м, 1H), 2,37-2,45 (м, 1H), 2,90 (ддд, $J=9,6, 7,5, 2,6$ Гц, 1H), 3,97 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,25-4,38 (м, 2H), 6,77 (дд, $J=7,8, 5,1$ Гц, 1H), 7,12 (дд, $J=7,8, 1,5$ Гц, 1H), 7,54 (дд, $J=5,2, 1,5$ Гц, 1H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336,3.

ПРИКЛАД 110: (R)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-((S)-1-метилпіролідін-2-іл)пропанамід і (S)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-((R)-1-метилпіролідін-2-іл)пропанамід



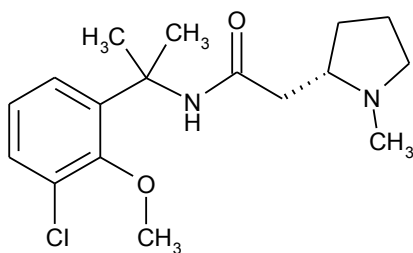
ПРИКЛАД 111: (R)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-((R)-1-метилпіролідін-2-іл)пропанамід
і (S)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-((S)-1-метилпіролідін-2-іл)пропан амід

5



До посудини додавали 2-(1-метилпіролідін-2-іл)пропанову кислоту (68 мг, 0,433 ммоль), 2-
(ізохінолін-1-іл)пропан-2-амін (81 мг, 0,433 ммоль), НАТУ (164 мг, 0,433 ммоль) та Et₃N (121 мкл,
0,865 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі
протягом декількох годин, а потім очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5
мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим).
Першу елюйовану сполуку повторно очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18,
5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % ACN у воді (кислотний режим) з
отриманням ТФО солей зазначених у заголовку. Елюйованій раніше сполуці довільно
привласнювали структури суміші зазначених у заголовку (R,S)- та (S,R)-енантіомерів, та
отримували у вигляді прозорої олії (6 мг, 4,3 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,20 (д, J=7,3
Гц, 3H), 1,59-1,80 (м, 2H), 1,85-2,00 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,12-2,26 (м, 1H), 2,73 (с,
3H), 2,90-3,14 (м, 2H), 3,37-3,54 (м, 2H), 7,93 (ddd, J=8,6, 7,1, 1,2 Гц, 1H), 8,08 (т, J=7,6 Гц, 1H),
8,22 (с, 1H), 8,22-8,25 (м, 1H), 8,43 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,96 (дд, J=8,8, 0,8 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z
[M+H]⁺ 326,4. Елюйованій пізніше сполуці довільно присвоювали структури суміші (R, R)- та (S,
S)-енантіомерів, і отримували у вигляді жовтої олії (16 мг, 11 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.
ч. 0,97 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,57 (дт, J=12,5, 6,8 Гц, 1H), 1,74-1,96 (м, 9 H), 2,28-2,47 (м, 5 H), 2,51-
2,62 (м, 1H), 3,14 (дт, J=9,7, 4,6 Гц, 1H), 7,56-7,72 (м, 4 H), 7,90 (с, 1H), 8,37 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,68
(дд, J=8,7, 0,8 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 326,4.

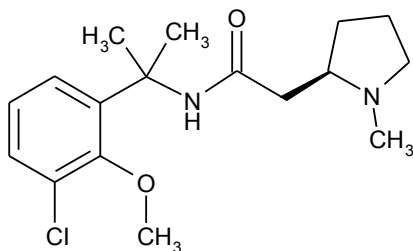
ПРИКЛАД 112: (S)-N-(2-(3-хлор-2-метоксифеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід



До посудини додавали (S)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)оцтову кислоту (30 мг, 0,210 ммоль), 2-
(3-хлор-2-метоксифеніл)пропан-2-амін (41,8 мг, 0,210 ммоль), НАТУ (80 мг, 0,210 ммоль) та
Et₃N (58,4 мкл, 0,419 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній
темperaturі протягом декількох годин, а потім розводили водою (20 мл) і екстрагували EtOAc.
Органічні шари об'єднували, сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок очищали
препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи
градієнт 10-100 % ACN у воді (кислотний режим), з отриманням ТФО солі зазначеної в
заголовку сполуки у вигляді прозорої олії (39 мг, 42 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,74 (д,
J=4,8 Гц, 6 H), 1,79-2,03 (м, 2H), 2,04-2,18 (м, 1H), 2,27-2,39 (м, 1H), 2,69-2,83 (м, 2H), 2,89 (с,
3H), 3,10 (дт, J=11,5, 8,3 Гц, 1H), 3,55-3,75 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 7,04 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,28-7,36

(м, 2H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 325,3.

ПРИКЛАД 113: (R)-N-(2-(3-хлор-2-метоксифеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід

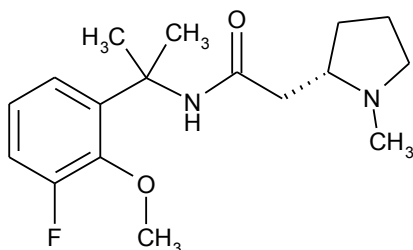


5

ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 112, використовуючи (R)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)оцтову кислоту (30 мг, 0,210 ммоль), і отримували в вигляді прозорої олії (38 мг, 41 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,74 (д, J=4,9 Гц, 6 H), 1,92-2,14 (м, 2H), 2,34 (дтд, J=13,3, 8,2, 5,4 Гц, 1H), 2,69-2,83 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 3,10 (дт, J=11,5, 8,2 Гц, 1H), 3,55-3,75 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 7,04 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,28-7,37 (м, 2H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 325,3.

10

ПРИКЛАД 114: (S)-N-(2-(3-фтор-2-метоксифеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



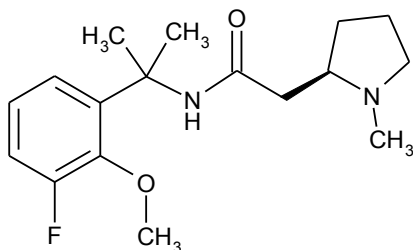
15

ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 112, використовуючи 2-(3-фтор-2-метоксифеніл)пропан-2-амін (38,4 мг, 0,210 ммоль), і отримували в вигляді прозорої олії (44 мг, 50 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,73 (д, J=5,0 Гц, 6 H), 1,77-1,90 (м, 1H), 1,92-2,17 (м, 2H), 2,28-2,39 (м, 1H), 2,68-2,83 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 3,11 (дт, J=11,5, 8,3 Гц, 1H), 3,55-3,76 (м, 2H), 3,94 (д, J=2,3 Гц, 3H), 6,96-7,07 (м, 2H), 7,15 (д, J=7,9 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 309,4.

20

ПРИКЛАД 115: (R)-N-(2-(3-фтор-2-метоксифеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід

25

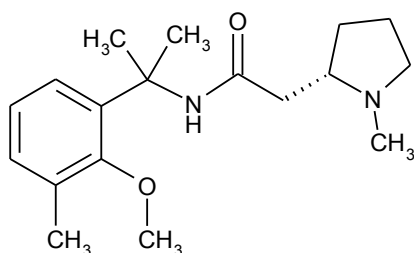


ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 112, використовуючи (R)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)оцтову кислоту (30 мг, 0,210 ммоль) і 2-(3-фтор-2-метоксифеніл)пропан-2-амін (38,4 мг, 0,210 ммоль), і отримували в вигляді світло-жовтої олії (31 мг, 37 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,73 (д, J=5,0 Гц, 6 H), 1,92-2,17 (м, 2H), 2,34 (дтд, J=13,3, 8,2, 5,4 Гц, 1H), 2,69-2,82 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 3,11 (дт, J=11,5, 8,3 Гц, 1H), 3,55-3,71 (м, 2H), 3,95 (д, J=2,4 Гц, 3H), 6,96-7,07 (м, 2H), 7,15 (дт, J=7,6, 1,7 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 309,3.

30

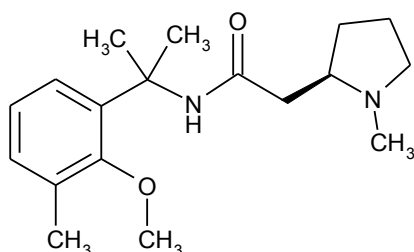
ПРИКЛАД 116: (S)-N-(2-(2-метокси-3-метилфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід

35



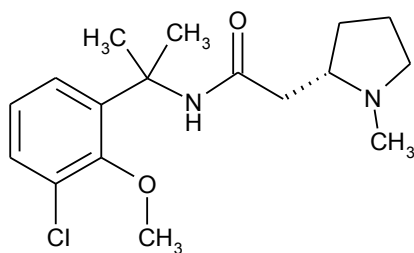
ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 112, використовуючи 2-(2-метокси-3-метилфеніл)пропан-2-амін (37,6 мг, 0,210 ммоль), і отримували в вигляді безбарвної олії (41 мг, 47 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,74 (д, $J=4,8$ Гц, 6 Н), 1,80-2,03 (м, 2Н), 2,03-2,18 (м, 1Н), 2,25-2,37 (м, 4 Н), 2,68-2,82 (м, 2Н), 2,88 (с, 3Н), 3,10 (дт, $J=11,5$, 8,2 Гц, 1Н), 3,55-3,70 (м, 2Н), 3,78 (с, 3Н), 6,95 (т, $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,09 (д, $J=7,2$ Гц, 1Н), 7,20 (дд, $J=7,9$, 1,2 Гц, 1Н); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305,4.

ПРИКЛАД 117: (R)-N-(2-(2-метокси-3-метилфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



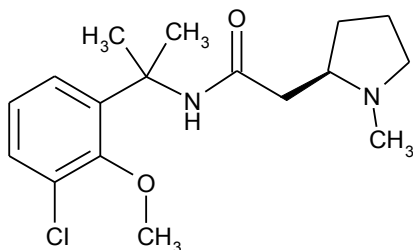
ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 112, використовуючи (R)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)оцтову кислоту (30 мг, 0,210 ммоль) і 2-(2-метокси-3-метилфеніл)пропан-2-амін (37,6 мг, 0,210 ммоль), і отримували в вигляді безбарвної олії (42 мг, 49 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,74 (д, $J=4,8$ Гц, 6 Н), 1,79-2,03 (м, 2Н), 2,03-2,19 (м, 1Н), 2,26-2,38 (м, 4 Н), 2,69-2,82 (м, 2Н), 2,88 (с, 3Н), 3,10 (дт, $J=11,5$, 8,3 Гц, 1Н), 3,55-3,70 (м, 2Н), 3,78 (с, 3Н), 6,92-6,98 (м, 1Н), 7,09 (д, $J=7,2$ Гц, 1Н), 7,20 (дд, $J=7,9$, 1,4 Гц, 1Н); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305,4.

ПРИКЛАД 118: (S)-N-(2-(3-хлор-2-метилфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



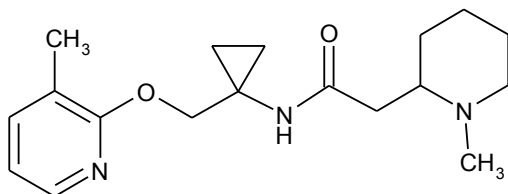
ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 112, використовуючи 2-(3-хлор-2-метилфеніл)пропан-2-амін (38,5 мг, 0,210 ммоль), і отримували в вигляді безбарвної олії (36 мг, 41 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,74 (д, $J=9,0$ Гц, 6 Н), 1,90-2,16 (м, 2Н), 2,27-2,39 (м, 1Н), 2,52 (с, 3Н), 2,68-2,84 (м, 2Н), 2,88 (с, 3Н), 3,10 (дт, $J=11,5$, 8,3 Гц, 1Н), 3,52-3,71 (м, 2Н), 7,13 (т, $J=8,0$ Гц, 1Н), 7,29 (дд, $J=7,9$, 0,9 Гц, 1Н), 7,40 (дд, $J=8,0$, 1,0 Гц, 1Н); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,3.

ПРИКЛАД 119: (R)-N-(2-(3-хлор-2-метилфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



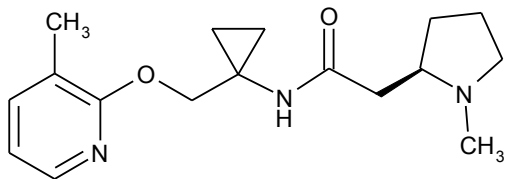
ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 112, використовуючи (R)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)оцтову кислоту (30 мг, 0,210 ммоль) і 2-(3-хлор-2-метилфеніл)пропан-2-амін (38,5 мг, 0,210 ммоль), і отримували в вигляді безбарвної олії (41 мг, 46 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,74 (д, $J=8,9$ Гц, 6 H), 1,91-2,16 (м, 2H), 2,27-2,39 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,68-2,84 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 3,10 (дт, $J=11,5, 8,3$ Гц, 1H), 3,53-3,70 (м, 2H), 7,13 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=7,9, 0,9$ Гц, 1H), 7,40 (дд, $J=8,0, 1,0$ Гц, 1H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,3.

ПРИКЛАД 120: 2-(1-метилпіперидин-2-іл)-N-(1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопропіл)ацетамід



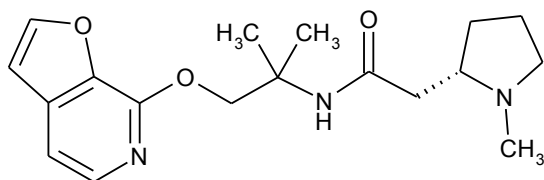
Суміш 1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопропан-1-аміну (20,0 мг, 0,112 ммоль), 2-(1-метилпіперидин-2-іл)оцтової кислоти (17,6 мг, 0,112 ммоль), DIPEA (0,049 мл, 0,28 ммоль) і НАТУ (51,2 мг, 0,135 ммоль) в DMA (1,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Продукт очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-40 % ACN у воді (кислотний режим). Чисті фракції об'єднували та сушили у випарювачі GeneVac™ з отриманням ТФО солі зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої плівки (25 мг, 70 %). ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318,2.

ПРИКЛАД 121: (R)-N-(1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопропіл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід



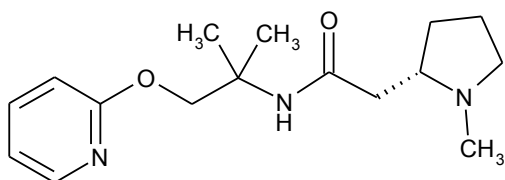
Суміш 1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопропан-1-аміну (20,0 мг, 0,112 ммоль), (R)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)оцтової кислоти (16,1 мг, 0,112 ммоль), DIPEA (0,049 мл, 0,28 ммоль) та НАТУ (51,2 мг, 0,135 ммоль) в DMA (1,0 мл) перемішували при кімн. темп. протягом 4 годин. Продукт очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-40 % ACN у воді (кислотний режим). Чисті фракції об'єднували та сушили у випарювачі GeneVac™ з отриманням ТФО солі зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої плівки (37,7 мг, 81 %). ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304,2.

ПРИКЛАД 122: (S)-N-(1-(фуро[2,3-с]піридин-7-ілокси)-2-метилпропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід



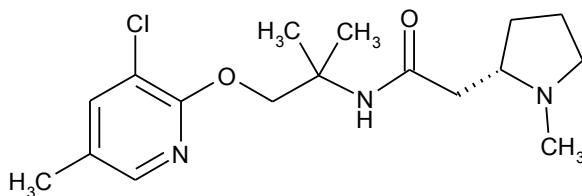
До розчину (S)-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетаміду (25,0 мг, 0,117 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) додавали гідрид натрію (60 % мас., 7,0 мг, 0,175 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 50 хвилин. Далі додавали 7-хлорфуро[2,3-с]піридин (20 мг, 0,128 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, протягом яких додавали карбонат цезію (54 мг, 0,166 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім гасили водною 1 N HCl (0,15 мл). Продукт очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-70 % вода/ACN у воді (основний режим). Чисті фракції об'єднували та сушили у випарювачі GeneVac™ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (1,1 мг, 2,8 %). ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 332,2.

ПРИКЛАД 123: (S)-N-(2-метил-1-(піридин-2-ілокси)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



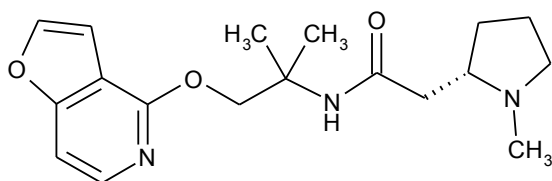
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 122, використовуючи 2-фторпіридин (12,5 мг, 0,128 ммоль), і отримували в вигляді блідо-жовтої твердої речовини (23,5 мг, 69 %). ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 292,2.

ПРИКЛАД 124: (S)-N-(1-((3-хлор-5-метилпіридин-2-іл)окси)-2-метилпропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 122, використовуючи 2,3-дихлор-5-метилпіридин (20,8 мг, 0,128 ммоль), і отримували в вигляді блідо-жовтої твердої речовини (16,6 мг, 42 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м. ч. 1,32 (д, J=2,3 Гц, 6 H), 1,37-1,47 (м, 1H), 1,53-1,61 (м, 2H), 1,71-1,78 (м, 1H), 2,01-2,07- (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,22-2,36 (м, 2H), 2,84-2,88 (м, 1H), 4,32-4,41 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,91 (дд, J=2,1, 0,8 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 340,2.

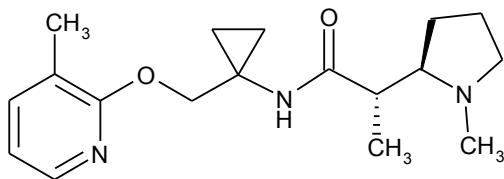
ПРИКЛАД 125: (S)-N-(1-(фуро[3,2-с]піридин-4-ілокси)-2-метилпропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 122, використовуючи 4-хлорфуро[3,2-с]піридин (19,7 мг, 0,128 ммоль) і отримували в вигляді блідо-жовтої твердої

речовини (5 мг, 13 %). ІЕР-МС m/z $[M+H]^+$ 332,2.

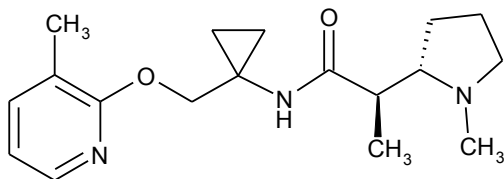
ПРИКЛАД 126: (S)-N-(1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопропіл)-2-((R)-1-метилпіролідін-2-іл)пропанамід



5

i

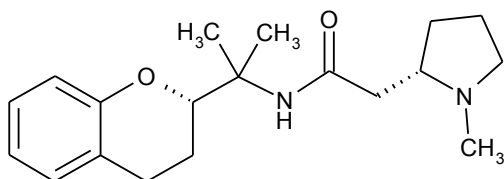
ПРИКЛАД 127: (R)-N-(1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопропіл)-2-((S)-1-метилпіролідін-2-іл)пропанамід



10

До круглодонної колби, що містить гідрохлорид 2-(1-метилпіролідін-2-іл)пропанової кислоти (70 мг, 361 мкмоль) і 1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопропанамін (90 мг, 505 мкмоль) у ДМФА (0,5 мл), додавали HATU (206 мг, 542 мкмоль) та DIPEA (315 мкл, 1,81 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 15 °С протягом 2 годин, а потім розводили водою (30 мл) та екстрагували EtOAc (50 мл). Органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Продукт очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 10 мкм, ID 25 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 40-70 % води (з 0,05 % NH_4OH) в ACN. Фракції, що містять зазначену в заголовку сполуку у вигляді суміші (S,R)- та (R,S)-енантіомерів, об'єднували та ліофілізували з отриманням жовтої олії (39,0 мг, 32 %). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. ч. 0,76-0,84 (м, 2H), 0,88-0,97 (м, 2H), 1,10 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,47 (уш. с, 1H), 1,65 (уш. д, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,79-1,93 (м, 1H), 2,20 (с, 5H), 2,34 (с, 3H), 2,54 (уш. дд, $J=7,2$, 3,4 Гц, 1H), 3,12 (уш. с, 1H), 4,34-4,47 (м, 2H), 6,76 (дд, $J=7,2$, 5,1 Гц, 1H), 7,36 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J=4,9$, 1,4 Гц, 1H), 9,11 (уш. с, 1H); ІЕР-МС m/z $[M+H]^+$ 318,3. Енантіомери (35 мг) розділяли за допомогою препаративної НФХ (Daicel ChiralCel OD-H, 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм), використовуючи рухому фазу 25 % MeOH (з 0,1 % NH_4OH) у CO_2 . Стереохімічні конфігурації енантіомерів довільно привласнювали.

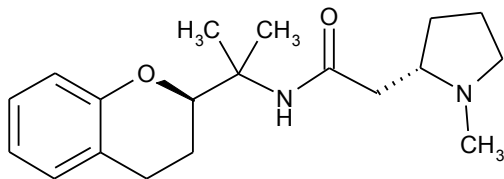
ПРИКЛАД 128: N-(2-((S)-хроман-2-іл)пропан-2-іл)-2-((S)-1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід



30

i

ПРИКЛАД 129: N-(2-((R)-хроман-2-іл)пропан-2-іл)-2-((S)-1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід

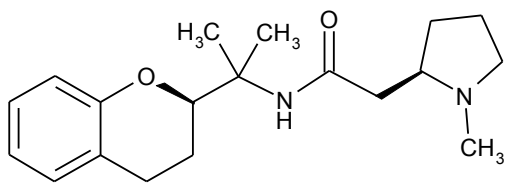


35

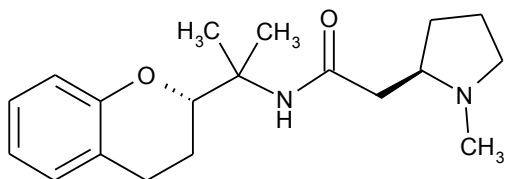
До розчину (S)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)оцтової кислоти (6,4 мг, 0,044 ммоль) і HATU (16,9 мг, 0,044 ммоль) в ДМФА (0,44 мл) додавали DIPEA (19,4 мкл, 0,111 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Далі додавали 2-(хроман-2-

іл)пропан-2-амін (10 мг, 0,044 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Продукт очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-70 % вода/ACN у воді (основний режим), з отриманням зазначених у заголовку діастереомерів. Елюйованому раніше діастереомеру доволіно привласнювали структуру (S, S)-діастереомера та отримували у вигляді білої плівки (3,5 мг, 25 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,45 (д, J=8,2 Гц, 6 H), 1,58-1,74 (м, 2H), 1,75-1,84 (м, 2H), 2,00-2,12 (м, 2H), 2,25-2,36 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,43-2,51 (м, 1H), 2,57-2,68 (м, 1H), 2,76-2,93 (м, 2H), 3,02-3,10 (м, 1H), 4,33 (дд, J=11,5, 1,8 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=8,5, 1,1 Гц, 1H), 6,80 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,99-7,09 (м, 2H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 317,30. Елюйованому пізніше діастереомеру доволіно привласнювали структуру (R,S)-діастереомера та отримували у вигляді білої плівки (2,3 мг, 16 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,45 (д, J=5,0 Гц, 6 H), 1,62-1,92 (м, 4 H), 1,99-2,14 (м, 2H), 2,20-2,30 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,35-2,44 (м, 2H), 2,50-2,60 (м, 1H), 2,77-2,94 (м, 2H), 2,99-3,08 (м, 1H), 4,29 (дд, J=11,4, 1,8 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=8,5, 1,1 Гц, 1H), 6,81 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 7,00-7,09 (м, 2H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 317,30.

ПРИКЛАД 130: N-(2-((R)-хроман-2-іл)пропан-2-іл)-2-((R)-1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід

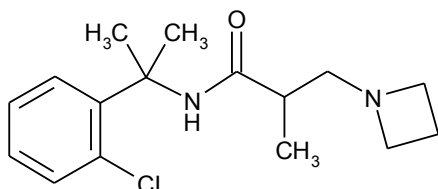


ПРИКЛАД 131: N-(2-((S)-хроман-2-іл)пропан-2-іл)-2-((R)-1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



Зазначені в заголовку діастереомери отримували, як ПРИКЛАД 128 і ПРИКЛАД 129, використовуючи (R)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)оцтову кислоту (6,4 мг, 0,044 ммоль) та 2-(хроман-2-іл)пропан-2-амін (10 мг, 0,044 ммоль). Елюйованому раніше діастереомеру доволіно привласнювали структуру (R, R)-діастереомера та отримували у вигляді білої плівки (3,4 мг, 24 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,45 (д, J=8,4 Гц, 6 H), 1,56-1,73 (м, 2H), 1,74-1,86 (м, 2H), 2,00-2,12 (м, 2H), 2,25-2,35 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,42-2,50 (м, 1H), 2,61 (уш. дд, J=6,2, 5,2 Гц, 1H), 2,76-2,95 (м, 2H), 3,01-3,10 (м, 1H), 4,32 (дд, J=11,4, 1,8 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=8,6, 1,1 Гц, 1H), 6,80 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,99-7,08 (м, 2H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 317,30. Елюйованому пізніше діастереомеру доволіно привласнювали структуру (S,R)-діастереомера та отримували у вигляді білої плівки (3,7 мг, 26 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,45 (д, J=4,9 Гц, 6 H), 1,61-1,75 (м, 2H), 1,75-1,94 (м, 2H), 2,01-2,13 (м, 2H), 2,24-2,35 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,38-2,46 (м, 2H), 2,52-2,66 (м, 1H), 2,76-2,95 (м, 2H), 3,02-3,10 (м, 1H), 4,30 (дд, J=11,5, 1,8 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=8,6, 1,2 Гц, 1H), 6,81 (тд, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 7,01-7,08 (м, 2H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 317,30.

ПРИКЛАД 132: 3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(2-хлорфеніл)пропан-2-іл)-2-метилпропанамід

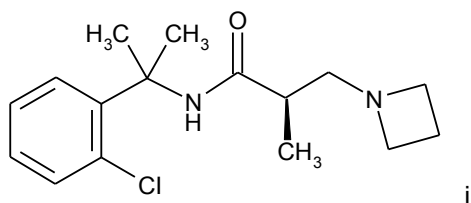


До посудини, обладнаної магнітною мішалкою, додавали N-(2-(2-хлорфеніл)пропан-2-іл)метакриламід (825,5 мг, 3,47 ммоль) і азетидин (2,34 мл, 34,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 48 годин. Воду додавали до утворення осаду. Тверду речовину збирали і сушили під вакуумом з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (770,7 мг, 75 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,04 (д, J=6,8 Гц, 3H),

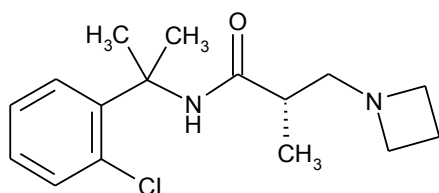
1,75 (с, 3H), 1,81 (с, 3H), 2,08 (квін., J=7,1 Гц, 2H), 2,34-2,45 (м, 2H), 2,60-2,69 (м, 1H), 3,23-3,30 (м, 4 H), 7,15-7,23 (м, 1H), 7,27 (тд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H); ІЕР-МС [M+H]⁺ 295,3.

ПРИКЛАД 133: (R)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(2-хлорфеніл)пропан-2-іл)-2-метилпропанамід

5



ПРИКЛАД 134: (S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(2-хлорфеніл)пропан-2-іл)-2-метилпропанамід



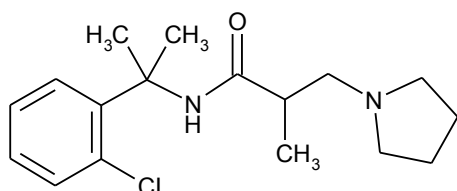
10

Зазначені в заголовку енантіомери 3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(2-хлорфеніл)пропан-2-іл)-2-метилпропанаміду (ПРИКЛАД 132, 770 мг, 2,61 ммоль) розділяли за допомогою препаративної НФХ (Daicel ChiralPak AD, 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм), використовуючи рухому фазу 15 % EtOH (з 0,1 % NH₄OH) у CO₂, а потім очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим). Першій елюваній сполуці за допомогою НФХ довільно привласнювали структуру (R)-енантіомера (210,2 мг, 27 %), а другій елюваній сполуці за допомогою НФХ довільно привласнювали структуру (S)-енантіомера (239,4 мг, 31 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,02 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,73 (с, 3H), 1,78 (с, 3H), 2,06 (квін., J=7,1 Гц, 2H), 2,31-2,43 (м, 2H), 2,57-2,68 (м, 1H), 3,21-3,27 (м, 4 H), 7,13-7,20 (м, 1H), 7,21-7,28 (м, 1H), 7,31 (дд, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=8,0, 1,7 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 295,20.

15

20

ПРИКЛАД 135: N-(2-(2-хлорфеніл)пропан-2-іл)-2-метил-3-(піролідин-1-іл)пропанамід



25

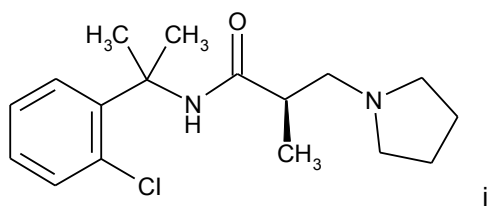
До посудини, обладнаної магнітною мішалкою, додавали N-(2-(2-хлорфеніл)пропан-2-іл)метакриламід (875,9 мг, 3,68 ммоль) і піролідин (4,57 мл, 55,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 48 годин, а потім концентрували при зниженому тиску. Залишок переносили метанол і фільтрували крізь гідрофільний фільтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополіскуючи MeOH. Фільтрат очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-50 % ACN у воді (кислотний режим). Фракції, що містять бажаний продукт, випарювали, переносили в метанол і фільтрували крізь смоли. Agilent Stratospheres SPE (PL-HCO₃ MP) видалення ТФО. Фільтрат упарювали з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (505,7 мг, 44 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,26 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,79 (прибл. д, J=1,8 Гц, 6 H), 1,90-2,03 (м, 2H), 2,04-2,18 (м, 2H), 2,88 (дкд, J=9,4, 7,1, 4,6 Гц, 1H), 2,93-3,03 (м, 1H), 3,04-3,14 (м, 2H), 3,36-3,42 (м, 1H), 3,50-3,61 (м, 2H), 7,17-7,24 (м, 1H), 7,28 (тд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 8,52 (уш. с, 1H); ІЕР-МС [M+H]⁺ 309,30.

30

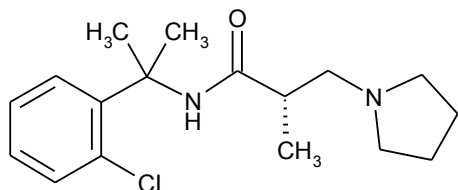
35

40

ПРИКЛАД 136: (R)-N-(2-(2-хлорфеніл)пропан-2-іл)-2-метил-3-(піролідин-1-іл)пропанамід



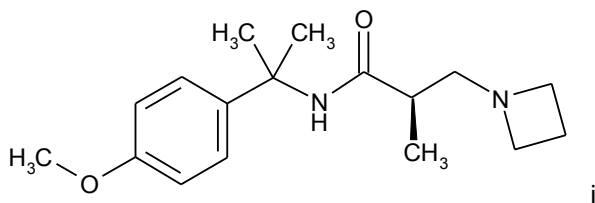
ПРИКЛАД 137: (S)-N-(2-(2-хлорфеніл)пропан-2-іл)-2-метил-3-(піролідин-1-іл)пропан амід



5

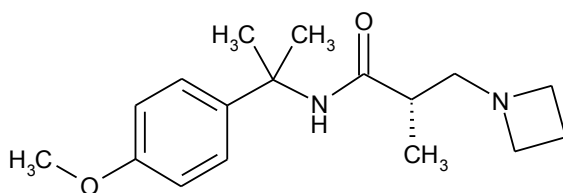
Зазначені в заголовку енантіомери N-(2-(2-хлорфеніл)пропан-2-іл)-2-метил-3-(піролідин-1-іл)пропанамід (ПРИКЛАД 135, 505,7 мг, 1,64 ммоль) розділяли за допомогою препаративної НФХ (Wheik O1(S, S), 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм), використовуючи рухому фазу 45 % ізопропанолу (з 0,1 % NH₄OH) у CO₂, а потім очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим). Першій елюйованій сполуці за допомогою НФХ довільно привласнювали структуру (R)-енантіомера (107,2 мг, 21 %), а другій елюйованій сполуці за допомогою НФХ довільно привласнювали структуру (S)-енантіомера (30,6 мг, 6,0 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,05 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,74 (с, 3H), 1,75-1,82 (м, 7 H), 2,40 (дд, J=12,1, 5,1 Гц, 1H), 2,47-2,64 (м, 5 H), 2,73 (дд, J=12,0, 9,0 Гц, 1H), 7,13-7,20 (м, 1H), 7,24 (тд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,0, 1,7 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 309,30.

ПРИКЛАД 138: (R)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(4-метоксифеніл)пропан-2-іл)-2-метилпропанамід



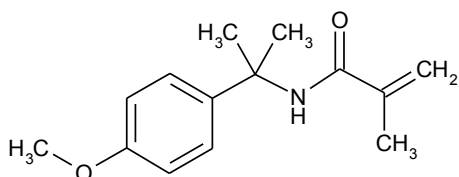
20

ПРИКЛАД 139: (S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(4-метоксифеніл)пропан-2-іл)-2-метилпропанамід



25

СТАДІЯ А: N-(2-(4-метоксифеніл)пропан-2-іл)метакриламід



30

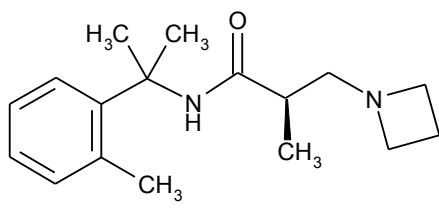
До суміші гідрохлориду 2-(4-метоксифеніл)пропан-2-аміну (0,500 г, 2,48 ммоль), метакрилової кислоти (0,213 мл, 2,48 ммоль) та Et₃N (1,04 мл, 7,44 ммоль) в ДМФА (20 мл) додавали НАТУ (1,414 г, 3,72 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розводили водою (100 мл) і екстрагували EtOAc (3×20 мл). Об'єднані

органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою автоматизованої колонкової флеш-хроматографії з силікагелем з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,0 г) у вигляді суміші цільового продукту та невідомої проміжної сполуки, яку використовували без додаткового очищення. ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234,3.

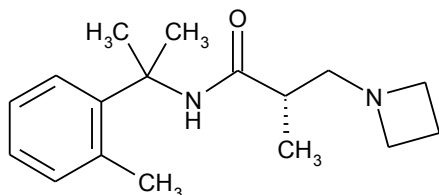
СТАДІЯ В: (R)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(4-метоксибеніл)пропан-2-іл)-2-метилпропанамід і (S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(4-метоксибеніл)пропан-2-іл)-2-метилпропанамід

До розчину неочищеного N-(2-(4-метоксибеніл)пропан-2-іл)метакриламиду (1,0 г) в метанолі (10 мл) і воді (10 мл) додавали азетидин (1,44 мл, 21,4 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100°C у мікрохвильовому реакторі протягом 2 годин, а потім концентрували та очищали за допомогою автоматичної колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт 0-100 % EtOAc у суміші гептанів. Зазначені в заголовку енантіомери розділяли за допомогою препаративної НФХ (ChiralPak IC, 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм), використовуючи рухому фазу iPrOH (з 0,1 % NH_4OH) у CO_2 , а потім очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % ACN у воді (кислотний режим) з отриманням ТФО солі кожного енантіомеру. Елюйованій раніше сполуці за допомогою НФХ довільно привласнювали структуру (S)-енантіомера (17 мг, 2,6 %), і елюйованій пізніше сполуці за допомогою НФХ довільно привласнювали структуру (R)-енантіомера (33 мг, 5,0 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. ч. 1,19 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,61 (с, 3H), 1,66 (с, 3H), 2,26-2,41 (м, 1H), 2,47-2,61 (м, 1H), 2,54-2,61 (м, 1H), 2,67-2,77 (м, 1H), 3,11 (дд, $J=12,8$, 4,5 Гц, 1H), 3,37 (дд, $J=12,8$, 8,8 Гц, 1H), 3,73-3,78 (м, 3H), 3,98-4,18 (м, 4 H), 6,81-6,88 (м, 2H), 7,26-7,33 (м, 2H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 291,4.

ПРИКЛАД 140: (R)-3-(азетидин-1-іл)-2-метил-N-(2-(o-толіл)пропан-2-іл)пропан амід

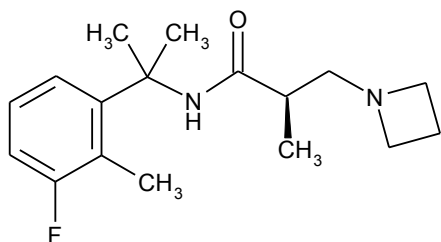


ПРИКЛАД 141: (S)-3-(азетидин-1-іл)-2-метил-N-(2-(o-толіл)пропан-2-іл)пропан амід



Зазначені в заголовку енантіомери отримували, як ПРИКЛАД 138 і ПРИКЛАД 139, використовуючи 2-(o-толіл)пропан-2-аміну гідрохлорид (1,00 г, 5,39 ммоль), але без остаточного повторного очищення ВЕРХ. Першій елюйованій сполуці за допомогою НФХ довільно привласнювали структуру (R)-енантіомера і отримували у вигляді білої твердої речовини (165 мг, 11 %), а другій елюйованій сполуці за допомогою НФХ довільно привласнювали структуру (S)-енантіомера і отримували у вигляді білої твердої речовини (152 мг, 10 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,22 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,67-1,79 (м, 6 H), 2,29-2,42 (м, 1H), 2,46-2,64 (м, 4 H), 2,69-2,80 (м, 1H), 3,14 (дд, $J=12,9$, 4,7 Гц, 1H), 3,38 (дд, $J=12,9$, 8,5 Гц, 1H), 4,02-4,21 (м, 4 H), 7,08-7,20 (м, 3H), 7,41 (д, $J=6,9$ Гц, 1H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275,4.

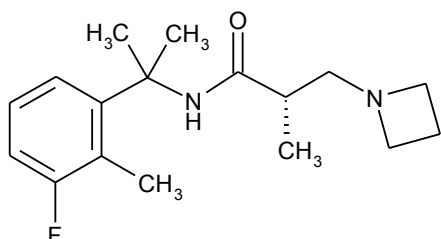
ПРИКЛАД 142: (R)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(3-фтор-2-метилбеніл)пропан-2-іл)-2-метилпропанамід



i

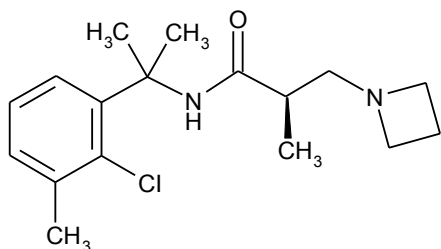
ПРИКЛАД 143: (S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(3-фтор-2-метилфеніл)пропан-2-іл)-2-метилпропанамід

5



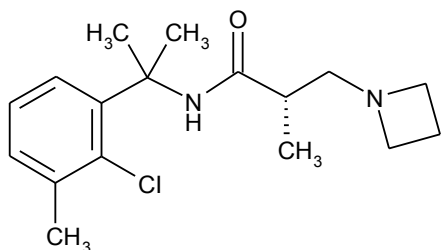
Зазначені в заголовку енантіомери отримували, як ПРИКЛАД 138 і ПРИКЛАД 139, використовуючи 2-(3-фтор-2-метилфеніл)пропан-2-амін (1,30 г, 7,77 ммоль), але без остаточного повторного очищення ВЕРХ. Першій елюйованій сполуці за допомогою НФХ довільно привласнювали структуру (R)-енантіомера і отримували у вигляді білої твердої речовини (258 мг, 11 %), а другій елюйованій сполуці за допомогою НФХ довільно привласнювали структуру (S)-енантіомера і отримували у вигляді білої твердої речовини (237 мг, 10 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,05 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,70 (с, 3H), 1,74 (с, 3H), 2,05-2,12 (м, 2H), 2,35-2,43 (м, 5 H), 2,65 (уш. д, $J=3,9$ Гц, 1H), 3,22-3,31 (м, 4 H), 6,92 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,11-7,17 (м, 1H), 7,24 (д, $J=8,0$ Гц, 1H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293,0.

ПРИКЛАД 144: (R)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(2-хлор-3-метилфеніл)пропан-2-іл)-2-метилпропанамід



i

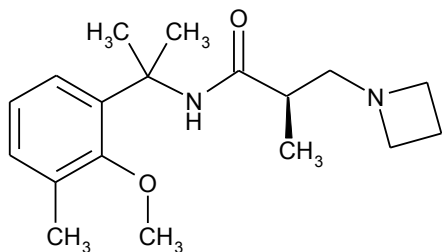
ПРИКЛАД 145: (S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(2-хлор-3-метилфеніл)пропан-2-іл)-2-метилпропанамід



Зазначені в заголовку енантіомери отримували, як ПРИКЛАД 138 і ПРИКЛАД 139, використовуючи 2-(2-хлор-3-метилфеніл)пропан-2-амін (2,00 г, 10,9 ммоль), але без остаточного повторного очищення ВЕРХ. Першій елюйованій сполуці за допомогою НФХ довільно привласнювали структуру (R)-енантіомера і отримували у вигляді білої твердої речовини (324 мг, 10 %), а другій елюйованій сполуці за допомогою НФХ довільно

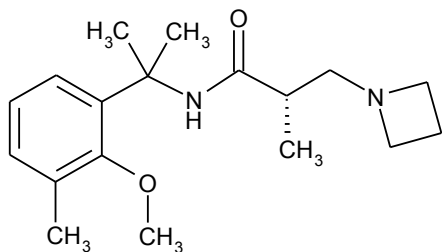
привласнювали структуру(S)-енантіомера і отримували у вигляді білої твердої речовини (327 мг, 10 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,04 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,76 (с, 3H), 1,81 (с, 3H), 2,05-2,13 (м, 2H), 2,35-2,42 (м, 5 H), 2,53-2,74 (м, 1H), 3,24-3,27 (м, 1H), 3,25-3,32 (м, 3H), 7,13-7,21 (м, 2H), 7,41 (дд, $J=7,3$, 2,1 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,0.

5 ПРИКЛАД 146: (R)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(2-метокси-3-метилфеніл)пропан-2-іл)-2-метилпропанамід



i

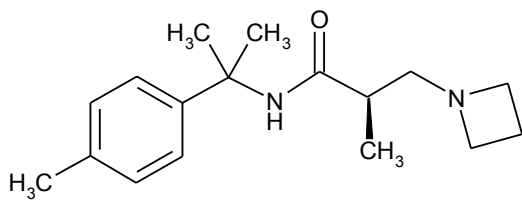
10 ПРИКЛАД 147: (S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(2-метокси-3-метилфеніл)пропан-2-іл)-2-метилпропанамід



15 Зазначені в заголовку енантіомери отримували, як ПРИКЛАД 138 і ПРИКЛАД 139, використовуючи 2-(2-метокси-3-метилфеніл)пропан-2-аміну гідрохлорид (2,00 г, 9,27 ммоль), але без остаточного повторного очищення ВЕРХ. Першій елюваній сполуці за допомогою НФХ довільно привласнювали структуру (R)-енантіомера і отримували у вигляді червоно-коричневої твердої речовини (720 мг, 26 %), а другій елюваній сполуці за допомогою НФХ

20 довільно привласнювали структуру (S)-енантіомера і отримували у вигляді червоно-коричневої твердої речовини (681 мг, 24 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,06 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,71 (с, 3H), 1,76 (с, 3H), 2,08 (квін., $J=7,1$ Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,34-2,45 (м, 2H), 2,54-2,71 (м, 1H), 3,23-3,31 (м, 4 H), 3,79 (с, 3H), 6,93 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=7,5$, 0,9 Гц, 1H), 7,22 (дд, $J=7,9$, 1,2 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305,2.

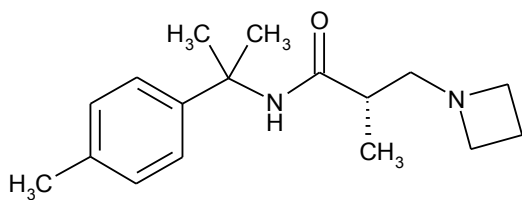
25 ПРИКЛАД 148: (R)-3-(азетидин-1-іл)-2-метил-N-(2-(п-толіл)пропан-2-іл)пропан амід



i

ПРИКЛАД 149: (S)-3-(азетидин-1-іл)-2-метил-N-(2-(п-толіл)пропан-2-іл)пропан амід

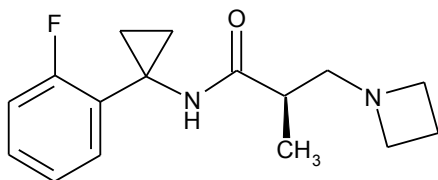
30



Зазначені в заголовку енантіомери отримували, як ПРИКЛАД 138 і ПРИКЛАД 139, використовуючи гідрохлорид 2-(п-толіл)пропан-2-аміну (2,00 г, 10,8 ммоль), але без остаточного

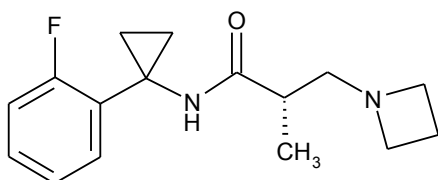
повторного очищення ВЕРХ. Перший елююваний сполуці за допомогою НФХ довільно привласнювали структуру (R)-енантіомера і отримували у вигляді білої твердої речовини (871 мг, 29 %), а другий елююваний сполуці за допомогою НФХ довільно привласнювали структуру (S)-енантіомера і отримували у вигляді білої твердої речовини (864 мг, 29 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,06 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,61 (с, 3H), 1,66 (с, 3H), 2,09 (квін., $J=7,1$ Гц, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,35-2,45 (м, 2H), 2,67 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 3,23-3,31 (м, 4 H), 7,11 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,28 (д, $J=7,6$ Гц, 2H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275,1.

ПРИКЛАД 150: (R)-3-(азетидин-1-іл)-N-(1-(2-фторфеніл)циклопропіл)-2-метилпропанамід



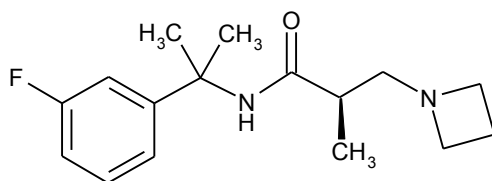
i

ПРИКЛАД 151: (S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(1-(2-фторфеніл)циклопропіл)-2-метилпропанамід



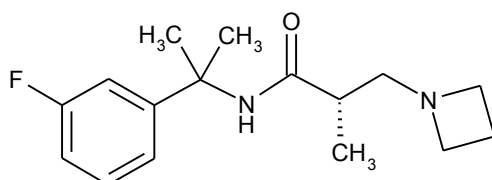
Зазначені в заголовку енантіомери отримували, як ПРИКЛАД 138 і ПРИКЛАД 139, використовуючи гідрохлорид 1-(2-фторфеніл)циклопропан-1-аміну (0,809 г, 4,31 ммоль), але без остаточного повторного очищення ВЕРХ. Перший елююваний сполуці за допомогою НФХ довільно привласнювали структуру (R)-енантіомера і отримували у вигляді білої твердої речовини (393 мг, 33 %), а другий елююваний сполуці за допомогою НФХ довільно привласнювали структуру (S)-енантіомера і отримували у вигляді білої твердої речовини (380 мг, 32 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. ч. 0,99 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,08-1,19 (м, 4 H), 2,08 (квін., $J=7,0$ Гц, 3H), 2,32 (дд, $J=12,0$, 3,8 Гц, 1H), 2,48 (уш. д, $J=10,4$ Гц, 1H), 3,12-3,25 (м, 4 H), 6,97 (т, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,05 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,15-7,21 (м, 1H), 7,57 (тд, $J=7,7$, 1,8 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 277,0.

ПРИКЛАД 152: (R)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(3-фторфеніл)пропан-2-іл)-2-метилпропанамід



i

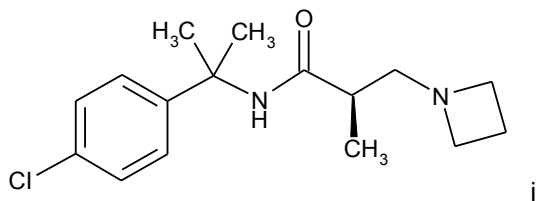
ПРИКЛАД 153: (S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(3-фторфеніл)пропан-2-іл)-2-метилпропанамід



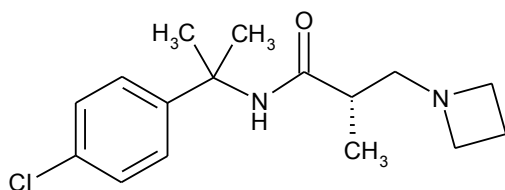
Зазначені в заголовку енантіомери отримували, як ПРИКЛАД 138 і ПРИКЛАД 139, використовуючи гідрохлорид 2-(3-фторфеніл)пропан-2-аміну (1,00 г, 5,27 ммоль), але без остаточного повторного очищення ВЕРХ. Перший елююваний сполуці за допомогою НФХ довільно привласнювали структуру (R)-енантіомера і отримували у вигляді білої твердої речовини (0,215 г, 30 %), а другий елююваний сполуці за допомогою НФХ довільно

привласнювали структуру (S)-енантіомера і отримували у вигляді білої твердої речовини (0,243 г, 34 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. ч. 1,08 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,69 (д, $J=0,9$ Гц, 6 H), 2,07-2,16 (м, 2H), 2,24 (дкд, $J=10,5, 7,0, 3,6$ Гц, 1H), 2,47 (дд, $J=12,2, 3,6$ Гц, 1H), 2,64-2,73 (м, 1H), 3,23-3,40 (м, 4 H), 6,91 (тдд, $J=8,3, 8,3, 2,6, 1,0$ Гц, 1H), 7,09-7,21 (м, 2H), 7,25-7,32 (м, 1H), 8,88 (уш. с, 1H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279,4.

ПРИКЛАД 154: (R)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(4-хлорфеніл)пропан-2-іл)-2-метилпропанамід

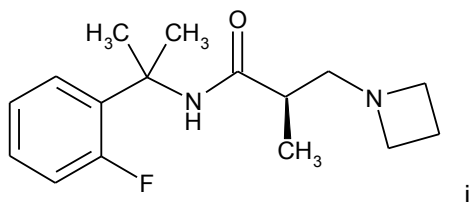


ПРИКЛАД 155: (S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(4-хлорфеніл)пропан-2-іл)-2-метилпропанамід

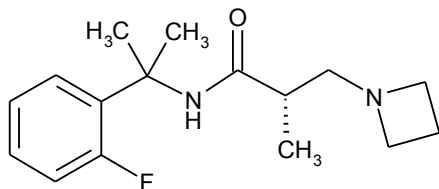


Зазначені в заголовку енантіомери отримували, як ПРИКЛАД 138 і ПРИКЛАД 139, використовуючи гідрохлорид 2-(4-хлорфеніл)пропан-2-аміну (1,00 г, 4,85 ммоль), але з ВЕРХ (кислотний режим) повторним очищенням тільки другого елюйованого енантіомера. Першій елюйованій сполуці за допомогою НФХ довільно привласнювали структуру (R)-енантіомера і отримували у вигляді білої твердої речовини (0,157 г, 34 %), а другій елюйованій сполуці за допомогою НФХ довільно привласнювали структуру (S)-енантіомера. ТФО сіль (S)-енантіомера отримували у вигляді безбарвної олії (0,140 г, 30 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. ч. 0,97 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,58 (д, $J=1,8$ Гц, 6 H), 2,00 (квін., $J=7,0$ Гц, 2H), 2,09 (дкд, $J=10,4, 7,1, 3,6$ Гц, 1H), 2,35 (дд, $J=12,1, 3,7$ Гц, 1H), 2,56 (дд, $J=12,1, 10,2$ Гц, 1H), 3,09-3,27 (м, 4 H), 7,15-7,29 (м, 4 H), 8,82 (уш. с, 1H); ІЕР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295,3.

ПРИКЛАД 156: (R)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(2-фторфеніл)пропан-2-іл)-2-метилпропанамід



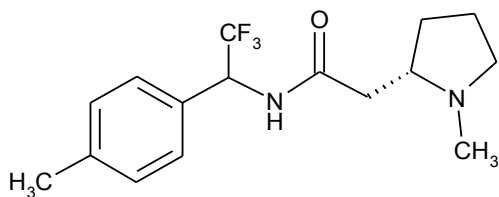
ПРИКЛАД 157: (S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(2-фторфеніл)пропан-2-іл)-2-метилпропанамід



Зазначені в заголовку енантіомери отримували, як ПРИКЛАД 138 і ПРИКЛАД 139, використовуючи 2-(2-фторфеніл)пропан-2-амін (0,880 г, 5,74 ммоль), але без остаточного повторного очищення ВЕРХ. Першій елюйованій сполуці за допомогою НФХ довільно привласнювали структуру (R)-енантіомера і отримували у вигляді білої твердої речовини (0,328 г, 21 %), а другій елюйованій сполуці за допомогою НФХ довільно привласнювали структуру (S)-енантіомера і отримували у вигляді білої твердої речовини (0,259 г, 16 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. ч. 1,05 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,76 (с, 6 H), 2,02-2,24 (м, 3H), 2,42 (дд, $J=12,0, 3,8$ Гц, 1H),

2,65 (дд, J=12,0, 9,9 Гц, 1H), 3,20-3,34 (м, 4 H), 6,99 (ддд, J=12,6, 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,06-7,13 (м, 1H), 7,16-7,24 (м, 1H), 7,40 (тд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 9,05 (уш. с, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 279,4.

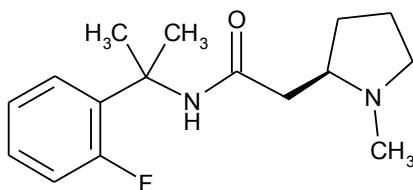
ПРИКЛАД 158: 2-((S)-1-метилпіролідин-2-іл)-N-(2,2,2-трифтор-1-(п-толіл)етил)ацетамід



5

До розчину 2-((S)-піролідин-2-іл)-N-(2,2,2-трифтор-1-(п-толіл)етил)ацетаміду (50 мг, 0,17 ммоль) в ДХМ (1 мл) і MeOH (0,5 мл) додавали Et₃N (51 мг, 0,50 ммоль) і формальдегід (41 мг, 0,50 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Далі однією порцією додавали триацетоксиборгідрид натрію (106 мг, 0,499 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім фільтрували та очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 20-30 % ACN у воді (кислотний режим). Чисті фракції об'єднували та випарювали з отриманням ТФО солі зазначеної в заголовку сполуки. у вигляді прозорої олії (38 мг, 73 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,67-1,88 (м, 1H), 1,92-2,19 (м, 2H), 2,28-2,40 (м, 4 H), 2,78-2,99 (м, 5 H), 3,08-3,21 (м, 1H), 3,62-3,77 (м, 2H), 5,63-5,74 (м, 1H), 7,19-7,27 (м, 2H), 7,32-7,39 (м, 2H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 315,4.

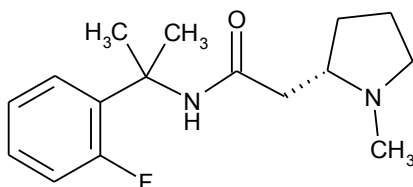
ПРИКЛАД 159: (R)-N-(2-(2-фторфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



20

До розчину ТФО солі (R)-N-(2-(2-фторфеніл)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетаміду (30 мг, 0,079 ммоль) в ДХМ (793 мкл) додавали Et₃N (33,2 мкл, 0,238 ммоль) і водний формальдегід (37 % мас., 17,7 мкл, 0,238 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Далі однією порцією додавали триацетоксиборгідрид натрію (52,0 мг, 0,238 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім розводили MeOH і фільтрували крізь гідрофільний фільтр PTFE 0,45 мкм Millipore®. Фільтрат очищали ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % ACN у воді (кислотний режим). Фракції, що містять продукт, випарювали з отриманням ТФО солі зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (30 мг, 96 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 1,75 (прибл. д, J=12,3 Гц, 6 H), 1,84-1,96 (м, 1H), 1,97-2,08 (м, 1H), 2,09-2,21 (м, 1H), 2,24-2,36 (м, 1H), 2,64 (дд, J=15,4, 5,4 Гц, 1H), 2,79 (д, J=4,3 Гц, 3H), 2,81-2,91 (м, 1H), 3,10 (дд, J=15,6, 8,0 Гц, 1H), 3,54-3,67 (м, 1H), 3,82-3,93 (м, 1H), 6,98 (ддд, J=12,6, 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,08-7,13 (м, 2H), 7,19-7,25 (м, 1H), 7,38 (тд, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 12,02-12,28 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 279,2.

ПРИКЛАД 160: (S)-N-(2-(2-фторфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід

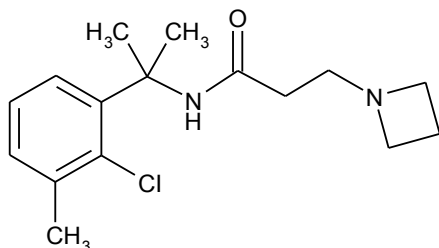


40

ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 159, використовуючи (S)-N-(2-(2-фторфеніл)пропан-2-іл)-2-(піролідин-2-іл)ацетамід (150 мг, 0,396 ммоль), Et₃N (166 мкл, 1,19 ммоль), водний формальдегід (37 % мас., 89 мкл, 1,19 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (260 мг, 1,19 ммоль) і отримували в вигляді білої твердої речовини (105 мг, 68 %). ¹H

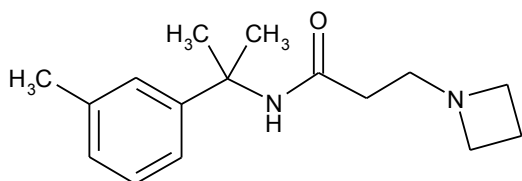
ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 1,75 (прибл. д, J=13,0 Гц, 6 Н), 1,85-1,97 (м, 1Н), 1,97-2,08 (м, 1Н), 2,10-2,22 (м, 1Н), 2,24-2,36 (м, 1Н), 2,62 (дд, J=15,3, 5,3 Гц, 1Н), 2,78 (д, J=3,8 Гц, 3Н), 2,80-2,90 (м, 1Н), 3,11 (дд, J=15,3, 8,0 Гц, 1Н), 3,60 (дк, J=14,4, 7,4 Гц, 1Н), 3,83-3,93 (м, 1Н), 6,98 (ддд, J=12,6, 8,1, 1,4 Гц, 1Н), 7,10 (тд, J=7,6, 1,4 Гц, 2Н), 7,18-7,25 (м, 1Н), 7,38 (тд, J=8,2, 1,6 Гц, 1Н), 12,34-12,49 (м, 1Н); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 279,4.

ПРИКЛАД 161: 3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(2-хлор-3-метилфеніл)пропан-2-іл)пропан амід



До суміші гідрохлориду 2-(2-хлор-3-метилфеніл)пропан-2-аміну (0,080 г, 0,36 ммоль), 3-(азетидин-1-іл)пропаноату літію (0,049 г, 0,36 ммоль) та Et₃N (0,203 мл, 1,45 ммоль) у ДМФА (3 мл) додавали НАТУ (0,207 г, 0,545 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом ночі, а потім очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-50 % ACN у воді (кислотний режим) з отриманням ТФО солі зазначеної в заголовку сполуки у вигляді прозорої олії (0,061 г, 57 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,76 (с, 6 Н), 2,31-2,40 (м, 4 Н), 2,51-2,60 (м, 3Н), 3,33-3,37 (м, 2Н), 3,98-4,07 (м, 2Н), 4,12-4,20 (м, 2Н), 7,14-7,21 (м, 2Н), 7,40 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1Н); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 295,3.

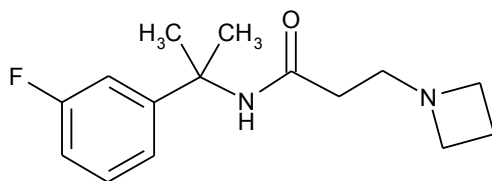
ПРИКЛАД 162: 3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(м-толіл)пропан-2-іл)пропан амід



20

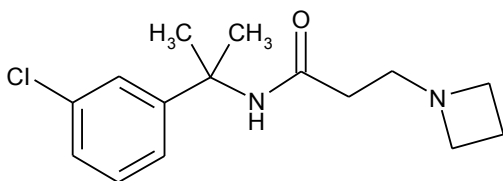
До суміші гідрохлориду 2-(м-толіл)пропан-2-аміну (0,058 г, 0,39 ммоль), 3-(азетидин-1-іл)пропаноату літію (0,050 г, 0,39 ммоль) та Et₃N (0,216 мл, 1,55 ммоль) у ДМФА (3 мл) додавали НАТУ (0,221 г, 0,581 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім очищали безпосередньо препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-50 % ACN у воді (кислотний режим) з отриманням ТФО солі зазначеної заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,088 г, 63 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,63 (с, 6 Н), 2,26-2,41 (м, 4 Н), 2,43-2,59 (м, 3Н), 3,31-3,37 (м, 2Н), 3,93-4,04 (м, 2Н), 4,09-4,21 (м, 2Н), 7,01 (д, J=6,2 Гц, 1Н), 7,12-7,22 (м, 3Н); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 261,4.

ПРИКЛАД 163: 3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(3-фторфеніл)пропан-2-іл)пропан амід



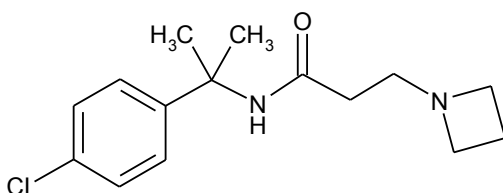
ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 162, використовуючи 2-(3-фторфеніл)пропан-2-амін (0,059 г, 0,39 ммоль), і отримували в вигляді жовтої олії (0,034 г, 39 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,64 (с, 6 Н), 2,32-2,45 (м, 1Н), 2,49-2,65 (м, 3Н), 3,35-3,41 (м, 2Н), 3,99-4,10 (м, 2Н), 4,14-4,24 (м, 2Н), 6,93 (т, J=8,3 Гц, 1Н), 7,11 (д, J=10,9 Гц, 1Н), 7,20 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,32 (тд, J=8,0, 6,1 Гц, 1Н); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 265,4.

ПРИКЛАД 164: 3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(3-хлорфеніл)пропан-2-іл)пропан амід



ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 162, використовуючи 2-(3-хлорфеніл)пропан-2-амін (0,080 г, 0,39 ммоль), і отримували в вигляді жовтої олії (0,042 г, 34 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,63 (с, 6 H), 2,36 (дтт, J=11,8, 9,6, 4,9 Гц, 1H), 2,49-2,65 (м, 3H), 3,34-3,40 (м, 2H), 3,99-4,09 (м, 2H), 4,13-4,24 (м, 2H), 7,18-7,22 (м, 1H), 7,26-7,34 (м, 2H), 7,38 (т, J=1,6 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 281,3.

ПРИКЛАД 165: 3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(4-хлорфеніл)пропан-2-іл)пропанамід

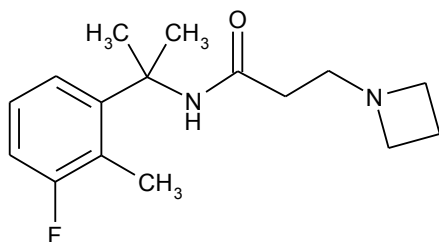


10

ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 162, використовуючи 2-(4-хлорфеніл)пропан-2-амін (0,080 г, 0,39 ммоль) і отримували в вигляді жовтої олії (0,022 г, 18 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,63 (с, 6 H), 2,32-2,44 (м, 1H), 2,49-2,63 (м, 3H), 3,37 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,99-4,10 (м, 2H), 4,13-4,24 (м, 2H), 7,25-7,33 (м, 2H), 7,33-7,39 (м, 2H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 281,3.

15

ПРИКЛАД 166: 3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(3-фтор-2-метилфеніл)пропан-2-іл)пропанамід

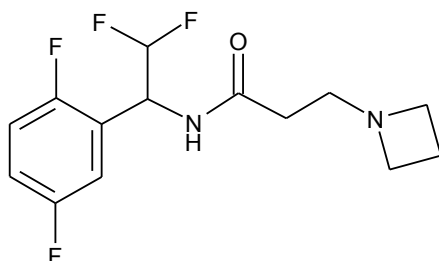


20

ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 162, використовуючи гідрохлорид 2-(3-фтор-2-метилфеніл)пропан-2-аміну (0,079 г, 0,39 ммоль) і отримували в вигляді жовтої олії (4,9 мг, 5 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,71 (с, 6 H), 2,34 (д, J=3,0 Гц, 4 H), 2,48-2,60 (м, 3H), 3,34-3,38 (м, 2H), 4,00-4,10 (м, 2H), 4,13-4,23 (м, 2H), 6,93 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,15 (тд, J=7,9, 6,3 Гц, 1H), 7,20-7,26 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 279,4.

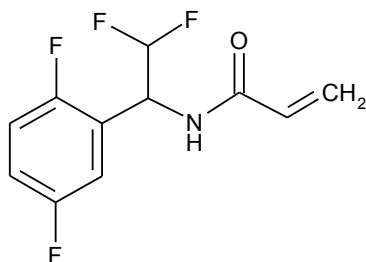
25

ПРИКЛАД 167: 3-(азетидин-1-іл)-N-(1-(2,5-дифторфеніл)-2,2-дифторетил)пропанамід



30

СТАДІЯ А: N-(1-(2,5-дифторфеніл)-2,2-дифторетил)акриламід

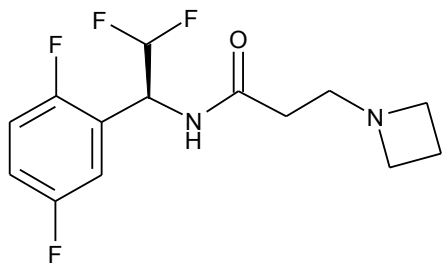


До суміші акрилової кислоти (0,355 мл, 5,18 ммоль), 1-(2,5-дифторфеніл)-2,2-дифторетан-1-аміну (1,00 г, 5,18 ммоль) і DIPEA (3,62 мл, 20,7 ммоль) у ДМФА (20 мл) додавали НАТУ (2,95 г, 7,77 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом ночі, а потім розводили водою (10 мл) та екстрагували EtOAc. Органічні шари концентрували і очищали за допомогою автоматичної колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи 0-60 % градієнт EtOAc у суміші гептанів, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,10 г, 86 %). ІЕР-МС [M+H]⁺ 248,3.

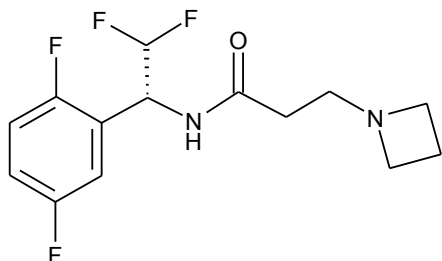
СТАДІЯ В: 3-(азетидин-1-іл)-N-(1-(2,5-дифторфеніл)-2,2-дифторетил)пропанамід

Суміш N-(1-(2,5-дифторфеніл)-2,2-дифторетил)акриламід (1,10 г, 4,45 ммоль) і азетидину (0,600 мл, 8,90 ммоль) в MeOH (5 мл) і воді (5 мл) нагрівали при 100 °C протягом ночі. Реакційну суміш потім концентрували при зниженому тиску і очищали за допомогою автоматичної колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт 0-40 % EtOAc (з 2 % Et₃N) у суміші гептанів з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,789 г, 58 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 2,07 (квін., J=7,2 Гц, 2H), 2,35 (тд, J=7,1, 1,8 Гц, 2H), 2,71 (тд, J=7,1, 2,1 Гц, 2H), 3,20-3,28 (м, 4 H), 5,69 (тд, J=14,1, 3,1 Гц, 1H), 5,99 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,27 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,13 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,09-7,20 (м, 2H), 7,27 (ддд, J=8,8, 5,6, 3,0 Гц, 1H); ІЕР-МС [M+H]⁺ 305,3.

ПРИКЛАД 168: (S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(1-(2,5-дифторфеніл)-2,2-дифторетил)пропанамід



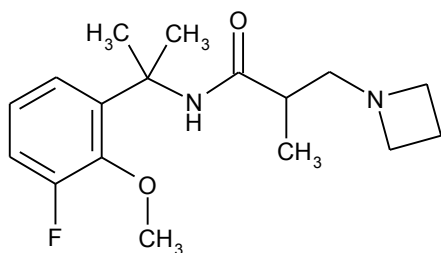
ПРИКЛАД 169: (R)-3-(азетидин-1-іл)-N-(1-(2,5-дифторфеніл)-2,2-дифторетил)пропанамід



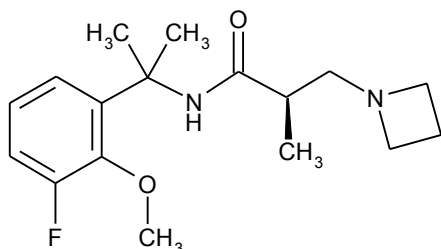
Зазначені в заголовку енантіомери 3-(азетидин-1-іл)-N-(1-(2,5-дифторфеніл)-2,2-дифторетил)пропанаміду (ПРИКЛАД 167) розділяли за допомогою препаративної СФХ (ChiralPak AS, 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм), а потім очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 20-80 % вода/ACN у воді (основний режим). Перший елюйований сполуці за допомогою НФХ довільно привласнювали структуру (S)-енантіомера (13,3 мг), а другий елюйований сполуці за допомогою НФХ довільно привласнювали структуру (R)-енантіомера (31,2 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 1,98 (квін., J=7,2 Гц, 2H), 2,23 (тд, J=7,2, 2,0 Гц, 2H), 2,60 (тд, J=7,2, 1,8 Гц, 2H), 3,10-3,18 (м, 4 H), 5,55 (тд, J=14,1, 3,1 Гц, 1H), 5,85-6,18 (м, 1H), 6,96-7,22 (м, 3H); ІЕР-МС [M+H]⁺ 305,30.

ПРИКЛАД 170: 3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(3-фтор-2-метоксифеніл)пропан-2-іл)-2-

метилпропанамід



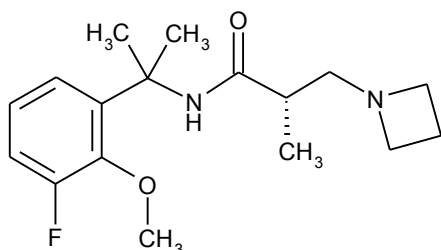
- 5 Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 167, використовуючи гідрохлорид 2-(3-фтор-2-метоксифеніл)пропан-2-аміну (0,600 г, 2,73 ммоль), метакрилову кислоту (0,235 мл, 2,73 ммоль), DIPEA (1,91 мл, 10,9 ммоль) і НАТУ (1,56 г, 4,10 ммоль) в ДМФА і градієнт 40-100 % EtOAc в суміші гептанів для очищення на стадії В, і отримували в вигляді білої твердої речовини (520 мг, 62 % за дві стадії). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 1,06 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,70 (с, 3H), 1,75 (с, 3H), 2,09 (квін., $J=7,1$ Гц, 2H), 2,36-2,44 (м, 2H), 2,62-2,70 (м, 1H), 3,24-3,31 (м, 4 H), 3,95 (д, $J=2,5$ Гц, 3H), 6,94-7,04 (м, 2H), 7,17 (д, $J=7,4$ Гц, 1H); ІЕР-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,4.
- 10 ПРИКЛАД 171: (R)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(3-фтор-2-метоксифеніл)пропан-2-іл)-2-метилпропанамід



15

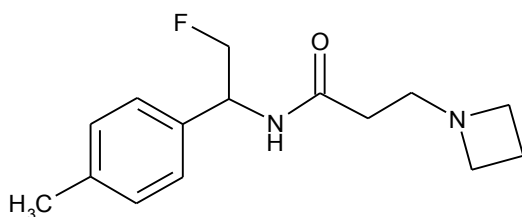
i

ПРИКЛАД 172: (S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(3-фтор-2-метоксифеніл)пропан-2-іл)-2-метилпропанамід



20

- Зазначені в заголовку енантіомери 3-(азетидин-1-іл)-N-(2-(3-фтор-2-метоксифеніл)пропан-2-іл)-2-метилпропанаміду (ПРИКЛАД 170, 520 мг, 1,69 ммоль) розділяли за допомогою препаративної НФХ (ChiralPak IC, 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм), використовуючи рухома фазу 30 % EtOH (з 0,1 % NH_4OH) у CO_2 . Першій елюйованій сполуці довільно привласнювали структуру (R)-енантіомера (137,1 мг, 26 %), а другій елюйованій сполуці довільно привласнювали структуру (S)-енантіомера (132,1 мг, 25 %). ІЕР-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,2.
- 25 ПРИКЛАД 173: 3-(азетидин-1-іл)-N-(2-фтор-1-(п-толіл)етил)пропан амід

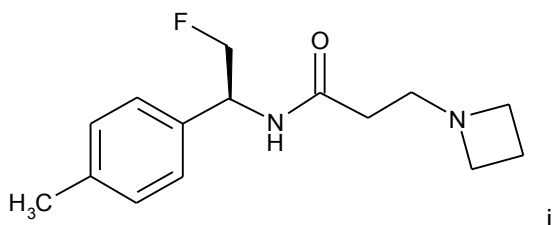


30

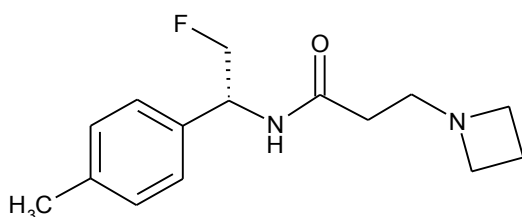
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 167, використовуючи гідрохлорид

2-фтор-1-(п-толіл)етан-1-аміну (1,00 г, 5,27 ммоль), акрилову кислоту (0,362 мл, 5,27 ммоль), DIPEA (3,68 мл, 21,1 ммоль) і НАТУ (2,41 г, 6,33 ммоль) в DMA (20 мл) і градієнт 40-100 % EtOAc в суміші гептанів для очищення на стадії В, і отримували в вигляді білої твердої речовини (221 мг, 16 % за дві стадії). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. ч. 2,10 (квін., $J=7,2$ Гц, 2H), 2,28-2,38 (м, 5 H), 2,73 (тд, $J=7,3$, 1,6 Гц, 2H), 3,24-3,31 (м, 4 H), 4,45-4,54 (м, 1H), 4,57-4,66 (м, 1H), 5,13-5,23 (м, 1H), 7,15-7,27 (м, 4 H); ІЕР-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263,4.

ПРИКЛАД 174: (S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2-фтор-1-(п-толіл)етил)пропанамід

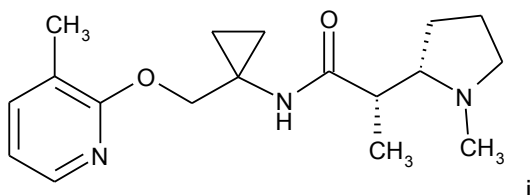


ПРИКЛАД 175: (R)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2-фтор-1-(п-толіл)етил)пропанамід

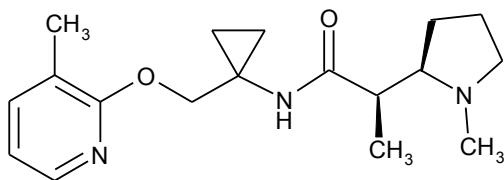


Зазначені в заголовку енантіомери 3-(азетидин-1-іл)-N-(2-фтор-1-(п-толіл)етил)пропанаміду (ПРИКЛАД 173, 221 мг, 0,836 ммоль) розділяли за допомогою препаративної НФХ (Welk O1(S, S), 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм), використовуючи рухому фазу 40 % EtOH (з 0,1 % NH_4OH) у CO_2 . Першій елюваній сполуці доволіно привласнювали структуру (S)-енантіомера (88,5 мг, 40 %), а другій елюваній сполуці доволіно привласнювали структуру (R)-енантіомера (86,7 мг, 39 %). ІЕР-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265,0.

ПРИКЛАД 176: (S)-N-(1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопропіл)-2-((S)-1-метилпіролідін-2-іл)пропанамід



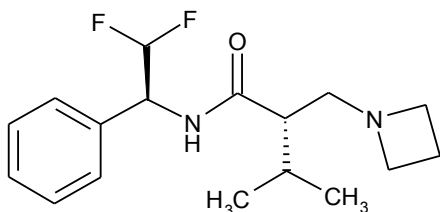
ПРИКЛАД 177: (R)-N-(1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопропіл)-2-((R)-1-метилпіролідін-2-іл)пропанамід



До круглодонної колби, що містить гідрохлорид 2-(1-метилпіролідін-2-іл)пропанової кислоти (0,100 г, 516 мкмоль) і 1-(((3-метилпіридин-2-іл)окси)метил)циклопропанамін (92,0 мг, 516 мкмоль) в ACN (2 мл), додавали DIPEA (450 мкл, 2,58 ммоль) та ТЗР (50 % EtOAc, 461 мкл, 775 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 16 годин, а потім розводили водою (15 мл) та екстрагували EtOAc (30 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Продукт очищали препаративною ВЕРХ (Xtimate™ C18, 10 мкм, ID 50 мм x 250 мм), використовуючи градієнт 27-57 % води (з 0,04 % NH_4OH 10 мМ NH_4HCO_3) в ACN.

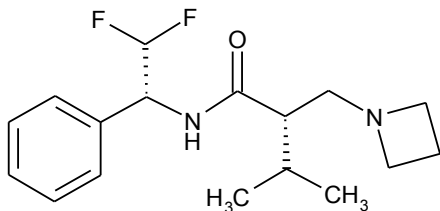
Фракції, що містять продукт, об'єднували і ліофілізували з отриманням білої напівтвердої речовини (22,0 мг, 12 %). Зазначені в заголовку енантіомери розділяли за допомогою препаративної НФХ (Daicel ChiralCel OD-H, 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм), використовуючи рухому фазу 25 % MeOH (з 0,1 % NH₄OH) у CO₂ з отриманням зазначених у заголовку енантіомерів, стереохімію яких привласнювали довільно. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 0,87 (уш. д, J=9,0 Гц, 2H), 0,94-1,00 (м, 2H), 1,14 (д, J=7,3 Гц, 3H), 1,53-1,60 (м, 1H), 1,64-1,68 (м, 1H), 1,90-1,96 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,25-2,38 (м, 5 H), 2,46-2,56 (м, 1H), 3,07 (ддд, J=9,7, 6,3, 3,8 Гц, 1H), 4,42 (к, J=11,3 Гц, 2H), 6,76 (дд, J=7,2, 5,1 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=7,2, 0,9 Гц, 1H), 7,52 (уш. с, 1H), 7,91-7,96 (м, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 318,3.

ПРИКЛАД 178: (S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-((S)-2,2-дифтор-1-фенілетил)-3-метилбутанамід



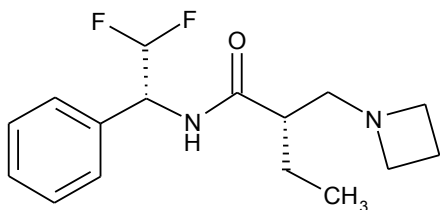
До суспензії (S)-2-(азетидин-1-ілметил)-3-метилбутанової кислоти, літєвої солі (100 мг, 0,561 ммоль) та гідрохлориду (S)-2,2-дифтор-1-фенілетан-1-аміну (130 мг, 0,673 ммоль) в DMA (4 мл) додавали Et₃N (235 мкл, 1,68 ммоль) з подальшим додаванням НАТУ (256 мг, 0,673 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 3 годин, потім розводили EtOAc (10 мл) і промивали водою (2×5 мл) з подальшим додаванням сольового розчину (5 мл). Органічну фазу збирали, сушили над сульфатом натрію та концентрували з отриманням олії, яку очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 30-100 % вода/ACN у воді (основний режим). Чисті фракції об'єднували та ліофілізували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (48,1 мг, 28 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ м. ч. 0,85 (дд, J=6,6, 1,4 Гц, 6 H), 1,95-2,06 (м, 4 H), 2,43 (дд, J=11,9, 3,3 Гц, 1H), 2,70 (дд, J=11,9, 10,0 Гц, 1H), 3,09-3,26 (м, 4 H), 5,34 (тдд, J=15,1, 8,8, 2,9 Гц, 1H), 5,88-6,25 (м, 1H), 7,31-7,50 (м, 5 H), 8,63 (уш. д, J=7,3 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 311,4.

ПРИКЛАД 179: (S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-((R)-2,2-дифтор-1-фенілетил)-3-метилбутанамід



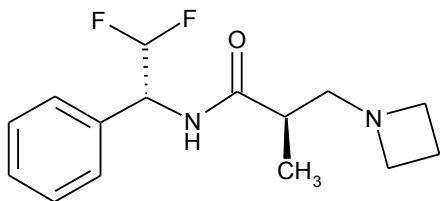
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 178, використовуючи гідрохлорид (R)-2,2-дифтор-1-фенілетан-1-аміну (130 мг, 0,673 ммоль), літєву сіль (S)-2-(азетидин-1-ілметил)-3-метилбутанової кислоти (100 мг, 0,561 ммоль), НАТУ (256 мг, 0,673 ммоль) і Et₃N (0,235 мл, 1,68 ммоль) в DMA (1,87 мл), і отримували в вигляді білої твердої речовини (83 мг, 48 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ м. ч. 0,90 (дд, J=10,7, 6,7 Гц, 6 H), 1,94-1,98 (м, 3H), 2,00-2,05 (м, 1H), 2,41 (дд, J=11,7, 3,51 Гц, 1H), 2,65 (дд, J=11,7, 10,3 Гц, 1H), 3,01-3,10 (м, 2H), 3,12-3,23 (м, 2H), 5,27-5,50 (м, 1H), 5,92-6,28 (м, 1H), 7,31-7,50 (м, 5 H), 8,34 (уш. д, J=7,5 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 311,4.

ПРИКЛАД 180: (S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-((R)-2,2-дифтор-1-фенілетил)бутанамід



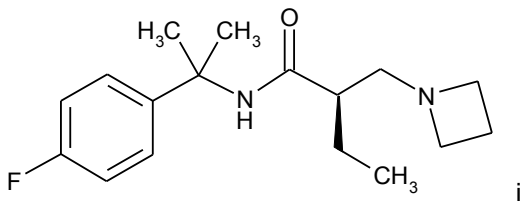
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 178, використовуючи гідрохлорид (R)-2,2-дифтор-1-фенілетан-1-аміну (248 мг, 1,28 ммоль), літєву сіль (S)-2-(азетидин-1-ілметил)бутанової кислоти (210 мг, 1,28 ммоль), НАТУ (584 мг, 1,54 ммоль) і Et₃N (0,535 мл, 3,84 ммоль) в DMA (6,4 мл), і отримували в вигляді білої твердої речовини (171 мг, 45 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ м. ч. 0,90 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,39-1,52 (м, 1H), 1,54-1,67 (м, 1H), 1,99-2,07 (м, 2H), 2,16-2,23 (м, 1H), 2,40 (дд, J=11,8, 4,1 Гц, 1H), 2,62 (дд, J=11,9, 9,9 Гц, 1H), 3,10-3,17 (м, 2H), 3,20-3,27 (м, 2H), 5,40 (ддд, J=15,6, 14,6, 8,9, 2,8 Гц, 1H), 5,92-6,30 (м, 1H), 7,31-7,55 (м, 5 H), 8,65 (уш. д, J=6,9 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 297,4.

ПРИКЛАД 181: (R)-3-(азетидин-1-іл)-N-((R)-2,2-дифтор-1-фенілетил)-2-метилпропанамід

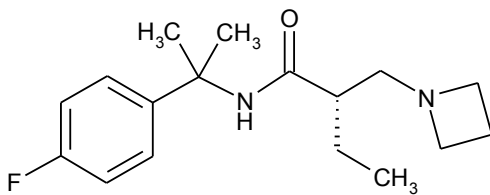


Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 178, використовуючи гідрохлорид (R)-2,2-дифтор-1-фенілетан-1-аміну (284 мг, 1,467 ммоль), (R)-3-(азетидин-1-іл)-2-метилпропанову кислоту (конфігурацію довільно привласнювали, 210 мг, 1,47 ммоль), НАТУ (669 мг, 1,76 ммоль) і Et₃N (613 мкл, 4,40 ммоль) в DMA (7,33 мл), і отримували в вигляді червоно-коричневої твердої речовини (186 мг, 45 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ м. ч. 1,01 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,05 (квін., J=7,0 Гц, 2H), 2,26-2,43 (м, 2H), 2,52-2,61 (м, 1H), 3,14-3,21 (м, 2H), 3,23-3,31 (м, 2H), 5,33 (тдд, J=15,1, 8,8, 2,8 Гц, 1H), 5,90-6,27 (м, 1H), 7,30-7,48 (м, 5 H), 9,37 (уш. д, J=5,9 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 283,3.

ПРИКЛАД 182: (R)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-(2-(4-фторфеніл)пропан-2-іл)бутанамід



ПРИКЛАД 183: (S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-(2-(4-фторфеніл)пропан-2-іл)бутанамід

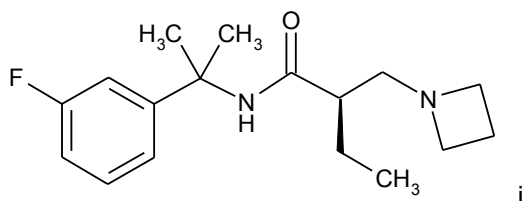


До суспензії 2-(4-фторфеніл)пропан-2-аміну (0,883 г, 5,76 ммоль) та 2-(азетидин-1-ілметил)бутанової кислоти (1,13 г, 5,24 ммоль) в DMA (26,2 мл) додавали Et₃N (1,46 мл, 10,5 ммоль) з подальшим додаванням НАТУ (2,39 г, 6,29 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 3 годин, а потім розводили ізопропілацетатом (100 мл) та промивали водою (100 мл) з подальшим додаванням сольового розчину (50 мл). Органічну фазу збирали, сушили над сульфатом натрію та концентрували з отриманням олії, яку очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим). Чисті фракції об'єднували та ліофілізували з отриманням суміші зазначених у заголовку сполук у вигляді білої твердої речовини (0,704 г). Зазначені в заголовку енантіомери розділяли за допомогою препаративної НФХ (Daicel ChiralPak IC, 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм), використовуючи ізопропанол (з 0,1 % NH₄OH) у CO₂ в якості рухомої фази. Першій елюйованій сполуці довільно привласнювали структуру (R)-енантіомера і отримували у вигляді білої твердої речовини (0,229 г, 36 %), а другій елюйованій сполуці довільно привласнювали структуру (S)-енантіомера і отримували у вигляді білої твердої речовини (0,266 г, 42 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 0,89 (т, J=7,4 Гц, 3H),

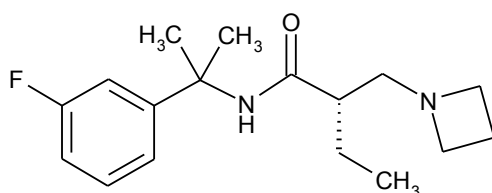
1,35-1,54 (м, 1H), 1,68 (м, 7 H), 1,92-2,13 (м, 3H), 2,45 (дд, J=12,2, 3,6 Гц, 1H), 2,68 (дд, J=12,2, 9,5 Гц, 1H), 3,17-3,31 (м, 4 H), 6,98 (т, J=8,7 Гц, 2H), 7,32-7,45 (м, 2H), 8,25 (уш. с, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 293,4.

ПРИКЛАД 184: (R)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-(2-(3-фторфеніл)пропан-2-іл)бутан амід

5



ПРИКЛАД 185: (S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-(2-(3-фторфеніл)пропан-2-іл)бутан амід



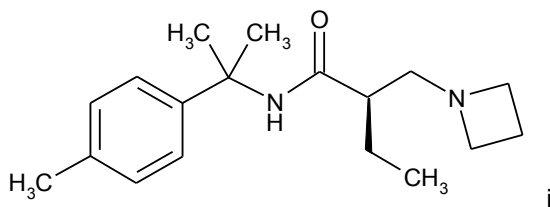
10

Зазначені в заголовку енантіомери отримували, як ПРИКЛАД 182 і ПРИКЛАД 183, використовуючи 2-(3-фторфеніл)пропан-2-амін (0,965 г, 6,30 ммоль), 2-(азетидин-1-ілметил)бутанову кислоту (0,900 г, 5,72 ммоль), НАТУ (2,61 г, 6,87 ммоль) та Et₃N (2,39 мл, 17,2 ммоль) у DMA (6 мл). Першій елююваній сполуці довільно привласнювали структуру (R)-енантіомера і отримували у вигляді білої твердої речовини (308 мг, 18 %), а другій елююваній сполуці довільно привласнювали структуру (S)-енантіомера і отримували у вигляді білої твердої речовини (315 мг, 19 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ м. ч. 0,86 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,32-1,51 (м, 2H), 1,52-1,66 (м, 6 H), 2,03 (квін., J=7,0 Гц, 3H), 2,30 (дд, J=11,7, 4,5 Гц, 1H), 2,57 (дд, J=11,7, 9,7 Гц, 1H), 3,08-3,28 (м, 4 H), 6,80-6,99 (м, 1H), 7,18-7,35 (м, 3H), 7,50 (уш. с, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 293,4.

15

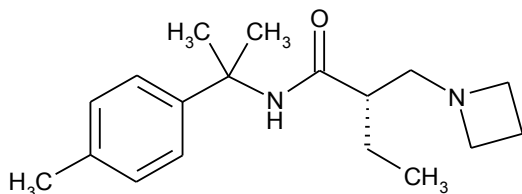
20

ПРИКЛАД 186: (R)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-(2-(п-толіл)пропан-2-іл)бутан амід



25

ПРИКЛАД 187: (S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-(2-(п-толіл)пропан-2-іл)бутан амід



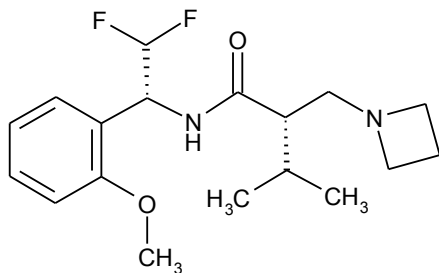
30

Зазначені в заголовку енантіомери отримували, як ПРИКЛАД 182 і 183, використовуючи гідрохлорид 2-(п-толіл)пропан-2-аміну (1,42 г, 7,65 ммоль), 2-(азетидин-1-ілметил)бутанову кислоту (1,50 г, 6,96 ммоль), НАТУ (3,17 г, 8,35 ммоль) та Et₃N (2,91 мл, 20,9 ммоль) у DMA (34,8 мл). Першій елююваній сполуці довільно привласнювали структуру (R)-енантіомера і отримували у вигляді білої твердої речовини (347 мг, 17 %), а другій елююваній сполуці довільно привласнювали структуру (S)-енантіомера і отримували у вигляді білої твердої речовини (298 мг, 15 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ м. ч. 0,86 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,33-1,51 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,60 (с, 3H), 1,97-2,07 (м, 3H), 2,26-2,35 (м, 4 H), 2,57 (дд, J=11,7, 9,2 Гц, 1H), 3,09-3,28 (м, 4 H), 7,05-7,17 (м, 2H), 7,33 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,53 (уш. с, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺

35

289,4.

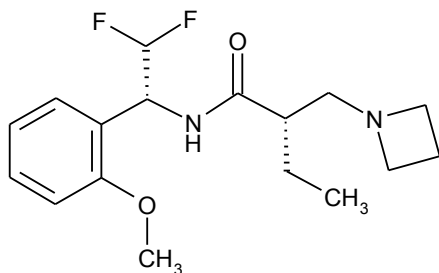
ПРИКЛАД 188: (S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-((R)-2,2-дифтор-1-(2-метоксифеніл)етил)-3-метилбутанамід



5

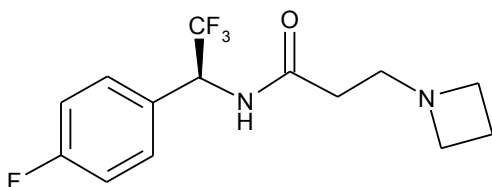
До розчину гідрохлориду (R)-2,2-дифтор-1-(2-метоксифеніл)етан-1-аміну (55,9 мг, 0,250 ммоль) і (S)-2-(азетидин-1-ілметил)-3-метилбутанової кислоти (42,8 мг, 0,250 ммоль) в DMA (1,25 мл) додавали DIPEA (131 мкл, 0,750 ммоль) і HATU (114 мг, 0,300 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розводили водою та екстрагували EtOAc. Органічну фазу промивали насиченим водним NaCl, сушили Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали автоматичною флеш-хроматографією колонки на силікагелі, використовуючи градієнт 0-100 % EtOAc (з 2 % Et₃N) у суміші гептанів. Фракції, що містять продукт, переносили в метанол і фільтрували крізь гідрофільний фільтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополіскуючи метанолом. Фільтрат очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-70 % вода/ACN у воді (основний режим). Чисті фракції упарювали і ліофілізували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (42,0 мг, 49 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 0,98 (дд, J=6,8, 4,5 Гц, 6 H), 1,75-1,87 (м, 1H), 1,92 (квін., J=7,1 Гц, 2H), 2,17 (ддд, J=10,3, 7,8, 3,5 Гц, 1H), 2,55 (дд, J=11,9, 3,5 Гц, 1H), 2,71 (дд, J=11,9, 10,4 Гц, 1H), 3,04 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,13 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 5,78 (ддд, J=19,4, 8,9, 3,3 Гц, 1H), 5,92-6,24 (м, 1H), 7,00 (тд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 7,02-7,07 (м, 1H), 7,35 (ддд, J=8,3, 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H); ІЕР-МС [M+H]⁺ 341,30.

ПРИКЛАД 189: (S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-((R)-2,2-дифтор-1-(2-метоксифеніл)етил)бутанамід

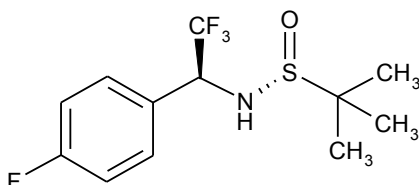


До розчину гідрохлориду (R)-2,2-дифтор-1-(2-метоксифеніл)етан-1-аміну (55,9 мг, 0,250 ммоль) і (S)-2-(азетидин-1-ілметил)бутанової кислоти (39,3 мг, 0,250 ммоль) в DMA (1,25 мл) додавали DIPEA (131 мкл, 0,750 ммоль) і HATU (114 мг, 0,300 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім фільтрували крізь гідрофільний фільтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополіскуючи метанолом. Фільтрат очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % ACN у воді (кислотний режим) з подальшим використанням градієнта 10-70 % вода/ACN у воді (основний режим). Бажаний продукт, що містить фракції, упарювали і ліофілізували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (13,3 мг, 16 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 0,83 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,31-1,53 (м, 2H), 1,85 (квін., J=7,1 Гц, 2H), 2,19-2,29 (м, 1H), 2,29-2,37 (м, 1H), 2,54 (дд, J=11,9, 9,2 Гц, 1H), 2,92-3,01 (м, 2H), 3,01-3,11 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 5,66 (ддд, J=19,4, 8,8, 3,3 Гц, 1H), 5,81-6,14 (м, 1H), 6,88 (тд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 6,93 (дд, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 7,24 (ддд, J=8,2, 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H); ІЕР-МС [M+H]⁺ 327,30.

ПРИКЛАД 190: (S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2,2,2-трифтор-1-(4-фторфеніл)етил)пропанамід



СТАДІЯ А: (R)-2-метил-N-((S)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфеніл)етил)пропан-2-сульфінамід

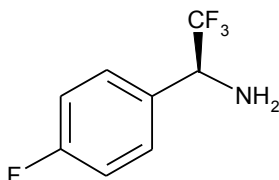


5

До розчину 2,2,2-трифтор-1-(4-фторфеніл)етан-1-ону (1,00 г, 5,21 ммоль) в сухому діетиловому етері (30 мл) додавали (R)-2-метилпропан-2-сульфінамід (0,946 г, 7,81 ммоль) з подальшим додаванням ізопропоксиду титану (IV) (2,29 мл, 7,81 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім охолоджували до -40 °С. Далі додавали NaBH₄ (0,591 г, 15,6 ммоль), і суміш перемішували при -40 °С протягом 3 годин, а потім нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш гасили повільним додаванням насиченого водного NH₄Cl (100 мл). Водний шар екстрагували ДХМ і органічні шари сушили над MgSO₄, концентрували та очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 0-50 % EtOAc у суміші гептанів. Фракції, що містять основний діастереомер, збирали і концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,653 г, 42 %). Стереохімічну конфігурацію новоствореного хірального центру привласнювали довільно. ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 298,2.

СТАДІЯ В: (S)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфеніл)етан-1-амін

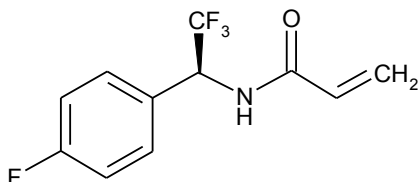
20



До перемішаного розчину (R)-2-метил-N-((S)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфеніл)етил)пропан-2-сульфінаміду (0,653 г, 2,196 ммоль) у метанолі (5 мл) додавали по краплях 4 М HCl у діоксані (1,65 мл, 6,59 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрували при зниженому тиску. Залишок переносили в діетиловому етері (10 мл), і отриманий осад збирали фільтруванням з отриманням HCl солі зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,457 г, 91 %). ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 194,2.

СТАДІЯ С: (S)-N-(2,2,2-трифтор-1-(4-фторфеніл)етил)акриламід

30



До суміші (S)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфеніл)етан-1-аміну гідрохлориду (0,278 г, 1,21 ммоль), акрилової кислоти (0,099 мл, 1,45 ммоль) та Et₃N (0,675 мл, 4,84 ммоль) у ДМФА (5 мл) додавали HATU (0,691 г, 1,816 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім розводили водою (20 мл) і екстрагували EtOAc (3×10 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над MgSO₄ і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 0-50 % EtOAc у суміші гептанів з отриманням зазначеної в заголовку

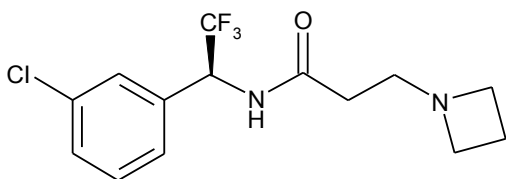
35

сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,14 г, 47 %).

СТАДІЯ D: (S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2,2,2-трифтор-1-(4-фторфеніл)етил)пропанамід

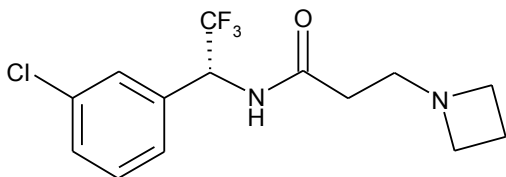
Суміш (S)-N-(2,2,2-трифтор-1-(4-фторфеніл)етил)акриламід (0,14 г, 0,566 ммоль) та азетидину (0,202 мл, 2,83 ммоль) у метанолі (2 мл) та воді (2 мл) нагрівали при 100 °C протягом 30 хвилин у мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш концентрували та очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-50 % ACN у воді (кислотний режим), з отриманням ТФО солі зазначеної в заголовку сполуки у вигляді прозорої олії (0,103 г, вихід 43 %, 74 % ee). Стереохімічну конфігурацію зазначеної в заголовку сполуки привласнювали довільно. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 2,25-2,41 (м, 1H), 2,54-2,65 (м, 1H), 2,67-2,85 (м, 2H), 3,35-3,52 (м, 2H), 3,74-3,97 (м, 2H), 4,11 (уш. с, 1H), 4,29 (уш. с, 1H), 5,62 (квін., J=8,3 Гц, 1H), 7,00-7,11 (м, 2H), 7,45 (дд, J=8,5, 5,1 Гц, 2H), 8,96 (уш. д, J=9,4 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 305,3.

ПРИКЛАД 191: (S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(1-(3-хлорфеніл)-2,2,2-трифторетил)пропанамід



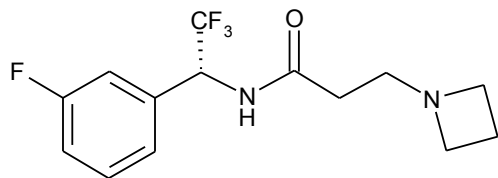
ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 190, використовуючи 2,2,2-трифтор-1-(3-хлорфеніл)етан-1-он (1,00 г, 4,79 ммоль) і отримували в вигляді прозорої олії (62 мг, вихід 3 % за чотири стадії, 92 % ee). Стереохімічну конфігурацію зазначеної в заголовку сполуки привласнювали довільно. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 2,26-2,41 (м, 1H), 2,56-2,76 (м, 2H), 2,79-2,87 (м, 1H), 3,35-3,52 (м, 2H), 3,75-3,98 (м, 2H), 4,14 (уш. с, 1H), 4,30 (уш. с, 1H), 5,62 (квін., J=8,3 Гц, 1H), 7,26-7,40 (м, 3H), 7,47 (с, 1H), 9,05 (уш. д, J=9,3 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 321,3.

ПРИКЛАД 192: (R)-3-(азетидин-1-іл)-N-(1-(3-хлорфеніл)-2,2,2-трифторетил)пропанамід



ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 190, використовуючи 2,2,2-трифтор-1-(3-хлорфеніл)етан-1-он (1,00 г, 4,79 ммоль) і (S)-2-метилпропан-2-сульфінамід (0,872 г, 7,19 ммоль) і отримували в вигляді прозорої олії (0,048 г, вихід 2,3 % за чотири стадії, 91 % ee). Стереохімічну конфігурацію зазначеної в заголовку сполуки привласнювали довільно. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 2,26-2,41 (м, 1H), 2,55-2,77 (м, 2H), 2,79-2,89 (м, 1H), 3,35-3,52 (м, 2H), 3,75-3,97 (м, 2H), 4,13 (уш. с, 1H), 4,30 (уш. с, 1H), 5,62 (квін., J=8,3 Гц, 1H), 7,28-7,41 (м, 3H), 7,47 (с, 1H), 9,03 (уш. д, J=9,4 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 321,2.

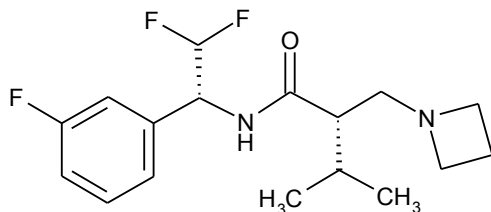
ПРИКЛАД 193: (R)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2,2,2-трифтор-1-(3-фторфеніл)етил)пропанамід



ТФО сіль зазначеної в заголовку сполуки отримували, як ПРИКЛАД 190, використовуючи 2,2,2-трифтор-1-(3-фторфеніл)етан-1-он (1,00 г, 5,21 ммоль) і (S)-2-метилпропан-2-сульфінамід (0,946 г, 7,81 ммоль) і отримували в вигляді прозорої олії (0,011 г, вихід 0,05 % за чотири стадії, 85 % ee). Стереохімічну конфігурацію зазначеної в заголовку сполуки привласнювали довільно. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 2,29-2,43 (м, 1H), 2,57-2,79 (м, 2H), 2,82-2,90 (м, 1H), 3,38-3,55 (м, 2H), 3,76-3,94 (м, 2H), 4,14 (уш. с, 1H), 4,33 (уш. с, 1H), 5,61-5,71 (м, 1H), 7,09 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,20-7,30 (м, 1H), 7,20-7,25 (м, 1H), 7,38 (тд, J=8,0, 5,8 Гц, 1H), 8,94 (уш. д, J=9,4 Гц, 1H);

ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 305,3.

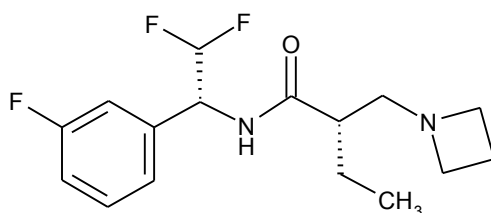
ПРИКЛАД 194: (S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-((R)-2,2-дифтор-1-(3-фторфеніл)етил)-3-метилбутанамід



5

До розчину (R)-2,2-дифтор-1-(3-фторфеніл)етан-1-аміну гідрохлориду (68,8 мг, 0,325 ммоль) і (S)-2-(азетидин-1-ілметил)-3-метилбутанової кислоти (42,8 мг, 0,250 ммоль) в DMA (1,25 мл) додавали DIPEA (131 мкл, 0,750 ммоль) і HATU (114 мг, 0,300 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім фільтрували крізь гідрофільний фільтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополіскуючи метанолом. Фільтрат очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-50 % ACN у воді (кислотний режим). Фракції, що містять продукт, випарювали, переносили в метанол і фільтрували крізь смоли Agilent Stratospheres SPE (PL-HCO₃ MP) для видалення ТФО. Фільтрат упарювали, а залишок переносили в посудину і ліофілізували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (35,8 мг, 44 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 0,96 (дд, J=8,0, 6,8 Гц, 6 H), 1,71-1,87 (м, 1H), 1,93 (квін., J=7,1 Гц, 2H), 2,14 (ддд, J=10,8, 7,7, 3,5 Гц, 1H), 2,51 (дд, J=11,9, 3,6 Гц, 1H), 2,73 (дд, J=11,7, 10,6 Гц, 1H), 3,03 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,14 (к, J=7,1 Гц, 2H), 5,42 (ддд, J=15,9, 12,8, 3,2 Гц, 1H), 5,91-6,25 (м, 1H), 7,04-7,13 (м, 1H), 7,28 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,36-7,45 (м, 1H); ІЕР-МС [M+H]⁺ 329,30.

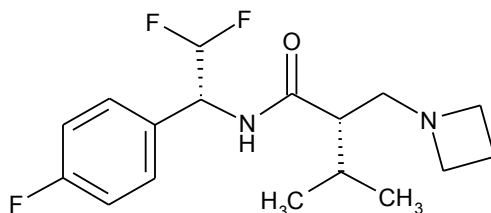
ПРИКЛАД 195: (S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-((R)-2,2-дифтор-1-(3-фторфеніл)етил)бутанамід



25

Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 194, використовуючи гідрохлорид (R)-2,2-дифтор-1-(3-фторфеніл)етан-1-аміну (68,8 мг, 0,325 ммоль), (S)-2-(азетидин-1-ілметил)бутанову кислоту (39,3 мг, 0,250 ммоль), DIPEA (131 мкл, 0,750 ммоль) і HATU (114 мг, 0,300 ммоль) в DMA (1,25 мл), і отримували в вигляді білої твердої речовини (25,2 мг, 32 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,41-1,63 (м, 2H), 1,97 (квін., J=7,1 Гц, 2H), 2,33 (тт, J=9,3, 4,8 Гц, 1H), 2,39-2,47 (м, 1H), 2,67 (дд, J=11,8, 9,4 Гц, 1H), 3,08 (к, J=6,9 Гц, 2H), 3,17 (к, J=7,1 Гц, 2H), 5,41 (ддд, J=15,8, 12,9, 3,2 Гц, 1H), 5,91-6,26 (м, 1H), 7,03-7,14 (м, 1H), 7,21-7,31 (м, 2H), 7,41 (тд, J=8,1, 6,0 Гц, 1H); ІЕР-МС [M+H]⁺ 315,30.

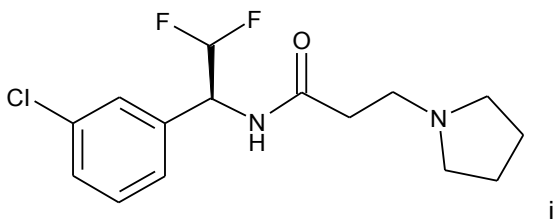
ПРИКЛАД 196: (S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-((R)-2,2-дифтор-1-(4-фторфеніл)етил)-3-метилбутанамід



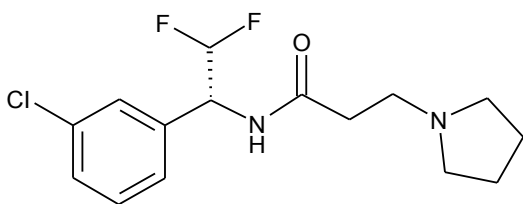
Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 194, використовуючи гідрохлорид (R)-2,2-дифтор-1-(4-фторфеніл)етан-1-аміну (48,7 мг, 0,230 ммоль), (S)-2-(азетидин-1-ілметил)-3-метилбутанову кислоту (39,4 мг, 0,230 ммоль), DIPEA (121 мкл, 0,690 ммоль) і HATU (105 мг, 0,276 ммоль) в DMA (1,15 мл), і отримували в вигляді білої твердої речовини (23,5 мг, 31 %). ¹H

ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 0,93-1,01 (м, 6 Н), 1,75-1,88 (м, 1Н), 1,94 (квін., J=7,1 Гц, 2Н), 2,10-2,19 (м, 1Н), 2,53 (дд, J=11,9, 3,5 Гц, 1Н), 2,75 (дд, J=11,8, 10,5 Гц, 1Н), 3,04 (к, J=7,0 Гц, 2Н), 3,14 (к, J=7,2 Гц, 2Н), 5,34-5,47 (м, 1Н), 5,90-6,27 (м, 1Н), 7,09-7,20 (м, 2Н), 7,46-7,56 (м, 2Н); ІЕР-МС [M+H]⁺ 329,30.

5 ПРИКЛАД 197: (S)-N-(1-(3-хлорфеніл)-2,2-дифторетил)-3-(піролідин-1-іл)пропан амід

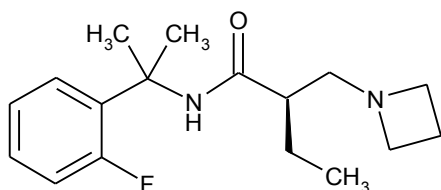


10 ПРИКЛАД 198: (R)-N-(1-(3-хлорфеніл)-2,2-дифторетил)-3-(піролідин-1-іл)пропан амід

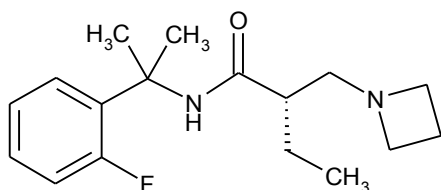


До суміші гідрохлориду 3-(піролідин-1-іл)пропанової кислоти (0,938 г, 5,22 ммоль), 1-(3-хлорфеніл)-2,2-дифторетан-1-аміну (1,00 г, 5,22 ммоль, енантімерна чистота невідома) і DIPEA (3,65 мл, 20,9 ммоль) в ДМФА (20 мл) додавали НАТУ (2,98 г, 7,83 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розводили водою (10 мл) та екстрагували EtOAc. Органічну фазу концентрували та очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 40-100 % EtOAc (з 2 % Et₃N) у суміші гептанів з отриманням суміші зазначених у заголовку енантімерів у вигляді жовтої олії (0,964 г). Зазначені в заголовку енантімери розділяли препаративною хіральною НФХ, де першій елююваній сполуці довільно привласнювали структуру (S)-енантімера і отримували у вигляді жовтої олії (757 мг, 46 %), а другій елююваній сполуці довільно привласнювали структуру (R)-енантімера і отримували у вигляді жовтої олії (83 мг, 5 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 1,81-1,93 (м, 4 Н), 2,36-2,53 (м, 2Н), 2,57-2,67 (м, 4 Н), 2,72-2,86 (м, 2Н), 5,35 (дддд, J=17,0, 13,0, 8,7, 2,0 Гц, 1Н), 6,08 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 5,76-6,06 (м, 1Н), 5,80 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 5,94 (дд, J=2,0, 1,0 Гц, 1Н), 7,20 (д, J=6,6 Гц, 1Н), 7,24-7,36 (м, 3Н), 10,38 (уш. д, J=8,2 Гц, 1Н); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 317,3.

ПРИКЛАД 199: (R)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-(2-(2-фторфеніл)пропан-2-іл)бутан амід



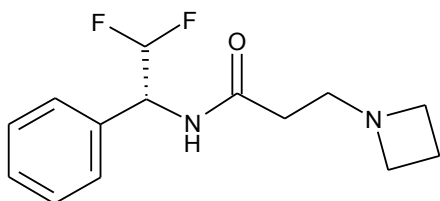
ПРИКЛАД 200: (S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-(2-(2-фторфеніл)пропан-2-іл)бутан амід



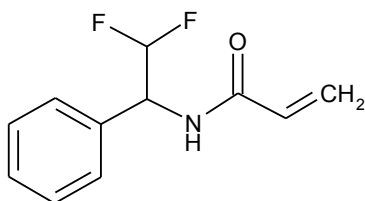
Зазначені в заголовку енантімери отримували, як ПРИКЛАД 197 і ПРИКЛАД 198, використовуючи тригідрохлорид 2-(азетидин-1-ілметил)бутанової кислоти (1,218 г, 4,57 ммоль),

2-(2-фторфеніл)пропан-2-амін (0,700 г, 4,57 ммоль), DIPEA (4,79 мл, 27,4 ммоль) та НАТУ (2,61 г, 6,85 ммоль) у ДМФА (20 мл). Першій елюйованій сполуці за допомогою НФХ довільно привласнювали структуру (R)-енантіомера і отримували у вигляді світло-рожевої твердої речовини (126 мг, 9,4 %), а другій елюйованій сполуці за допомогою НФХ довільно привласнювали структуру (S)-енантіомера і отримували у вигляді світло-рожевої твердої речовини (169 мг, 13 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 0,89 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,41-1,51 (м, 2H), 1,74 (д, J=5,9 Гц, 6 H), 2,08 (квін., J=7,1 Гц, 2H), 2,22 (ддд, J=8,3, 5,6, 2,8 Гц, 1H), 2,42 (дд, J=12,4, 5,1 Гц, 1H), 2,64 (дд, J=11,9, 8,4 Гц, 1H), 3,23-3,31 (м, 4 H), 7,01 (ддд, J=12,7, 8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,09-7,14 (м, 1H), 7,21-7,27 (м, 1H), 7,49 (тд, J=8,2, 1,7 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 293,4.

ПРИКЛАД 201: (R)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2,2-дифтор-1-фенілетил)пропан амід



СТАДІЯ А: N-(2,2-дифтор-1-фенілетил)акриламід

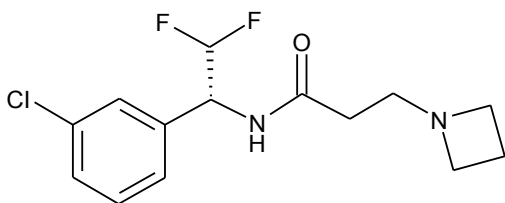


До суміші акрилової кислоти (0,294 мл, 4,29 ммоль), гідрохлориду 2,2-дифтор-1-фенілетан-1-аміну (0,830 г, 4,29 ммоль) та DIPEA (2,99 мл, 17,2 ммоль) у ДМФА (20 мл) додавали НАТУ (2,44 г, 6,43 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розводили водою (10 мл) та екстрагували EtOAc. Органічну фазу концентрували і очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 0-50 % EtOAc у суміші гептанів, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,82 г, 91 %).

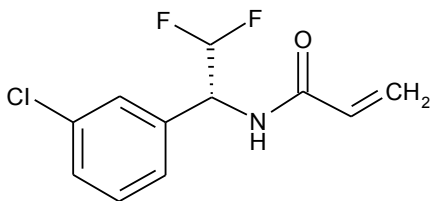
СТАДІЯ В: (R)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2,2-дифтор-1-фенілетил)пропанамід

Суміш N-(2,2-дифтор-1-фенілетил)акриламід (0,82 г, 3,88 ммоль) та азетидину (0,523 мл, 7,76 ммоль) у метанолі (5 мл) та воді (5 мл) нагрівали при 100 °C. Реакційну суміш концентрували та очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 40-100 % EtOAc (з 2 % Et₃N) у суміші гептанів з отриманням рацемічної суміші 3-(азетидин-1-іл)-N-(2,2-дифтор-1-фенілетил)пропанамід у вигляді безбарвної олії (0,341 г). Енантіомери розділяли препаративною хіральною НФХ. Перша елюйована сполука містила домішки і її не збирали. Друга елюйована сполука, якій довільно привласнювали структуру (R)-енантіомера, повторно очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 40-100 % EtOAc (з 2 % Et₃N) у суміші гептанів та отримували у вигляді прозорої олії (40 мг, 3,8 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 2,07 (квін., J=7,2 Гц, 2H), 2,26-2,41 (м, 2H), 2,64-2,76 (м, 2H), 3,19-3,22 (м, 1H), 3,25-3,32 (м, 2H), 5,32 (ддд, J=15,1, 14,1, 3,1 Гц, 1H), 5,92 (д, J=3,1 Гц, 1H), 5,90-6,23 (м, 1H), 6,06 (д, J=3,1 Гц, 1H), 6,20 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,31-7,42 (м, 5 H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 269,3.

ПРИКЛАД 202: (R)-3-(азетидин-1-іл)-N-(1-(3-хлорфеніл)-2,2-дифторетил)пропан амід



СТАДІЯ А: (R)-N-(1-(3-хлорфеніл)-2,2-дифторетил)акриламід

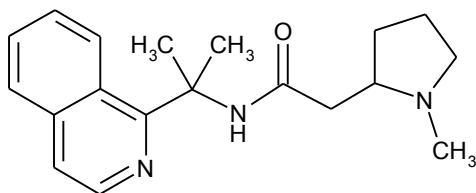


До суміші акрилової кислоти (0,060 мл, 0,877 ммоль), гідрохлориду (R)-1-(3-хлорфеніл)-2,2-
 5 дифторетан-1-аміну (0,200 г, 0,877 ммоль) та DIPEA (0,613 мл, 3,51 ммоль) у ДМФА (20 мл)
 додавали HATU (0,500 г, 1,315 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній
 температурі протягом ночі, а потім розводили водою (10 мл) та екстрагували EtOAc. Органічну
 фазу концентрували та очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі,
 використовуючи градієнт 0-60 % EtOAc у суміші гептанів, з отриманням зазначеної у заголовку
 10 сполуки (0,130 г, 60 %). ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 246,2.

СТАДІЯ В: (R)-3-(азетидин-1-іл)-N-(1-(3-хлорфеніл)-2,2-дифторетил)пропанамід

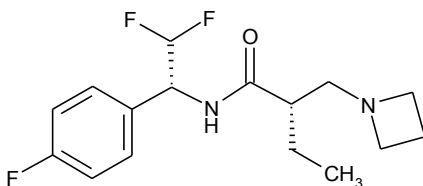
Суміш (R)-N-(1-(3-хлорфеніл)-2,2-дифторетил)акриламід (0,130 г, 0,529 ммоль) та
 азетидину (0,071 мл, 1,058 ммоль) у метанолі (1 мл) та воді (1 мл) нагрівали при 100 °С
 15 протягом ночі. Реакційну суміш концентрували та очищали колонковою флеш-хроматографією
 на силікагелі, використовуючи градієнт 40-100 % EtOAc (з 2 % Et₃N) у суміші гептанів, з
 отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (88 мг, 55 %).
¹НЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 2,09 (квін., J=7,2 Гц, 2H), 2,34 (тд, J=7,2, 1,8 Гц, 2H), 2,69-2,77
 (м, 2H), 3,23-3,29 (м, 4 H), 5,33 (тд, J=14,6, 3,0 Гц, 1H), 5,92-6,25 (м, 1H), 5,94 (д, J=3,0 Гц, 1H),
 6,08 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,22 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,32-7,39 (м, 3H), 7,45 (с, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺
 20 303,3.

ПРИКЛАД 203: N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід



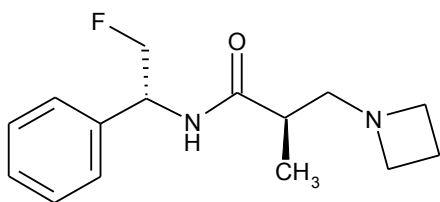
До посудини, що містить 2-(1-метилпіролідин-2-іл)оцтову кислоту HCl (150 мг, 0,835 ммоль)
 та DIPEA (436 мкл, 2,505 ммоль) у ДМФА (835 мкл) та EtOAc (3340 мкл), додавали HATU (349
 мг, 0,918 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин.
 Далі додавали біс HCl 2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-амін (216 мг, 0,835 ммоль), і реакційну суміш
 30 перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додатково додавали HATU (150 мг).
 Реакційну суміш нагрівали до 45 °С протягом 2 годин, а потім розділяли між насиченим водним
 NaHCO₃ та EtOAc. Водний шар екстрагували EtOAc (2 х). Органічні шари об'єднували,
 промивали сольовим розчином/NaHCO₃ (1:1), сушили над MgSO₄, фільтрували та
 концентрували. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі
 35 (NH силікагель, 60 мкм, 30 грам), використовуючи градієнт 0,5-10 % MeOH в EtOAc, з
 отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (112 мг, 43 %). ¹Н
 ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ м. ч. 1,47-1,60 (м, 1H), 1,63-1,89 (м, 10 H), 2,09-2,29 (м, 4 H), 2,30-2,40
 (м, 4 H), 3,07 (ддд, J=9,4, 7,2, 2,3 Гц, 1H), 7,51-7,61 (м, 2H), 7,66 (ддд, J=8,2, 6,9, 1,2 Гц, 1H),
 7,83-7,95 (м, 1H), 8,37 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,64-8,72 (м, 1H), 8,73-8,87 (м, 1H).

ПРИКЛАД 204: (S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-((R)-2,2-дифтор-1-(4-фторфеніл)етил)бутан
 40 амід

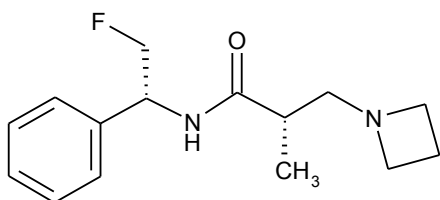


До розчину (R)-2,2-дифтор-1-(4-фторфеніл)етан-1-аміну гідрохлориду (63 мг, 0,30 ммоль) і (S)-2-(азетидин-1-ілметил)бутанової кислоти (47 мг, 0,30 ммоль) в DMA (1,5 мл) додавали DIPEA (157 мкл, 0,900 ммоль) і HATU (137 мг, 0,360 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім фільтрували крізь гідрофільний фільтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополіскуючи метанолом. Фільтрат очищали препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-50 % ACN у воді (кислотний режим). Фракції, що містять продукт, випарювали і додатково очищали напівпрепаративною НФХ (Амілоза-1, 5 мкм, ID 21 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 1-50 % метанолу (з 0,1 % NH₄OH) у CO₂. Чисті фракції упарювали і ліофілізували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (7,2 мг, 7,6 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. ч. 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,42-1,63 (м, 2H), 1,97 (квін., J=7,2 Гц, 2H), 2,33 (тт, J=9,3, 4,8 Гц, 1H), 2,45 (дд, J, = 11,9, 4,5 Гц, 1H), 2,64-2,74 (м, 1H), 3,03-3,23 (м, 4 H), 5,30-5,46 (м, 1H), 5,86-6,27 (м, 1H), 7,05-7,21 (м, 2H), 7,43-7,54 (м, 2H); ІЕР-МС [M+H]⁺ 315,30.

ПРИКЛАД 205: (R)-3-(азетидин-1-іл)-N-((R)-2-фтор-1-фенілетил)-2-метилпропанамід

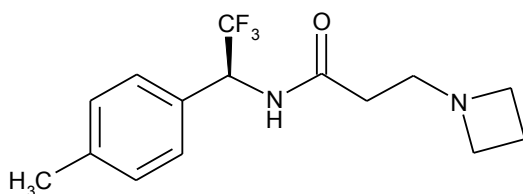


ПРИКЛАД 206: (S)-3-(азетидин-1-іл)-N-((R)-2-фтор-1-фенілетил)-2-метилпропанамід

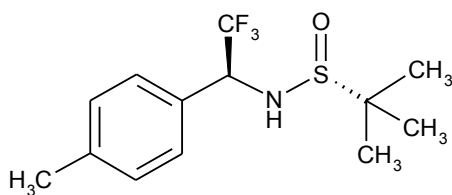


До суміші 3-(азетидин-1-іл)-2-метилпропанової кислоти (0,341 г, 2,38 ммоль), гідрохлориду (R)-2-фтор-1-фенілетан-1-аміну (0,418 г, 2,38 ммоль) і DIPEA (1,66 мл, 9,52 ммоль) в ДМФА додавали HATU (1,36 г, 3,57 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом ночі, а потім розводили водою та екстрагували EtOAc. Органічну фазу концентрували та очищали за допомогою автоматичної колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт 40-100 % EtOAc з 2 % Et₃N у суміші гептанів, з отриманням суміші зазначених у заголовку діастереомерів у вигляді білої твердої речовини з металевим відтінком (210 мг). Діастереомери розділяли за допомогою препаративної НФХ (Целюлоза-2, 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм), використовуючи рухому фазу 35 % EtOH (з 0,1 % NH₄OH) у CO₂. Першій елюваній сполуці довільно привласнювали структуру (R, R)-діастереомера (64,6 мг, 10 %), а другій елюваній сполуці довільно привласнювали структуру (S, R)-діастереомера (50,7 мг, 8,1 %). ІЕР-МС [M+H]⁺ 265,0.

ПРИКЛАД 207: (S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2,2,2-трифтор-1-(п-толіл)етил)пропан амід

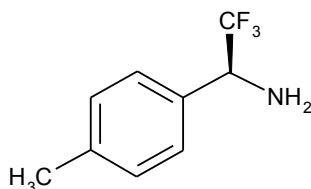


СТАДІЯ А: (R)-2-метил-N-((S)-2,2,2-трифтор-1-(п-толіл)етил)пропан-2-сульфінамід



До розчину 2,2,2-трифтор-1-(п-толіл)етан-1-ону (1,00 г, 5,31 ммоль) в сухому діетиловому етері (30 мл) додавали (R)-2-метилпропан-2-сульфінамід (0,966 г, 7,97 ммоль) з подальшим додаванням ізопропоксиду титану (IV) (2,34 мл, 7,97 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім охолоджували до -40 °С. Далі додавали NaBH₄ (0,603 г, 15,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -40 °С протягом 3 годин, а потім нагрівали до кімнатної температури і гасили повільним додаванням насиченого водного NH₄Cl (100 мл). Водний та органічний шари розділяли. Водний шар екстрагували ДХМ і органічні шари об'єднували, сушили над MgSO₄, концентрували та очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 0-50 % EtOAc у суміші гептанів. Фракції, що містять основний діастереомер, збирали і концентрували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді прозорої олії (0,406 г, 26 %). Стереохімічну конфігурацію новоствореного хірального центру привласнювали довільно. ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 294,2.

СТАДІЯ В: (S)-2,2,2-трифтор-1-(п-толіл)етан-1-амін

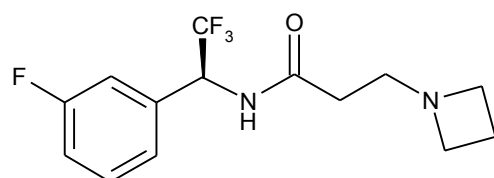


До перемішаного розчину (R)-2-метил-N-((S)-2,2,2-трифтор-1-(п-толіл)етил)пропан-2-сульфінамід (0,406 г, 1,384 ммоль) у метанолі (5 мл) додавали по краплях 4 М HCl у діоксані (1,04 мл, 4,15 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок переносили в діетиловому етері (10 мл), і отриманий осад збирали фільтруванням з отриманням HCl солі зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,27 г, 86 %). Стереохімічну конфігурацію зазначеної в заголовку сполуки привласнювали довільно. ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 173,1.

СТАДІЯ С: (S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2,2,2-трифтор-1-(п-толіл)етил)пропанамід

До суміші (S)-2,2,2-трифтор-1-(п-толіл)етан-1-аміну гідрохлориду (0,15 г, 0,665 ммоль), 3-(азетидин-1-іл)пропанової кислоти гідрохлориду (0,110 г, 0,665 ммоль) та Et₃N (0,371 мл, 2,66 ммоль) у ДМФА (5 мл) додавали HATU (0,379 г, 0,997 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім очищали безпосередньо препаративною ВЕРХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), використовуючи градієнт 10-100 % вода/ACN у воді (основний режим) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,025 г, 13 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 2,13-2,20 (м, 2H), 2,22-2,35 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,62-2,78 (м, 2H), 3,25-3,35 (м, 4 H), 5,59-5,70 (м, 1H), 7,20-7,26 (м, 2H), 7,29-7,34 (м, 2H), 10,34 (уш. д, J=9,2 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 301,3.

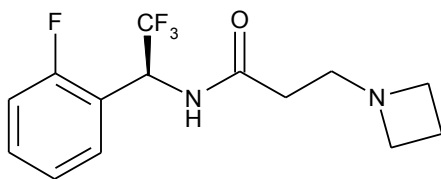
ПРИКЛАД 208: (S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2,2,2-трифтор-1-(3-фторфеніл)етил)пропан амід



Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 207, використовуючи 2,2,2-трифтор-1-(3-фторфеніл)етан-1-он (1,00 г, 5,21 ммоль) і отримували в вигляді білої твердої речовини (0,03 г). Стереохімічну конфігурацію зазначеної в заголовку сполуки привласнювали довільно. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 2,18 (квін., J=7,1 Гц, 2H), 2,24-2,38 (м, 2H), 2,65-2,78 (м, 2H), 3,31 (секст., J=7,0 Гц, 4 H), 5,64-5,74 (м, 1H), 7,06-7,16 (м, 2H), 7,21 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,39

(тд, J=8,0, 5,8 Гц, 1H), 10,53 (уш. д, J=8,8 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 305,3.

ПРИКЛАД 209: (S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2,2,2-трифтор-1-(2-фторфеніл)етил)пропан амід

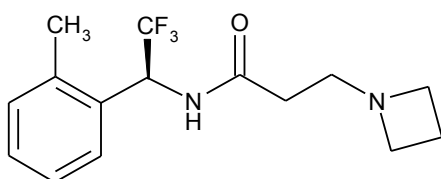


5

Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 207, використовуючи 2,2,2-трифтор-1-(2-фторфеніл)етан-1-он (1,00 г, 5,21 ммоль) і отримували в вигляді білої твердої речовини (0,02 г). Стереохімічну конфігурацію зазначеної в заголовку сполуки привласнювали довільно. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 2,17 (квін., J=7,1 Гц, 2H), 2,30 (ддд, J=14,3, 7,6, 4,0 Гц, 2H), 2,63-2,76 (м, 2H), 3,30 (секст., J=6,8 Гц, 4 H), 5,94-6,05 (м, 1H), 7,11-7,23 (м, 2H), 7,35-7,43 (м, 2H), 10,55 (уш. д, J=9,0 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 305,3.

10

ПРИКЛАД 210: (S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2,2,2-трифтор-1-(о-толіл)етил)пропан амід



15

Зазначену в заголовку сполуку отримували як ПРИКЛАД 207, використовуючи 2,2,2-трифтор-1-(о-толіл)етан-1-он (1,00 г, 5,31 ммоль) і отримували в вигляді прозорої олії (0,03 г). Стереохімічну конфігурацію зазначеної в заголовку сполуки привласнювали довільно. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. ч. 2,12-2,20 (м, 2H), 2,20-2,36 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,60-2,76 (м, 2H), 3,22-3,37 (м, 4 H), 5,95-6,05 (м, 1H), 7,16-7,43 (м, 4 H), 10,39 (уш. д, J=9,0 Гц, 1H); ІЕР-МС m/z [M+H]⁺ 301,3.

20

У Таблиці 1 наведено дані біологічних аналізів (активність SSTR4, зв'язування SSTR4 та зв'язування SSTR1) для деяких сполук, проілюстрованих у прикладах, де великі значення pEC₅₀ та pIC₅₀ представляють більш високу активність або результативність. Сполуки, проілюстровані в таблиці 1, були протестовані відповідно до клітинного аналізу, в якому вимірюють інгібування стимульованого форсколіном цАМФ у клітинах, що надекспресують SSTR4 (представлених як pEC₅₀). Багато сполук, проілюстрованих у Таблиці 1, також були протестовані відповідно до мембранних аналізів, які вимірюють конкурентне зв'язування сполук із SSTR4 і SSTR1 (представлено як pIC₅₀). Ці аналізи описані у розділі "Біологічна активність" вище.

25

30

ТАБЛИЦЯ 1

Дані біологічної активності

Приклад №	Активність SSTR4 pEC ₅₀	Зв'язування SSTR4 pIC ₅₀	Зв'язування SSTR1 pIC ₅₀
1	8,2	7,2	5,0
2	8,2	7,2	5,5
3	7,6	6,7	5,3
4	7,6	6,8	5,0
5	8,4	7,3	5,3
6	8,8	7,6	5,6
7	8,4	7,1	5,3
8	8,6	7,3	5,4
9	7,9	6,9	5,1
10	6,7	-	-
11	7,4	6,7	4,6
12	6,9	-	-

13	7,7	6,9	4,3
14	8,2	7,1	4,6
15	7,6	6,5	4,3
16	7,9	7,0	5,5
17	8,4	7,0	5,3
18	8,1	7,0	5,1
19	7,9	6,9	5,0
20	5,7	-	-
21	7,9	7,1	4,6
22	8,1	7,2	5,6
23	7,6	6,0	5,1
24	7,9	6,7	5,2
25	7,1	-	-
26	5,6	-	-
27	7,5	6,3	<4,3
28	7,7	6,6	4,8
29	7,0	-	-
30	7,5	6,9	4,5
31	6,5	-	-
32	6,3	-	-
33	7,1	-	-
34	7,0	6,5	<4,3
35	7,2	6,5	4,9
36	6,3	-	-
37	6,0	-	-
38	7,2	6,5	4,6
39	7,3	6,1	<4,3
40	7,3	6,7	4,7
41	8,5	7,2	5,2
42	9,1	8,5	6,2
43	8,7	7,7	5,4
44	8,2	7,2	4,9
45	7,6	6,8	5,1
46	7,9	6,4	4,6
47	7,9	6,4	4,6
48	7,6	6,5	4,8
49	7,6	6,7	4,8
50	7,8	6,9	4,9
51	6,9	-	-
52	6,3	-	-
53	7,2	-	-
54	6,6	-	-
55	7,0	6,0	4,4
56	6,7	-	-
57	8,4	7,0	4,9
58	7,4	-	-
59	7,8	-	-
60	7,0	6,3	4,6
61	6,8	-	-
62	7,6	6,6	4,6
63	7,2	5,8	4,3
64	7,0	-	-
65	6,6	-	-
66	7,8	-	-
67	8,8	-	-
68	7,6	-	-

69	7,6	-	-
70	8,3	7,1	5,9
71	7,5	6,6	4,6
72	7,7	-	-
73	7,4	-	-
74	7,5	-	-
75	8,6	7,5	5,0
76	6,2	-	-
77	7,1	5,5	<4,3
78	6,6	5,0	<4,3
79	6,4	-	-
80	7,6	6,5	4,7
81	6,4	-	-
82	6,5	-	-
83	6,6	-	-
84	7,0	-	-
85	6,7	-	-
86	6,6	-	-
87	6,5	-	-
88	7,2	6,4	4,4
89	6,9	-	-
90	7,2	-	-
91	7,4	6,4	4,6
92	7,2	6,0	<4,3
93	7,2	-	-
94	7,2	6,4	<4,3
95	6,1	-	-
96	7,8	6,7	4,8
97	6,0	-	-
98	6,8	-	-
99	5,4	-	-
100	6,7	6,0	<4,3
101	7,0	6,2	<4,3
102	6,2	-	-
103	6,3	-	-
104	7,0	5,7	4,4
105	6,1	-	-
106	7,7	-	-
107	6,7	-	-
108	7,7	-	-
109	6,2	-	-
110	8,4	7,1	4,9
111	8,5	7,6	5,4
112	7,1	6,3	<4,3
113	7,1	-	-
114	6,6	-	-
115	6,7	-	-
116	7,1	-	-
117	6,8	-	-
118	7,1	6,4	4,4
119	7,8	6,6	4,7
120	6,6	-	-
121	6,2	-	-
122	6,5	-	-
123	6,8	-	-
124	7,4	-	-

125	6,9	-	-
126	6,4	-	-
127	8,1	6,9	5,1
128	7,4	6,5	5,0
129	6,4	-	-
130	6,5	-	-
131	7,3	6,6	4,9
132	8,1	7,1	4,7
133	6,7	-	-
134	8,9	7,3	5,2
135	8,0	6,8	4,8
136	8,2	6,9	5,0
137	6,5	-	-
138	7,9	6,9	4,8
139	5,9	-	-
140	8,2	7,3	4,9
141	6,4	-	-
142	8,8	7,8	5,7
143	6,7	-	-
144	7,0	-	-
145	9,1	7,7	5,9
146	8,6	7,7	5,6
147	7,2	5,8	4,3
148	6,3	-	-
149	8,5	7,3	5,2
150	-	-	-
151	8,1	7,0	5,1
152	6,0	-	-
153	8,4	7,1	5,2
154	5,9	-	-
155	8,6	7,4	5,5
156	8,1	7,0	4,7
157	5,6	-	-
158	6,4	-	-
159	6,4	-	-
160	6,8	6,0	<4,3
161	8,4	7,3	5,2
162	8,1	7,1	4,6
163	7,6	6,4	<4,3
164	7,9	7,4	4,5
165	8,0	7,1	4,6
166	7,9	7,3	4,4
167	7,6	6,6	<4,3
168	<5,3	-	-
169	8,6	6,5	4,4
170	9,1	7,6	5,3
171	8,7	7,8	5,4
172	6,6	-	-
173	7,7	6,7	<4,3
174	<5,0	-	-
175	7,7	6,8	4,5
176	6,9	-	-
177	<5,0	-	-
178	7,4	7,4	5,2
179	9,7	8,7	6,6
180	9,9	8,5	6,2

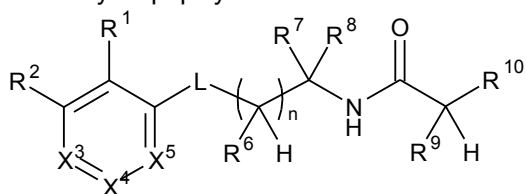
181	9,8	8,2	5,8
182	8,8	7,9	6,0
183	7,3	6,3	4,7
184	9,2	7,8	5,7
185	7,1	-	-
186	6,7	-	-
187	9,1	7,7	5,8
188	9,3	8,7	6,9
189	9,0	8,1	6,2
190	8,7	7,7	5,5
191	8,7	8,0	5,6
192	7,8	6,9	4,5
193	7,8	6,7	4,5
194	9,1	8,6	6,2
195	8,7	8,6	6,0
196	9,7	8,5	6,3
197	5,7	-	-
198	8,2	7,7	5,1
199	<5,0	-	-
200	8,7	7,6	5,3
201	7,5	7,2	4,6
202	9,1	7,7	5,2
203	8,4	6,8	5,4
204	10,0	8,5	6,2
205	8,9	7,6	5,6
206	6,7	-	-
207	8,8	7,4	5,3
208	8,5	7,4	4,8
209	8,9	6,9	4,7
210	8,0	7,5	5,4

Використання в цій специфікації й у прикладеній формулі винаходу форм однини включає посилання на множину, якщо в контексті явно не вказано інше. Таким чином, наприклад, посилання на композицію, що містить "сполуку", може включати одну сполуку або дві або більше сполук. Наведений вище опис призначений для ілюстрації, а не для обмеження. Інші варіанти здійснення стануть очевидними для фахівців у цій галузі техніки з наведеного нижче детального опису. Отже, обсяг винаходу має бути визначений з посиланням на додану формулу винаходу і включає повний обсяг еквівалентів, на які поширюється така формула винаходу.

Опис усіх статей та посилань, цитованих у цьому документі, включаючи патенти, патентні заявки та публікації, включені до цього документа за допомогою посилання в усій своїй повноті для будь-якої мети.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули 1



1

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

(a) X³ вибраний із NR^{3N} і O, X⁴ являє собою зв'язок, і X⁵ вибраний із N і CR⁵; і

R¹ і R² разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце, яке являє собою бензен, причому кожен неконденсований атом карбону в конденсованому кільці є незаміщеним або заміщений необов'язковим замісником, незалежно вибраним із:

(i) галогену, гідрокси і ціано; а також

(ii) C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу та C₁₋₄алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену; або
 (b) X³ являє собою CR^{3C}; X⁴ вибраний з N і CR⁴; та X⁵ вибраний з N і CR⁵; і кожний з R¹ і R² незалежно вибраний з:

5 (i) гідрогену, галогену, гідрокси та ціано; і

(ii) C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу та C₁₋₄алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену; або

10 R¹ та R² разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце, вибране з фурану, піразолу та бензену, де один із атомів нітрогену піразольного кільця заміщений гідрогеном, C₁₋₄алкілом або C₃₋₆циклоалкілом, і кожен неконденсований атом карбону конденсованого кільця є незаміщеним або заміщений необов'язковим замісником, незалежно вибраним із:

(i) галогену, гідрокси і ціано; а також

15 (ii) C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу та C₁₋₄алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

L являє собою O і n дорівнює 1; або

L являє собою зв'язок і n дорівнює 0 або 1;

R^{3N} вибраний з гідрогену, C₁₋₄алкілу і C₃₋₆циклоалкілу;

кожний з R^{3C} і R⁴ незалежно вибраний з:

20 (i) гідрогену, галогену, гідрокси та ціано; і

(ii) C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу та C₁₋₄алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

R⁵ вибраний з:

(i) гідрогену, галогену, гідрокси та ціано; і

25 (ii) C₁₋₄алкілу і C₁₋₄алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену; і

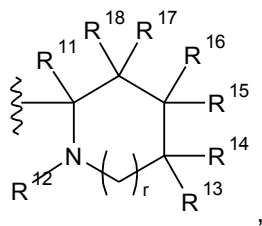
R⁶ являє собою гідроген; або

R⁵ і R⁶ разом утворюють етан-1,2-дііл, який з'єднує в вигляді місточка атоми карбону, до яких вони приєднані;

30 кожен з R⁷ та R⁸ незалежно вибраний з гідрогену та C₁₋₄алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену, причому щонайменше один із R⁷ та R⁸ не являє собою гідроген, або R⁷ та R⁸, разом із атомом карбону, до якого вони приєднані, утворюють C₃₋₆циклоалкіліден;

R⁹ вибраний з гідрогену і C₁₋₄алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

35 R¹⁰ вибраний із азетидин-1-ілметилу і гетероциклілу, що має формулу:



в якій  вказує точку приєднання, і

40 r вибраний з 0 та 1;

R¹¹ являє собою гідроген, і R¹² вибраний з гідрогену та C₁₋₄алкілу і C₃₋₆циклоалкілу, кожен з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену, за умови, що, якщо R¹² являє собою гідроген, тоді R¹ та R² утворюють конденсоване кільце; або

45 R¹¹ і R¹² разом утворюють пропан-1,3-дііл, який з'єднує в вигляді місточка атоми карбону і нітрогену, до яких вони відповідно приєднані;

кожен з R¹³, R¹⁴, R¹⁵ та R¹⁶ незалежно вибраний з гідрогену, галогену та C₁₋₄алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену, або R¹³ та R¹⁶ відсутні та R¹⁴ і R¹⁵, разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване бензольне кільце, в якому кожен неконденсований атом карбону є незаміщеним або заміщений необов'язковим замісником, незалежно вибраним із:

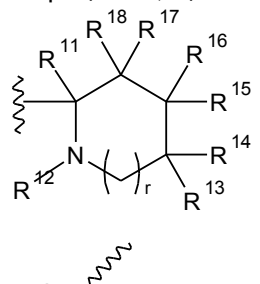
50 (i) галогену, гідрокси і ціано; а також

(ii) C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу та C₁₋₄алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими

замісниками, незалежно вибраними з галогену; і
кожний з R^{17} і R^{18} незалежно вибраний з гідрогену, галогену і C_{1-4} алкілу, який заміщений 0-3
необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;
за умови, що сполука формули 1 не являє собою:

- 5 2-(1-метилпіперидин-2-іл)-N-(1-(м-толіл)циклопропіл)ацетамід;
2-(1-метилпіролідин-2-іл)-N-(1-фенілетил)ацетамід;
2-(1-метилпіперидин-2-іл)-N-(1-фенілетил)ацетамід; або
N-(1-(нафталін-1-іл)етил)-2-(піролідин-2-іл)ацетамід.
- 10 2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де X^3 вибраний із NR^{3N} і O, X^4 являє собою зв'язок, і X^5 вибраний із N і CR^5 .
3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 2, де кожен неконденсований атом карбону конденсованого кільця, утвореного R^1 та R^2 , є незаміщеним або заміщений необов'язковим замісником, незалежно вибраним із галогену та C_{1-3} алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену.
- 15 4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 2 і 3, де R^{3N} являє собою C_{1-3} алкіл.
5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 2-4, де X^3 вибраний із NR^{3N} і O, X^4 являє собою зв'язок, і X^5 являє собою N.
6. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 2-5, де L являє собою зв'язок і n дорівнює 0.
- 20 7. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де X^3 являє собою CR^{3C} , X^4 вибраний із N і CR^4 , і X^5 вибраний із N і CR^5 .
8. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 7, де кожен з R^1 та R^2 незалежно вибраний із:
25 (i) гідрогену, галогену, гідрокси та ціано; і
(ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену.
9. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 7, де R^1 та R^2 разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце, вибране з фурану, піразолу та бензену, де один з атомів нітрогену піразольного кільця заміщений гідрогеном, C_{1-4} алкілом або C_{3-6} циклоалкілом, і кожен неконденсований атом карбону конденсованого кільця є незаміщеним або заміщений необов'язковим замісником, незалежно вибраним з:
30 (i) галогену, гідрокси і ціано; а також
(ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену.
- 35 10. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 9, яка **відрізняється** тим, що кожен неконденсований атом карбону конденсованого кільця, утвореного R^1 та R^2 , є незаміщеним або заміщений необов'язковим замісником, незалежно вибраним з галогену та C_{1-3} алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену.
- 40 11. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 7-10, де кожен з R^{3C} та R^4 незалежно вибраний із:
(i) гідрогену і галогену; і
(ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену.
- 45 12. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 7-11, де R^5 вибраний з:
(i) гідрогену і галогену; і
(ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену.
- 50 13. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-12, де кожен з R^7 та R^8 незалежно вибраний з гідрогену та C_{1-4} алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену, причому щонайменше один з R^7 та R^8 не являє собою гідроген.
14. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-12, де R^7 та R^8 разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, утворюють циклопропіліден, циклобутиліден і циклопентиліден.
- 55 15. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-14, де R^9 вибраний з гідрогену, метилу, етилу та ізопропілу.
16. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-15, де R^{10} являє собою азетидин-1-ілметил.
- 60 17. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-15, де R^{10} являє собою

гетероцикліл, що має формулу:



в якій  вказує точку приєднання, і г вибраний з 0 та 1;

- 5 R¹¹ являє собою гідроген, і R¹² вибраний з гідрогену та C₁₋₄алкілу і C₃₋₆циклоалкілу, кожен з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену, за умови, що, якщо R¹² являє собою гідроген, тоді R¹ та R² утворюють конденсоване кільце; або R¹¹ і R¹² разом утворюють пропан-1,3-дііл, який з'єднує в вигляді місточка атоми карбону і нітрогену, до яких вони відповідно приєднані;
- 10 кожен з R¹³, R¹⁴, R¹⁵ та R¹⁶ незалежно вибраний з гідрогену, галогену та C₁₋₄алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену, або R¹³ та R¹⁶ відсутні та R¹⁴ і R¹⁵, разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване бензольне кільце, в якому кожен неконденсований атом карбону є незаміщеним або заміщений необов'язковим замісником, незалежно вибраним із:
 - 15 (i) галогену, гідрокси і ціано; а також
 - (ii) C₁₋₄алкілу, C₃₋₆циклоалкілу та C₁₋₄алкокси, кожен з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену; і кожен з R¹⁷ і R¹⁸ незалежно вибраний з гідрогену, галогену і C₁₋₄алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену.
- 20 18. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 17, де R¹¹ являє собою гідроген, і R¹² вибраний з C₁₋₄алкілу та C₃₋₆циклоалкілу, кожен з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену.
19. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 17, де R¹¹ являє собою гідроген, і R¹² вибраний з метилу, етилу, ізопропілу та циклопропілу, кожен з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену.
- 25 20. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 17-19, де кожен з R¹³, R¹⁴, R¹⁵ і R¹⁶ незалежно вибраний з гідрогену і метилу.
21. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 17-20, де кожен з R¹⁷ і R¹⁸ незалежно вибраний з гідрогену, фтору і метилу.
- 30 22. Сполука за п. 1, вибрана з таких сполук:

N-(2-(1,7-диметил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід;

N-(2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід;

(R)-N-(2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід;

(S)-N-(2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід;

- 35 N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід;

N-(2-(5-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід;

(R)-N-(2-(5-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід;

(S)-N-(2-(5-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід;

N-(2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(тетрагідро-1H-піролізин-7a(5H)-іл)ацетамід;

- 40 N-(2-(3-хлорфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід;

N-(2-(3-хлорфеніл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід;

N-(2-(фуро[3,2-с]піридин-4-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід;

(R)-N-(2-(фуро[3,2-с]піридин-4-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід;

(S)-N-(2-(фуро[3,2-с]піридин-4-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіперидин-2-іл)ацетамід;

- 45 (R)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід;

(R)-N-(2-(5-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід;

(S)-N-(2-(5-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід;

(R)-N-(2-(7-метилбензо[d]ізоксазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід;

(S)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл)ацетамід;

- 50 (S)-N-(2-(7-метилбензо[d]ізоксазол-3-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід;

(S)-N-(2-(3-метилізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідін-2-іл)ацетамід;

(S)-N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(піролідін-2-іл)ацетамід;

[illegible]

- [illegible]

- [illegible]

іл)пропанамід;

(S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-((S)-2,2-дифтор-1-фенілетил)-3-метилбутанамід;

(S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-((R)-2,2-дифтор-1-фенілетил)-3-метилбутанамід;

(S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-((R)-2,2-дифтор-1-фенілетил)бутанамід;

5 (R)-3-(азетидин-1-іл)-N-((R)-2,2-дифтор-1-фенілетил)-2-метилпропанамід;

(R)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-(2-(4-фторфеніл)пропан-2-іл)бутанамід;

(S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-(2-(4-фторфеніл)пропан-2-іл)бутанамід;

(R)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-(2-(3-фторфеніл)пропан-2-іл)бутанамід;

(S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-(2-(3-фторфеніл)пропан-2-іл)бутанамід;

10 (R)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-(2-(п-толіл)пропан-2-іл)бутанамід;

(S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-(2-(п-толіл)пропан-2-іл)бутанамід;

(S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-((R)-2,2-дифтор-1-(2-метоксифеніл)етил)-3-метилбутанамід;

(S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-((R)-2,2-дифтор-1-(2-метоксифеніл)етил)бутанамід;

(S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2,2,2-трифтор-1-(4-фторфеніл)етил)пропанамід;

15 (S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(1-(3-хлорфеніл)-2,2,2-трифторетил)пропанамід;

(R)-3-(азетидин-1-іл)-N-(1-(3-хлорфеніл)-2,2,2-трифторетил)пропанамід;

(R)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2,2,2-трифтор-1-(3-фторфеніл)етил)пропанамід;

(S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-((R)-2,2-дифтор-1-(3-фторфеніл)етил)-3-метилбутанамід;

(S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-((R)-2,2-дифтор-1-(3-фторфеніл)етил)бутанамід;

20 (S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-((R)-2,2-дифтор-1-(4-фторфеніл)етил)-3-метилбутанамід;

(R)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-(2-(2-фторфеніл)пропан-2-іл)бутанамід;

(S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-(2-(2-фторфеніл)пропан-2-іл)бутанамід;

(R)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2,2-дифтор-1-фенілетил)пропанамід;

(R)-3-(азетидин-1-іл)-N-(1-(3-хлорфеніл)-2,2-дифторетил)пропанамід;

25 N-(2-(ізохінолін-1-іл)пропан-2-іл)-2-(1-метилпіролідин-2-іл)ацетамід;

(S)-2-(азетидин-1-ілметил)-N-((R)-2,2-дифтор-1-(4-фторфеніл)етил)бутанамід;

(R)-3-(азетидин-1-іл)-N-((R)-2-фтор-1-фенілетил)-2-метилпропанамід;

(S)-3-(азетидин-1-іл)-N-((R)-2-фтор-1-фенілетил)-2-метилпропанамід;

(S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2,2,2-трифтор-1-(п-толіл)етил)пропанамід;

30 (S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2,2,2-трифтор-1-(3-фторфеніл)етил)пропанамід;

(S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2,2,2-трифтор-1-(2-фторфеніл)етил)пропанамід;

(S)-3-(азетидин-1-іл)-N-(2,2,2-трифтор-1-(о-толіл)етил)пропанамід; і

фармацевтично прийнятної солі будь-якої зі згаданих вище сполук.

23. Фармацевтична композиція, яка містить:

35 сполуку або фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пп. 1-22; і

фармацевтично прийнятний ексципієнт.

24. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль, як визначено в будь-якому із пп. 1-22, для застосування як лікарського засобу.

25. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль, як визначено в будь-якому із пп. 1-22, для лікування захворювання, розладу або патологічного стану, вибраного з хвороби Альцгеймера, депресії, тривоги, шизофренії, біполярного розладу, аутизму, епілепсії, болю і гіперактивного розладу.

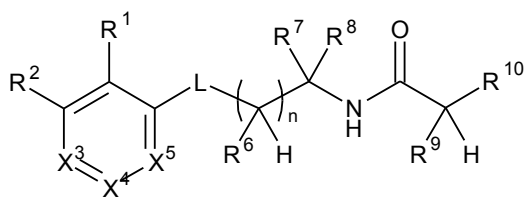
26. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль, як визначено в будь-якому із пп. 1-22, для використання у способі лікування захворювання, розладу або стану у суб'єкта, при цьому спосіб включає введення суб'єкту зазначеної сполуки або фармацевтично прийнятної солі, і де захворювання, розлад або стан вибрано з хвороби Альцгеймера, депресії, занепокоєння, шизофренії, біполярного розладу, аутизму, епілепсії, болю та гіперактивного розладу.

27. Комбінація, яка містить сполуку або фармацевтично прийнятну сіль, як визначено в будь-якому із пп. 1-22, та щонайменше один додатковий фармакологічно активний агент.

28. Комбінація за п. 27, яка **відрізняється** тим, що додатковий фармакологічно активний агент вибраний з інгібіторів бета-секретази, інгібіторів гамма-секретази, інгібіторів HMG-CoA редуктази, нестероїдних протизапальних засобів, вітаміну E, антиамілоїдних антитіл, антидепресантів, антипсихотичних засобів, анксиолітиків і протисудомних засобів.

29. Сполука формули 1

55



1

або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування як лікарського засобу, в якій:

(a) X^3 вибраний із NR^{3N} і O, X^4 являє собою зв'язок, і X^5 вибраний із N і CR^5 ; і

5 R^1 і R^2 разом із атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце, яке являє собою бензен, причому кожен неконденсований атом карбону в конденсованому кільці є незаміщеним або заміщений необов'язковим замісником, незалежно вибраним із:

(i) галогену, гідрокси і ціано; а також

10 (ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену; або

(b) X^3 являє собою CR^{3C} ; X^4 вибраний з N і CR^4 ; та X^5 вибраний з N і CR^5 ; і

кожний з R^1 і R^2 незалежно вибраний з:

(i) гідрогену, галогену, гідрокси та ціано; і

15 (ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену; або

R^1 та R^2 разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване кільце, вибране з фурану, піразолу та бензену, де один із атомів нітрогену піразольного кільця заміщений гідрогеном, C_{1-4} алкілом або C_{3-6} циклоалкілом, і кожен неконденсований атом карбону конденсованого кільця є незаміщеним або заміщений необов'язковим замісником, незалежно

20 вибраним із:

(i) галогену, гідрокси і ціано; а також

(ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

L являє собою O і n дорівнює 1; або

25 L являє собою зв'язок і n дорівнює 0 або 1;

R^{3N} вибраний з гідрогену, C_{1-4} алкілу і C_{3-6} циклоалкілу;

кожний з R^{3C} і R^4 незалежно вибраний з:

(i) гідрогену, галогену, гідрокси та ціано; і

30 (ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

R^5 вибраний з:

(i) гідрогену, галогену, гідрокси та ціано; і

(ii) C_{1-4} алкілу і C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену; і

35 R^6 являє собою гідроген; або

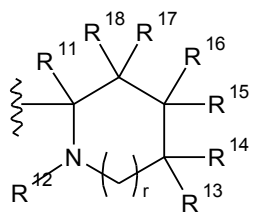
R^5 і R^6 разом утворюють етан-1,2-дііл, який з'єднує в вигляді місточка атоми карбону, до яких вони приєднані;

кожен з R^7 та R^8 незалежно вибраний з гідрогену та C_{1-4} алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену, причому щонайменше один із R^7 та R^8 не являє собою гідроген, або R^7 та R^8 , разом із атомом карбону, до якого вони приєднані, утворюють C_{3-6} циклоалкіліден;

40 R^9 вибраний з гідрогену і C_{1-4} алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену;

R^{10} вибраний із азетидин-1-ілметилу і гетероциклілу, що має формулу:

45



в якій  вказує точку приєднання, і
г вибраний з 0 та 1;

R^{11} являє собою гідроген, і R^{12} вибраний з гідрогену та C_{1-4} алкілу і C_{3-6} циклоалкілу, кожен з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену, за умови, що

5 R^{12} являє собою гідроген, тоді R^1 та R^2 утворюють конденсоване кільце; або
 R^{11} і R^{12} разом утворюють пропан-1,3-діл, який з'єднує в вигляді місточка атоми карбону і нітрогену, до яких вони відповідно приєднані;

кожен з R^{13} , R^{14} , R^{15} та R^{16} незалежно вибраний з гідрогену, галогену та C_{1-4} алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену, або R^{13} та R^{16}
10 відсутні та R^{14} і R^{15} , разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване бензольне кільце, в якому кожен неконденсований атом карбону є незаміщеним або заміщений необов'язковим замісником, незалежно вибраним із:

(i) галогену, гідрокси і ціано; а також

15 (ii) C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкокси, кожний з яких заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену; і

кожний з R^{17} і R^{18} незалежно вибраний з гідрогену, галогену і C_{1-4} алкілу, який заміщений 0-3 необов'язковими замісниками, незалежно вибраними з галогену.

30. Фармацевтична композиція, яка містить:

20 сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, як визначено в п. 29; і

фармацевтично прийнятний ексципієнт.

31. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, як визначено в п. 29, для лікування захворювання, розладу або стану, вибраного з хвороби Альцгеймера, депресії, тривоги, шизофренії, біполярного розладу, аутизму, епілепсії, болю і гіперактивного розладу.

25 32. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, як визначено в п. 29, для використання у способі лікування захворювання, розладу або стану у суб'єкта, при цьому спосіб включає введення суб'єкту зазначеної сполуки або фармацевтично прийнятної солі, де захворювання, розлад або стан вибрано з хвороби Альцгеймера, депресії, тривоги, шизофренії, біполярного розладу, аутизму, епілепсії, болю та гіперактивного розладу.

30 33. Комбінація, яка містить сполуку або фармацевтично прийнятну сіль, як визначено в п. 29, і щонайменше один додатковий фармакологічно активний агент.

34. Комбінація за п. 33, яка **відрізняється** тим, що додатковий фармакологічно активний агент вибраний з інгібіторів бета-секретази, інгібіторів гамма-секретази, інгібіторів HMG-CoA редуктази, нестероїдних протизапальних засобів, вітаміну Е, антиамілоїдних антитіл, антидепресантів, антипсихотичних засобів, анксиолітиків і протисудомних засобів.

35