



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 83230

(13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 205/00

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61K 31/4427

A61K 31/381

A61K 31/397

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/4196

A61P 3/04 (2006.01)

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

## (54) ЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ 3-АЛКІЛ- І 3-АЛКЕНІЛАЗ ЕТИДИНІВ

1

2

(21) a200600239

(22) 09.06.2004

(86) PCT/US2004/018348, 09.06.2004

(31) 60/477,850

(32) 11.06.2003

(33) US

(46) 25.06.2008, Бюл.№ 12, 2008 р.

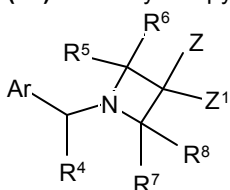
(72) БЕЙКЕР РОБЕРТ К., БАО ЦЗЯНЬМІН, МЯО  
ШОУВУ, РУППРЕХТ КЕТЛІН М.

(73) МЕРК ЕНД КО., ІНК.

(56) WO 0164632

US 6479479

(57) 1. Сполука структурної формули I:



де

Ar вибраний з

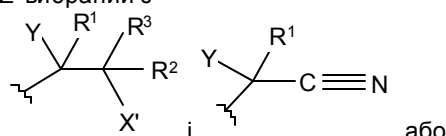
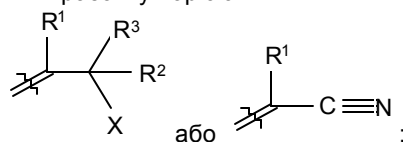
(1) фенілу й

(2) піридилу;

де феніл і піридил не заміщені або заміщені одним  
або двома замісниками R<sup>c</sup>; R<sup>4</sup> вибраний з(1) C<sub>1-6</sub>-алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,(2) C<sub>2-6</sub>-алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,(3) C<sub>2-6</sub>-алкінілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,(4) C<sub>3-7</sub>-циклоалкілу,

(5) фенілу й

(6) гетероарилу;

де алкіл, алкеніл і алкініл не заміщені або заміщені  
одним-трьма замісниками R<sup>b</sup>, і циклоалкіл, феніл  
і гетероарил не заміщені або заміщені одним або  
двома замісниками R<sup>c</sup>;R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup>, кожний, незалежно вибраний з водню,  
C<sub>1-6</sub>-алкілу, незаміщеного або заміщеного R<sup>b</sup>, і  
C<sub>2-6</sub>-алкенілу, незаміщеного або заміщеного R<sup>b</sup>;Z вибраний з водню, гідроксигрупи, фтору, метилу  
й -N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), іZ<sup>1</sup> вибраний зZ і Z<sup>1</sup> разом утворюють

X і X' незалежно вибрані з

(1) гідроксигрупи,

(2) C<sub>1-6</sub>-алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,  
незаміщеного або заміщеного одним-двома  
замісниками R<sup>b</sup>,(3) перфтор-C<sub>1-6</sub>-алкілу,(4) C<sub>2-6</sub>-алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,  
незаміщеного або заміщеного одним-двома  
замісниками R<sup>b</sup>,(5) C<sub>2-6</sub>-алкінілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,  
незаміщеного або заміщеного одним-двома  
замісниками R<sup>b</sup>,

(13) C2

(11) 83230

(19) UA

- (6) ціаногрупи,
- (7)  $-C(O)R^{10}$ ,
- (8)  $-C(O)OR^{10}$ ,
- (9)  $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,
- (10)  $-N(R^9)S(O)_nR^{10}$ ,
- (11)  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,
- (12)  $-NR^9C(O)OR^{10}$ ,
- (13)  $-N(R^{11})(R^{12})$ ,
- (14)  $-S(O)_nR^{10}$ ,
- (15)  $-OR^{10}$ ,
- (16)  $-OC(O)R^{10}$ ;
- (17)  $-OC(O)N(R^{11})(R^{12})$ ;

Y вибраний з

- (1) водню,
- (2) гідроксигрупи,
- (3)  $C_{1-3}$ -алкілоксигрупи,
- (4) фтору,
- (5)  $C_{1-3}$ -алкілу,
- (6) трифторметилу й
- (7)  $-N(R^{11})(R^{12})$ ;

$R^1$  вибраний з

- (1) арилу,
- (2) гетероарилу,
- (3)  $C_{3-7}$ -циклоалкілу й
- (4) циклогетероалкілу,

де арил, гетероарил, циклоалкіл і циклогетероалкіл не заміщені або заміщені одним-трьома замісниками  $R^c$ ;

$R^2$  вибраний з

- (1) водню,
- (2)  $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним або двома замісниками  $R^b$ ,
- (3) фтору,
- (4) гідроксилу,
- (5) перфтор- $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом; і

$R^3$  вибраний з

- (1) водню,
- (2)  $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним або двома замісниками  $R^b$ ,
- (3) фтору,
- (4) гідроксигрупи,
- (5) перфтор- $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом; або

$R^2$  і  $R^3$  разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють карбонільну групу або 3-7-членне карбоциклічне кільце;

за умови, що якщо X' означає гідроксигрупу,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)OR^{10}$ ,  $-N(R^{11})(R^{12})$  або  $OR^{10}$ , то  $R^2$  і  $R^3$

- (1) обидва не означають водень, і також
- (2) не утворюють карбонільну групу разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані;

$R^9$  вибраний з водню,  $C_{1-6}$ -алкілу й  $C_{2-6}$ -алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним-трьома атомами галогену;

$R^{10}$  вибраний з

- (1)  $C_{1-4}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками  $R^a$ ,
- (2) арилу, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками  $R^a$ ,

(3) арил- $C_{1-4}$ -алкілу, де алкіл має прямий або розгалужений ланцюг і не заміщений або заміщений по одному, двох або трьох атомах вуглецю одним-трьома замісниками  $R^a$ , і

(4)  $-CF_3$ ;

$R^{11}$  і  $R^{12}$ , кожний, незалежно вибраний з

- (1) водню,
- (2)  $C_{1-8}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками, вибраними з  $R^a$ ,
- (3)  $C_{2-8}$ -алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,

(4) перфтор- $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,

(5)  $C_{3-7}$ -циклоалкілу, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками, вибраними з  $R^a$ ,

(6) циклоалкіл- $C_{1-6}$ -алкілу, де алкіл має прямий або розгалужений ланцюг,

(7) циклогетероалкілу,

(8) арилу, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками, вибраними з  $R^a$ ,

(9) гетероарилу, незаміщеного або заміщеного по атому вуглецю або азоту одним-трьома замісниками, вибраними з  $R^a$ ,

(10) арил- $C_{1-6}$ -алкілу, де алкіл має прямий або розгалужений ланцюг,

(11) гетероарил- $C_{1-6}$ -алкілу, де алкіл має прямий або розгалужений ланцюг,

або  $R^{11}$  і  $R^{12}$  разом з атомом(ами), з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце з 4-7 членів, що містять 0-2 додаткових гетероатомів, незалежно вибрані з кисню, сірки й N- $R^9$ ; кожен  $R^a$  незалежно вибраний з

- (1) галогену,
- (2)  $N(R^e)(R^f)$ ,
- (3) карбоксигрупи,
- (4)  $C_{1-4}$ -алкілу,
- (5)  $C_{1-4}$ -алкоксигрупи,
- (6) арилу,
- (7) арил- $C_{1-4}$ -алкілу,
- (8) гідроксигрупи,
- (9)  $CF_3$ ,
- (10)  $-OC(O)C_{1-4}$ -алкілу й
- (11) арилоксигрупи,

де алкіл має прямий або розгалужений ланцюг; кожен  $R^b$  незалежно вибраний з

- (1) галогену,
- (2)  $-OR^{10}$ ,
- (3)  $-CF_3$ ,
- (4) арилу,
- (5) гетероарилу,
- (6) ціаногрупи,
- (7)  $-C(O)R^{10}$ ,
- (8)  $-C(O)OR^{10}$ ,
- (9)  $-C(O)N(R^e)(R^f)$ ,
- (10)  $-N(R^9)S(O)_nR^{10}$ ,
- (11)  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,
- (12)  $-NR^9C(O)OR^{10}$ ,
- (13)  $-N(R^e)(R^f)$ ,
- (14)  $-S(O)_nR^{10}$ ,
- (15)  $-S(O)_2OR^{10}$ ,
- (16)  $-OC(O)R^{10}$ ,
- (17)  $-OC(O)N(R^e)(R^f)$ ,
- (18)  $-NO_2$ ,
- (19)  $C_{3-7}$ -циклоалкілу й

(20) циклогетероалкілу,

де циклоалкіл, циклогетероалкіл, гетероарил і арил необов'язково заміщені одним-чотирма замісниками, вибраним із групи, незалежно від вибраної з R<sup>d</sup>;

кожен R<sup>c</sup> незалежно вибраний з

- (1) галогену,
- (2) -OR<sup>10</sup>,
- (3) -CF<sub>3</sub>,
- (4) арилу,
- (5) гетероарилу,
- (6) ціаногрупи,
- (7) -C(O)R<sup>10</sup>,
- (8) -C(O)OR<sup>10</sup>,
- (9) -C(O)N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>),
- (10) -N(R<sup>9</sup>)S(O)<sub>n</sub>R<sup>10</sup>,
- (11) -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>,
- (12) -NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>10</sup>,
- (13) -N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>),
- (14) -S(O)<sub>n</sub>R<sup>10</sup>,
- (15) -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>10</sup>,
- (16) -OC(O)R<sup>10</sup>,
- (17) -OC(O)N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>),
- (18) -NO<sub>2</sub>,
- (19) C<sub>3-7</sub>-циклоалкілу,
- (20) циклогетероалкілу,
- (21) C<sub>1-6</sub>-алкілу,
- (22) C<sub>2-6</sub>-алкенілу,
- (23) C<sub>2-6</sub>-алкінілу й
- (24) арил-C<sub>1-6</sub>-алкілу;

де алкіл, алкеніл, алкініл мають прямий або розгалужений ланцюг; алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклогетероалкіл і арил необов'язково заміщені одним-чотирма замісниками, вибраними із групи, незалежно від вибраної з R<sup>d</sup>;

кожний R<sup>d</sup> незалежно вибраний з

- (1) галогену,
- (2) -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,
- (3) C<sub>1-4</sub>-алкілу,
- (4) C<sub>1-4</sub>-алкоксигрупи,
- (5) арилу,
- (6) арил-C<sub>1-4</sub>-алкілу,
- (7) гідроксигрупи,
- (8) CF<sub>3</sub>,
- (9) -OCF<sub>3</sub>,
- (10) -C(O)R<sup>10</sup>,
- (11) -CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>,
- (12) -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,
- (13) -OC(O)C<sub>1-4</sub>-алкілу,
- (14) -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>,
- (15) -OC(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,
- (16) -NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>10</sup>,
- (17) -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,
- (18) -OC(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;
- (19) арилоксигрупи,

де алкіл має прямий або розгалужений ланцюг;

R<sup>e</sup> і R<sup>f</sup>, кожен, незалежно вибраний з

- (1) водню,
- (2) C<sub>1-8</sub>-алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, гідроксилу й C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи,
- (3) C<sub>2-8</sub>-алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,
- (4) перфтор-C<sub>1-6</sub>-алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,

(5) C<sub>1-8</sub>-алкілкарбонілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного по атому вуглецю одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, гідроксилу й C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи,

(6) C<sub>1-8</sub>-алкілкарбонілоксигрупи із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного по атому вуглецю одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, гідроксилу й C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи,

(7) C<sub>3-7</sub>-циклоалкілу,

(8) циклоалкіл-C<sub>1-6</sub>-алкілу, де алкіл має прямий або розгалужений ланцюг,

(9) циклогетероалкілу,

(10) арилу, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, аміногрупи, карбоксигрупи, метилу, метоксигрупи, гідроксигрупи, трифторметилу й метилкарбонілоксигрупи,

(11) арилкарбонілу, незаміщеного або заміщеного по атому вуглецю одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, аміногрупи, карбоксигрупи, метилу, метоксигрупи, гідроксигрупи, трифторметилу й метилкарбонілоксигрупи,

(12) арилкарбонілоксигрупи, незаміщеної або заміщеної по атому вуглецю одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, аміногрупи, карбоксигрупи, метилу, метоксигрупи, гідроксигрупи, трифторметилу й метилкарбонілоксигрупи,

(13) гетероарилу, незаміщеного або заміщеного по атому вуглецю або азоту одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, аміногрупи, карбоксигрупи, метилу, метоксигрупи, гідроксигрупи, трифторметилу й метилкарбонілоксигрупи,

(14) арил-C<sub>1-6</sub>-алкілу, де алкіл має прямий або розгалужений ланцюг, і

(15) гетероарил-C<sub>1-6</sub>-алкілу, де алкіл має прямий або розгалужений ланцюг, або

R<sup>e</sup> і R<sup>f</sup> разом з атомом(ами), з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце з 4-7 членів, що містять 0-2 додаткових гетероатомів, незалежно від вибраної з кисню, сірки й N-R<sup>9</sup>;

n вибраний з 0, 1 і 2;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, у якій один з R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> означає метил, а кожний із трьох інших означає водень, або кожний з R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> означає водень, і її фармацевтично прийнятні солі.

3. Сполука за п. 2, у якій Ar вибраний з

- (1) фенілу,
- (2) 3-ціанофенілу,
- (3) 4-трифторметилфенілу,
- (4) 4-хлор-3-йодфенілу,
- (5) 4-бромфенілу,
- (6) 3-метилсульфонілфенілу,
- (7) 4-хлорфенілу,
- (8) 4-фторфенілу й
- (9) 4-метилфенілу,

і її фармацевтично прийнятні солі.

4. Сполука за п. 3, в якій Ar є 4-хлорфенілом.

5. Сполуки за п. 3, в якій R<sup>4</sup> вибраний з

- (1) C<sub>1-6</sub>-алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,
- (2) C<sub>2-6</sub>-алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,
- (3) фенілу,
- (4) тінілу й

(5) піридилу,  
де алкіл і алкеніл не заміщені або заміщені одним-трьома замісниками-галогенами, і феніл і піридил не заміщені або заміщені одним або двома замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціаногрупи,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-NHSO_2CH_3$ , трифторметилу й метилу;

і її фармацевтично прийнятні солі.

6. Сполука за п. 5, в якій  $R^4$  вибраний з

- (1) метилу,
- (2) н-бутилу,
- (3) 3-бутенілу,
- (4) фенілу,
- (5) 4-хлорфенілу,
- (6) 4-фторфенілу,
- (7) 3-ціанофенілу,
- (8) 3-бромфенілу,
- (9) 4-трифторметилфенілу,
- (10) 4-метилсульфонілфенілу,
- (11) тієнілу,
- (12) 4-бром-2-тієнілу,
- (13) 4-ціано-2-тієнілу,
- (14) піридилу,
- (15) 2-хлор-5-піридилу,
- (16) 2-хлор-4-піридилу й
- (17) 3-хлор-6-піридилу;

і її фармацевтично прийнятні солі.

7. Сполука за п. 5, в якій  $R^1$  вибраний з

- (1) фенілу,
- (2) імідазолілу,
- (3) тієнілу,
- (4) піридилу,
- (5) циклопропілу,
- (6) циклопентилу й
- (7) циклогексилу,

де радикал  $R^1$  не заміщений або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з галогену, метилу, ціаногрупи,  $SO_2CH_3$ ,  $SCH_3$ ,  $SCH_2CH_3$ ,  $SCH(CH_3)_2$ ,  $NH_2$  і трифторметилу;

і її фармацевтично прийнятні солі.

8. Сполука за п. 7, у якій  $R^1$  означає 3-фтор-5-(метилсульфоніл)феніл, 3-фтор-5-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл, 3-фтор-5-(4H-1,2,4-триазол-4-іл)феніл, 3,5-дифторфеніл і 3-ціано-5-фторфеніл; і її фармацевтично прийнятні солі.

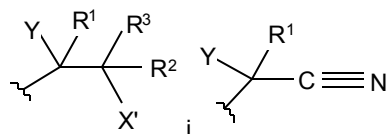
9. Сполука за п. 7, в якій  $R^2$  і  $R^3$ , кожен, незалежно вибраний з

- (1) водню,
- (2) метилу,
- (3) гідроксилу й
- (4) трифторметилу, або

$R^2$  і  $R^3$ , разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють карбонільну групу;

і її фармацевтично прийнятні солі.

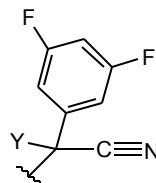
10. Сполука за п. 9, в якій Z вибраний з водню, гідроксигрупи, фтору, метилу й  $-NH_2$ , і  $Z^1$  вибраний з



і її фармацевтично прийнятні солі.

11. Сполука за п. 10, у якій Z вибраний з водню, гідроксигрупи, і її фармацевтично прийнятні солі.

12. Сполука за п. 11, у якій Z означає водень, і  $Z^1$  означає



і її фармацевтично прийнятні солі.

13. Сполука за п. 10, у якій Y вибраний з

- (1) водню,
- (2) гідроксигрупи,
- (3) фтору й
- (4) метилу;

і її фармацевтично прийнятні солі.

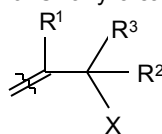
14. Сполука за п. 11, у якій Y є воднем; і її фармацевтично прийнятні солі.

15. Сполука за п. 13, у якій X' вибраний з

- (1) гідроксигрупи,
- (2)  $C_{1-4}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного замісником, вибраним з галогену, гідроксигрупи й метоксигрупи,
- (3) трифторметилу,
- (4)  $C_{2-4}$ -алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,
- (5) ціаногрупи,
- (6)  $-C(O)CH_3$ ,
- (7)  $-C(O)OH$ ,
- (8)  $-C(O)OCH_3$ ,
- (9)  $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,
- (10)  $-NHS(O)_2R^{10}$ ,
- (11)  $-NHC(O)R^{10}$ ,
- (12)  $-NHC(O)OR^{10}$ ,
- (13)  $-N(R^{11})(R^{12})$ ,
- (14)  $-S(O)_2R^{10}$ ,
- (15)  $-OR^{10}$ ,
- (16)  $-OC(O)R^{10}$ ;
- (17)  $-OC(O)N(R^{11})(R^{12})$ ;

і її фармацевтично прийнятні солі.

16. Сполука за п. 9, у якій Z і  $Z^1$  разом утворюють



і її фармацевтично прийнятні солі.

17. Сполука за п. 16, у якій X вибраний з

- (1) гідроксигрупи,
- (2) метилу,
- (3) етилу,
- (4) ізопропілу,
- (5) трет-бутилу,
- (6) втор-бутилу,
- (7) н-бутилу,
- (8) гідроксиметилу,
- (9) метоксигрупи,
- (10) трифторметилу,
- (11) алілу,
- (12) ціаногрупи,
- (13)  $-C(O)CH_3$ ,
- (14)  $-C(O)OH$ ,
- (15)  $-C(O)OCH_3$ ,
- (16)  $-C(O)N(CH_3)_2$ ,
- (17)  $-C(O)NH-CH(CH_3)_2$ ,

- (18) -NHS(O)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,  
 (19) NH<sub>2</sub>,  
 (20) -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 (21) -NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 (22) -OC(O)CH<sub>3</sub>,  
 (23) -OC(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> і  
 (24) -OC(O)NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;  
 і її фармацевтично прийнятні солі.  
 18. Сполука, вибрана з  
 (1) {1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)пропан-2-олу;  
 (2) 1-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)ацетону;  
 (3) 1-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-олу;  
 (4) 1-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3-фторфеніл)-2-метилпропан-2-олу;  
 (5) 1-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3-хлорфеніл)-2-метилпропан-2-олу;  
 (6) 1-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-метил-1-[4-(метилсульфоніл)феніл]пропан-2-олу;  
 (7) 1-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-метил-1-піридин-3-ілпропан-2-олу;  
 (8) 1-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-олу;  
 (9) 1-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-1-(3-фторфеніл)-2-метилпропан-2-олу;  
 (10) 1-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-1-(3-хлорфеніл)-2-метилпропан-2-олу;  
 (11) 1-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-1-(4-фторфеніл)-2-метилпропан-2-олу;  
 (12) 1-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-метил-1-піридин-3-ілпропан-2-олу;  
 (13) 1-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-метил-1-тієн-3-ілпропан-2-олу;  
 (14) 1-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-метил-1-тієн-2-ілпропан-2-олу;  
 (15) 1-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-метил-1-(1-метил-1H-імідазол-4-ілпропан-2-олу);  
 (16) 1-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-метил-1-[3-(трифторметил)феніл]пропан-2-олу;  
 (17) 3-{1-[1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-гідрокси-2-метилпропіл]бензонітрилу;  
 (18) 5-{1-[1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-гідрокси-2-метилпропіл]нікотинонітрилу;  
 (19) 3-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-3-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропаннітрилу;  
 (20) 3-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-3-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропаннітрилу;  
 (21) 3-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-3-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропаннітрилу;  
 (22) 1-{1-[1-(4-хлорфеніл)етил]азетидин-3-іліден}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-олу;  
 (23) 1-{1-[1-(4-хлорфеніл)пентил]азетидин-3-іліден}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-олу;  
 (24) 1-{1-[1-(4-хлорфеніл)(феніл)метил]азетидин-3-іліден}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-олу;  
 (25) 1-{1-[1-(4-хлорфеніл)пентил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-олу;  
 (26) 1-{1-[1-(4-хлорфеніл)пентил]азетидин-3-іліден}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-олу;

- (27) 1-{1-[(4-хлорфеніл)(феніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-олу;  
 (28) 1-{1-[(4-хлорфеніл)(4-метилсульфонілфеніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-олу;  
 (29) 4-[(4-хлорфеніл){3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил]бензонітрилу;  
 (30) 1-{1-[(4-хлорфеніл)(4-фторфеніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-олу;  
 (31) 2-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-(3,5-дифторфеніл)етанолу;  
 (32) 2-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-(3,5-дифторфеніл)етил-4-нітрофенілкарбонату;  
 (33) 2-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-(3,5-дифторфеніл)етилізопропілкарбамату;  
 (34) 2-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-(3,5-дифторфеніл)етилдиметилкарбамату;  
 (35) 1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-1-(3,5-дифторфеніл)пропан-2-олу;  
 (36) 2-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-(3,5-дифторфеніл)-1-метилетилізопропілкарбамату;  
 (37) 2-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-(3,5-дифторфеніл)-1-метилетил-4-нітрофенілкарбонату;  
 (38) 2-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-(3,5-дифторфеніл)-1-метилетилізопропілкарбамату;  
 (39) 2-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-(3,5-дифторфеніл)-1-метилетилдиметилкарбамату;  
 (40) 2-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-(3,5-дифторфеніл)етилізопропілкарбамату;  
 (41) 2-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-(3,5-дифторфеніл)етилдиметилкарбамату;  
 (42) 2-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-(3,5-дифторфеніл)етилметилкарбамату;  
 (43) 2-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-(3,5-дифторфеніл)етил-2-гідроксіетилкарбамату;  
 (44) 2-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-(3,5-дифторфеніл)-1-метилетилдиметилкарбамату;  
 (45) 3-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-3-(3,5-дифторфеніл)-N-ізопропіл-2,2-диметилпропанаміду;  
 (46) {1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}{3,5-дифторфеніл}ацетонітрилу;  
 (47) 1-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-аміну;  
 (48) 1-{1-[(3-хлорфеніл)(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-олу;  
 (49) 3-[(S)-(4-хлорфеніл){3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил]бензонітрилу;  
 (50) 1-(3,5-дифторфеніл)-1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-2-метилпропан-2-олу;  
 (51) 1-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-олу;

- (76) 3-((S)-(4-хлорфеніл){3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрилу;  
(77) 3-((R)-(4-хлорфеніл){3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрилу;  
(78) (1R)-1-(3,5-дифторфеніл)-1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-2-метилпропан-2-олу;  
(79) 3-((S)-(4-хлорфеніл){3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрилу;  
(80) 3-((R)-(4-хлорфеніл){3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрилу;  
(81) 3-((R)-(4-хлорфеніл){3-[(1R)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрилу;  
(82) 3-((S)-(4-хлорфеніл){3-[(1R)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрилу;  
(83) 3-{3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}[4-(трифторметил)феніл]метил}бензонітрилу;  
(84) 3-((R)-{3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}[4-(трифторметил)феніл]метил}бензонітрилу;  
(85) 3-((S)-{3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}[4-(трифторметил)феніл]метил}бензонітрилу;  
(86) 3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]-1-(дифенілметил)азетидину;  
(87) 3-[(1R)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]-1-(дифенілметил)азетидину;  
(88) 3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]-1-(дифенілметил)азетидину;  
(89) 3-((R)-(4-хлор-3-йодфеніл){3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрилу;  
(90) 3-((4-ціанофеніл){3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрилу;  
(91) 3-((S)-(4-ціанофеніл){3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрилу;  
(92) 3-((R)-(4-ціанофеніл){3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрилу;  
(93) 3-((S)-(4-ціанофеніл){3-[(1R)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрилу;  
(94) 3-((R)-(4-ціанофеніл){3-[(1R)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрилу;  
(95) 4-((3-бромфеніл){3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрилу;  
(96) 3-((R)-{3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}[3-(метилсульфоніл)феніл]метил}бензонітрилу;  
(97) 3-((S)-{3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}[3-(метилсульфоніл)феніл]метил}бензонітрилу;  
(98) 2-хлор-5-((4-хлорфеніл){3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)піридину;

- (123) 3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-азетидин-1-іл-5-фторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}(4-хлорфеніл)метил]бензонітрилу;  
(124) 3-((1S)-1-{1-[(S)-(4-хлорфеніл)(3-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрилу;  
(125) 3-(1-{1-[(4-хлорфеніл)(3-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрилу;  
(126) 3-((1R)-1-{1-[(R)-(4-хлорфеніл)(3-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрилу;  
(127) 3-((1R)-1-{1-[(S)-(4-хлорфеніл)(3-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрилу;  
(128) 3-((1S)-1-{1-[(R)-(4-хлорфеніл)(3-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрилу;  
(129) 3-{1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-2-фтор-2-метилпропіл}-5-фторбензонітрилу;  
(130) 3-((1S)-1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрилу;  
(131) 3-((1R)-1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрилу;  
(132) 3-(1-{1-[(3-бромфеніл)(4-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрилу;  
(133) 3-((1S)-1-{1-[(S)-(3-бромфеніл)(4-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрилу;  
(134) 3-((1R)-1-{1-[(R)-(3-бромфеніл)(4-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрилу;  
(135) 3-((1S)-1-{1-[(R)-(3-бромфеніл)(4-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрилу;  
(136) 3-((1R)-1-{1-[(S)-(3-бромфеніл)(4-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрилу;  
(137) 3-(1-{1-[(3-ціанофеніл)(4-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрилу;  
(138) 3-((1S)-1-{1-[(S)-(3-ціанофеніл)(4-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрилу;  
(139) 3-((1R)-1-{1-[(R)-(3-ціанофеніл)(4-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрилу;  
(140) 3-((1R)-1-{1-[(S)-(3-ціанофеніл)(4-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрилу;  
(141) 3-((1S)-1-{1-[(R)-(3-ціанофеніл)(4-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрилу;  
(142) (3-{1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-2-фтор-2-метилпропіл}-5-фторфеніл)аміну;  
(143) 4-(3-{1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-2-фтор-2-метилпропіл}-5-фторфеніл)-4Н-1,2,4-триазолу;  
(144) 3-[(4-хлорфеніл)(3-{2-фтор-1-[3-фтор-5-(4Н-1,2,4-триазол-4-іл)феніл]-2-метилпропіл}азетидин-1-іл)метил]бензонітрилу;  
(145) 3-[(R)-(4-хлорфеніл)(3-((1R)-2-фтор-1-[3-фтор-5-(4Н-1,2,4-триазол-4-іл)феніл]-2-метилпропіл)азетидин-1-іл)метил]бензонітрилу;

- (146) 3-[(SR)-(4-хлорфеніл)(3-[(1RS)-2-фтор-1-[3-фтор-5-(4H-1,2,4-триазол-4-іл)феніл]-2-метилпропіл]азетидин-1-іл)метил]бензонітрилу;
- (147) 3-[(S)-(4-хлорфеніл)(3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метокси-2-метилпропіл]азетидин-1-іл)метил]бензонітрилу;
- (148) (2S)-2-{1-[(S)-(4-хлорфеніл)(3-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-(3,5-дифторфеніл)-1,1-диметилетилдиметилкарбамату;
- (149) 3-[(S)-{3-[(1S)-2-(алілокси)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}(4-хлорфеніл)метил]бензонітрилу і
- (150) трет-бутил[(2S)-2-{1-[(S)-(4-хлорфеніл)(3-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-(3,5-дифторфеніл)-1,1-диметилетоксі]ацетату; і їхніх фармацевтично прийнятних солей.
19. Застосування сполуки за п. 1 для лікування захворювання, опосередкованого рецептором канабіноїдів-1.
20. Застосування за п. 19, у якому захворювання, опосередковане рецептором канабіноїдів-1, вибрано із психозу, порушення пам'яті, когнітивних розладів, мігрені, невропатії, нейрозапальних розладів, ушкоджень судин головного мозку, травми голови, тривожних розладів, стресу, епілепсії, хвороби Паркінсона, шизофренії, наркологічних розладів, констипації, хронічної кишкової псевдообструкції, цирозу печінки, астми, ожиріння й інших розладів харчування, пов'язаних з надлишковим споживанням їжі.
21. Застосування за п. 20, у якому захворюванням, опосередкованим рецептором канабіноїдів-1, є розлад харчування, пов'язаний з надлишковим споживанням їжі.
22. Застосування за п. 21, у якому розлад харчування, пов'язаний з надлишковим споживанням їжі, вибраний з ожиріння, нейрогенної булімії й компульсивних розладів харчування.
23. Застосування за п. 22, у якому розладом харчування, пов'язаним з надлишковим споживанням їжі, є ожиріння.
24. Застосування сполуки за п. 1 для профілактики ожиріння в людини.
25. Композиція, що містить сполуку за п. 1 і фармацевтично прийнятний носій.
26. Застосування сполуки за п. 1 для виробництва лікарського засобу, застосовного для лікування захворювання, опосередкованого рецептором канабіноїдів-1, у хворої людини, що потребує такого лікування.

27. Застосування за п. 26, у якому захворювання, опосередковане рецептором канабіноїдів-1, вибрано з психозу, порушення пам'яті, когнітивних розладів, мігрені, невропатії, нейрозапальних розладів, ушкоджень судин головного мозку, травми голови, тривожних розладів, стресу, епілепсії, хвороби Паркінсона, шизофренії, наркологічних розладів, констипації, хронічної кишкової псевдообструкції, цирозу печінки, астми, ожиріння й інших розладів харчування, пов'язаних з надлишковим споживанням їжі.
28. Застосування за п. 27, у якому захворюванням, опосередкованим рецептором канабіноїдів-1, є розлад харчування, пов'язаний з надлишковим споживанням їжі.
29. Застосування за п. 28, у якому розлад харчування, пов'язаний з надлишковим споживанням їжі, вибраний з ожиріння, нейрогенної булімії й компульсивних розладів харчування.
30. Застосування за п. 29, у якому розладом харчування, пов'язаним з надлишковим споживанням їжі, є ожиріння.
31. Застосування сполуки за п. 1 для виробництва лікарського засобу для профілактики ожиріння в людини, для якої існує ризик розвитку ожиріння.
32. Сполука за п. 18, вибрана з 3-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-ілден}-3-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропаннітрилу; 1-{1-[1-(4-хлорфеніл)пентил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-олу; 3-[(S)-(4-хлорфеніл)(3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл]азетидин-1-іл)метил]бензонітрилу; 3-[(S)-(4-хлорфеніл)(3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл)метил]бензонітрилу; 3-[(4-хлорфеніл)(3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропіл]азетидин-1-іл)метил]бензонітрилу; 3-[(1S)-1-{1-[(S)-(3-ціанофеніл)(4-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл]-5-фторбензонітрилу; 3-[(4-хлорфеніл)(3-{2-фтор-1-[3-фтор-5-(4H-1,2,4-триазол-4-іл)феніл]-2-метилпропіл]азетидин-1-іл)метил]бензонітрилу; 5-[(4-хлорфеніл)(3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл)метил]тіофен-3-карбонітрилу або його фармацевтично прийнятної солі.
33. Сполука за п. 18, вибрана з 3-{1-[(3-ціанофеніл)(4-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл]-5-фторбензонітрилу або його фармацевтично прийнятних солей.

Марихуану (*Cannabis sativa* L.) і її похідні використовували століттями в медичних цілях і з метою одержання задоволення. Визначено, що основним активним інгредієнтом марихуани й гашишу є  $\Delta^9$ -тетрагідроканабінол ( $\Delta^9$ -THC). Докладне дослідження показало, що біологічна дія  $\Delta^9$ -THC й інших представників сімейства канабіноїдів здійснюється за допомогою двох сполучених з G-білком рецепторів, названих CB1 і CB2. Рецептор CB1 головним чином виявляється в центральній і периферичній нервовій системі й у меншій мірі в деяких

периферичних органах. Рецептор CB2 головним чином зустрічається в лімфоїдних тканинах і клітинах. Ідентифіковано три ендогенних ліганди рецепторів канабіноїдів, похідних арахідонової кислоти (анандамід, 2-арахідоноілгліцерин і простий ефір 2-арахідонілгліцерину). Кожен є агоністом з активностями, подібними до активності  $\Delta^9$ -THC, включаючи заспокійливу дію, гіпотермічну дію, відсутність рухливості кишечника, антиноцицепцію, анальгезію, каталепсію, протиблювотну дію й стимуляцію апетиту.

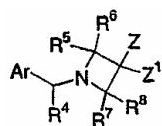
В даний час є щонайменше два модулятори CB1, охарактеризовані в клінічних випробуваннях у відношенні лікування розладів харчування й/або припинення паління як зворотні агоністи або антагоністи, N-(1-піперидиніл)-5-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-метилпіразол-3-карбоксамід [SR141716A] і 3-(4-хлорфеніл-N'-(4-хлорфеніл)сульфоніл-N-метил-4-феніл-4,5-дигідро-1H-піразол-1-карбоксамід (SLV-319). Усе ще залишається необхідність в ефективних модуляторах CB1 з низькою молекулярною масою, які мають фармакокінетичні й фармакодинамічні властивості, що підходять для застосування як фармацевтичних засоби для людини.

У [патентах США 5624941, 6028084 і 6509367, публікаціях PCT WO98/31227, WO98/41519, WO98/43636 і WO98/43635 і EP-658546] заявлені заміщені піразоли, що мають активність проти рецепторів канабіноїдів.

[Патенти США 6355631, 6479479 і публікації PCT WO 01/64632, 01/64633 і 01/64634] відносяться до похідних азетидину як антагоністи канабіноїдів.

Інші сполуки, що модулюють рецептори канабіноїдів, описані в [патентах США 4973587, 5013837, 5081122, 5112820, 5292736 і 5532237 і публікаціях PCT WO 97/29079, WO 98/37061, WO 99/02499, WO 00/10967, WO00/10968, WO 01/58869, WO 01/70700, WO 02/076949, WO 03/026647, WO 03/026648, WO 03/027069, WO 03/027076, WO 03/027114 і WO 03/077847].

Даний винахід відноситься до заміщених похідних 3-алкіл- і 3-алкенілазетидинів загальної формули I:



(I)

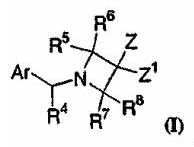
і їх фармацевтично прийнятних солей, які є модуляторами, і зокрема антагоністами й/або зворотними агоністами, рецептора канабіноїдів-1 (CB1) і застосовні для лікування, профілактики або пригнічення захворювань, опосередкованих рецептором канабіноїдів-1 (CB1). В одному аспекті винахід відноситься до застосування зазначених нових сполук для того, щоб вибірково антагонізувати рецептор канабіноїдів-1 (CB1). Як такі сполуки згідно із даним винаходом застосовні як лікарські засоби центральної дії для лікування психозу, порушень пам'яті, когнітивних розладів, мігрені, невропатії, нейрозапальних розладів, включаючи розсіяний склероз і синдром Гійєна-Барре, і запальні ускладнення вірусного енцефаліту, ушкоджень судин головного мозку й травми голови, тривожних розладів, стресу, епілепсії, хвороби Паркінсона, рухових розладів і шизофренії. Сполуки також застосовні для лікування наркологічних розладів, зокрема через зловживання опіатами, спиртом, марихуаною й нікотинном, включаючи припинення паління. Сполуки також застосовні для лікування ожиріння або розладів харчування, пов'язаних з надлишковим споживанням їжі, і пов'язаних із цим ускладнень, включаючи гіпертрофію лівого шлуночка. Сполуки також застосовні для лікування констипації й хронічної кишкової псевдообструкції. Сполуки також застосовні для лікування цирозу печінки. Сполуки також застосовні для лікування астми.

Даний винахід також відноситься до лікування зазначених станів і до застосування сполук згідно із даним винаходом для виробництва лікарського засобу, застосовного для лікування зазначених станів. Даний винахід також відноситься до лікування зазначених станів за допомогою комбінації сполук формули I та інших доступних у цей час фармацевтичних засобів.

Винахід також відноситься до фармацевтичних препаратів, що містять одну із сполук як активний інгредієнт.

Винахід також відноситься до способів одержання сполук відповідно до даного винаходу.

Сполуки, використовувані в способах згідно із даним винаходом, представлені структурною формулою I:



де:

Ar вибраний з

(1) фенілу й

(2) піридилу;

де феніл і піридил не заміщені або заміщені одним або двома замісниками R<sup>c</sup>;

R<sup>4</sup> вибраний з

(1) C<sub>1-6</sub>-алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,

(2) C<sub>2-6</sub>-алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,

(3) C<sub>2-6</sub>-алкінілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,

(4) C<sub>3-7</sub>-циклоалкілу,

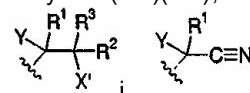
(5) фенілу й

(6) гетероарилу;

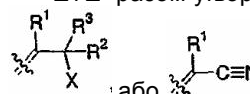
де алкіл, алкеніл і алкініл не заміщені або заміщені одним-трьма замісниками R<sup>b</sup>, і циклоалкіл, феніл і гетероарил не заміщені або заміщені одним або двома замісниками R<sup>c</sup>;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup>, кожен, незалежно вибраний з водню, C<sub>1-6</sub>-алкілу, незаміщеного або заміщеного R<sup>b</sup>, і C<sub>2-6</sub>-алкенілу, незаміщеного або заміщеного R<sup>b</sup>;

Z вибраний з водню, гідроксигрупи, фтору, метилу й -N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), і Z<sup>1</sup> вибраний з



або Z і Z<sup>1</sup> разом утворюють:



X і X' незалежно вибрані з

(1) гідроксигрупи,

(2)  $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним-двома замісниками  $R$ ,

(3) перфтор- $C_{1-6}$ -алкілу,

(4)  $C_{2-6}$ -алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним-двома замісниками  $R^b$ ,

(5)  $C_{2-6}$ -алкінілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним-двома замісниками  $R^b$ ,

(6) ціаногрупи,

(7)  $-C(O)R^{10}$ ,

(8)  $-C(O)OR^{10}$ ,

(9)  $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,

(10)  $-N(R^9)S(O)_n^{10}$ ,

(11)  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,

(12)  $-NR^9C(O)OR^{10}$ ,

(13)  $-N(R^1)(R^{12})$ ,

(14)  $-S(O)_nR^{10}$ ,

(15)  $-OR^{10}$ ,

(16)  $-OC(O)R^{10}$  і

(17)  $-OC(O)N(R^{11})(R^{12})$ ;

У обраний з

(1) водню,

(2) гідроксигрупи,

(3)  $C_{1-3}$ -алкілоксигрупи,

(4) фтору,

(5)  $C_{1-3}$ -алкілу,

(6) трифторметилу й

(7)  $-N(R^{11})(R^{12})$ ;

$R^1$  обраний з

(1) арилу,

(2) гетероарилу,

(3)  $C_{3-7}$ -циклоалкілу й

(4) циклогетероалкілу,

де арил, гетероарил, циклоалкіл і циклогетероалкіл не заміщені або заміщені одним-трьома замісниками  $R^c$ ;

$R^2$  вибраний з

(1) водню,

(2)  $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним або двома замісниками  $R^b$ ,

(3) фтору,

(4) гідроксилу,

(5) перфтор- $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом; і

$R^3$  обраний з

(1) водню,

(2)  $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним або двома замісниками  $R^b$ ,

(3) фтору,

(4) гідроксигрупи,

(5) перфтор- $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом; або

$R^2$  і  $R^3$  разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють карбонільну групу або 3-7-членне карбоциклічне кільце;

за умови, що якщо  $X'$  означає гідроксигрупу,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)OR^{10}$ ,  $-N(R^{11})(R^{12})$  або  $OR^{10}$ , то

(1)  $R^2$  і  $R^3$  обоє не означають водень, і також

(2)  $R^2$  і  $R^3$  не утворюють карбонільну групу разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані;

$R^9$  вибраний з водню,  $C_{1-6}$ -алкілу й  $C_{2-6}$ -алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним-трьома атомами галогену;  $R^{10}$  вибраний з

(1)  $C_{1-4}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками  $R^a$ ,

(2) арилу, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками  $R^a$ ,

(3) арил- $C_{1-4}$ -алкілу, де алкіл має прямий або розгалужений ланцюг і не заміщений або заміщений по одному, двох або трьох атомах вуглецю одним-трьома замісниками  $R^a$ , і

(4)  $-CF_3$ ;

$R^{11}$  і  $R^{12}$ , кожен, незалежно вибраний з

(1) водню,

(2)  $C_{1-8}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками, вибраними з  $R^a$ ,

(3)  $C_{2-8}$ -алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,

(4) перфтор- $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,

(5)  $C_{3-7}$ -циклоалкілу, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками, вибраними з  $R^a$ ,

(6) циклоалкіл- $C_{1-6}$ -алкіл, де алкіл має прямий або розгалужений ланцюг,

(7) циклогетероалкілу,

(8) арилу, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками, вибраними з  $R^a$ ,

(9) гетероарилу, незаміщеного або заміщеного по атому вуглецю або атому азоту одним-трьома замісниками, вибраними з  $R^a$ ,

(10) арил- $C_{1-6}$ -алкілу, де алкіл має прямий або розгалужений ланцюг,

(11) гетероарил- $C_{1-6}$ -алкілу, де алкіл має прямий або розгалужений ланцюг, або

$R^{11}$  і  $R^{12}$  разом з атомом(ами), з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце з 4-7 членів, що містять 0-2 додаткових гетероатомів, незалежно вибраних з кисню, сірки й  $N-R^9$ ;

кожен  $R^a$  незалежно вибраний з

(1) галогену,

(2)  $N(R^e)(R^f)$ ,

(3) карбоксигрупи,

(4)  $C_{1-4}$ -алкілу,

(5)  $C_{1-4}$ -алкоксигрупи,

(6) арилу,

(7) арил- $C_{1-4}$ -алкілу,

(8) гідроксигрупи,

(9)  $CF_3$ ,

(10)  $-OC(O)C_{1-4}$ -алкілу й

(11) арилоксигрупи,

де алкіл має прямий або розгалужений ланцюг;

кожний  $R^b$  незалежно вибраний з

(1) галогену,

(2)  $-OR^{10}$ ,

(3)  $-CF_3$ ,

(4) арилу,

(5) гетероарилу,

(6) ціаногрупи,

(7)  $-C(O)R^{10}$ ,

(8)  $-C(O)OR^{10}$ ,

(9)  $-C(O)N(R^e)(R^f)$ ,

- (10)  $-N(R^9)S(O)_n^{10}$ ,
- (11)  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,
- (12)  $-NR^9C(O)OR^{10}$ ,
- (13)  $-N(R^9)(R^f)$ ,
- (14)  $-S(O)_n^{10}$ ,
- (15)  $-S(O)_2OR^{10}$ ,
- (16)  $-OC(O)R^{10}$ ,
- (17)  $-OC(O)N(R^9)(R^f)$ ,
- (18)  $-NO_2$ ,
- (19)  $C_{3-7}$ -циклоалкілу й
- (20) циклогетероалкілу;

де циклоалкіл, циклогетероалкіл, гетероарил і арил необов'язково заміщені одним-чотирма замісниками, вибраними із групи, незалежно обраної з  $R^d$ ,

кожен  $R^c$  незалежно обраний з

- (1) галогену,
- (2)  $-OR^{10}$ ,
- (3)  $-CF_3$ ,
- (4) арилу,
- (5) гетероарилу,
- (6) ціаногрупи,
- (7)  $-C(O)R^{10}$ ,
- (8)  $-C(O)OR^{10}$ ,
- (9)  $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,
- (10)  $-N(R^9)S(O)_n^{10}$ ,
- (11)  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,
- (12)  $-NR^9C(O)OR^{10}$ ,
- (13)  $-N(R^{11})(R^{12})$ ,
- (14)  $-S(O)_n^{10}$ ,
- (15)  $-S(O)_2OR^{10}$ ,
- (16)  $-OC(O)R^{10}$ ,
- (17)  $-OC(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,
- (18)  $-NO_2$ ,
- (19)  $C_{3-7}$ -циклоалкілу,
- (20) циклогетероалкілу,
- (21)  $C_{1-6}$ -алкілу,
- (22)  $C_{2-6}$ -алкенілу,
- (23)  $C_{2-6}$ -алкінілу й
- (24) арил- $C_{1-6}$ -алкілу;

де алкіл, алкеніл, алкініл мають прямий або розгалужений ланцюг; алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклогетероалкіл і арил необов'язково заміщені одним-чотирма замісниками, вибраними із групи, незалежно вибраної з  $R^d$ ;

кожний  $R^d$  незалежно вибраний з

- (1) галогену,
- (2)  $-NR^{11}R^{12}$ ,
- (3)  $C_{1-4}$ -алкілу,
- (4)  $C_{1-4}$ -алкоксигрупи,
- (5) арилу,
- (6) арил- $C_{1-4}$ -алкілу,
- (7) гідроксигрупи,
- (8)  $CF_3$ ,
- (9)  $-OCF_3$ ,
- (10)  $-C(O)R^{10}$ ,
- (11)  $-CO_2R^{10}$ ,
- (12)  $-C(O)NR^{11}R^{12}$ ,
- (13)  $-OC(O)C_{1-4}$ -алкілу,
- (14)  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,
- (15)  $-OC(O)NR^{11}R^{12}$ ,
- (16)  $-NR^9C(O)OR^{10}$ ,
- (17)  $-NR^9C(O)NR^{11}R^{12}$ ,
- (18)  $-OC(O)NR^{11}R^{12}$  і
- (19) арилоксигрупи,

де алкіл має прямий або розгалужений ланцюг;

$R^e$  і  $R^a$ , кожний, незалежно вибраний з

- (1) водню,
- (2)  $C_{1-8}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками, обраними з галогену, гідроксилу й  $C_{1-6}$ -алкілоксигрупи,
- (3)  $C_{2-8}$ -алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,
- (4) перфтор- $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,

(5)  $C_{1-8}$ -алкілкарбонілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного по атому вуглецю одним-трьома замісниками, обраними з галогену, гідроксилу й  $C_{1-6}$ -алкілоксигрупи,

(6)  $C_{1-8}$ -алкілкарбонілоксигрупи із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного по атому вуглецю одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, гідроксилу й  $C_{1-6}$ -алкілоксигрупи,

(7)  $C_{3-7}$ -циклоалкілу,

(8) циклоалкіл- $C_{1-6}$ -алкілу, де алкіл має прямий або розгалужений ланцюг,

(9) циклогетероалкілу,

(10) арилу, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, аміногрупи, карбоксигрупи, метилу, метоксигрупи, гідроксигрупи, трифторметилу й метилкарбонілоксигрупи,

(11) арилкарбонілу, незаміщеного або заміщеного по атому вуглецю одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, аміногрупи, карбоксигрупи, метилу, метоксигрупи, гідроксигрупи, трифторметилу й метилкарбонілоксигрупи,

(12) арилкарбонілоксигрупи, незаміщеної або заміщеної по атому вуглецю одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, аміногрупи, карбоксигрупи, метилу, метоксигрупи, гідроксигрупи, трифторметилу й метилкарбонілоксигрупи,

(13) гетероарилу, незаміщеного або заміщеного по атому вуглецю або азоту одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, аміногрупи, карбоксигрупи, метилу, метоксигрупи, гідроксигрупи, трифторметилу й метилкарбонілоксигрупи,

(14) арил- $C_{1-6}$ -алкілу, де алкіл має прямий або розгалужений ланцюг, і

(15) гетероарил- $C_{1-6}$ -алкілу, де алкіл має прямий або розгалужений ланцюг, або

$R^e$  і  $R^f$  разом з атомом(ами), з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце з 4-7 членів, що містять 0-2 додаткових гетероатомів, незалежно вибраних з кисню, сірки й  $N-R^9$ ;

п вибраний із 0, 1 і 2;

або їх фармацевтично прийнятна сіль.

В одному варіанті даного винаходу  $Ag$  вибраний з

(1) фенілу й

(2) піридилу;

де феніл і піридил не заміщені або заміщені одним або двома замісниками  $R^c$ .

В одному класі відповідно до даного варіанта,  $Ag$  вибраний з

(1) фенілу й

(2) піридилу;

де феніл і піридил не заміщені або заміщені одним або двома замісниками, незалежно обраними з галогену, метилу, трифторметилу, ціаногрупи,  $-S(O)_n$  і  $-NHSO_2CH_3$ .

У підкласі даного класу Ar вибраний з

- (1) фенілу,
- (2) 4-хлорфенілу,
- (3) 4-фторфенілу,
- (4) 4-хлор-3-йодфенілу,
- (5) 4-ціанофенілу,
- (6) 4-трифторметилфенілу,
- (7) 4-бромфенілу,
- (8) 4-метилфенілу,
- (9) 3-ціанофенілу,
- (10) 3-метилсульфонілфенілу,
- (11) 3-метилсульфоніламінофенілу,
- (12) 3-бромфенілу,
- (13) пірид-3-илу,
- (14) 6-хлорпірид-3-илу,
- (15) 6-фторпірид-3-илу,
- (16) 6-ціанопірид-3-илу,
- (17) пірид-2-илу,
- (18) 5-хлорпірид-2-илу,
- (19) 5-фторпірид-2-илу,
- (20) 5-ціанопірид-2-илу,
- (21) пірид-4-илу й
- (22) 2-хлорпірид-4-илу.

В іншому підкласі Ar вибраний з

- (1) фенілу,
- (2) 4-хлорфенілу,
- (3) 4-фторфенілу,
- (4) 4-хлор-3-йодфенілу,
- (5) 4-ціанофенілу,
- (6) 4-трифторметилфенілу,
- (7) 4-бромфенілу,
- (8) 4-метилфенілу,
- (9) 3-ціанофенілу,
- (10) 3-метилсульфонілфенілу й
- (11) 5-хлорпірид-2-илу.

У ще одному підкласі Ar вибраний з фенілу, 4-хлорфенілу, 3-ціанофенілу, 4-ціанофенілу, 4-трифторметилфенілу, 4-хлор-3-йодфенілу, 4-бромфенілу, 3-метилсульфонілфенілу, 4-фторфенілу й 4-метилфенілу.

В іншому класі даного варіанта Ar вибраний з фенілу й піридилу; де феніл і піридил не заміщені або заміщені одним або двома замісниками, незалежно обраними з галогену, метилу, трифторметилу, ціаногрупи,  $-S(O)_n$ .

У підкласі даного класу Ar вибраний з

- (1) фенілу,
- (2) 4-хлорфенілу,
- (3) 4-фторфенілу,
- (4) 4-ціанофенілу,
- (5) пірид-3-илу,
- (6) 6-хлорпірид-3-илу,
- (7) 6-фторпірид-3-илу,
- (8) 6-ціанопірид-3-илу,
- (9) пірид-2-илу,
- (10) 5-хлорпірид-2-илу,
- (11) 5-фторпірид-2-илу,
- (12) 5-ціанопірид-2-илу й
- (13) пірид-4-илу.

В іншому підкласі Ar вибраний з

- (1) фенілу,
- (2) 4-хлорфенілу й

(3) 4-фторфенілу.

У ще одному підкласі Ar є 4-хлорфенілом.

В одному варіанті даного винаходу  $R^4$  вибраний з

- (1)  $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,
- (2)  $C_{2-6}$ -алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,
- (3)  $C_{2-6}$ -алкінілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,
- (4)  $C_{3-7}$ -циклоалкілу,
- (5) фенілу й
- (6) гетероарилу;

де алкіл, алкеніл і алкініл не заміщені або заміщені одним-трьома замісниками  $R^b$ , і циклоалкіл, феніл і гетероарил не заміщені або заміщені одним або двома замісниками  $R^c$ .

В одному класі відповідно до даного варіанта  $R^4$  вибраний з

- (1)  $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,
- (2)  $C_{2-6}$ -алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,
- (3)  $C_{2-6}$ -алкінілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,
- (4)  $C_{3-7}$ -циклоалкілу,
- (5) фенілу й
- (6) гетероарилу;

де алкіл, алкеніл і алкініл не заміщені або заміщені одним-трьома замісниками  $R^b$ , і циклоалкіл, феніл і гетероарил не заміщені або заміщені одним або двома замісниками, незалежно обраними з галогену,  $C_{1-3}$ -алкілу, трифторметилу, ціаногрупи,  $-S(O)_n$ , метилу й  $-NHSO_2CH_3$ .

В одному класі згідно з даним варіантом  $R^4$  вибраний з

- (1)  $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,
- (2)  $C_{2-6}$ -алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,
- (3)  $C_{2-6}$ -алкінілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,
- (4)  $C_{3-7}$ -циклоалкілу,
- (5) фенілу й
- (6) гетероарилу;

де алкіл, алкеніл і алкініл не заміщені або заміщені одним-трьома замісниками  $R^b$ , і циклоалкіл, феніл і гетероарил не заміщені або заміщені одним або двома замісниками, незалежно обраними з галогену,  $C_{1-3}$ -алкілу, трифторметилу, ціаногрупи,  $-S(O)_n$ .

В одному підкласі даного класу  $R^4$  вибраний з

- (1)  $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,
- (2)  $C_{2-6}$ -алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,
- (3)  $C_{2-6}$ -алкінілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,
- (4)  $C_{3-7}$ -Циклоалкілу,
- (5) фенілу й
- (6) піридину;

де алкіл, алкеніл і алкініл не заміщені або заміщені одним-трьома замісниками-галогенами, і циклоалкіл, феніл і піридил не заміщені або заміщені одним або двома замісниками, незалежно обраними з галогену, ціаногрупи,  $-S(O)_n$ .

В іншому підкласі даного класу  $R^4$  вибраний з

(1)  $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,

(2)  $C_{2-6}$ -алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,

(3) фенілу,

(4) піридилу й

(5) тієнілу,

де алкіл і алкеніл не заміщені або заміщені одним-трьома замісниками-галогенами, і феніл, піридил і тієніл не заміщені або заміщені одним або двома замісниками, незалежно вибраними з галогену, метилу, ціаногрупи,  $-S(O)_2CH_3$ , трифторметилу й  $-NHSO_2CH_3$ .

В іншому підкласі даного класу  $R^4$  вибраний з

(1) метилу,

(2) н-бутилу,

(3) 3-бутенілу,

(4) фенілу,

(5) 4-хлорфенілу,

(6) 4-фторфенілу,

(7) 3-ціанофенілу,

(8) 2-хлорфенілу,

(9) 3-бромфенілу,

(10) 4-трифторметилфенілу,

(11) 4-метилсульфонілфенілу,

(12) тієнілу,

(13) 4-бром-2-тієнілу,

(14) 4-ціано-2-тієнілу,

(15) піридилу,

(16) 2-хлор-5-піридилу,

(17) 2-хлор-4-піридилу й

(18) 3-хлор-6-піридилу.

В іншому підкласі даного класу  $R^4$  вибраний з

(1)  $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,

(2)  $C_{2-6}$ -алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,

(3) фенілу й

(4) піридилу;

де алкіл і алкеніл не заміщені або заміщені одним-трьома замісниками-галогенами, і феніл та піридил не заміщені або заміщені одним або двома замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціаногрупи,  $-S(O)_2CH_3$ .

У ще одному підкласі даного класу  $R^4$  вибраний з

(1) метилу,

(2) етилу,

(3) н-пропілу,

(4) н-бутилу,

(5) ізобутилу,

(6) трет-бутилу,

(7) 3-метилбутилу,

(8) 3,3-диметилбутилу,

(9) н-пентилу,

(10) н-гексилу,

(11)  $C_{2-6}$ -алкенілу із прямим ланцюгом,

(12) фенілу,

(13) 4-хлорфенілу,

(14) 4-фторфенілу,

(15) 4-ціанофенілу,

(16) 3-ціанофенілу,

(17) 4-метилсульфонілфенілу,

(18) пірид-3-илу,

(19) 6-хлорпірид-3-илу,

(20) 6-фторпірид-3-илу,

(21) 6-ціанопірид-3-илу,

(22) 4-хлорпірид-3-илу,

(23) 4-фторпірид-3-илу,

(24) 4-ціанопірид-3-илу,

(25) пірид-2-илу,

(26) 5-хлорпірид-2-илу,

(27) 5-фторпірид-2-илу,

(28) 5-ціанопірид-2-илу й

(29) пірид-4-илу.

У ще одному підкласі даного класу  $R^4$  вибраний з

(1) метилу,

(2) н-бутилу,

(3) 3-бутенілу,

(4) фенілу,

(5) 4-хлорфенілу,

(6) 4-фторфенілу,

(7) 4-ціанофенілу,

(8) 3-ціанофенілу й

(9) 4-метилсульфонілфенілу.

У ще одному підкласі даного класу  $R^4$  вибраний з

(1) метилу,

(2) н-бутилу,

(3) 3-бутенілу,

(4) фенілу,

(5) 4-хлорфенілу,

(6) 4-фторфенілу й

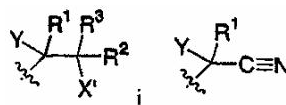
(7) 3-ціанофенілу.

В одному варіанті даного винаходу  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$ , кожен незалежно, вибрані з водню,  $C_{1-6}$ -алкілу, незаміщеного або заміщеного  $R^b$ , і  $C_{2-6}$ -алкенілу, незаміщеного або заміщеного  $R^b$ .

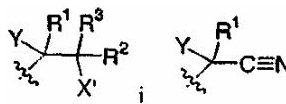
В одному класі відповідно до даного варіанта  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$ , кожен незалежно, вибрані з водню, метилу й  $C_{2-6}$ -алкенілу.

В одному підкласі даного класу один з  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  є метилом, а кожний із трьох інших є воднем.

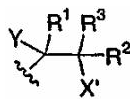
В іншому підкласі даного класу кожен з  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  є воднем. В одному варіанті даного винаходу  $Z$  вибраний з водню, гідроксигрупи, фтору, метилу й  $-N(R^{11})(R^{12})$ , і  $Z^1$  вибраний з



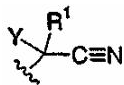
В одному класі згідно з даним варіантом  $Z$  вибраний з водню, гідроксигрупи, фтору, метилу й  $-NH_2$ , і  $Z^1$  вибраний з



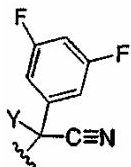
В одному підкласі даного класу  $Z$  вибраний з водню й гідроксигрупи, і  $Z^1$  означає



В іншому підкласі даного класу Z вибраний з водню й гідроксигрупи, і  $Z^1$  означає



У ще одному підкласі даного класу Z означає водень, і  $Z^1$  означає



В одному варіанті даного винаходу Y вибраний з

- (1) водню,
- (2) гідроксигрупи,
- (3)  $C_{1-3}$ -алкілоксигрупи,
- (4) фтору,
- (5)  $C_{1-3}$ -алкілу,
- (6) трифторметилу й
- (7)  $-N(R^{11})(R^{12})$ .

В одному класі відповідно до даного варіанта Y вибраний з

- (1) водню,
- (2) гідроксигрупи,
- (3) метоксигрупи,
- (4) фтору,
- (5) метилу,
- (6) трифторметилу й
- (7)  $-NH_2$ .

В одному підкласі даного класу Y вибраний з

- (1) водню,
- (2) гідроксигрупи й
- (3) метилу.

В іншому підкласі даного класу Y вибраний з

- (1) водню,
- (2) гідроксигрупи й
- (3) фтору.

В іншому підкласі даного класу Y означає водень. В одному варіанті даного винаходу  $X'$  вибраний з

- (1) гідроксигрупи,
- (2)  $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним або двома замісниками  $R^b$ ,
- (3) перфтор- $C_{1-6}$ -алкілу,
- (4)  $C_{2-6}$ -алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним-двома замісниками  $R^b$ ,
- (5)  $C_{2-6}$ -алкінілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним-двома замісниками  $R^b$ ,
- (6) ціаногрупи,
- (7)  $-C(O)R^{10}$ ,
- (8)  $-C(O)OR^{10}$ ,
- (9)  $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,
- (10)  $-N(R^9)S(O)_n^{10}$ ,
- (11)  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,
- (12)  $-NR^9C(O)OR^{10}$ ,
- (13)  $-N(R^{11})(R^{12})$ ,

- (14)  $-S(O)_n^{10}$ ,
- (15)  $-OR^{10}$ ,
- (16)  $-OC(O)R^{10}$  і
- (17)  $-OC(O)N(R^{11})(R^{12})$ .

В одному класі відповідно до даного варіанта  $X'$  вибраний з

- (1) гідроксигрупи,
- (2)  $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним або двома замісниками  $R^b$ ,
- (3) трифторметилу,
- (4)  $C_{2-6}$ -алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним-двома замісниками  $R^b$ ,
- (5) ціаногрупи,
- (6)  $-C(O)R^{10}$ ,
- (7)  $-C(O)OR^{10}$ ,
- (8)  $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,
- (9)  $-N(R^9)S(O)_n^{10}$ ,
- (10)  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,
- (11)  $-NR^9C(O)OR^{10}$ ,
- (12)  $-N(R^{11})(R^{12})$ ,
- (13)  $-S(O)_2R^{10}$ ,
- (14)  $-OR^{10}$ ,
- (15)  $-OC(O)R^{10}$  і
- (16)  $-OC(O)N(R^{11})(R^{12})$ .

В одному підкласі даного класу  $X'$  вибраний з

- (1) гідроксигрупи,
- (2)  $C_{1-34}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного замісником, вибраним з галогену, гідроксигрупи й метоксигрупи,
- (3) трифторметилу,
- (4)  $C_{2-4}$ -алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,
- (5) ціаногрупи,
- (6)  $-C(O)CH_3$ ,
- (7)  $-C(O)OH$ ,
- (8)  $-C(O)OCH_3$ ,
- (9)  $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,
- (10)  $-NHS(O)_2R^{10}$ ,
- (11)  $-NHC(O)R^{10}$ ,
- (12)  $-NHC(O)OR^{10}$ ,
- (13)  $-N(R^{11})(R^{12})$ ,
- (14)  $-S(O)_2R^{10}$ ,
- (15)  $-OR^{10}$ ,
- (16)  $-OC(O)R^{10}$  і
- (17)  $-OC(O)N(R^{11})(R^{12})$ .

В іншому підкласі даного класу  $X'$  вибраний з

- (1) гідроксигрупи,
- (2) метилу,
- (3) етилу,
- (4) ізопропілу,
- (5) трет-бутилу,
- (6) втор-бутилу,
- (7) н-бутилу,
- (8) гідроксиметилу,
- (9) трифторметилу,
- (10) алілу,
- (11) ціаногрупи,
- (12)  $-C(O)CH_3$ ,
- (13)  $-C(O)OH$ ,
- (14)  $-C(O)OCH_3$ ,
- (15)  $-C(O)N(CH_3)_2$ ,
- (16)  $-C(O)NH-CH(CH_3)_2$ ,
- (17)  $-NHS(O)_2C(CH_3)_3$ ,

- (18)  $-N(CH_3)_2$ ,  
 (19)  $-NH-CH(CH_3)_2$ ,  
 (20)  $-OC(O)CH_3$ ,  
 (21)  $-OC(O)N(CH_3)_2$  і  
 (22)  $-OC(O)NH-CH(CH_3)_2$ .

В іншому підкласі даного класу  $X'$  вибраний з

(1)  $C_{1-4}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного замісником, вибраним з галогену, гідроксигрупи й метоксигрупи,

(2) трифторметилу,

(3)  $C_{2-4}$ -алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,

(4) ціаногрупи,

(5)  $-C(O)CH_3$ ,

(6)  $-C(O)OH$ ,

(7)  $-C(O)OCH_3$ ,

(8)  $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,

(9)  $-NHS(O)_2R^{10}$ ,

(10)  $-S(O)_2R^{10}$ ,

(11)  $-OC(O)R^{10}$  і

(12)  $-OC(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,

(13)  $-OCH_3$  і

(14)  $-NH_2$ .

У ще одному підкласі даного класу  $X'$  вибраний з

(1) гідроксигрупи,

(2)  $NH_2$ ,

(3) метилу й

(4) метоксигрупи.

У ще одному підкласі даного класу  $X'$  вибраний з

(1)  $C_{1-4}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного замісником, вибраним з галогену, гідроксигрупи й метоксигрупи,

(2) трифторметилу,

(3)  $C_{2-4}$ -алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,

(4) ціаногрупи,

(5)  $-C(O)CH_3$ ,

(6)  $-C(O)OH$ ,

(7)  $-C(O)OCH_3$ ,

(8)  $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,

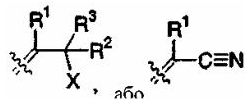
(9)  $-NHS(O)_2R^{10}$ ,

(10)  $-S(O)_2R^{10}$ ,

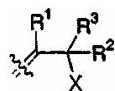
(11)  $-OC(O)R^{10}$  і

(12)  $-OC(O)N(R^{11})(R^{12})$ .

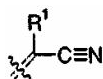
В іншому варіанті даного винаходу  $Z$  і  $Z^1$  разом утворюють



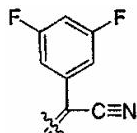
В одному класі відповідно до даного варіанта  $Z$  і  $Z^1$  разом утворюють



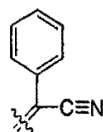
В іншому класі відповідно до даного варіанта  $Z$  і  $Z^1$  разом утворюють



В одному підкласі даного класу  $Z$  і  $Z^1$  разом утворюють



В іншому підкласі даного класу  $Z$  і  $Z^1$  разом утворюють



В одному варіанті даного винаходу  $X$  вибраний з

(1) гідроксигрупи,

(2)  $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним або двома замісниками  $R^b$ ,

(3) перфтор- $C_{1-6}$ -алкілу,

(4)  $C_{2-6}$ -алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним-двома замісниками  $R^b$ ,

(5)  $C_{2-6}$ -алкінілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним-двома замісниками  $R^b$ ,

(6) ціаногрупи,

(7)  $-C(O)R^{10}$ ,

(8)  $-C(O)OR^{10}$ ,

(9)  $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,

(10)  $-N(R^9)S(O)_n^{10}$ ,

(11)  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,

(12)  $-NR^9C(O)OR^{10}$ ,

(13)  $-N(R^{11})(R^{12})$ ,

(14)  $-S(O)_n^{10}$ ,

(15)  $-OR^{10}$ ,

(16)  $-OC(O)R^{10}$  і

(17)  $-OC(O)N(R^n)(R^{12})$ .

В одному класі відповідно до даного варіанта  $X$  вибраний з

(1) гідроксигрупи,

(2)  $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним або двома замісниками  $R^b$ ,

(3) трифторметилу,

(4)  $C_{2-6}$ -алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним-двома замісниками  $R^b$ ,

(5) ціаногрупи,

(6)  $-C(O)R^{10}$ ,

(7)  $-C(O)OR^{10}$ ,

(8)  $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,

(9)  $-N(R^9)S(O)_n^{10}$ ,

(10)  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,

(11)  $-NR^9C(O)OR^{10}$ ,

(12)  $-N(R^{11})(R^{12})$ ,

(13)  $-S(O)_2R^{10}$ ,

- (14)  $-\text{OR}^{10}$ ,  
 (15)  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$  і  
 (16)  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$ .

В одному підкласі даного класу X вибраний з

(1) гідроксигрупи,

(2)  $\text{C}_{1-4}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного замісником, вибраним з галогену, гідроксигрупи й метоксигрупи,

(3) трифторметилу,

(4)  $\text{C}_{2-4}$ -алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,

(5) ціаногрупи,

(6)  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,

(7)  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,

(8)  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ,

(9)  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$ ,

(10)  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ ,

(11)  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,

(12)  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{10}$ ,

(13)  $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$ ,

(14)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ ,

(15)  $-\text{OR}^{10}$ ,

(16)  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$  і

(17)  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$ .

В іншому підкласі даного класу X вибраний з

(1) гідроксигрупи,

(2) метилу,

(3) етилу,

(4) ізопропілу,

(5) трет-бутилу,

(6) втор-бутилу,

(7) н-бутилу,

(8) гідроксиметилу.

(9) трифторметилу,

(10) алілу,

(11) ціаногрупи,

(12)  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,

(13)  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,

(14)  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ,

(15)  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,

(16)  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,

(17)  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,

(18)  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,

(19)  $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,

(20)  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,

(21)  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$  і

(22)  $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ .

В іншому підкласі даного класу X вибраний із

(1) гідроксигрупи,

(2) метилу,

(3) етилу,

(4) ізопропілу,

(5) трет-бутилу,

(6) втор-бутилу,

(7) н-бутилу,

(8) гідроксиметилу,

(9) трифторметилу,

(10) алілу,

(11) ціаногрупи,

(12)  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,

(13)  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,

(14)  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ,

(15)  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,

(16)  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,

(17)  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,

(18)  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,

(19)  $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,

(20)  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,

(21)  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,

(22)  $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,

(23) метоксигрупи й

(24)  $\text{NH}_2$ .

У ще одному підкласі даного класу X вибраний

з

(1) гідроксигрупи,

(2) метилу,

(3) етилу,

(4) метоксигрупи,

(5) ціаногрупи,

(6)  $\text{NH}_2$ ,

(7)  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,

(8)  $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,

(9)  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,

(10)  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$  і

(11)  $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ .

У ще одному підкласі даного класу X вибраний

з

(1) гідроксигрупи,

(2)  $\text{NH}_2$ ,

(3) метилу й

(4) метоксигрупи.

В одному варіанті даного винаходу  $\text{R}^1$  вибраний з

(1) арилу,

(2) гетероарилу,

(3)  $\text{C}_{3-7}$ -циклоалкілу й

(4) циклогетероалкілу,

де арил, гетероарил, циклоалкіл і циклогетероалкіл не заміщені або заміщені одним-трьма замісниками  $\text{R}^c$ .

В одному класі відповідно до даного варіанта  $\text{R}^1$  вибраний з

(1) фенілу,

(2) імідазолілу,

(3) тієнілу,

(4) піридилу,

(5) циклопропілу,

(6) циклопентилу й

(7) циклогексилу,

де залишок  $\text{R}^1$  не заміщений або заміщений одним або двома замісниками  $\text{R}^c$ .

В одному підкласі даного класу  $\text{R}^1$  вибраний з

(1) фенілу,

(2) імідазолілу,

(3) тієнілу,

(4) піридилу,

(5) циклопропілу,

(6) циклопентилу й

(7) циклогексилу,

де залишок  $\text{R}^1$  не заміщений або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з галогену, метилу, ціаногрупи,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$  і трифторметилу.

В одному підкласі даного класу  $\text{R}^1$  вибраний з

(1) фенілу,

(2) імідазолілу,

(3) тієнілу й

(4) піридилу,

де залишок  $\text{R}^1$  не заміщений або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з галогену, метилу, ціаногрупи,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$  і

трифторметилу. У ще одному підкласі даного класу  $R^1$  вибраний з

- (1) фенілу,
- (2) 3,5-дифторфенілу,
- (3) 3-хлорфенілу,
- (4) 3-фторфенілу,
- (5) 4-фторфенілу,
- (6) 3-трифторметилфенілу,
- (7) 3-ціанофенілу,
- (8) 1-метил-1H-імідазол-4-ілу,
- (9) тієн-3-ілу,
- (10) тієн-2-ілу,
- (11) пірид-3-илу й
- (12) 5-ціанопірид-3-илу.

У ще одному підкласі даного класу  $R^1$  означає 3,5-дифторфеніл.

В одному підкласі даного класу  $R^1$  означає

- (1) феніл,
- (2) імідазоліл,
- (3) тієніл,
- (4) піридил,
- (5) триазоліл і
- (6) азетидиніл,

де залишок  $R^1$  не заміщений або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з галогену, метилу, ціаногрупи,  $SO_2CH_3$ ,  $SCH_3$ ,  $SCH_2CH_3$ ,  $SCH(CH_3)_2$ ,  $NH_2$ , трифторметилу, тієнілу, триазолілу, імідазолілу й азетидинілу.

В іншому підкласі даного класу  $R^1$  вибраний з

- (1) фенілу,
- (2) 3,5-дифторфенілу,
- (3) 3-хлорфенілу,
- (4) 3-фторфенілу,
- (5) 4-фторфенілу,
- (6) 3-трифторметилфенілу,
- (7) 3-ціанофенілу,
- (8) 1-метил-1H-імідазол-4-ілу,
- (9) тієн-3-ілу,
- (10) тієн-2-ілу,
- (11) пірид-3-илу,
- (12) 5-ціанопірид-3-ілу,
- (13) 4H-1,2,4-триазол-4-ілу,
- (14) 1H-1,2,4-триазол-4-ілу,
- (15) 3-фтор-5-(метилтіо)фенілу,
- (16) 3-фтор-5-(етилтіо)фенілу,
- (17) 3-фтор-5-(ізопропілтіо)фенілу,
- (18) 3-фтор-5-(1H-імідазол-1-іл)фенілу,
- (19) 3-фтор-5-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)фенілу,
- (20) 3-фтор-5-(азетидин-1-іл)фенілу,
- (21) 3-ціано-5-фторфенілу,
- (22) 3-аміно-5-фторфенілу й
- (23) 3-фтор-5-(4H-1,2,4-триазол-4-іл)фенілу.

В одному варіанті даного винаходу  $R^2$  і  $R^3$  разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють карбонільну групу.

В іншому варіанті даного винаходу  $R^2$  і  $R^3$  разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють 3-7-членну карбоциклічну кільцеву систему.

В одному класі згідно з даним варіантом  $R^2$  і  $R^3$  разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють 3-, 4- або 5-членне карбоциклічне кільце.

В одному підкласі даного класу  $R^2$  і  $R^3$  разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють 4-членне карбоциклічне кільце.

В іншому варіанті даного винаходу  $R^2$  і  $R^3$  кожен незалежно вибраний з

- (1) водню,
- (2)  $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним або двома замісниками  $R^b$ ,
- (3) фтору,
- (4) гідроксилу й
- (5) перфтор- $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом.

У клас згідно з даним варіантом  $R^2$  і  $R^3$ , кожен, незалежно вибраний з

- (1) водню,
- (2) метилу,
- (3) фтору,
- (4) гідроксилу й
- (5) трифторметилу.

У підкласі даного класу  $R^2$  вибраний з

- (1) водню,
- (2) метилу й
- (3) гідроксилу, і  $R^3$  вибраний з
- (1) метилу й
- (2) гідроксилу.

В іншому підкласі  $R^2$  вибраний з

- (1) водню,
- (2) фтору,
- (3) метилу й
- (4) гідроксилу, і
- $R^3$  вибраний з метилу й гідроксилу.

В іншому підкласі даного винаходу кожний з  $R^2$  і  $R^3$  є фтором.

В одному варіанті даного винаходу  $R^9$  вибраний з водню,  $C_{1-6}$ -алкілу й  $C_{2-6}$ -алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним-трьома атомами галогену.

В одному класі відповідно до даного варіанта  $R^9$  вибраний з водню й  $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним-трьома атомами галогену.

У підкласі даного класу  $R^9$  вибраний з водню,  $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом і трифторметилу.

В іншому підкласі даного класу  $R^9$  вибраний з водню й метилу.

В одному варіанті даного винаходу  $R^{10}$  вибраний з

- (1)  $C_{1-4}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками  $R^a$ ,
- (2) арилу, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками  $R^a$ ,
- (3) арил- $C_{1-4}$ -алкілу, де алкіл із прямим або розгалуженим ланцюгом не заміщений або заміщений по одному, двох або трьох атомах вуглецю одним-трьома замісниками  $R^a$ , і де арильна група заміщена одним-трьома замісниками  $R^b$ , і
- (4)  $-CF_3$ .

В одному класі відповідно до даного варіанта  $R^{10}$  вибраний з

- (1)  $C_{1-4}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками  $R^a$ ,
- (2) фенілу, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками  $R^a$ ,
- (3) бензилу, де фенільна група заміщена одним-трьома замісниками  $R^a$ , і

(4)  $-\text{CF}_3$ .

В одному підкласі даного класу  $\text{R}^{10}$  вибраний з

(1)  $\text{C}_{1-4}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,

(2) фенілу, незаміщеного або заміщеного одним або двома замісниками  $\text{R}^a$ , і

(3)  $-\text{CF}_3$ .

В одному варіанті даного винаходу  $\text{R}^{11}$  і  $\text{R}^{12}$  разом з атомом(ами), з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце з 4-7 членів, що містять 0-2 додаткових гетероатомів, незалежно вибраних з кисню, сірки й  $\text{N}-\text{R}^9$ .

В одному класі відповідно до даного варіанта  $\text{R}^{11}$  і  $\text{R}^{12}$  разом з атомом(ами), з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-6 членів.

В іншому варіанті даного винаходу  $\text{R}^{11}$  і  $\text{R}^{12}$ , кожен, незалежно вибраний з

(1) водню,

(2)  $\text{C}_{1-8}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками, вибраними з  $\text{R}^a$ ,

(3)  $\text{C}_{1-8}$ -алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,

(4) перфтор- $\text{C}_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,

(5)  $\text{C}_{3-7}$ -циклоалкілу, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками, вибраними з  $\text{R}^a$ ,

(6) циклоалкіл- $\text{C}_{1-6}$ -алкілу, де алкіл має прямий або розгалужений ланцюг,

(7) циклогетероалкілу,

(8) арилу, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками, вибраними з  $\text{R}^a$ ,

(9) гетероарилу, незаміщеного або заміщеного по атому вуглецю або азоту одним-трьома замісниками, вибраними з  $\text{R}^a$ ,

(10) арил- $\text{C}_{1-6}$ -алкілу, де алкіл має прямий або розгалужений ланцюг, і

(11) гетероарил- $\text{C}_{1-6}$ -алкілу, де алкіл має прямий або розгалужений ланцюг. У класі відповідно до даного варіанта  $\text{R}^{11}$  і  $\text{R}^{12}$ , кожен, незалежно вибраний з

(1) водню,

(2)  $\text{C}_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним або двома замісниками, вибраними з  $\text{R}^a$ ,

(3)  $\text{C}_{2-6}$ -алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,

(4) трифторметилу,

(5)  $\text{C}_{3-7}$ -циклоалкілу, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками, вибраними з  $\text{R}^a$ ,

(6) циклоалкілметилу,

(7) циклогетероалкілу,

(8) фенілу, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками, вибраними з  $\text{R}^a$ ,

(9) піридилу, незаміщеного або заміщеного по атому вуглецю або азоту одним-трьома замісниками, вибраними з  $\text{R}^a$ ,

(10) бензилу й

(11) піридилметилу.

У підкласі даного класу  $\text{R}^{11}$  і  $\text{R}^{12}$ , кожен, незалежно, вибраний з

(1) водню,

(2)  $\text{C}_{1-4}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним або двома замісниками, вибраними з  $\text{R}^a$ ,

(3) трифторметилу,

(4) фенілу,

(5) піридилу й

(6) бензилу.

У підкласі даного класу  $\text{R}^{11}$  і  $\text{R}^{12}$ , кожен, незалежно, вибраний з

(1) водню,

(2) метилу й

(3) ізопропілу.

В одному варіанті даного винаходу кожен  $\text{R}^a$  незалежно вибраний з

(1) галогену,

(2)  $\text{N}(\text{R}^e)(\text{R}^f)$ ,

(3) карбоксигрупи,

(4)  $\text{C}_{1-4}$ -алкілу,

(5)  $\text{C}_{1-4}$ -алкоксигрупи,

(6) арилу,

(7) арил- $\text{C}_{1-4}$ -алкілу,

(8) гідроксигрупи,

(9)  $\text{CF}_3$ ,

(10)  $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ -алкілу й

(11) арилоксигрупи,

де алкіл може бути із прямим або розгалуженим ланцюгом.

В одному класі згідно з даним варіантом кожен  $\text{R}^a$  незалежно вибраний з

(1) хлору,

(2) фтору,

(3)  $\text{NH}_2$ ,

(4) карбоксигрупи,

(5) метилу,

(6) етилу,

(7) ізопропілу,

(8) н-пропілу,

(9) н-бутилу,

(10) трет-бутилу,

(11) втор-бутилу,

(12) метоксигрупи,

(13) фенілу,

(14) бензилу,

(15) гідроксигрупи,

(16)  $\text{CF}_3$ ,

(17)  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$  і

(18) феноксигрупи.

В одному підкласі даного класу кожний  $\text{R}^a$  незалежно вибраний з

(1) фтору,

(2) хлору,

(3) метилу,

(4) метоксигрупи,

(5) гідроксигрупи й

(6)  $\text{CF}_3$ .

В іншому варіанті даного винаходу кожен  $\text{R}^b$  незалежно вибраний з

(1) галогену,

(2)  $-\text{OR}^{10}$ ,

(3)  $-\text{CF}_3$ ,

(4) арилу,

(5) гетероарилу,

(6) ціаногрупи,

(7)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,

(8)  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ ,

(9)  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)(\text{R}^f)$ ,

- (10)  $-N(R^9)S(O)_n^{10}$ ,
- (11)  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,
- (12)  $-NR^9C(O)OR^{10}$ ,
- (13)  $-N(R^e)(R^f)$ ,
- (14)  $-S(O)_n^{10}$ ,
- (15)  $-S(O)_2OR^{10}$ ,
- (16)  $-OC(O)R^{10}$ ,
- (17)  $-OC(O)N(R^e)(R^f)$ ,
- (18)  $-NO_2$ ,
- (19)  $C_{3-7}$ -циклоалкілу й
- (20) циклогетероалкілу;

де циклоалкіл, циклогетероалкіл, гетероарил і арил необов'язково заміщені одним-чотирма замісниками, вибраними із групи, незалежно вибраної з  $R^d$ .

В одному класі згідно з даним варіантом кожний  $R^b$  незалежно вибраний з (1) галогену,

- (2) гідроксигрупи,
- (3) метоксигрупи,
- (4)  $-CF_3$ ,
- (5) фенілу,
- (6) ціаногрупи,
- (7)  $-C(O)CH_3$ ,
- (8)  $-C(O)OH$ ,
- (9)  $-C(O)OCH_3$ ,
- (10)  $-C(O)NH_2$ ,
- (11)  $-C(O)NH(CH_3)$ ,
- (12)  $-C(O)N(CH_3)_2$ ,
- (13)  $-NH_2$ ,
- (14)  $-S(O)_2CH_3$ ,
- (15)  $-S(O)_2H$ ,
- (16)  $-OC(O)R^{10}$ ,
- (17)  $-OC(O)N(CH_3)_2$ ,
- (18)  $-OC(O)NH-CH(CH_3)_2$ ,
- (19)  $-NO_2$ ,
- (20) циклопропілу й
- (21) циклогексилу,

де циклоалкіл і феніл необов'язково заміщені одним або двома замісниками, вибраними із групи, незалежно вибраної з  $R^d$ .

В одному підкласі даного класу кожний  $R^b$  незалежно вибраний з

- (1) фтору,
- (2) хлору,
- (3) гідроксигрупи,
- (4) метоксигрупи,
- (5)  $-CF_3$ ,
- (6) фенілу,
- (7) ціаногрупи,
- (8)  $-C(O)CH_3$ ,
- (9)  $-C(O)OH$ ,
- (10)  $-C(O)OCH_3$ ,
- (11)  $-C(O)NH_2$ ,
- (12)  $-C(O)NH(CH_3)$ ,
- (13)  $-C(O)N(CH_3)_2$ ,
- (14)  $-NH_2$ ,
- (15)  $-S(O)_2CH_3$ ,
- (16)  $-OC(O)N(CH_3)_2$  і
- (17)  $-OC(O)NH-CH(CH_3)_2$ ,

де циклоалкіл і феніл необов'язково заміщені одним або двома замісниками, вибраними із групи, незалежно вибраної з  $R^d$ .

В іншому підкласі даного класу кожний  $R^b$  незалежно вибраний з

- (1) фтору,
- (2) хлору,

- (3) гідроксигрупи,
- (4) метоксигрупи,
- (5)  $-CF_3$ ,
- (6) ціаногрупи,
- (7)  $-C(O)CH_3$ ,
- (8)  $-C(O)OH$ ,
- (9)  $-C(O)OCH_3$ ,
- (10)  $-C(O)NH_2$ ,
- (11)  $-C(O)NH(CH_3)$  і
- (12)  $-C(O)N(CH_3)_2$ ,

де циклоалкіл і феніл необов'язково заміщені одним або двома замісниками, вибраними із групи, незалежно вибраної з  $R^d$ .

В одному варіанті даного винаходу кожен  $R^c$  незалежно вибраний з

- (1) галогену,
- (2)  $-OR^{10}$ ,
- (3)  $-CF_3$ ,
- (4) арилу,
- (5) гетероарилу,
- (6) ціаногрупи,
- (7)  $-C(O)R^{10}$ ,
- (8)  $-C(O)OR^{10}$ ,
- (9)  $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,
- (10)  $-N(R^9)S(O)_n^{10}$ ,
- (11)  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,
- (12)  $-NR^9C(O)OR^{10}$ ,
- (13)  $-N(R^{11})(R^{12})$ ,
- (14)  $-S(O)_n^{10}$ ,
- (15)  $-S(O)_2OR^{10}$ ,
- (16)  $-OC(O)R^{10}$ ,
- (17)  $-OC(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,
- (18)  $-NO_2$ ,
- (19)  $C_{3-7}$ -циклоалкілу,
- (20) циклогетероалкілу;
- (21)  $C_{1-6}$ -алкілу,
- (22)  $C_{2-6}$ -алкенілу,
- (23)  $C_{2-6}$ -алкінілу й
- (24) арил- $C_{1-6}$ -алкілу;

де алкіл, алкеніл, алкініл мають прямий або розгалужений ланцюг; алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклогетероалкіл і арил необов'язково заміщені одним-чотирма замісниками, вибраними із групи, незалежно вибраної з  $R^d$ .

В одному класі згідно з даним варіантом кожен  $R^c$  незалежно вибраний з

- (1) галогену,
- (2)  $-OH$ ,
- (3)  $-OCH_3$ ,
- (4)  $-CF_3$ ,
- (5) фенілу,
- (6) піридилу,
- (7) ціаногрупи,
- (8)  $-C(O)CH_3$ ,
- (9)  $-C(O)OR^{10}$ ,
- (10)  $-C(O)NH_2$ ,
- (11)  $-N(H)S(O)_2R^{10}$ ,
- (12)  $-NHC(O)R^{10}$ ,
- (13)  $-NHC(O)OR^{10}$ ,
- (14)  $-N(CH_3)_2$ ,
- (15)  $NH_2$ ,
- (16)  $-S(O)_2R^{10}$ ,
- (17)  $-OC(O)CH_3$ ,
- (18)  $-OC(O)N(CH_3)_2$ ,
- (19)  $-OC(O)NH-CH(CH_3)_2$ ,
- (20)  $-NO_2$ ,

- (21) циклопропілу,
- (22) метилу,
- (23) C<sub>2-6</sub>-алкенілу й
- (24) бензилу;

де алкіл, алкеніл, алкініл мають прямий або розгалужений ланцюг; алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклогетероалкіл і арил необов'язково заміщені одним або двома замісниками, вибраними із групи, незалежно вибраної з R<sup>d</sup>.

В одному підкласі даного класу кожний R<sup>c</sup> незалежно вибраний з

- (1) галогену,
- (2) -OH,
- (3) -OCH<sub>3</sub>,
- (4) -CF<sub>3</sub>,
- (5) ціаногрупи й
- (6) -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>.

В іншому класі згідно з даним варіантом кожний R<sup>c</sup> незалежно вибраний з

- (1) галогену,
- (2) -OH,
- (3) -OCH<sub>3</sub>,
- (4) -CF<sub>3</sub>,
- (5) фенілу,
- (6) піридилу,
- (7) триазолілу,
- (8) азетидинілу,
- (9) імідазолілу,
- (10) тієнілу,
- (11) ціаногрупи,
- (12) -C(O)CH<sub>3</sub>,
- (13) -C(O)OR<sup>10</sup>,
- (14) -C(O)NH<sub>2</sub>,
- (15) -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>,
- (16) -NHC(O)R<sup>10</sup>,
- (17) -NHC(O)OR<sup>10</sup>,
- (18) -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,
- (19) NH<sub>2</sub>,
- (20) SR<sup>10</sup>,
- (21) -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>,
- (22) -OC(O)CH<sub>3</sub>,
- (23) -OC(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,
- (24) -OC(O)NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,
- (25) -NO<sub>2</sub>,
- (26) циклопропілу,
- (27) метилу,
- (28) C<sub>2-6</sub>-алкенілу й
- (29) бензилу;

де алкіл, алкеніл мають прямий або розгалужений ланцюг; алкіл, алкеніл, циклоалкіл, циклогетероалкіл, арил і гетероарил необов'язково заміщені одним або двома замісниками, незалежно вибраними з R<sup>d</sup>.

У підкласі даного класу кожний R<sup>c</sup> незалежно вибраний з

- (1) галогену,
- (2) -OH,
- (3) -OCH<sub>3</sub>,
- (4) -CF<sub>3</sub>,
- (5) ціаногрупи,
- (6) -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>,
- (7) триазолілу,
- (8) азетидинілу,
- (9) імідазолілу,
- (10) SCH<sub>3</sub>,
- (11) SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

- (12) SCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> і
- (13) NH<sub>2</sub>.

В одному варіанті даного винаходу кожний R<sup>d</sup> незалежно вибраний з

- (1) галогену,
- (2) -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,
- (3) C<sub>1-4</sub>-алкілу,
- (4) C<sub>1-4</sub>-алкоксигрупи,
- (5) арилу,
- (6) арил-C<sub>1-4</sub>-алкілу,
- (7) гідроксигрупи,
- (8) CF<sub>3</sub>,
- (9) -OCF<sub>3</sub>,
- (10) -C(O)R<sup>10</sup>,
- (11) -CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>,
- (12) -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,
- (13) -OC(O)C<sub>1-4</sub>-алкілу,
- (14) -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>,
- (15) -OC(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,
- (16) -NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>10</sup>,
- (17) -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,
- (18) -OC(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> і
- (19) арилоксигрупи,

де алкіл має прямий або розгалужений ланцюг.

В одному класі згідно з даним варіантом здійснення даного винаходу кожний R<sup>d</sup> незалежно вибраний з

- (1) галогену,
- (2) -NH<sub>2</sub>,
- (3) метилу,
- (4) метоксигрупи,
- (5) фенілу,
- (6) бензилу,
- (7) гідроксигрупи,
- (8) CF<sub>3</sub>,
- (9) -OCF<sub>3</sub>,
- (10) -C(O)CH<sub>3</sub>,
- (11) -CO<sub>2</sub>H,
- (12) -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,
- (13) -C(O)NH<sub>2</sub>,
- (14) -OC(O)CH<sub>3</sub>,
- (15) -NHC(O)CH<sub>3</sub>,
- (16) -OC(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,
- (17) -NHC(O)OCH<sub>3</sub>,
- (18) -NHC(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,
- (19) -OC(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> і
- (20) фенілоксигрупи.

В одному підкласі даного класу згідно із даним винаходом кожний R<sup>d</sup> незалежно вибраний з

- (1) галогену,
- (2) метилу,
- (3) метоксигрупи,
- (4) гідроксигрупи,
- (5) CF<sub>3</sub> і
- (6) -OCF<sub>3</sub>.

В одному варіанті здійснення даного винаходу R<sup>e</sup> і R<sup>f</sup> разом з атомом(ами), з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце з 4-7 членів, що містять 0-2 додаткових гетероатомів, незалежно вибраних з кисню, сірки й N-R<sup>9</sup>.

В одному класі згідно з даним варіантом R<sup>e</sup> і R<sup>f</sup> разом з атомом(ами), з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-6 членів.

В іншому варіанті даного винаходу R<sup>e</sup> і R<sup>f</sup>, кожний незалежно, вибрані з

- (1) водню,
- (2)  $C_{1-8}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, гідроксиду й  $C_{1-6}$ -алкілоксигрупи,
- (3)  $C_{2-8}$ -алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,
- (4) перфтор- $C_{1-6}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом,
- (5)  $C_{1-8}$ -алкілкарбонілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного по атому вуглецю одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, гідроксиду й  $C_{1-6}$ -алкілоксигрупи,
- (6)  $C_{1-8}$ -алкілкарбонілоксигрупи із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного по атому вуглецю одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, гідроксиду й  $C_{1-6}$ -алкілоксигрупи,
- (7)  $C_{3-7}$ -циклоалкілу,
- (8) циклоалкіл- $C_{1-6}$ -алкілу, де алкіл має прямий або розгалужений ланцюг,
- (9) циклогетероалкілу,
- (10) арилу, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, аміногрупи, карбоксигрупи, метилу, метоксигрупи, гідроксигрупи, трифторметилу й метилкарбонілоксигрупи,
- (11) арилкарбонілу, незаміщеного або заміщеного по атому вуглецю одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, аміногрупи, карбоксигрупи, метилу, метоксигрупи, гідроксигрупи, трифторметилу й метилкарбонілоксигрупи,
- (12) арилкарбонілоксигрупи, незаміщеної або заміщеної по атому вуглецю одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, аміногрупи, карбоксигрупи, метилу, метоксигрупи, гідроксигрупи, трифторметилу й метилкарбонілоксигрупи,
- (13) гетероарилу, незаміщеного або заміщеного по атому вуглецю або азоту одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, аміногрупи, карбоксигрупи, метилу, метоксигрупи, гідроксигрупи, трифторметилу й метилкарбонілоксигрупи,
- (14) арил- $C_{1-6}$ -алкілу, де алкіл має прямий або розгалужений ланцюг, і
- (15) гетероарил- $C_{1-6}$ -алкілу, де алкіл має прямий або розгалужений ланцюг.

В одному класі згідно з даним варіантом  $R^e$  і  $R^f$ , кожний незалежно, вибрані з

- (1) водню,
- (2)  $C_{1-4}$ -алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, гідроксиду й метоксигрупи,
- (3) алілу,
- (4) трифторметилу,
- (5)  $C_{1-4}$ -алкілкарбонілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного по атому вуглецю одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, гідроксиду й метоксигрупи,
- (6) метилкарбонілоксигрупи,
- (7) циклопропілу,
- (8) циклогексилу,
- (9) фенілу, незаміщеного або заміщеного одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, аміногрупи, карбоксигрупи, метилу, метоксигрупи,

гідроксигрупи, трифторметилу й метилкарбонілоксигрупи,

(10) фенілкарбонілу, незаміщеного або заміщеного по атому вуглецю одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, аміногрупи, карбоксигрупи, метилу, метоксигрупи, гідроксигрупи, трифторметилу й метилкарбонілоксигрупи,

(11) арилкарбонілоксигрупи, незаміщеної або заміщеної по атому вуглецю одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, аміногрупи, карбоксигрупи, метилу, метоксигрупи, гідроксигрупи, трифторметилу й метилкарбонілоксигрупи,

(12) піридилу, незаміщеного або заміщеного по атому вуглецю або азоту одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, аміногрупи, карбоксигрупи, метилу, метоксигрупи, гідроксигрупи, трифторметилу й метилкарбонілоксигрупи, і

(13) бензилу.

В одному класі згідно з даним варіантом  $R^e$  і  $R^f$ , кожен незалежно, вибрані з

- (1) водню,
- (2) метилу,
- (3) алілу й
- (4) трифторметилу.

В одному варіанті даного винаходу якщо  $X'$  є гідроксигрупою,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)OR^{10}$ ,  $-N(R^{11})(R^{12})$  або  $OR^{10}$ , то  $R^2$  і  $R^3$ :

- (1) обидва не є воднем, і також
- (2) не утворюють карбонільну групу разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані.

В іншому варіанті даного винаходу, якщо  $X'$  є гідроксигрупою,  $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)OR^{10}$ ,  $-N(R^{11})(R^{12})$  або  $OR^{10}$ , то  $R^2$  і  $R^3$ :

- (1) обидва не є воднем, і також
- (2) не утворюють карбонільну групу разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані.

«Алкіл», а також інші групи, що мають приставку «алк», такі як алкоксигрупа, алканол, означає вуглецеві ланцюги, які можуть бути нерозгалуженими або розгалуженими, або являють собою їхні комбінації. Приклади алкільних груп включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор- і трет-бутіл, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл і тому подібні.

«Алкеніл» означає вуглецеві ланцюги, які містять щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, і які можуть бути нерозгалуженими або розгалуженими, або являють собою їхні комбінації. Приклади алкенілу включають вініл, аліл, ізопропеніл, пентеніл, гексеніл, гептеніл, 1-пропеніл, 2-бутеніл, 2-метил-2-бутеніл і тому подібні.

«Алкініл» означає вуглецеві ланцюги, які містять щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок і які можуть бути нерозгалуженими або розгалуженими або являють собою їхні комбінації. Приклади алкінілу включають етиніл, пропаріл, 3-метил-1-пентиніл, 2-гептиніл і тому подібні.

«Циклоалкіл» означає моно- або біциклічні або зв'язані містками насичені карбоциклічні кільця, кожне з яких має від 3 до 10 атомів вуглецю. Приклади циклоалкілу включають циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, тетрагідронафтил, декагідронафтил і тому подібні.

«Арил» означає моно- або біциклічні ароматичні кільця, що містять тільки атоми вуглецю. Приклади арилу включають феніл, нафтил і тому подібні.

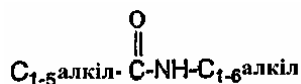
«Гетероарил» означає моно- або біциклічне ароматичне кільце, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O і S, при цьому кожне кільце містить від 5 до 6 атомів. Приклади гетероарилу включають піроліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, піридил, оксазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тіазоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, фураніл, триазиніл, тієніл, піримідил, піридазиніл, піразиніл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, фуро(2,3-б)піридил, хіноліл, індоліл, ізохіноліл, оксазолідиніл і тому подібні. Гетероарильний цикл може бути заміщений по одному або декількох атомах вуглецю. В одному варіанті даного винаходу гетероарил є піридині ланцюгом, імідазоліном і тієнілом.

«Циклогетероалкіл» означає моно- або біциклічні або зв'язані містками насичені кільця, що містять, щонайменше, один гетероатом, вибраний з N, S і O, кожне із зазначених кілець має від 3 до 10 атомів, у яких точкою зв'язування може бути атом вуглецю або азоту. Приклади «циклогетероалкілу» включають піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, імідазолідиніл, піраніл, тетрагідрофураніл, морфолініл, діоксаніл, оксаніл, азетидиніл, пергідроазепініл, тетрагідрофураніл, 1-тіа-4-азациклогексан (тіоморфолініл), гексагідротієнопіридиніл, тієнопіридиніл, азациклогептил і тому подібні. Термін також включає частково ненасичені моноциклічні кільця, які не є ароматичними, такі як 2- або 4-піридоні, зв'язані за допомогою атома азоту, або N-заміщені (1H,3H)-піримідин-2,4-діоні (N-заміщені урацили). Циклогетероалкільний цикл може бути по атомах вуглецю в циклі й/або атомам азоту в циклі.

«Галоген» включає фтор, хлор, бром і йод.

Коли яка-небудь змінна (наприклад,  $R^1$ ,  $R^d$  і т.д.) зустрічається більше одного разу в будь-якому компоненті або у формулі I, її визначення в кожному випадку є незалежним від її визначення в кожному іншому випадку. Також комбінації замісників і/або змінних є припустимими, якщо тільки такі комбінації приводять до стабільних сполук.

Відповідно до стандартної номенклатури, використовуваної протягом даного опису, спочатку описують кінцеву частину бокового ланцюга, що вказується, потім функціональну групу, прилеглу до точки зв'язування. Наприклад, замісник  $C_{1-5}$ -алкілкарбоніламіно- $C_{1-6}$ -алкіл є еквівалентним:



При виборі сполук згідно із даним винаходом фахівцеві в даній галузі буде зрозуміло, що різні замісники, тобто  $R^1$ ,  $R^2$  і т.д. необхідно вибирати відповідно до добре відомих принципів зв'язаності й стабільності хімічної структури.

Слід думати, що термін «заміщений» включає безліч ступенів заміщення названим замісником. У

тому випадку, коли описана або заявлена множина залишків замісників, заміщена сполука може бути незалежно заміщена одним або декількома з описаних або заявлених залишків замісників, по одному разу або багаторазів. Під терміном «незалежно заміщений» мається на увазі, що замісники (два або декілька) можуть бути однаковими або різними.

Сполуки формули I можуть містити один або декілька асиметричних центрів і в такий спосіб можуть зустрічатися у вигляді рацематів і рацемічних сумішей, окремих енантіомерів, сумішей діастереомерів і окремих діастереомерів. Мається на увазі, що даний винахід включає всі такі ізомерні форми сполук формули I.

Деякі із сполук, наведених у даному описі, містять олефінові подвійні зв'язки, і якщо не обговорено особливо, мається на увазі, що вони включають як E- і Z-геометричні ізомери.

Таутомери визначають як сполуки, які піддаються швидким протонним зсувам від одного атома сполуки до іншого атома сполуки. Деякі із сполук, наведених у даному описі, можуть існувати у вигляді таутомерів з різними точками зв'язування водню. Таким прикладом може бути кетон і його енольна форма, відомі як кето-енольні таутомери. Окремі таутомери, а також їхні суміші входять у групу сполук формули I.

Сполуки формули I можна розділити на діастереоізомерні пари енантіомерів, наприклад, фракційною кристалізацією з прийнятого розчинника, наприклад, MeOH або етилацетату або їхньої суміші. У такий спосіб пара енантіомерів може бути розділена на окремі стереоізомери звичайними способами, наприклад, за допомогою використання оптично активного аміну як розділового агента або на хіральній колонці для ВЕРХ.

Альтернативно будь-який енантіомер сполуки загальної формули I можна одержати стереоспецифічним синтезом з використанням оптично чистих вихідних речовин або реагентів з відомою конфігурацією.

Крім того, деякі кристалічні форми сполук згідно із даним винаходом можуть існувати у вигляді поліморфів і мається на увазі, що як такі вони включені в об'єм даного винаходу. Крім того, деякі сполуки згідно із даним винаходом можуть утворювати сольвати з водою або звичайними органічними розчинниками. Такі сольвати включені в об'єм даного винаходу.

Як правило, переважно вводять сполуки згідно із даним винаходом у вигляді енантіомерно чистих препаратів. Рацемічні суміші можуть бути розділені на їх окремі енантіомери кожним з безлічі звичайних способів. Способи включають хіральну хроматографію, дериватизацію хіральною допоміжною речовиною з наступним поділом хроматографією або кристалізацією й фракційною кристалізацією діастереомерних солей.

Термін «фармацевтично прийнятні солі» відноситься до солей, отриманих з фармацевтично прийнятних нетоксичних основ або кислот, включаючи неорганічні або органічні основи й неорганічні або органічні кислоти. Солі, отримані з неорганічних основ, включають солі алюмінію, амонію, кальцію, міді, тривалентного заліза, двовалентного

заліза, літію, магнію, тривалентного марганцю, двовалентного марганцю, калію, натрію, цинку й тому подібні. Особливо переважними є солі амонію, кальцію, магнію, калію й натрію. Солі, отримані з фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основ включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, включаючи заміщені аміни, що зустрічаються в природі, циклічних амінів, і основні іонообмінні смоли, такі як аргінін, бетаїн, кофеїн, холін, N,N'-дибензилетилендіамін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінні смоли, прокаїн, пурини, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, трометамін і тому подібні. Термін «фармацевтично прийнятна сіль», крім того, включає всі прийнятні солі, такі як ацетат, лактобонат, бензолсульфонат, лаурат, бензоат, малат, бікарбонат, малеат, бісульфат, манделат, бітарtrat, мезилат, борат, метилбромід, бромід, метилнітрат, едетат кальцію, метилсульфат, камсилат, мукат, карбонат, напсилат, хлорид, нітрат, клавуланат, N-метилглюкамін, цитрат, сіль амонію, дигідрохлорид, олеат, едетат, оксалат, едисилат, памоат (ембонат), естолат, пальмітат, езилат, пантотенат, фумарат, фосфат/дифосфат, глюцептат, полігалактуронат, глюконат, саліцилат, глютамаат, стеарат, гліколіларсанілат, сульфат, гексилрезорцинат, субацетат, гідрабамін, сукцинат, гідробромід, таннат, гідрохлорид, тарtrat, гідроксинафтоат, теоклат, йодид, тозилат, ізотіонат, триетйодид, лактат, паноат, валеріат і тому подібні, які можуть бути використані як лікарські форми для модифікації розчинності або характеристик гідролізу, або можуть бути використані в препаратах тривалого вивільнення або пролікарських препаратах.

Буде зрозуміло, що посилання на сполуки формули I також включають фармацевтично прийнятні солі.

Сполуки відповідно до даного винаходу є модуляторами рецептора CB1. Зокрема, сполуки структурної формули I є антагоністами або зворотними агоністами рецептора CB1.

«Агоніст» є сполукою (гормоном, нейромедіатором або синтетичною сполукою), що зв'язується з рецептором й імітує ефекти ендогенної регуляторної сполуки, такі як скорочення, релаксація, секреція, зміна ферментативної активності й т.д. «Антагоніст» є сполукою, що не має властивої йому регуляторної активності, що викликає ефекти, перешкоджаючи зв'язуванню ендогенного агоніста або інгібує дію агоніста. «Зворотний агоніст» є сполукою, що діє на рецептор, але викликає ефект, протилежний ефекту, викликаному агоністом конкретного рецептора.

Сполуки відповідно до даного винаходу є модуляторами рецептора CB1 і як такі застосовні як центрально діючі лікарські засоби при лікуванні психозу, порушень пам'яті, когнітивних розладів, мігрені, невропатії, нейрозапальних розладів, включаючи розсіяний склероз і синдром Гійєна-Барре, і запальних ускладнень вірусного енцефа-

літу, ушкоджень судин головного мозку й травми голови, тривожних розладів, стресу, епілепсії, хвороби Паркінсона, рухових розладів і шизофренії. Сполуки також застосовні для лікування наркотичних розладів, зокрема, через зловживання опіатами, спиртом, марихуаною й нікотинном. Сполуки також застосовні для лікування ожиріння або розладів харчування, пов'язаних з надлишковим споживанням їжі, і пов'язаних із цим ускладнень, включаючи гіпертрофію лівого шлуночка, а також для лікування або профілактики ожиріння в інших видів ссавців, включаючи собак і котів. Сполуки також застосовні для лікування констипації й хронічної кишкової псевдообструкції. Сполуки також застосовні для лікування цирозу печінки. Сполуки також застосовні для лікування астми.

Варто розуміти, що терміни «введення» і/або «здійснення введення» сполуки означають надання сполуки відповідно до винаходу або проліків сполуки відповідно до винаходу індивідуумові, що потребує такого лікування.

Введення сполуки структурної формули I для здійснення на практиці пропонованих способів терапії здійснюють за допомогою введення ефективною кількістю сполуки структурної формули I пацієнтові-ссавцеві, що потребує такого лікування або профілактики. Необхідність у профілактичному введенні відповідно до способів, запропонованих у даному винаході, визначають, використовуючи добре відомі фактори ризику. Ефективну кількість окремої сполуки в кінцевому аналізі визначає лікар або ветеринар, відповідальний за даний випадок, але кількість залежить від таких факторів, як точне захворювання, що піддається лікуванню, тяжкість захворювання й інших захворювань або станів, від яких страждає пацієнт, обраний шлях введення інших лікарських засобів і способів лікування, які можуть одночасно бути необхідні пацієнтові, та інших факторів за рішенням лікуючого лікаря.

Придатність даних сполук при зазначених захворюваннях або розладах може бути показана в моделях захворювань на тваринах, які повідомлялися в літературі. Наступні моделі є прикладами таких моделей захворювань на тваринах: а) пригнічення споживання їжі й в результаті втрата маси в щурів [Life Sciences 1998, 63, 113-117]; б) зменшення споживання солодкої їжі в мавп [Behavioural Pharm. 1998, 9, 179-181]; в) зменшення споживання сахарози й етанолу в мишей [Psychopharm. 1997, 132, 104-106]; г) підвищення рухової активності і вироблення умовного рефлексу місця в щурів [Psychopharm. 1998, 135, 324-332; Psychopharmacol. 2000, 151: 25-30]; е) спонтанна локомоторна активність у мишей [J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 586-594]; ф) зниження самовведення опіатів у мишей [Sci. 1999, 283, 401-404]; г) бронхіальна гіперчутливість в овець і морських свинків як моделей різних фаз астми [наприклад, див. W.M. Abraham et al., "α4-Integrins mediate antigen-induced late bronchial responses and prolonged airway hyperresponsiveness in sheep." J. Clin. Invest. 93, 776 (1993) і A.A.Y. Milne and P.P. Piper, "Role of VLA-4 integrin in leucocyte recruitment and bronchial hyperresponsiveness in the guinea-pig." Eur. J. Pharmacol. 282, 243 (1995)]; h) опіоце-

редкування розширеного стану судин при прогресуючому цирозі печінки, індукованому чотирьохлористим вуглецем [Nature Medicine, 2001, 7 (7), 827-832]; i) індукована амітриптиліном констипація в макак-крабодів корисна для оцінки проносних засобів [Biol. Pharm. Bulletin (Japan), 2000, 23 (5), 657-9]; j) невропатологія педіатричної хронічної кишкової псевдообструкції й тваринні моделі, пов'язані з невропатологією педіатричної хронічної кишкової псевдообструкції [Journal of Pathology (England), 2001, 194 (3), 277-88].

Величина профілактичної або терапевтичної дози сполуки формули I, звичайно, буде варіювати залежно від природи й тяжкості стану, що підлягає лікуванню, і від конкретної сполуки формули I і шляху її введення. Доза також буде варіювати відповідно до віку, маси й реакції у відповідь окремого пацієнта. Загалом діапазон добової дози перебуває в межах від приблизно 0,001мг до приблизно 100мг на кг маси тіла ссавця, переважно від 0,01мг до приблизно 50мг на кг і найбільш переважно від 0,1 до 10мг на кг у вигляді однократної або дробової доз. З іншого боку, у деяких випадках може бути необхідно використання доз, що виходять за зазначені межі.

У випадку застосування, коли використовують композицію для внутрішньовенного введення, прийнятні межі доз становлять приблизно від 0,001мг до приблизно 100мг, в одному варіанті від 0,01мг до приблизно 50мг і в іншому варіанті від 0,1мг до 10мг сполуки формули I на кг маси тіла на добу.

У тому випадку, коли використовують пероральну композицію, прийнятні межі доз становлять, наприклад, від приблизно 0,01мг до приблизно 1000мг сполуки формули I на добу. В одному варіанті межі становлять від приблизно 0,1мг до приблизно 10мг на добу. У випадку перорального введення композиції переважно дають у формі таблеток, що містять від 0,01 до 1000мг, переважно 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2,5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 100, 250, 500, 750 або 1000мг активного інгредієнта для коректування дози залежно від симптомів пацієнта, що підлягає лікуванню.

Інший аспект даного винаходу відноситься до фармацевтичних композицій, які містять сполуки формули I і фармацевтично прийнятний носій. Мається на увазі, що термін «композиція», як, наприклад, у фармацевтичній композиції, охоплює продукт, що містить активний інгредієнт(и) і інертний інгредієнт(и) (фармацевтично прийнятні ексципієнти), які складають носій, а також будь-який продукт, що утворюється, прямо або опосередковано, в результаті комбінації, комплексотворення або агрегації будь-яких двох або більше інгредієнтів, або в результаті дисоціації одного або декількох інгредієнтів, або в результаті інших типів реакцій або взаємодій одного або декількох інгредієнтів. Таким чином, фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом включають будь-яку композицію, приготовлену змішуванням сполуки формули I, додаткового активного інгредієнта(тів) і фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

Можна використовувати будь-який прийнятний шлях введення для забезпечення для ссавця, зокрема, людини або свійських тварин, таких як соба-

ка або кішка, ефективної дози сполуки згідно із даним винаходом. Наприклад, можна використувати пероральне, ректальне, місцеве, парентеральне, очне, легеневе, назальне тощо введення. Дозовані форми включають таблетки, пігулки, дисперсії, суспензії, розчини, капсули, креми, мазі, аерозолі й тому подібне.

Фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом містять сполуку формули I як активний інгредієнт або її фармацевтично прийнятну сіль і також можуть містити фармацевтично прийнятний носій і необов'язково інші терапевтичні інгредієнти. Під «фармацевтично прийнятним» мається на увазі, що носій, розріджувач або ексципієнт повинен бути сумісний з іншими інгредієнтами препарату й не небезпечним для його реципієнта. Композиції включають композиції, що підходять для перорального, ректального, місцевого, парентерального (включаючи підшкірне, внутрішньом'язове й внутрішньовенне), очного (офтальмічного), легеневого (аерозольна інгаляція) або назального введення, хоча найбільш прийнятний шлях у будь-якому даному випадку буде залежати від природи й тяжкості станів, що піддають лікуванню, і від природи активного інгредієнта. Для зручності вони можуть бути представлені у дозованій лікарській формі й приготовлені кожним зі способів, добре відомих в галузі фармації.

У випадку введення шляхом інгаляції сполуки згідно із даним винаходом звичайно доставляють у формі аерозольного спрею з упаковок під тиском або розпилювачів. Сполуки також можуть доставлятися у вигляді порошоків, які можуть бути приготовлені, і порошкоподібну композицію можна вдихати за допомогою інгаляційного пристрою для інсуфляції порошку. Переважними системами доставки для інгаляції є дозований аерозоль для інгаляції (MDI), що може бути приготовлений у вигляді суспензії або розчину сполуки формули I в прийнятних пропелентах, таких як фторвуглеводні або вуглеводні, і аерозоль для інгаляції сухого порошку (DPI), що може бути приготовлений у вигляді сухого порошку сполуки формули I з додатковими ексципієнтами або без них.

Прийнятні місцеві препарати сполуки формули I включають трансдермальні пристрої, аерозолі, креми, розчини, мазі, гелі, лосьйони, опудрювальні засоби (присипки) тощо. Місцеві фармацевтичні композиції, що містять сполуки згідно із даним винаходом, звичайно містять приблизно від 0,005% до 5%мас. активної сполуки в суміші з фармацевтично прийнятним наповнювачем. Трансдермальні нашірні пластири, застосовні для введення сполуки згідно із даним винаходом, включають пластири, добре відомі фахівцям у даній галузі. При введенні у формі системи трансдермальної доставки введення дози, звичайно, буде безперервним, а не переривчастим протягом схеми дозування.

У випадку застосування на практиці сполуки формули I можна комбінувати як активний інгредієнт в однорідній суміші з фармацевтичним носієм відповідно до звичайних способів приготування фармацевтичних сумішей. Носій може приймати широку безліч форм залежно від форми препарату, необхідного для введення, наприклад, пероральної або парентеральної (включаючи внутріш-

ньовенну). При приготуванні композицій для пероральної дозованої форми можна використовувати будь-які звичайні фармацевтичні середовища, наприклад, такі як вода, гліколі, масла, спирти, коригенти, консерванти, барвники тощо у випадку пероральних рідких препаратів, наприклад, таких як суспензії, еліксири й розчини; або такі носії як крохмалі, цукри, мікрокристалічна целюлоза, розріджувачі, гранулюючі агенти, ковзні речовини, зв'язувальні речовини, дезінтегруючі агенти тощо у випадку пероральних твердих препаратів, наприклад, таких як порошки, капсули й таблетки, при цьому тверді пероральні препарати переважні в порівнянні з рідкими препаратами. Внаслідок простоти введення таблетки й капсули являють собою найбільш переважну пероральну дозовану лікарську форму, і даному випадку, мабуть, використовують тверді фармацевтичні носії. При бажанні таблетки можуть бути покриті стандартними способами оболонками на водній або неводній основі.

Крім звичайних дозованих форм, зазначених вище, сполуки формули I також можуть бути введені способами й/або пристроями для доставки з контролем вивільнення, такими, як описано в [патентах США No. 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; 3630200 і 4008719].

Фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом, що підходять для перорального введення, можуть бути представлені у вигляді дискретних одиниць, таких як капсули (включаючи препарати розрахованого за часом вивільнення й уповільненого вивільнення), пігулки, облатки, порошки, гранули або таблетки, кожна містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта, у вигляді порошку або гранул або у вигляді розчину або суспензії у водній рідині, неводній рідині, рідкій емульсії типу «масло-у-воді» або «вода-в-маслі», включаючи еліксири, настойки, розчини, суспензії, сиропи і емульсії. Такі композиції можуть бути приготувані кожним зі способів фармації, але всі способи включають стадію введення активного інгредієнта в асоціацію з носієм, що складається з одного або декількох необхідних інгредієнтів. Загалом, композиції готують одноманітно й змішуючи до однорідності активний інгредієнт із рідкими носіями або тонкодисперсними твердими носіями або з обома типами носіїв, і потім, при необхідності, надаючи продукту форму необхідного виду. Наприклад, таблетка може бути приготувана пресуванням або формуванням необов'язково з

одним або декількома допоміжними інгредієнтами. Пресовані таблетки можуть бути приготувані пресуванням у прийнятному пристрої активного інгредієнта в сипучій формі, такий як порошок або гранули, необов'язково змішаного з зв'язувальною речовиною, ковзною речовиною, інертним розріджувачем, поверхнево-активним або диспергуючим агентом. Формовані таблетки можуть бути приготувані формуванням у прийнятному пристрої суміші порошкоподібної сполуки, зволоженої в інертному рідкому розріджувачі. Бажано кожна таблетка, облатка або капсула містить приблизно від 0,01 до 1000мг, зокрема, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 3, 5, 6, 10, 15, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 180, 200, 225, 250, 500, 750 і 1000мг активного інгредієнта для коректування дози залежно від симптомів у пацієнта, що підлягає лікуванню.

Додаткові прийнятні засоби введення сполук згідно із даним винаходом включають ін'єкцію, внутрішньовенні болюси або інфузію, внутрішньоочеревинне, підшкірне, внутрішньом'язове й місцеve введення з оклюзією або без неї.

Ілюстрацією винаходу є фармацевтична композиція, що містить кожен із сполук, описаних вище, і фармацевтично прийнятний носій. Також ілюстрацією винаходу є фармацевтична композиція, приготувана комбінуванням кожної із сполук, описаних вище, і фармацевтично прийнятної форми носія. Ілюстрацією винаходу є спосіб приготування фармацевтичної композиції, що включає в себе комбінування кожної із сполук, описаних вище, і фармацевтично прийнятної форми носія.

Доза може бути введена у вигляді однократної добової дози або сумарна добова доза може бути введена дробовими дозами два, три або чотири рази на добу. Крім того, на основі властивостей окремої сполуки, обраної для введення, дозу можна вводити рідше, наприклад, раз на тиждень, на два тижні, на місяць і т.д. Відповідно дозована форма, звичайно, буде вище у випадку менш частого введення.

При введенні інтраназальним шляхом, трансдермальним шляхом, у вигляді ректальних або вагінальних супозиторіїв або за допомогою внутрішньовенного розчину, що вводиться безперервно, введення дози, звичайно, буде безперервним, а не переривчастим протягом всієї схеми дозування.

Далі слідує приклади типових фармацевтичних дозованих форм сполук формули I:

СУСПЕНЗИЯ, ЩО ВВОДИТЬСЯ ІН'ЄКЦІЄЮ (В/М)	мг/мл	ТАБЛЕТКА	мг/таблетку
Сполука формули І	10	Сполука формули І	25
Метилцелюлоза	5,0	Мікрористалічна целюлоза	415
Твін 80	0,5	Повідон	14,0
Бензиловий спирт	9,0	Пептизований крохмаль	43,5
Хлорид бензалконію	1,0	Стеарат магнію	2,5
Вода для ін'єкцій до загального об'єму 1 мл			500
Капсула	мг/кап- сулу	Аерозоль	На контейнер
Сполука формули І	25	Сполука формули І	24 мг
Порошкоподібна лактоза	573,5	Лецитин, NF рідк. конц.	1,2 мг
Стеарат магнію	1,5	Трихлорфторметан, NF	4,025 г
	600	Дихлордифторметан, NF	12,15 г

Сполуки формули І можуть бути використані в комбінації з іншими лікарськими засобами, які використовують для лікування/профілактики/пригнічення або ослаблення захворювань або станів, при яких застосовні сполуки формули І. Такі інші лікарські засоби можна вводити шляхом і в кількості, що звичайно використовуються для цього, одночасно або послідовно із сполукою формули І. У тому випадку, коли сполуки формули І використовують одночасно з одним або декількома іншими лікарськими засобами, переважна фармацевтична композиція, що містить, крім сполуки формули І, такі інші лікарські засоби. Відповідно фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом включають композиції, які, крім сполуки формули І, також містять один або декілька інших активних інгредієнтів. Приклади інших активних інгредієнтів, які можуть бути об'єднані із сполукою формули І, включають, але не обмежені зазначеним, антипсихотичні засоби, засоби, що посилюють пізнавальні здібності, засоби проти мігрені, протиастигматичні засоби, протизапальні засоби, анксиолітики, агенти проти хвороби Паркінсона, протиепілептичні засоби, анорексигенні засоби, інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інші засоби проти ожиріння, а також протидіабетичні засоби, гіполіпідемічні засоби й протигіпертонічні засоби, які можуть бути введені окремо або в тих самих фармацевтичних композиціях.

Даний винахід також відноситься до способу лікування або профілактики захворювання, опосередкованого модулятором рецептора СВ1, і даний спосіб містить у собі введення пацієнтові, що потребує такого лікування або що підпадає під ризик розвитку захворювання, опосередкованого модулятором рецептора СВ1, визначеної кількості модулятора рецептора СВ1 і визначеної кількості одного або декількох активних інгредієнтів, так що разом вони дають ефективне полегшення.

У наступному аспекті даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить модулятор рецептора СВ1 і один або декілька активних інгредієнтів щонайменше разом з одним

фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом.

Таким чином, відповідно до наступного аспекту даного винаходу пропонується застосування модулятора рецептора СВ1 і одного або декількох активних інгредієнтів для виробництва лікарського засобу для лікування або профілактики захворювання, опосередкованого модулятором рецептора СВ1. Отже в наступному або альтернативному аспекті даного винаходу пропонується продукт, що містить модулятор рецептора СВ1 і один або декілька активних інгредієнтів у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування або профілактики захворювання, опосередкованого модулятором рецептора СВ1. Такий комбінований препарат може бути, наприклад, у формі здвоєної упаковки.

Буде зрозуміло, що для лікування або профілактики розладів харчування, включаючи ожиріння, нейрогенну булімію й компульсивні розлади харчування, сполуку згідно із даним винаходом можна використовувати разом з іншими анорексигенними засобами.

Даний винахід також відноситься до способу лікування або профілактики розладів харчування, і даний спосіб включає введення пацієнтові, що потребує такого лікування певної кількості сполуки згідно із даним винаходом й певної кількості анорексигенного засобу, так що разом вони дають ефективне полегшення.

Прийнятні анорексигенні засоби для застосування в комбінації із сполукою згідно із даним винаходом включають, але не обмежені зазначеними, амінорекс, амфехлорал, амфетамін, бензфетамін, хлорфентермін, клобензорекс, клофторекс, кломінорекс, клортермін, циклекседрин, дексфенфлурамін, декстроамфетамін, діетилпропіон, дифеметоксидин, N-етиламфетамін, фенбутразат, фенфлурамін, фензорекс, фенпропорекс, флудорекс, флумінорекс, фурфурилметиламфетамін, левамфетамін, левофациетоперан, мазиндол, мефенорекс, метамфепрамон, метамфетамін, норпсевдоефедрин, пенторекс,

фендиметразин, фенметразин, фентермін, фенілпропаноламін, піцилорекс і сибутрамін; і їх фармацевтичні прийнятні солі.

Особливо прийнятним класом анорексигенного засобу є галогеновані похідні амфетаміну, включаючи хлорфентермін, клофорекс, клортермін, дексфенфлурамін, фенфлурамін, піцилорекс і сибутрамін; і їх фармацевтично прийнятні солі.

Особливо переважні галогеновані похідні амфетаміну для застосування в комбінації із сполукою за даним винаходом включають фенфлурамін і дексфенфлурамін і їх фармацевтично прийнятні солі.

Даний винахід також відноситься до способу лікування або профілактики ожиріння, і даний спосіб містить у собі введення пацієнтові, що потребує такого лікування, певного кількості сполуки згідно із даним винаходом й певної кількості іншого засобу, застосовного для лікування ожиріння й споріднених до ожиріння станів, так що разом вони дають ефективне полегшення.

Прийнятні засоби для застосування в комбінації із сполукою згідно із даним винаходом включають, але не обмежені зазначеними:

(а) протидіабетичні засоби, такі як (1) агоністи PPAR $\gamma$ , такі як глітазони (наприклад, циглітазон; дарглітазон; енглітазон; ізаглітазон (MCC-555); піоглітазон; розиглітазон; троглітазон; BRL49653; CLX-0921; 5-BTSD і GW-0207, LG-100641 і LY-300512 і тому подібні й сполуки, описані в [WO 97/10813, 97/27857, 97/28115, 97/28137, 97/27847, 03/000685, 03/027112, 03/035602, 03/048130, 03/055867] і тому подібні; (2) бігуаніди, такі як буформін; метформін і фенформін і тому подібні; (3) інгібітори протеїнтирозинфосфатаза-1B (PTP-1B), такі як ISIS 113715 і сполуки, описані в [WO 03/032916, WO 03/032982, WO 03/041729, WO 03/055883]; (4) сульфонілсечовини, такі як ацетогексамід; хлорпропамід; діабінез; глібенкламід; гліпізид; глібурид; глімепірид; гліклазид; гліпентид; гліквіден; глісоламіди; толзамід і толбутамід і тому подібні; (5) меглітиніди, такі як репаглінід і натеглінід і тому подібні; (6) інгібітори альфа-глюкозидгидролази, такі як акарбоза; адипозин; каміглібоза; еміглітат; міглітол; воглібоза; прадиміцин-Q; салбостатин; CKD-711; MDL-25637; MDL-73945 і MOR 14 і тому подібні; (7) інгібітори альфа-амілази, такі як тендамістат, трестатин і A1-3688 і тому подібні; (8) стимулятори секреції інсуліну, такі як ліноглірид і A-4166 і тому подібні; (9) інгібітори окислювання жирних кислот, такі як кломоксир і етомоксир і тому подібні; (10) антагоністи A2, такі як мідаглізол; ізаглідол; дериглідол; ідазоксан; ієроксан і флупароксан і тому подібні; (11) інсулін або міметики інсуліну, такі як біота, LP-100, новарапід, інсулін детемир, інсулін ліспро, інсулін гларгін, цинкова суспензія інсуліну (ленте й ультраленге); інсулін Lys-Pro, GLP-1 (73-7) (інсулінотропін); і GLP-1(7-36)-NH $_2$  і тому подібні; (12) засоби, що не є тіазоліндіонами, такі як JT-501 і фарглітазар (GW-2570/GI-262579) і тому подібні; (13) подвійні агоністи PPAR $\alpha/\gamma$ , такі як BVT-142, CLX-0940, GW-1536, GW1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767, SB 219994, мураглітазар і реглітазар (JTT-501) і засоби, описані в [WO 99/16758, WO 99/19313, WO 99/20614, WO 99/38850, WO

00/23415, WO 00/23417, WO 00/23445, WO 00/50414, WO 01/00579, WO 01/79150, WO 02/062799, WO 03/004458, WO 03/016265, WO 03/018010, WO 03/033481, WO 03/033450, WO 03/033453, WO 03/043985, WO 03/053976]; й (14) інші сенсibiliзуючі інсулін лікарські засоби; (15) агоністи рецептора VPAC2; (16) модулятори GLK, такі як модулятори, описані в [WO 03/015774]; (17) ретиноїдні модулятори, такі як модулятори, описані в [WO 03/000249]; (18) інгібітори GSK 3 бета/GSK 3, такі як 4-[2-(2-бромфеніл)-4-(4-фторфеніл-1H-імідазол-5-іл)піридин і сполуки, які описані в [WO 03/024447, WO 03/037869, WO 03/037877, WO 03/037891, WO 03/068773, EP1295884, EP 1295885] і тому подібні; (19) інгібітори фосфорилази глікогену (HGLPa), такі як інгібітори, описані в [WO 03/037864]; (20) стимулятори споживання ATP, такі як описані в [WO 03/007990]; (21) інгібітори TRB3, (22) ліганди ванілоїдних рецепторів, такі як описані в [WO 03/049702], (23) гіпоглікемічні агенти, такі як описані в [WO 03/015781, WO 03/040114], (24) інгібітори глікогенсинтази-кінази 3, такі як інгібітори, описані в [WO 03/035663], (25) і такі засоби, які описані в [WO 99/51225 і патенті США 20030134890, і WO 01/24786, WO 03/059870]; (26) залежний від інсуліну ДНК-зв'язувальний білок-1 (IRDBP-1), що описаний в [WO 03/057827], і тому подібні; (27) антагоністи аденозину A2, такі як описані в [WO 03/035639, WO 03/035640], і тому подібні; і

(б) гіполіпідемічні засоби, такі як (1) речовини, що підсилюють секрецію жовчних кислот, такі як холестирамін, колезевелем, коlestипол, діалкіламіноалкільні похідні поперечно-зшитого декстрану; Colestid®, LoCholest® і Questran® і тому подібні; (2) інгібітори HMG-CoA-редуктази, такі як аторвастатин, ітавастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, ривастатин, розувастатин, симвастатин і ZD-4522 і тому подібні, і сполуки, описані в [WO 03/033481]; (3) інгібітори HMG-CoA-синтази; (4) інгібітори поглинання холестерину, такі як складні етанолові ефіри, бета-ситостерин, стеринглікозиди, такі як тиквезид; і азетидинони, такі як езетиміб, і тому подібні; (5) інгібітори ацилтрансферази ацил-кофермент А-холестерину (ACAT), такі як авасиміб, ефлуциміб, KY505, SMP 797 і тому подібні; (6) інгібітори CETP, такі як JTT 705, торцетрапіб, CP 532, 632, BAУ63-2149, SC 591, SC 795 і тому подібні; (7) інгібітори скваленсинтази; (8) антиоксиданти, такі як пробукол і тому подібні; (9) агоністи PPAR $\alpha$ , такі як беклофібрат, бензафібрат, ципрофібрат, клофібрат, етофібрат, фенофібрат, гемкабен і гемфіброзил, GW 7647, BM 170744, LY518674; і інші похідні фіброевої кислоти, такі як Atomid®, Lopid® і Tricor®, і засоби, описані в [WO 03033456, WO 03/033481, WO 03/043997, WO 03/048116, WO 03/053974, WO 03/059864, WO 03/05875], і тому подібні; (10) модулятори рецептора FXR, такі як GW 4064, SR 103912, і тому подібні; (11) модулятори рецептора LXR, такі як GW 3965, T9013137 і XTCO-179628, і засоби, описані в [US 20030125357, WO 03/045382, WO 03/053352, WO 03/059874], і тому подібні; (12) інгібітори синтезу ліпопротеїдів, такі як ніацин; (13) інгібітори системи ренін-ангіотензин; (14) часткові агоністи PPAR  $\delta$ , такі як часткові агоністи, описані в [WO

03/024395]; (15) інгібітори реабсорбції жовчних кислот, такі як BARI 1453, SC435, PHA384640, S8921, AZD7706 і тому подібні; (16) агоністи PPAR5, такі як GW 501516 і GW 590735, і тому подібні, такі як описані в [WO 97/28149, WO 01/79197, WO 02/14291, WO 02/46154, WO 02/46176, WO 02/076957, WO 03/016291, WO 03/033493]; (17) інгібітори синтезу тригліцеридів (MTTP), такі як інплітапід, LAB687 і CP346086 і тому подібні; (19) модулятори транскрипції; (20) інгібітори епоксидози сквалєну; (21) індуктори рецептора ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ); (22) інгібітори агрегації тромбоцитів; (23) інгібітори 5-LO або FLAP; і (24) агоністи рецептора ніацину; (25) модулятори PPAR, такі як описані в [WO 99/07357, WO 99/11255, WO 99/12534, WO 99/15520, WO 99/46232, WO 00/12491, WO 00/23442, WO 00/236331, WO 00/236332, WO 00/218355, WO 00/238553, WO 01/25181, WO 01/79150, WO 02/79162, WO 02/100403, WO 02/102780, WO 02/081428, WO 03/016265, WO 03/033453, WO 03/042194, WO 03/043997, WO 03/066581], і тому подібні; (26) хром, зв'язаний з ніацином, що описаний в [WO 03/039535]; (27) заміщені похідні кислот, заявлені в [WO 03/040114]; (28) інгібітори аполіпопротеїду В, такі як описані в [WO 02/090347, WO 02/28835, WO 03/045921, WO 03/047575]; (29) модулятори фактора Ха, такі як описані в [WO 03/047517, WO 03/047520, WO 03/048081], і тому подібні; і (с) протигіпертонічні засоби, такі як (1) діуретики, такі як тіазиди, включаючи хлорталідон, хлортіазид, дихлорфенамід, гідрофлуметіазид, індапамід і гідрохлортіазид; петльові діуретики, такі як буметанід, етакринова кислота, фуросемід і торсемід; калійзберігаючі сечогінні засоби, такі як амілорид і триамтерен; і антагоністи альдостерону, такі як спіронолактон, епіренон і тому подібні; (2) бета-адренергічні блокатори, такі як ацебутолол, атенолол, бетаксолол, бевантолол, бісопролол, бопіндолол, картеолол, карведилол, целіпролол, есмолол, інденолол, метапролол, надолол, небіволол, пенбутолол, піндолол, пропанолол, сотало, тертатолол, тилісолол і тимолол, і тому подібні; (3) блокатори кальцієвих каналів, такі як амлодипін, аранідипін, азелнідипін, барнідипін, бенідипін, бепридил, фіналдипін, клевідипін, дилтіазем, ефонідипін, фелодипін, галопаміл, ісрадіпін, лацидипін, лемілдіпін, леркандипін, нікардіпін, ніфедипін, нілвадипін, німоделпін, нісолдипін, нітрендипін, манідипін, пранідипін і верапаміл, і тому подібні; (4) інгібітори ферменту, що перетворює ангіотензин (ACI), такі як беназеприл; каптоприл; цилазаприл; далаприл; еналаприл; фосиноприл; імідаприл; лозиноприл; моєксиприл; хінаприл; хінаприлат; раміприл; периндоприл; периндоприл; кваніприл; спіраприл; тенокаприл; трандолаприл і зофеноприл, і тому подібні; (5) інгібітори нейтральної ендопептидази, такі як омапатрилат, кадоксатрил і екадотрил, фосидотрил, сампатрилат, AVE7688, ER4030, і тому подібні; (6) антагоністи ендотеліну, такі як тезосентан, A308165 і YM62899, і тому подібні; (7) судинорозширювальні засоби, такі як гідралазин, клонідин, міноксидил і нікотиніловий спирт, і тому подібні; (8) антагоністи рецептора ангіотензину II,

такі як кандесартан, епросартан, ірбесартан, лосартан, пратосартан, тасосартан, телмісартан, валсартан і EXP-3137, FI6828K і RNH6270, і тому подібні; (9) адренергічні блокатори  $\alpha/\beta$ , наприклад, ніпраділол, аротинолол і амосулолол, і тому подібні; (10) блокатори альфа-1, такі як теразосин, урапідил, празосин, буназосин, тримазосин, доксазосин, нафтопідил, індорамін, WHIP 164 і dXEN010, і тому подібні; (11) агоністи альфа-2, такі як лофексидин, тіаменідин, моксонідин, рилменідин і гуанобенз, і тому подібні; (12) інгібітори альдостерону й тому подібні; (13) агенти, що зв'язують ангіопетин-2, такі як описані в [WO 03/030833]; і

(d) засоби проти ожиріння, такі як (1) інгібітори переносника 5HT (серотоніну), такі як пароксетин, флуоксетин, фенфлурамін, флувоксамін, сертралін й іміпрамін, і засоби, описані в [WO 03/006633]; (2) інгібітори переносника NE (норепінефрину), такі як GW 320659, деспірамін, талсупрам і номіфензин; (3) антагоністи/зворотні агоністи CB1 (рецептора канабіноїдів-1), такі як римонабант (Sanofi Synthelabo), SR-147778 (Sanofi Synthelabo), BAY 65-2520 (Bayer) і SLV 319 (Solvay), і засоби, описані в [патентах США No. 4973587, 5013837, 5081122, 5112820, 5292736, 5532237, 5624941, 6028084 і 6509367; і WO 96/33159, WO 97/29079, WO 98/31227, WO 98/33765, WO 98/37061, WO 98/41519, WO 98/43635, WO 98/43636, WO 99/02499, WO 00/10967, WO 00/10968, WO 01/09120, WO 01/58869, WO 01/64632, WO 01/64633, WO 01/64634, WO 01/70700, WO 01/96330, WO 02/076949, WO 03/006007, WO 03/007887, WO 03/020217, WO 03/026647, WO 03/026648, WO 03/027069, WO 03/027076, WO 03/027114, WO 03/037332, WO 03/040107, WO 03/086940, WO 03/084943 і US6509367 і заявці EPO No. EP-658546];

(4) антагоністи греліну, такі як антагоністи, описані в [WO 01/87335, і WO 02/08250];

(5) антагоністи/зворотні агоністи H3 (гістамін H3), такі як тіоперамід, 3-(1H-імідазол-4-іл)пропіл-N-(4-пентеніл)карбамат, клобенпропіт, йодофенпропіт, імопроксифан, GT2394 (Gliatech), і A331440, і засоби, описані в [WO 02/15905]; і O-[3-(1H-імідазол-4-іл)пропанол]карбамати

[Kieć-Kononowicz, K. et al., Pharmazie, 55: 349-55 (2000)], піперидинвімісні антагоністи рецептора гістаміну H3 [Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56: 927-32 (2001)], похідні бензофенону й споріднені сполуки [Sasse, A. et al., Arch. Pharm. (Weinheim) 334: 45-52 (2001)], заміщені N-фенілкарбамати [Reidemeister, S. et al., Pharmazie, 55: 83-6 (2000)] і похідні проксифану [Sasse, A. et al., J. Med. Chem., 43: 3335-43 (2000)] і модулятори рецептора гістаміну H3, такі як модулятори, описані в [WO 03/024928 і WO 03/024929]; (6) антагоністи рецептора меланінконцентруючого гормону 1 (MCH1R), такі як T-226296 (Takeda), SNP-7941 (Synaptic), і засоби, описані в [WO 01/21169, WO 01/82925, WO 01/87834, WO 02/051809, WO 02/06245, WO 02/076929, WO 02/076947, WO 02/04433, WO 02/51809, WO 02/083134, WO 02/094799, WO 03/004027, WO 03/13574, WO 03/15769, WO 03/028641, WO 03/035624, WO 03/033476, WO 03/033480]; і заявках на видачу патенту Японії No. JP 13226269 і JP

1437059]; (7) агоністи/антагоністи MCH2R (меланіконцентруючого гормону 2R); (8) антагоністи NPY1 (нейропептиду Y Y1), такі як BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906 і GI-264879A; і засоби, описані в [патенті США No. 6001836 і в WO 96/14307, WO 01/23387, WO 99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173 і WO 01/89528]; (9) антагоністи NPY5 (нейропептиду Y Y5), такі як 152804, GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X; FR 235208; FR 226928, FR 240662, FR 252384; 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, LY366377, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A, JCF-104 і H409/22; і сполуки, описані в [патентах США No. 6140354, 6191160, 6258837, 6313298, 6326375, 6329395, 6335345, 6337332, 6329395 і 6340683; європейських патентах No. EP-01010691 і EP-01044970; і публікаціях PCT No. WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 98/27063, WO 00/107409, WO 00/185714, WO 00/185730, WO 00/64880, WO 00/68197, WO 00/69849, WO 01/09120, WO 01/14376, WO 01/85714, WO 01/85730, WO 01/07409, WO 01/02379, WO 01/02379, WO 01/23388, WO 01/23389, WO 01/44201, WO 01/62737, WO 01/62738, WO 01/09120, WO 02/20488, WO 02/22592, WO 02/48152, WO 02/49648, WO 02/051806, WO 02/094789, WO 03/009845, WO 03/014083, WO 03/022849, WO 03/028726; і Norman et al., J. Med. Chem. 43: 4288-4312 (2000)]; (10) лептин, такий як рекомбінантний лептин людини (PEG-OB, Hoffman La Roche) і рекомбінантний метоніллептин людини (Amgen); (11) похідні лептину, такі як описані в [патентах No. 5552524; 5552523; 5552522; 5521283; і WO 96/23513; WO 96/23514; WO 96/23515; WO 96/23516; WO 96/23517; WO 96/23518; WO 96/23519 і WO 96/23520]; (12) антагоністи опіоїдів, такі як налмефен (Revex®), 3-метоксиналтрексон, налоксон і налтрексон; і сполуки, описані в [WO 00/21509]; (13) антагоністи орексину, такі як SB-334867-A; і описані в [WO 01/96302, WO 01/68609, WO 02/44172, WO 02/51232, WO 02/51838, WO 02/089800, WO 02/090355, WO 03/023561, WO 03/032991, WO 03/037847]; (14) агоністи BRS3 (підтип рецепторів бомбезину 3); (15) агоністи CCK-A (холецистокінін-A), такі як AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 і SR146131, і засоби, описані в [US 5739106]; (16) CNTF (циліарні нейротрофічні фактори), такі як GI-181771 (Glaxo-SmithKline); SR146131 (Sanofi Synthelabo); бутабіндид і PD 170292, PD 149164 (Pfizer); (17) похідні CNTF, такі як аксокін (Regeneron); і засоби, описані в [WO 94/09134, WO 98/22128, і WO 99/43813]; (18) агоністи GHS (рецептор, що підвищує секрецію гормону росту), такі як NN703, гексарелін, MK-0677, SM-130686, CP-424391, L-692429 і L-163255, і описані в [патенті США No. 6358951, заявках на видачу патентів США No. 2002/049196 і 2002/022637; і WO 01/56592 і WO 02/32888]; (19) агоністи 5HT2c (рецептор серотоніну 2c), такі як BVT933, DPCA37215, IK264; PNU 22394; WAY161503, R-1065 і YM 348; і описані в [патенті США No. 3914250; і WO 02/36596, WO 02/48124, WO 02/10169, WO 01/66548, WO 02/44152; WO 02/51844, WO 02/40456, і WO

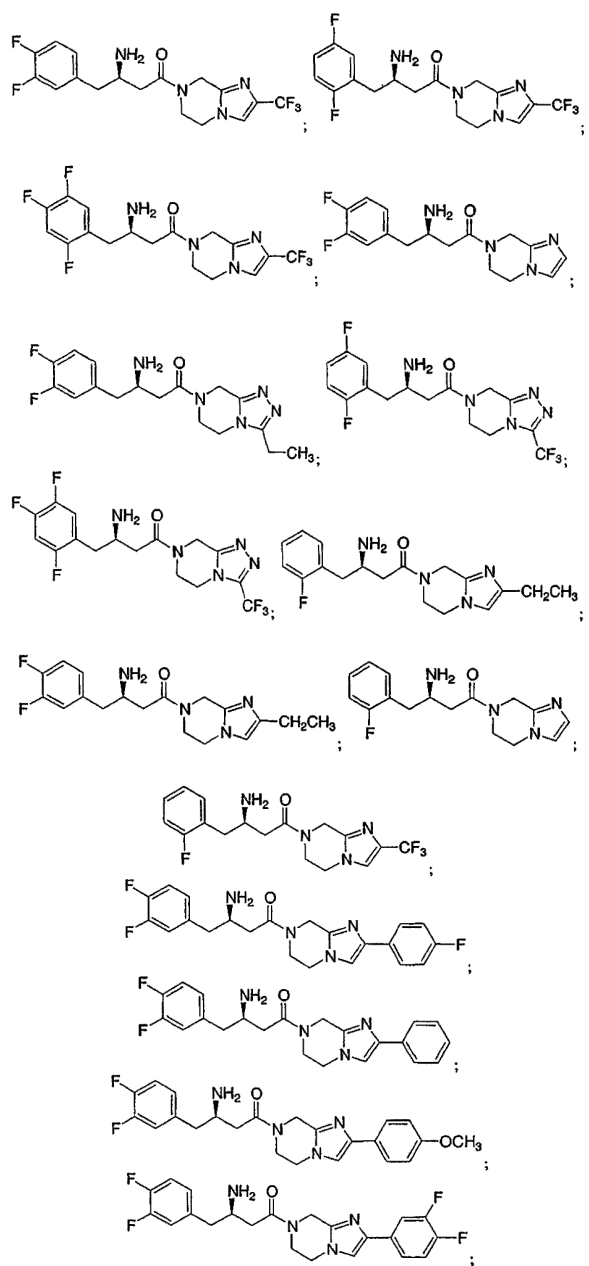
02/40457]; (20) агоністи Mc3r (рецептор меланокортину 3); (21) агоністи Mc4r (рецептор меланокортину 4), такі як CHIR86036 (Chiron); ME-10142, ME-10145 і HS-131 (Melacure), і описані в [WO 99/64002, WO 00/74679, WO 01/991752, WO 01/0125192, WO 01/52880, WO 01/74844, WO 01/70708, WO 01/70337, WO 01/91752, WO 02/059095, WO 02/059107, WO 02/059108, WO 02/059117, WO 02/06276, WO 02/12166, WO 02/11715, WO 02/1217S, WO 02/15909, WO 02/38544, WO 02/068387, WO 02/068388, WO 02/067869, WO 02/081430, WO 03/06604, WO 03/007949, WO 03/009847, WO 03/009850, WO 03/013509 і WO 03/031410]; (22) інгібітори зворотного захоплення моноаміну, такі як сибутрамін (Meridia®/Reductil®) і його солі, і сполуки, описані в [патентах США No. 4746680, 4806570 і 5436272 і в публікації патенту США No. 2002/0006964 і WO 01/27068 і WO 01/62341]; (23) інгібітори зворотного захоплення серотоніну, такі як дексфенфлурамін, флуоксетин і описані в [патенті США No. 6365633 і в WO 01/27060 і WO 01/162341]; (24) агоністи GLP-1 (глюкагонподібний пептид 1); (25) топірамат (Торітакс®); (26) сполука фітофарм 57 (CP 644673); (27) інгібітори ACC2 (ацетил-CoA карбоксилази-2); (28) агоністи β3 (бета-адренергічний рецептор 3), такі як AD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda), CL-316243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, MBS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, GW 427353, трекадрин, Zeneca D7114, N-5984 (Nisshin Kyorin), LY-377604 (Lilly) і SR 59119A і засоби, описані в [патентах США No. 5705515, 5451677 і в WO94/18161, WO95/29159, WO97/46556, WO98/04526 і WO98/32753, WO 01/74782, WO02/32897, WO 03/014113, WO 03/016276, WO 03/016307, WO 03/024948, WO 03/024953 і WO 03/037881]; (29) інгібітори DGAT1 (діацилгліцеринацилтрансферази 1); (30) інгібітори DGAT2 (діацилгліцеринацилтрансферази 2); (31) інгібітори FAS (синтази жирної кислоти), такі як церуленін і C75; (32) інгібітори PDE (фосфодіестерази), такі як теофілін, пентоксифілін, запринаст, силденафіл, амринон, мілринон, цилостамід, роліпрам і циломіласт, а також засоби, описані в [WO 03/037432, WO 03/037899]; (33) агоністи тиреоїдного гормону β, такі як KB-2 611 (KaroBioBMS) і описані в [WO 02/15845; і в заявці на видачу патенту Японії No. JP 2000256190]; (34) активатори UCP-1 (незв'язаний білок 1), 2 або 3, такі як фітанова кислота, 4-[(E)-2-(5,6,7,8-тетрагідро-5,5,8,8-тетраметил-2-нафталініл)-1-пропеніл]бензойна кислота (TTNPB), і ретиноева кислота; і сполуки, описані в [WO 99/00123]; (35) ацил-естрогени, такі як олеоїл-естрон, описаний в [del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9: 202-9 (2001)]; (36) антагоністи глюкোকортикоїдів; (37) інгібітори 11β-HSD-1 (дегідрогеназа 11-бета-гідроксистероїдів типу 1), такі як BVT 3498, BVT 2733, 3-(1-адамантил)-4-етил-5-(етилтіо)-4H-1,2,4-триазол, 3-(1-адамантил)-5-(3,4,5-триметоксифеніл)-4-метил-4H-1,2,4-триазол, 3-адамантаніл-4,5,6,7,8,9,10,11,12,33-декагідро-1,2,4-триазоло[4,3-a][11]аннулен, і сполуки, описані в [WO 01/90091, WO 01/90090, WO 01/90092 і WO 02/072084]; (38) інгібітори SCD-1 (стеароїл-CoA-десатураза-1); (39) інгібітори дипептидилпептидази IV (DP-IV), такі як тіазолідид ізoleyцину,

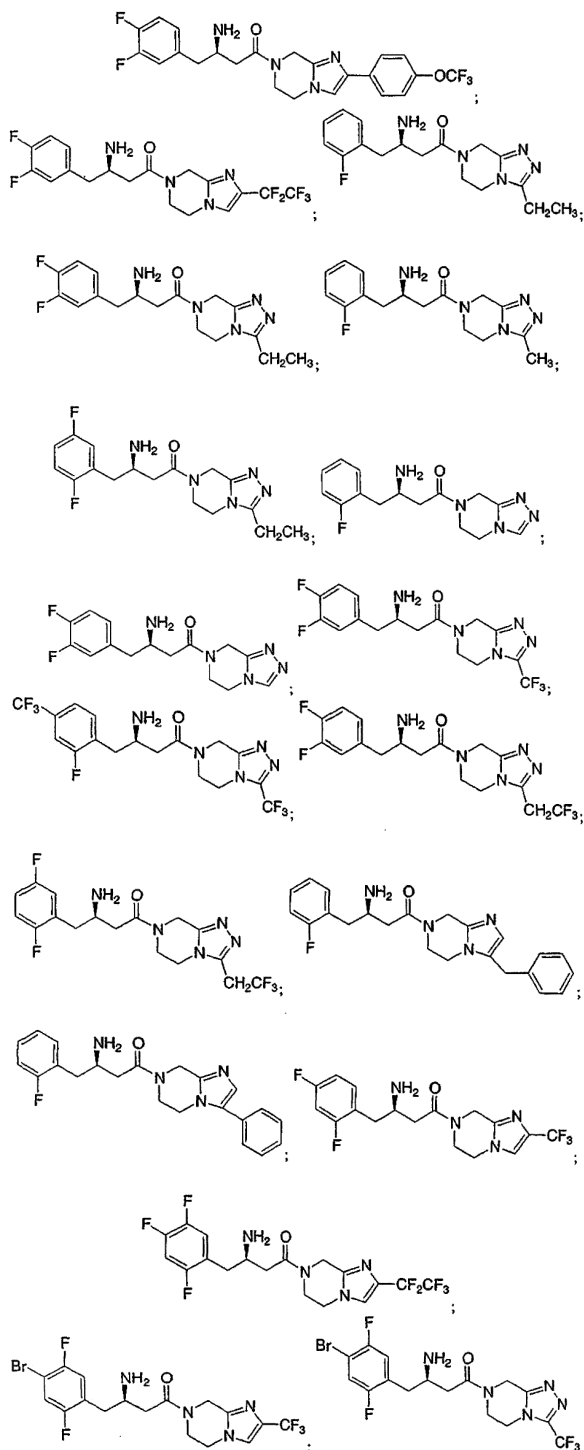
піролідид валіну, NVP-DPP728, LAF237, P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444; і сполуки, описані в [WO 02/083128, WO 02/062764, WO 03/000180, WO 03/000181, WO 03/000250, WO 03/002530, WO 03/002531, WO 03/002553, WO 03/002593, WO 03/004498, WO 03/004496, WO 03/017936, WO 03/024942, WO 03/024965, WO 03/033524, WO 03/037327 і EP 1258476]; (40) інгібітори ліпази, такі як тетрагідроліпстатин (орлістат/ксенікал®), Три-тон WR1339, RHC80267, ліпстатин, теасапонін і діетилумбеліферилфосфат, FL-386, WAY-121898, Bay-N-3176, валілактон, естерацин, ебелактон А, ебелактон В і RHC 80267, і описані в [WO 01/77094 і патентах США No. 4598089, 4452813, 5512565, 5391571, 5602151, 4405644, 4189438 і 4242453]; (41) інгібітори переносників жирних кислот; (42) інгібітори переносника дикарбоксилату; (43) інгібітори переносника глюкози; і (44) інгібітори переносника фосфату; (45) анорексигенні біциклічні сполуки, такі як 1426 (Aventis) і 1954 (Aventis), і сполуки, описані в [WO 00/18749, WO 01/32638, WO 01/62746, WO 01/62747 і WO 03/015769]; (46) агоністи пептидів YY і PYY, такі як описані в [WO 03/026591]; (47) модулятори метаболізму ліпідів, такі як маслинова кислота, еритродіол, урсолова кислота, уваол, бетулінова кислота, бетулін і тому подібні, і сполуки, описані в [WO 03/011267]; (48) модулятори факторів транскрипції, такі як описані в [WO 03/026576]; (49) модулятори Mc5r (рецептора меланокортину 5), такі як описані в [WO 97/19952, WO 00/15826, WO 00/15790, US 20030092041]; (50) засоби для пригнічення апетиту, такі як в [WO 03/40107]; (51) модулятори рецептора 5HT6, такі як в [WO 03/030901, WO 03/035061, WO 03/039547], і тому подібні; (52) модулятори 5HT1a, такі як описані в [WO 03/031439], і тому подібні; (53) модулятори mGluR5, такі як описані в [WO 03/029210, WO 03/047581, WO 03/048137, WO 03/051315, WO 03/051833, WO 03/053922, WO 03/059904], і тому подібні; (54) антагоністи 5HT, такі як в [WO 03/037871, WO 03/037887], і тому подібні; (55) інгібітори резорбції жирів, такі як в [WO 03/053451], і тому подібні; (56) інтерлейкін-6 (IL-6) і його модулятори, наприклад, як в [WO 03/057237], і тому подібні.

Конкретні антагоністи NPY5 для застосування в комбінації із сполукою згідно із даним винаходом включають 3-оксо-N-(5-феніл-2-піразиніл)спіро[ізобензофуран-1(3Н),4'-піперидин]-1'-карбоксамід, 3-оксо-N-(7-трифторметилпіридо[3,2-*b*]піридин-2-іл)спіро[ізобензофуран-1(3Н),4'-піперидин]-1'-карбоксамід, N-[5-(3-фторфеніл)-2-піримідиніл]-3-оксостро[ізобензофуран-1(3Н),4'-піперидин]-1'-карбоксамід, транс-3'-оксо-N-(5-феніл-2-піримідиніл)спіро[циклогексан-1,1'(3'Н)-ізобензофуран]-4-карбоксамід, транс-3'-оксо-N-[1-(3-хіноліл)-4-імідазоліл]спіро[циклогексан-1,1'(3'Н)-ізобензофуран]-4-карбоксамід, транс-3-оксо-N-(5-феніл-2-піразиніл)спіро[4-азаізобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамід, транс-N-[5-(3-фторфеніл)-2-піримідиніл]-3-оксоспіро[5-азаізобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамід, транс-N-[5-(2-фторфеніл)-2-піримідиніл]-3-оксоспіро[5-азаізобензофуран-

1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамід, транс-N-[1-(3,5-дифторфеніл)-4-імідазоліл]-3-оксоспіро[7-азаізобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамід, транс-3-оксо-N-[(1-феніл-4-піразоліл)спіро[4-азаізобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамід, транс-N-[1-(2-фторфеніл)-3-піразоліл]-3-оксоспіро[6-азаізобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамід, транс-3-оксо-N-[(1-феніл-3-піразоліл)спіро[6-азаізобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамід, транс-3-оксо-N-(2-феніл-1,2,3-триазол-4-іл)спіро[6-азаізобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамід і їх фармацевтично прийнятні солі й складні ефіри.

Конкретні інгібітори DP-IV для застосування в комбінації із сполукою за даним винаходом вибрані 3





їх фармацевтично прийнятних солей.

«Ожиріння» є станом, при якому є надлишок жиру в організмі. Робоче визначення ожиріння засноване на індексі маси тіла (BMI), що розраховується як відношення маси тіла до росту у метрах в квадраті ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ). «Ожиріння» належить до стану, при якому у всьому іншому здоровий суб'єкт має індекс маси тіла (BMI), вище або дорівнює  $30\text{кг}/\text{м}^2$ , або стан, при якому суб'єкт щонайменше з одним супутнім захворюванням має BMI вище або дорівнює  $27\text{кг}/\text{м}^2$ . «Суб'єкт із ожирінням» є у всьому іншому здоровий суб'єктом з індексом маси тіла (BMI) вище або дорівнює  $30\text{кг}/\text{м}^2$ , або суб'єкт, що-

найменше, з одним супутнім захворюванням з BMI вище або дорівнює  $27\text{кг}/\text{м}^2$ . «Суб'єкт, для якого існує ризик ожиріння» є у всьому іншому здоровий суб'єктом з BMI від  $25\text{кг}/\text{м}^2$  до менше  $30\text{кг}/\text{м}^2$ , або суб'єкт щонайменше з одним супутнім захворюванням з BMI від  $25\text{кг}/\text{м}^2$  до менше, ніж  $27\text{кг}/\text{м}^2$ .

Підвищений ризик, пов'язаний з ожирінням, в азіатів має місце при більш низькому індексі маси тіла (BMI). В азіатських країнах, включаючи Японію, «ожиріння» належить до стану, при якому суб'єкт щонайменше з одним індукованим ожирінням або пов'язаним з ожирінням супутнім захворюванням, що вимагає зниження маси, або яке може бути ослаблене при зниженні маси, має BMI, який вище або дорівнює  $25\text{кг}/\text{м}^2$ . В азіатських країнах, включаючи Японію, «суб'єкт із ожирінням» відноситься до суб'єкта щонайменше з одним індукованим ожирінням або пов'язаним з ожирінням супутнім захворюванням, що вимагає зниження маси, або яке може бути ослаблене при зниженні маси, має BMI вище або дорівнює  $25\text{кг}/\text{м}^2$ . В азіатських країнах «суб'єкт, для якого існує ризик ожиріння» є суб'єктом з BMI, вище за  $23\text{кг}/\text{м}^2$ , але менше за  $25\text{кг}/\text{м}^2$ .

У використовуваному в даному описі змісті мається на увазі, що термін «ожиріння» охоплює всі зазначені вище визначення ожиріння.

Індуковані ожирінням або пов'язані з ожирінням супутні захворювання включають без обмеження діабет, інсуліннезалежний цукровий діабет типу 2, порушену толерантність до глюкози, порушений рівень глюкози натще, синдром резистентності до інсуліну, дисліпідемію, гіпертонію, гіперурицидемію, подагру, хворобу коронарної артерії, інфаркт міокарда, стенокардію, синдром апноу уві сні, синдром Піквіка, ожиріння печінки; інфаркт головного мозку, церебральний тромбоз, минулу ішемічну атаку, ортопедичні порушення, деформуючий артрит, люмбодію, дисменорею й безплідність. Зокрема, супутні захворювання включають гіпертонію, гіперліпідемію, дисліпідемію, непереносимість глюкози, серцево-судинне захворювання, апное уві сні, цукровий діабет та інші пов'язані з ожирінням стани.

«Лікування» (ожиріння й пов'язаних з ожирінням станів) відноситься до ведення сполук згідно із даним винаходом, щоб знизити або зберегти масу тіла суб'єкта з ожирінням. Одним з наслідків лікування може бути зниження маси тіла суб'єкта з ожирінням у порівнянні з масою тіла суб'єкта безпосередньо перед введенням сполук згідно із даним винаходом. Іншим результатом лікування може бути запобігання відновлення маси тіла, втраченої раніше в результаті дієти, фізичного навантаження або фармакотерапії. Іншим результатом лікування може бути зменшення частоти появи й/або тяжкості пов'язаних з ожирінням захворювань. Відповідно результатом лікування може бути зменшення їжі або калорій, споживаних суб'єктом, включаючи зменшення загального прийому їжі або зменшення прийому конкретних компонентів дієти, таких як вуглеводи або жири; і/або інгібування всмоктування поживних речовин; і/або інгібування зниження швидкості метаболізму; і/або зменшення маси в пацієнтів, що цього потребують. Результатом лікування також може бути зміна

швидкості метаболізму, а саме збільшення швидкості метаболізму, а не інгібування зниження швидкості метаболізму або додатково до такого інгібування; і/або мінімізація метаболічної резистентності, що звичайно виникає в результаті втрати маси.

«Профілактика» (ожиріння й пов'язаних з ожирінням порушень) відноситься до введення сполук згідно із даним винаходом, щоб зменшити або зберегти масу тіла в суб'єкта, для якого існує ризик розвитку ожиріння. Одним результатом профілактики може бути зниження маси тіла в суб'єкта, для якого існує ризик ожиріння, у порівнянні з масою тіла суб'єкта безпосередньо перед введенням сполук згідно із даним винаходом. Іншим результатом профілактики може бути запобігання відновлення маси тіла, втраченої раніше в результаті дієти, фізичного навантаження або фармакотерапії. Іншим результатом профілактики може бути запобігання появи ожиріння, якщо лікування проводять перед початком ожиріння у суб'єкта, для якого існує ризик ожиріння. Іншим результатом профілактики може бути зменшення частоти появи й/або тяжкості пов'язаних з ожирінням захворювань, якщо лікування проводять перед початком ожиріння в суб'єкта, для якого існує ризик ожиріння. Крім того, якщо лікування починають у суб'єкта, що вже має ожиріння, то таке лікування може запобігати появі, прогресуванню або тяжкості пов'язаних з ожирінням порушень, таких як, без обмеження, артеріосклероз, діабет типу II, полікістозне захворювання яєчників, серцево-судинні захворювання, остеоартрит, дерматологічні розлади, гіпертонія, резистентність до інсуліну, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія й жовчнокам'яна хвороба.

Пов'язані з ожирінням розлади в цьому випадку зв'язані, викликані або є результатом ожиріння. Приклади пов'язаних з ожирінням розладів включають переїдання й булімію, гіпертензію, діабет, підвищені концентрації інсуліну в плазмі й резистентність до інсуліну, дисліпідемії, гіперліпідемію, рак ендометрію, молочної залози, простати й ободової кишки, остеоартрит, обструктивне апное під час сну, жовчнокам'яну хворобу, жовчні камені, захворювання серця, аномальні серцеві ритми й аритмії, інфаркт міокарда, застійну серцеву недостатність, коронарну хворобу серця, раптову смерть, інсульт, полікістозне захворювання яєчників, краніофарингіому, синдром Прадера-Віллі, синдром Фроліха, суб'єктів з дефіцитом ГР, нормальний варіант низькорослості, синдром Тернера й інші патологічні стани, при яких проявляється знижена метаболічна активність, або зниження споживання енергії в стані спокою у вигляді відсотка загальної безжирової маси, наприклад, у дітей з гострим лімфобластним лейкозом. Наступними прикладами пов'язаних з ожирінням розладів є метаболічний синдром, також відомий як синдром Х, синдром резистентності до інсуліну, статевий репродуктивна дисфункція, а саме безплідність, гіпогонадизм у чоловіків і гірсутизм у жінок, порушення рухливості шлунково-кишкового тракту, наприклад, пов'язаний з ожирінням шлунково-стравохідний рефлюкс, респіраторні порушення, такі як синдром гіповентиляції при ожирінні (синд-

ром Ліквіка), серцево-судинні розлади, запалення, наприклад системне запалення судинної системи, артеріосклероз, гіперхолестеринемія, гіперурикемія, біль у нижньому відділі спини, хвороба жовчного міхура, подагра й рак нирок. Сполуки згідно із даним винаходом також застосовні для зниження ризику вторинних наслідків ожиріння, наприклад, зниження ризику гіпертрофії лівого шлуночка.

Сполуки формули I також застосовні для лікування або профілактики ожиріння й пов'язаних з ожирінням розладів у котів і собак. По суті термін «сsaveць» включає свійських тварин, таких як коти й собаки.

Термін «діабет» у використовуваному в даному описі змісті включає як інсулінозалежний цукровий діабет (IDDM, також відомий як діабет типу I) та інсуліннезалежний цукровий діабет (NIDDM, також відомий як діабет типу II). Діабет типу I, або інсулінозалежний діабет, є результатом абсолютної недостатності інсуліну, гормону, що регулює утилізацію глюкози. Діабет типу II, або інсуліннезалежний діабет (тобто інсуліннезалежний цукровий діабет) часто виникає на тлі нормальних або навіть підвищених рівнів інсуліну й очевидно є результатом нездатності тканин відповідним чином відповідати на інсулін. Більшість хворих на діабет типу II також мають ожиріння. Сполуки згідно із даним винаходом застосовні для лікування діабету як типу I, так і типу II. Сполуки особливо ефективні для лікування діабету типу II. Сполуки згідно із даним винаходом також застосовні для лікування й/або профілактики гестаційного цукрового діабету.

Буде зрозуміло, що для лікування або профілактики мігрені сполука згідно із даним винаходом може бути використана разом з іншими засобами проти мігрені, такими як ерготаміни або агоністи 5-HT), зокрема, суматриптан, наратриптан, золматриптан або ризатриптан.

Буде зрозуміло, що для лікування депресії або тривожності сполука згідно із даним винаходом може бути використана разом з іншими антидепресантами або антианксіотичними засобами.

Прийнятні класи антидепресантів включають інгібітори зворотного захоплення норепінефрину, вибіркові інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI), інгібітори моноаміноксидази (MAOI), оборотні інгібітори моноаміноксидази (RIMA), інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (SNRI), антагоністи кортикотропін-рилізинг фактора (CRF), антагоністи  $\alpha$ -адренорецептора, антагоністи рецептора нейрокініну-1 і атипів антидепресанти.

Прийнятні інгібітори зворотного захоплення норепінефрину включають трициклічні сполуки третинних амінів і трициклічні сполуки вторинних амінів. Прийнятні приклади трициклічних сполук третинних амінів включають амітриптилін, кломіпрамін, докsepін, іміпрамін і триміпрамін і їх фармацевтично прийнятні солі. Прийнятні приклади трициклічних сполук вторинних амінів включають амoxсапін, десипрамін, мапротилін, нортриптилін і протриптилін і їх фармацевтично прийнятні солі.

Прийнятні вибіркові інгібітори зворотного захоплення серотоніну включають флуоксетин, флу-

воксамін, пароксетин, іміпрамін і сертралін і їх фармацевтично прийнятні солі.

Прийнятні інгібітори моноаміноксидаз включають ізокарбоксамід, фенелзин, транілципромін і селегилін та їх фармацевтично прийнятні солі.

Прийнятні оборотні інгібітори моноаміноксидаз включають моклобемід і його фармацевтично прийнятні солі.

Прийнятні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну для застосування в даному винаході включають венлафаксин і його фармацевтично прийнятні солі.

Прийнятні антагоністи CRF включають сполуки, наведені в описі [міжнародних патентів No. WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 і WO 94/13677]. Крім того, антагоністи рецептора нейрокініну-1 (NK-1) можуть бути переважно використані з модуляторами рецептора СВ1 згідно із даним винаходом. Антагоністи рецептора NK-1 для застосування в даному винаході повно описані, наприклад, у [патентах США No. 5162339, 5232929, 5242930, 5373003, 5387595, 5459270, 5494926, 5496833, 5637699; публікаціях європейських патентів

No. EP 0360390, 0394989, 0428434, 0429366, 0430771, 0436334, 0443132, 0482539, 0498069, 0499313, 0512901, 0512902, 0514273, 0514274, 0514275, 0514276, 0515681, 0517589, 0520555, 0522808, 0528495, 0532456, 0533280, 0536817, 0545478, 0558156, 0577394, 0585913, 0590152, 0599538, 0610793, 0634402, 0686629, 0693489, 0694535, 0699655, 0699674, 0707006, 0708101, 0709375, 0709376, 0714891, 0723959, 0733632 і 0776893; в міжнародних публікаціях патентів

No.	WO	90/05525	90/05729	91/09844	91/18899
92/01688	92/06079	92/12151	92/15585	92/17449	92/20661
92/20676	92/21677	92/22569	93/00330	93/00331	93/01159
93/01165	93/01169	93/01170	93/06099	93/09116	93/10073
93/14084	93/14113	93/18023	93/19064	93/21155	93/21181
93/23380	93/24465	94/00440	94/01402	94/02461	94/02595
94/03429	94/03445	94/04494	94/04496	94/05625	94/07843
94/08997	94/10165	94/10167	94/10168	94/10170	94/11368
94/13639	94/13663	94/14767	94/15903	94/19320	94/19323
94/20500	94/26735	94/26740	94/29309	95/02595	95/04040
95/04042	95/06645	95/07886	95/07908	95/08549	95/11880
95/14017	95/15311	95/16679	95/17382	95/18124	95/18129
95/19344	95/20575	95/21819	95/22525	95/23798	95/26338
95/28418	95/30674	95/30687	95/33744	96/05181	96/05193
96/05203	96/06094	96/07649	96/10562	96/16939	96/18643
96/20197	96/21661	96/29304	96/29317	96/29326	96/29328
96/31214	96/32385	96/37489	97/01553	97/01554	97/03066
97/08144	97/14671	97/17362	97/18206	97/19084	97/19942
97/21702	97/49710	98/24438-98/24441	98/24442-98/24445		

02/16343 і 02/16344; і в публікаціях патентів Великобританії No. 2266529, 2268931, 2269170, 2269590, 2271774, 2292144, 2293168, 2293169 і 2302689].

Конкретні антагоністи рецептора нейрокініну-1 для застосування в даному винаході включають (±)-(2R3R,2S3S)-N-[[2-циклопропокси-5-(трифторметокси)феніл]метил]-2-фенілпиперидин-3-амін; 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фторфеніл)-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-

триазоло)метил)морфолін; аперпітант; CJ17493; GW597599; GW679769; R673; RO67319; R1124; R1204; SSR146977; SSR240600; T-2328 і T2763; або їх фармацевтично прийнятну сіль.

Прийнятні атипові антидепресанти включають бупропіон, літій, нефазодон, тразодон і вілоксазин та їх фармацевтично прийнятні солі.

Прийнятні класи антианксіотичних засобів включають бензодіазепіни й агоністи або антагоністи 5-HT<sub>1A</sub>, зокрема, часткові агоністи 5-HT<sub>1A</sub>, і антагоністи кортикотропін-релізінг фактора (CRF).

Прийнятні бензодіазепіни включають алпразолам, хлордіазепоксид, клоназепам, хлоразепат, діазепам, галазепам, лоразепам, оксазепам і празепам і їх фармацевтично прийнятні солі.

Прийнятні агоністи або антагоністи рецептора 5-HT<sub>1A</sub>, зокрема, включають часткові агоністи 5-HT<sub>1A</sub> буспірон, флесиноксан, геліпон і іпсапірон та їх фармацевтично прийнятні солі.

Прийнятні антагоністи кортикотропін-релізінг фактора (CRF) включають антагоністи, обговорювані в даному описі раніше.

У використовуваному в даному описі змісті термін «наркологічні розлади» включає залежність або зловживання хімічними засобами з наявністю фізіологічної залежності або без такої. Речовинами, пов'язаними з такими розладами, є спирт, амфетаміни (або амфетамінподібні речовини), кофеїн, гашиш, кокаїн, галюциногени, речовини, що вдихаються, марихуана, нікотин, опіоїди, фенциклідин (або фенциклідинподібні сполуки), седативно-п'янічотні засоби або бензодіазепіни, й інші (або невідомі) речовини й комбінації всіх зазначених вище речовин.

Зокрема, термін «наркологічні розлади» включає абстинентні наркотичні розлади, такі як алкогольна абстиненція з розладами сприйняття або без таких; марення при алкогольній абстиненції; амфетамінна абстиненція; кокаїнова абстиненція; нікотинова абстиненція; опіоїдна абстиненція; лікарська абстиненція при відміні седативних, п'янічотних або анксіолітичних засобів з розладами сприйняття або без таких; марення при відміні седативних, п'янічотних або анксіолітичних засобів; і абстинентні симптоми через інші речовини. Буде зрозуміло, що посилення на лікування стану нікотинової абстиненції включає лікування симптомів, пов'язаних із припиненням паління.

Інші «наркологічні розлади» включають трижовний розлад, індукований речовинами, із нападом під час абстинентного стану; індуковані речовинами розладу настрою із нападом під час абстинентного стану; і індукований речовинами розлад сну із нападом під час абстинентного стану.

Зокрема, сполуки структурної формули I застосовні для надання допомоги у випадку припинення споживання тютюну й застосовні для лікування нікотинової залежності й стану нікотинової абстиненції. Сполуки формули I забезпечують для споживачів нікотину, таких як курці тютюну, повну або часткову відмову від паління. Крім того, абстинентні симптоми зменшуються, і збільшення маси, що звичайно супроводжує припинення вживання тютюну, зменшується або відсутнє. Для відмови від паління сполуки формули I можна використо-

увати в комбінації з агоністом нікотину або частковим агоністом нікотину, або інгібітором моноаміноксидази (MAOI), або іншим активним інгредієнтом, що проявляє ефективність при наданні допомоги при відмові від вживання тютюну; наприклад, антидепресантом, таким як бупропіон, док-сепін або нортриптилін; або анкіолітичним засобом, таким як бупірон або клонідин.

Буде зрозуміло, що комбінації звичайного антипсихотичного лікарського засобу з модулятором рецептора CB1 може давати підвищений ефект при лікуванні манії. Можна чекати, що така комбінація забезпечить швидкий початок дії при лікуванні маніакального епізоду, у такий спосіб даючи можливість призначення «як необхідної основи». Крім того, така комбінація може уможливити більш низьку дозу використовуваного антипсихотичного засобу, не позначаючись на ефективності антипсихотичного засобу, тим самим мінімізуючи ризик несприятливих побічних ефектів. Ще одна перевага такої комбінації полягає в тому, що внаслідок дії модулятора рецептора CB1 несприятливі побічні ефекти, викликані антипсихотичним засобом, такі як гостра дистонія, дискінез, акатизія й тремор, можуть бути зменшені або попереджені.

Таким чином, відповідно до наступного аспекту даного винаходу пропонується застосування модулятора рецептора CB1 і антипсихотичного засобу для виробництва лікарського засобу для лікування або профілактики манії.

Даний винахід також відноситься до способу лікування або профілактики манії, і даний спосіб містить у собі введення пацієнтові, що потребує такого лікування або для якого існує ризик розвитку манії, певної кількості модулятора рецептора CB1 і певної кількості антипсихотичного засобу, так що разом вони дають ефективне полегшення.

У наступному аспекті даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить модулятор рецептора CB1 і антипсихотичний засіб щонайменше разом з одним фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом.

Буде зрозуміло, що модулятор рецептора CB1 і антипсихотичний засіб можуть бути представлені у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування або профілактики манії. Такі комбіновані препарати можуть бути, наприклад, у формі зведеної упаковки.

Таким чином, у наступному або альтернативному аспекті даного винаходу пропонується продукт, що містить модулятор рецептора CB1 і антипсихотичний засіб, у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування при лікуванні або профілактиці манії.

Буде зрозуміло, що у випадку використання комбінації згідно із даним винаходом модулятор рецептора CB1 і антипсихотичний засіб можуть бути в тому самому фармацевтично прийнятному носії й, отже, можуть бути введені одночасно. Вони можуть бути в окремих фармацевтичних носіях, наприклад, у звичайних пероральних дозованих формах, які приймають одночасно. Термін «комбінація» також відноситься до випадку, коли сполуки пропонуються у вигляді окремих дозованих форм і

вводяться послідовно. У такий спосіб як приклад антипсихотичний засіб може бути введений у вигляді таблетки й потім протягом відповідного періоду часу може бути введений модулятор рецептора CB1 або у вигляді пероральної дозованої форми, такої як таблетка, або у вигляді швидко розчинної пероральної дозованої форми. Під «швидко розчинним пероральним препаратом» мається на увазі форма пероральної доставки, що при поміщенні на язик пацієнта розчиняється протягом приблизно 10 секунд.

В об'єм даного винаходу включене застосування модуляторів рецептора CB1 в комбінації з антипсихотичним засобом для лікування або профілактики гіпоманії.

Буде зрозуміло, що комбінація звичайного антипсихотичного лікарського засобу з модулятором рецептора CB1 може забезпечувати підвищений ефект при лікуванні шизофренічних розладів. Можна чекати, що така комбінація забезпечить швидкий початок дії при лікуванні шизофренічних симптомів, у такий спосіб даючи можливість призначення «як необхідної основи». Крім того, така комбінація може уможливити більш низьку дозу використовуваного засобу для ЦНС, не позначаючись на ефективності антипсихотичного засобу, тим самим мінімізуючи ризик несприятливих побічних ефектів. Ще одна перевага такої комбінації полягає в тому, що внаслідок дії модулятора рецептора CB1 несприятливі побічні ефекти, викликані антипсихотичним засобом, такі як гостра дистонія, дискінез, акатизія й тремор, можуть бути зменшені або попереджені.

У використовуваному в даному описі змісті термін «шизофренічні розлади» включає параноїдну, дезорганізовану, кататонічну, недиференційовану й залишкову шизофренію; шизофреноподібний розлад; шизоафективний розлад; маревний розлад; короткий психотичний розлад; спільний психотичний розлад; хімічно індукований психотичний розлад; і психотичний розлад, не конкретизований іншим способом.

Інші стани, звичайно пов'язані із шизофренічними розладами, включають поведінку, направлену на самоушкодження (наприклад, синдром Леша-Ніхана) і суїцидальні дії.

Прийнятні антипсихотичні засоби для застосування в комбінації з модулятором рецептора CB1 включають фенотіазин, тіоксантен, гетероциклічні дибензазепін, бутирофенон, дифенілбутилпіперидин і антипсихотичні засоби класу індолонів. Прийнятні приклади фенотіазинів включають хлорпромазин, мезоридазин, тіоридазин, ацетофеназин, флуфеназин, перфеназин і трифлуоперазин. Прийнятні приклади тіоксантенів включають хлорпроксен і тіотиксен. Прийнятні приклади дибензазепінів включають клозапін і оланзапін. Прикладом бутирофенону є галоперидол. Прикладом дифенілбутилпіперидину є пімозид. Прикладом індолону є моліндолон. Інші антипсихотичні засоби включають локсапін, сульпірид і рисперидон. Буде зрозуміло, що антипсихотичні засоби при використанні в комбінації з модулятором рецептора CB1 можуть бути у формі фармацевтично прийнятної солі, наприклад, гідрохлорид хлорпромазину, безилат мезоридазину, гідрохлорид тіоридазину, малеат

ацетофеназину, гідрохлорид флуфеназину, енатат флуфеназину, деканоат флуфеназину, гідрохлорид трифлуоперазину, гідрохлорид тіотиксену, деканоат галоперидолу, сукцинат локсапіну й гідрохлорид алопіндолу. Перфеназин, хлорпротиксен, клозапін, оланзапін, галоперидол, пімозид і рисперидон звичайно використовують у несольовій формі.

Інші класи антипсихотичних засобів для застосування в комбінації з модулятором рецептора CB1 включають антагоністи рецепторів допаміну, зокрема, антагоністи рецепторів допаміну D2, D3 і D4, і агоністи мускаринового рецептора m1. Прикладом антагоніста рецептора допаміну D3 є сполука PNU-99194A. Прикладом антагоніста рецептора допаміну D4 є PNU-101387. Прикладом агоніста мускаринового рецептора m1 є ксаномелін.

Іншим класом антипсихотичних засобів для застосування в комбінації з модулятором рецептора CB1 є антагоністи рецептора 5-HT<sub>2A</sub>, приклади яких включають MDL100907 і фанансерин. Також прикладом для застосування в комбінації з модулятором рецептора CB1 є антагоністи серотоніну - допаміну (SDA), які, як думають, поєднують активність антагоністів рецептора 5-HT<sub>2A</sub> і рецептори допаміну, приклади яких включають оланзапін і зиперазидон.

Крім того, антагоністи рецептора NK-1 у відповідному випадку можуть бути використані з модуляторами рецептора CB1 згідно із даним винаходом. Переважні антагоністи рецептора NK-1 для застосування в даному винаході вибрані з класів сполук, описаних вище.

Буде зрозуміло, що комбінація звичайного протиастматичного лікарського засобу з модулятором рецептора CB1 може забезпечувати підвищений ефект при лікуванні астми й може бути використана для лікування або профілактики астми, і даний спосіб містить у собі введення пацієнтові, що потребує такого лікування, певної кількості сполуки згідно із даним винаходом й певної кількості протиастматичного засобу, так що разом вони дають ефективне полегшення.

Прийнятні протиастматичні засоби для застосування в комбінації із сполукою згідно із даним винаходом включають, але не обмежені зазначеними: (а) антагоністи VLA-4, такі як наталізумаб і сполуки, описані в [патенті США 5510332, в WO 97/03094, WO 97/02289, WO 96/40781, WO 96/22966, WO 96/20216, WO 96/01644, WO 96/06108, WO 95/15973 і WO 96/31206]; (b) стероїди й кортикостероїди, такі як беклометазон, метилпреднізолон, бетаметазон, преднізон, дексаметазон і гідрокортизон; (c) антигістаміни (антагоністи H1-гістаміну), такі як бромфенірамін, хлорфенірамін, дексхлорфенірамін, трипролідін, клемастин, дифенгідрамін, дифенілпіралін, трипеленамін, гідроксизин, метдилазин, прометазин, тримепразин, азатадин, ципрогептадин, антазолін, фенірамін, піриламін, астемізол, терфенадин, лоратадин, деслоратадин, цетиризин, фексофенадин, дескарбоетоксилоратадин і тому подібні; (d) нестероїдні протиастматичні засоби, включаючи β2-агоністи (такі як тербуталін, метапроterenол, фенотерол, ізоектарин, альбутерол, бітолтерол,

салметерол, епінефрин і пірбутерол), теофілін, кромолін-натрій, атропін, бромід іпратропію, антагоністи лейкотрієнів (такі як зафірлукаст, монтелукаст, пранлукаст, іралукаст, побілукаст і SKB-106203) і інгібітори біосинтезу лейкотрієнів (такі як зилеутон і BAY-1005); (e) антихолінергічні засоби, включаючи мускаринові антагоністи (такі як бромід іпратропію й атропін); і (f) антагоністи рецепторів хемокінів, зокрема, CCR-3; і їх фармацевтично прийнятні солі.

Буде зрозуміло, що комбінація звичайного лікарського засобу проти констипації з модулятором рецептора CB1 може давати підвищений ефект при лікуванні констипації або хронічної кишкової псевдообструкції, і може бути використана для виробництва лікарського засобу для лікування або профілактики констипації або хронічної кишкової псевдообструкції.

Даний винахід також відноситься до способу лікування або профілактики констипації, і даний спосіб містить у собі введення пацієнтові, що потребує такого лікування, певного кількості сполуки згідно із даним винаходом й певної кількості засобу проти констипації, так що разом вони дають ефективне полегшення.

Прийнятні засоби проти констипації для застосування в комбінації із сполукою за даним винаходом включають, але не обмежені зазначеними, осмотичні засоби, проносні засоби й очисні проносні засоби (або зволожувачі), наповнювачі й стимулятори функціональної активності; і їх фармацевтично прийнятні солі. Особливо прийнятний клас осмотичних засобів включає, але без обмеження, сорбіт, лактулозу, поліетиленгліколь, фосфат і сульфат магнію; і їх фармацевтично прийнятні солі. Особливо прийнятний клас проносних і очисних проносних включає, але не обмежений зазначеними, магній і докюзат натрію; і їх фармацевтично прийнятні солі. Особливо прийнятний клас наповнювачів включає, але не обмежений зазначеними, подорожник, метилцелюлозу й полікарбофіл кальцію; і їх фармацевтично прийнятні солі. Особливо прийнятний клас стимуляторів включає, але не обмежений зазначеними, антрохінони й фенолфталеїн; і їх фармацевтично прийнятні солі.

Буде зрозуміло, що комбінація звичайного протицирозного лікарського засобу з модулятором рецептора CB1 може давати підвищений ефект при лікуванні або профілактиці цирозу печінки й застосовна для виробництва лікарського засобу для лікування або профілактики цирозу печінки.

Даний винахід також відноситься до способу лікування або профілактики цирозу печінки, і даний спосіб містить у собі введення пацієнтові, що потребує такого лікування, певного кількості сполуки згідно із даним винаходом й протицирозного засобу, так що разом вони дають ефективне полегшення.

Прийнятні протицирозні засоби для застосування в комбінації із сполукою за даним винаходом включають, але не обмежені зазначеними, кортикостероїди, пеніциламіни, колхіцин, інтерферон-γ, аналоги 2-оксоглутарату, аналоги простагландину й інші протизапальні лікарські засоби й такі антиметаболіти, як азатіоприн, метотрексат,

лефлунамід, індометацин, напроксен і 6-меркаптопурин і їх фармацевтично прийнятні солі.

Спосіб лікування відповідно до даного винаходу містить у собі спосіб модулювання рецептора CB1 і лікування опосередкованих рецептором CB1 захворювань за допомогою введення пацієнтові, що потребує такого лікування, нетоксичної терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до даного винаходу, що чинить вибірково антагонізуючий вплив на рецептор CB1, переважно в порівнянні з іншими СВ або сполученими з G-білком рецепторами.

Термін «терапевтично ефективна кількість» означає кількість сполуки структурної формули I, що буде викликати біологічну або медичну відповідь тканини, системи, тварини або людини, якої прагне дослідник, ветеринар, лікар або інший клініцист, що полягає в ослабленні симптомів розладу, що підлягає лікуванню. Нові способи лікування відповідно до даного винаходу призначені для лікування розладів, відомих фахівцям у даній галузі. Термін «ссавець» включає людину й свійських тварин, таких як собаки й кішки.

Масове відношення сполуки формули I до другого активного інгредієнта можна варіювати, і воно буде залежати від ефективної дози кожного інгредієнта. Загалом буде використана ефективна доза кожного інгредієнта. Таким чином, наприклад, у тому випадку, коли сполуки формули I поєднують із агоністом  $\beta$ -3 масове відношення сполуки формули I до агоніста  $\beta$ -3, як правило, буде в діапазоні від приблизно 1000:1 до приблизно 1:1000, переважно від приблизно 200:1 до приблизно 1:200. Комбінації сполуки формули I та інших активних інгредієнтів, як правило, також будуть у межах зазначеного вище діапазону, але в кожному випадку повинна бути використана ефективна доза кожного активного інгредієнта.

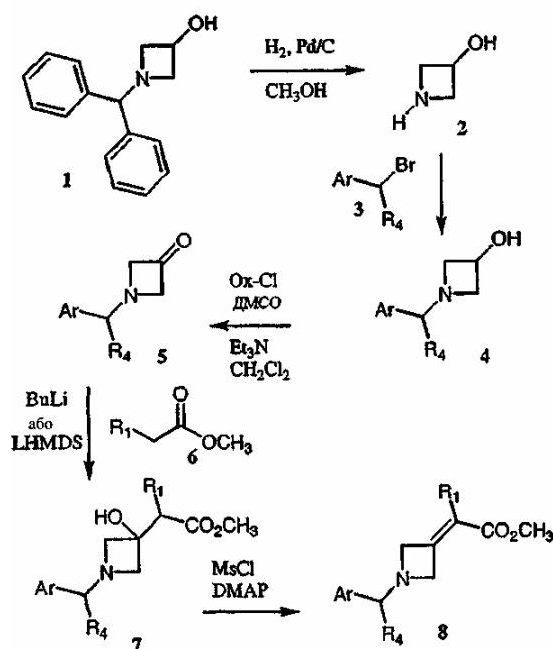
У наступних схемах і прикладах використовуються скорочення:

водн.: водний; BOC або boc: бензилоксикарбоніл; насичений розчин солі: насичений розчин хлориду натрію; Bu: бутил; DAST: трифторид діетиламіносірки; DBU: 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен; DIBAL-H: діізобутилалюмогідрид; DMAP: 4-диметиламінопіридин; ДМФА: диметилформамід; ДМСО: диметилсульфоксид; EDAC: гідрохлорид 1-етил-3-(3,3-диметиламшопропіл)карбодіміду; Et: етил; г або гр.: грам; год.: години; HOAc: оцтова кислота; НОВТ: 1-гідроксибензотриазол; ВЕРХ: високоефективна рідинна хроматографія; ВЕРХ/МС: високоефективна рідинна хроматографія/мас-спектроскопія; у вакуумі: випарювання на роторному випарнику; iPr: ізопропіл; РХ-МС або РХМС: рідинна хроматографія-мас-спектр; LHMDs: гексаметилдисиліламід літію  $Li(SiMe_3)_2$ ; М: молярний; mCPBA: 3-хлорпербензойна кислота; Me: метил; мг: міліграм; МГц: мегагерци; хв.: хвилина; мл: мілілітр; ммоль: мілімоль; МРЛС: рідинна хроматографія середнього тиску; МС або мс: мас-спектр; Ms: мезил(метансульфоніл); N/A: не застосовний; NaHMDs: гексаметилдисиліламід

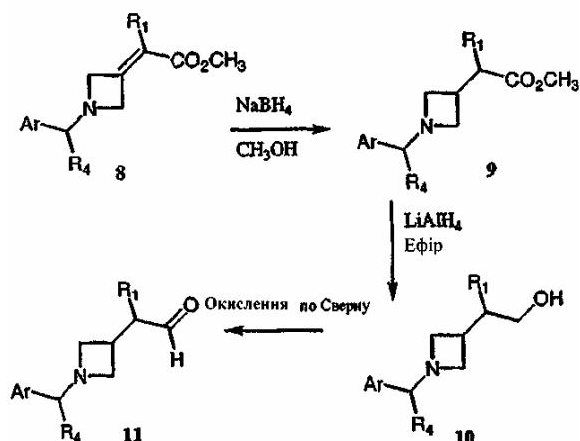
натрію; Ох-Cl: оксалілхлорид; Ph: феніл; фунт/кв. дюйм: фунти на квадратний дюйм; кт або КТ: кімнатна температура; R<sub>t</sub>: час утримання; ТФО: трифтороцтова кислота; ТГФ: тетрагідрофуран; ТШХ: тонкошарова хроматографія; мкл: мікролітр; УФ: ультрафіолет.

Сполуки згідно із даним винаходом можуть бути отримані способами, проілюстрованими на прикладених схемах.

СХЕМА 1

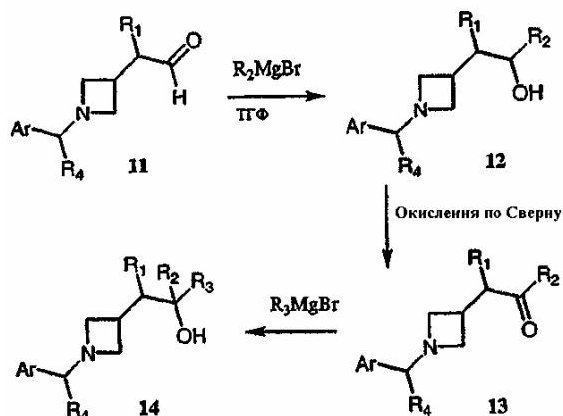


На схемі 1 вихідною речовиною є комерційно доступний 1-(диметилфеніл)-3-гідроксіазетидин (Oakwood Products, Inc.). Бензгідрильну групу 1 видаляють каталітичним гідруванням у спиртовому розчиннику, використовуючи каталізатор паладій-на-вугіллі й 50 фунтів/кв. дюйм водню, одержуючи аміноспирт 2. Аміногрупу 2 можна вибірково алкілувати відповідним чином заміщеним алкілбромідом 3 у присутності основи, такої як діізопропілетиламін, в апротонному розчиннику, такому як ТГФ, одержуючи 4. Гідроксигрупу 4 можна піддати окислюванню в умовах реакції Сверна (оксалілхлорид, ДМСО, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), щоб одержати відповідним чином заміщений кетон 5. Кетенацеталь утворюють *in situ* депротонуванням відповідним чином заміщеного складного ефіру 6 з використанням сильної основи, такої як бутиллітій або літій-гексаметилдисиліламін в апротонному розчиннику, такому як ТГФ, при -78°C. Отриманий кетенацеталь приєднується до карбонільної групи 5, даючи складний гідроксифір 7. Активування гідроксигрупи 7 метансульфонілхлоридом або метансульфоновим ангідридом у присутності основи, такої як DMAP або піридин/DBU приводить до елімінування, даючи олефін 8.



На схемі 2 олефін 8 вибірково відновлюють до 9, використовуючи такий агент як борогідрид натрію в протонному розчиннику, подібному до метанолу. Складний ефір 9 відновлюють до відповідного спирту 10, використовуючи такий реагент, як алюмогідрид літію, в апротонному розчиннику, такому як ефір або ТГФ. Гідроксигрупу 10 перетворюють в альдегід 11 окислюванням в умовах реакції Сверна.

СХЕМА 3



На схемі 3 взаємодія карбонільної групи 11 з карбаніоном, таким як реагент Гриньяра або алкіллітєвий реагент, в апротонному розчиннику, такому як ефір або ТГФ, при низьких температурах дає вторинний спирт 12. Гідроксигрупу 12 можна піддати окислюванню до кетону 13 в умовах реакції Сверна. Потім додають інший карбаніон (або такий самий, або відмінний від карбаніона, використаного на першій стадії) до карбонільної групи 13, щоб утворити третинну гідроксистолуку 14.

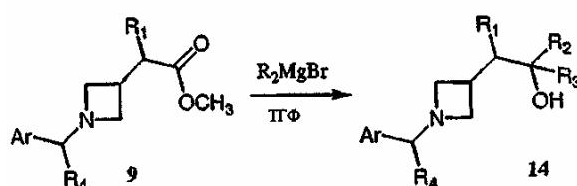


Схема 4 ілюструє випадок, коли  $R_2$  і  $R_3$  є однієї й тією самою групою. Взаємодія карбонільної групи складного ефіру 9 з надлишком карбаніона, такого як реагент Гриньяра або алкіллітєвий реагент, в апротонному розчиннику, такому як ефір або ТГФ, при низьких температурах дає третинний спирт 14.

СХЕМА 5

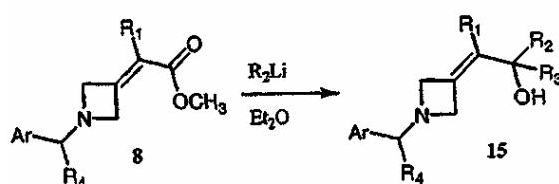
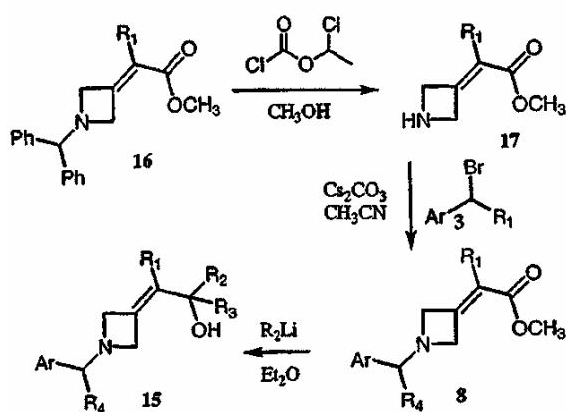
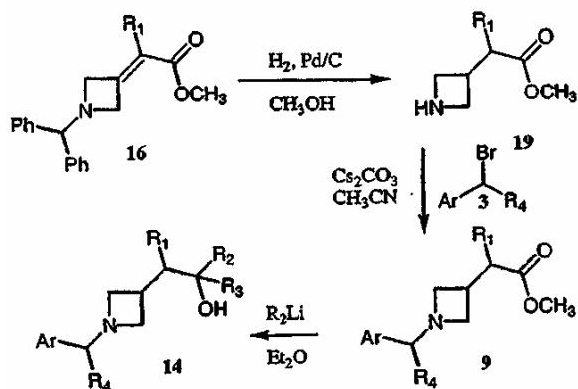


Схема 6 також ілюструє випадок, коли  $R_2$  і  $R_3$  є однієї й тією же групою. Взаємодія складного ефіру 8 з надлишком карбаніона, такого як алкіллітєвий реагент, в апротонному розчиннику, такому як ефір, при низьких температурах дає третинний спирт 15.

СХЕМА 6

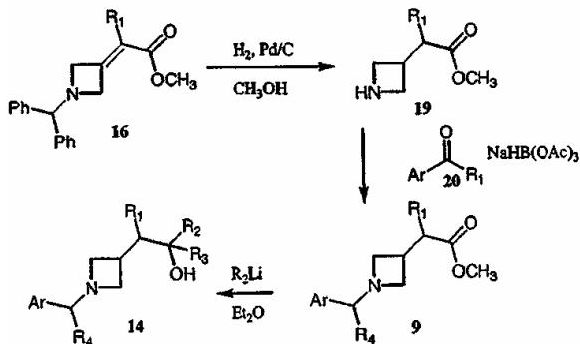


На схемі 6 бензгідрильну групу складного ефіру 16 вибірково видаляють обробкою активуючим агентом, таким як 1-хлоретилхлорформіат у ТГФ, з наступним сольолізом у нуклеофільному розчиннику, такому як метанол, щоб одержати вільний амін 17. Аміногрупу 17 алкілюють відповідним чинним заміщенням алкілбромідом у присутності слабкої основи, такої як карбонат цезію, в апротонному розчиннику, такому як ацетонітрил, одержуючи 8. Взаємодія складноефірної групи 8 з надлишком карбаніона, такого як алкіллітєвий реагент, в апротонному розчиннику, такому як ефір, при низьких температурах дає третинний спирт 15.

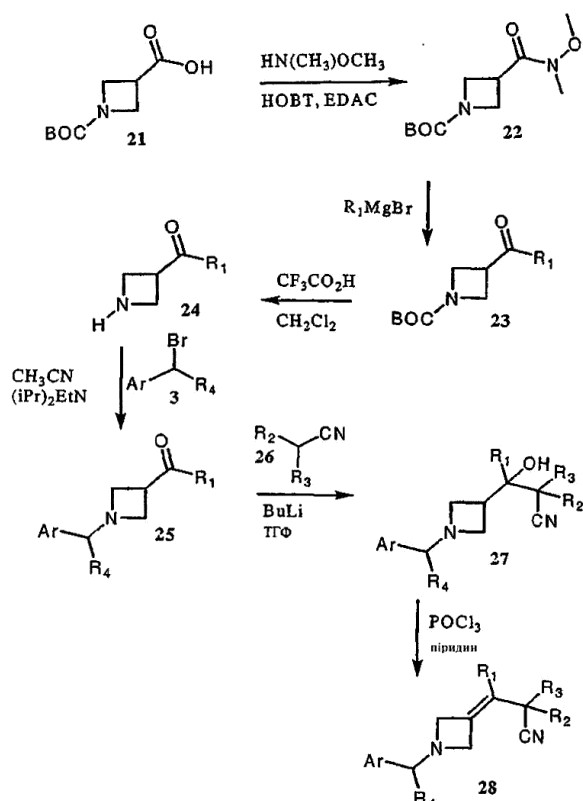


На схемі 7 бензгідрильну групу складного ефіру 16 видаляють і Олефір відновлюють каталітичним гідруванням у спиртовому розчиннику, використовуючи каталізатор паладій-на-вугіллі й 50 фунт./кв. дюйм водню, одержуючи складний аміноєфір 19. Аміногрупу 19 алкілюють відповідним чином заміщеним алкілбромідом у присутності слабкої основи, такої як карбонат цезію, в апротонному розчиннику, такому як ацетонітрил, одержуючи 9. Взаємодія складноефірної групи 9 з надлишком карбаніона, такого як алкіллітійовий реагент, в апротонному розчиннику, такому як ефір, при низьких температурах дає третинний спирт 14.

CXEMA 8

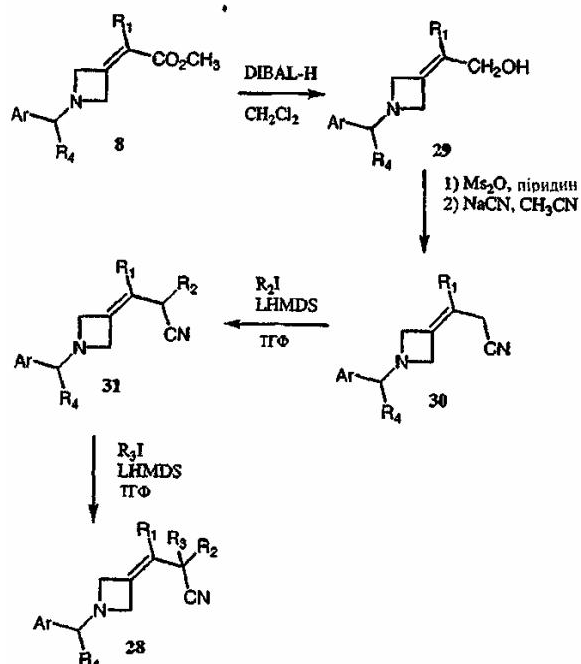


На схемі 8 зображений альтернативний синтез 14. Бензгідрильну групу складного ефіру 16 видаляють і олефір відновлюють каталітичним гідруванням у спиртовому розчиннику, використовуючи каталізатор паладій-на-вугіллі й 50-фунтів/кв. дюйм водню, одержуючи складний аміноєфір 19. Аміногрупу 19 піддають взаємодії з відповідним чином заміщеним кетоном 20 у присутності відновлювального агента, такого як триацетоксиборогідрид натрію, в апротонному розчиннику, такому як дихлоретан. Взаємодія складноефірної групи 9 з надлишком карбаніона, такого як алкіллітійовий або алкілцерієвий реагент, в апротонному розчиннику, такому як ефір, при низьких температурах дає третинний спирт 14.



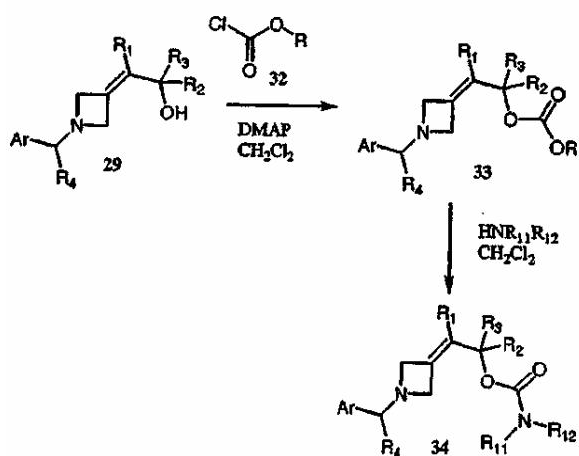
На схемі 9 вихідною речовиною 21 є комерційно доступна 1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-карбонова кислота (PerTech Corporation). Карбоксигрупу 21 активують таким реагентом, як EDAC (гідрохлорид 1-етил-3-(3,3-диметиламінопропіл)карбодііміду) у присутності гідрохлориду N-метил-N-метилгідроксиламіну й HOBT у такому розчиннику, як дихлорметан, одержуючи амід 22. Карбаніони, такі як відповідним чином заміщений реактив Грін'яра, вибірково приєднуються до карбонільної групи аміду 22, утворюючи кетон 23. Трет-бутоксикарбонільну групу 23 видаляють, використовуючи трифтоцтову кислоту в дихлорметані, утворюючи амін 24, що взаємодіє з відповідним чином заміщеним алкілбромідом у присутності слабкої основи, такої як діізопропілетиламін, в апротонному розчиннику, подібному до CH<sub>3</sub>CN, даючи кетон 25. Карбаніон утворюють *in situ* депротонуванням відповідним чином заміщеного нітрилу 26 сильною основою, такою як бутиллітій, в апротонному розчиннику, такому як ТГФ, при -78°C. Він приєднується до карбонільної групи 25, даючи гідроксинітрил 27. Активування гідроксигрупи 7 оксихлоридом фосфору в присутності основи, такої як піридин, приводить до елімінування, даючи олефір 28.

CXEMA 10



На схемі 10 відновлювальні агенти, такі як діізобутилалюмогідрид, в апротонному розчиннику, такому як дихлорметан, вибірково приєднуються до карбонілу складного ефіру 8, даючи аліловий спирт 29. Активування гідроксигрупи 29 метансульфоновим ангідридом в присутності основи, такої як піридин, і заміщення мезилату нуклеофілом, таким як ціанід натрію, у розчиннику, такому як ацетонітрil, утворює нітрil 30. Нітрil піддають депротонуванню сильною основою, такою як LHMDS, в інертному розчиннику, такому як ТГФ, при низьких температурах, і отриманий у результаті карбаніон взаємодіє з електрофілами, такими як відповідним чином заміщений алкілйодид, даючи 31. Сполука 31 може бути піддана другому раунду депротонування/алкілювання з утворенням 28.

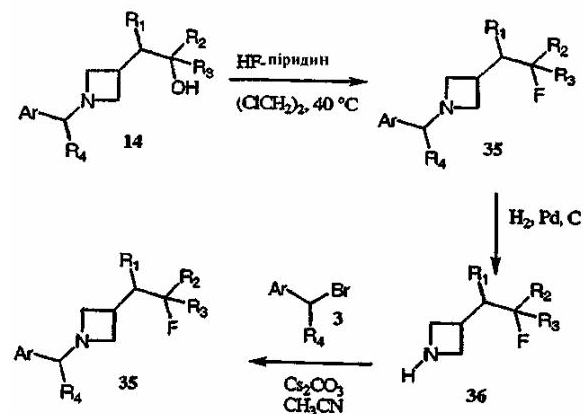
CXEMA 11



На схемі 11 гідроксигрупу 29 піддають взаємодії з відповідним чином заміщеним хлорформіатом, одержуючи відповідний карбонат 33. У тому

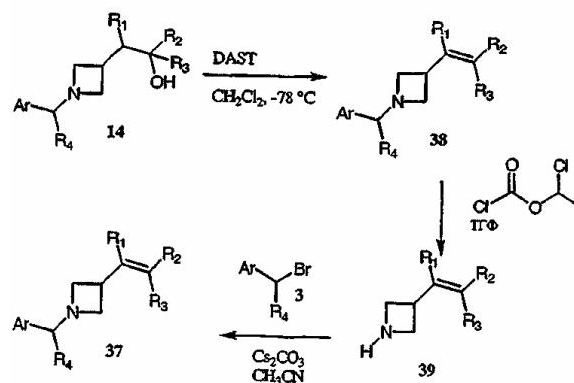
випадку, коли 32 є 4-нітрофенілхлорформіатом, отриманий в результаті карбонат 33 піддають взаємодії з нуклеофілами, такими як первинні й вторинні аміни, в інертному розчиннику, такому як дихлорметан, утворюючи відповідні карбамати 34.

CXEMA 12



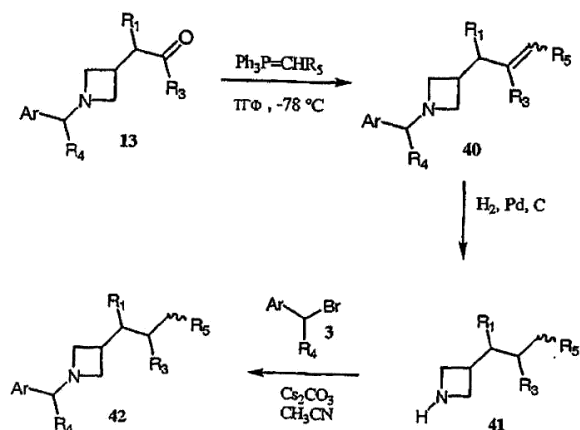
На схемі 12 гідроксильна група сполуки 14 взаємодіє при обробці з комплексом HF-піридин у такому розчиннику, як дихлоретан при 40 °C з утворенням відповідного фториду 35. Щоб змінити заміщення по атому азоту азетидину, існуючий N-замісник можна видалити гідруванням з використанням такого каталізатора, як 10% Pd на вугіллі, одержуючи амін 36. В останньому випадку алкільна група може бути повернута алкілюванням заміщеним у такий же спосіб або інакше заміщеним бромідом 3 в умовах, описаних на схемі 7, з одержанням 35.

CXEMA 13



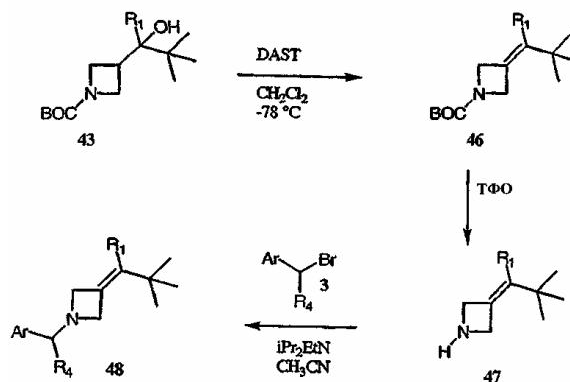
На схемі 13 гідроксильну групу сполуки 14 можна елімінувати обробкою DAST (трифторид діетиламіносірки) в інертному розчиннику, такому як дихлоретан, з утворенням олефіну 37. Щоб змінити заміщення по атому азоту азетидину, існуючий N-замісник можна видалити з використанням 1-хлоретилхлорформіату, щоб одержати амін 39, і алкільна група може бути повернута алкілюванням заміщеним у такий же спосіб або інакше заміщеним бромідом 3 в умовах, описаних на схемі 7, з отриманням 37.

CXEMA 14



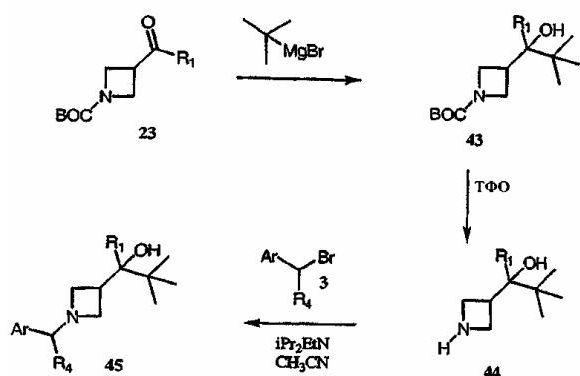
На схемі 14 карбонільну групу сполуки 13 перетворюють в олефін конденсацією з реагентом Віттига, таким як бромід метилтрифенілфосфонію, що був депротонований сильною основою, такою як *n*-бутиллітій, одержуючи олефін 40. Гідрювання з використанням каталізатора, такого як 10% Pd на вугіллі, відновлює олефін і може видаляти *N*-замісник, даючи амін 41. В останньому випадку алкільна група може бути повернута алкілюванням бромідом 3 в умовах, описаних на схемі 7, з отриманням 42.

CXEMA 16



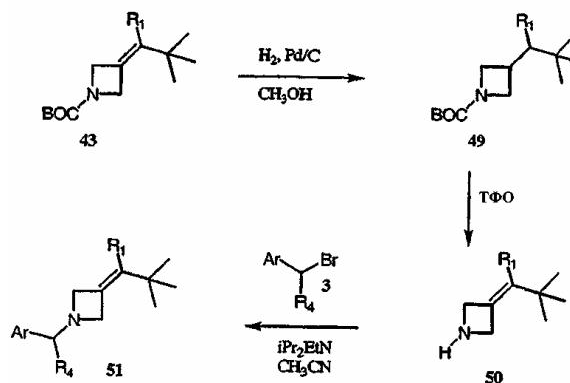
На схемі 16 гідроксильну групу сполуки 43 (схема 16) елімінують обробкою DAST (трифторид діетиламіносірки) у такому розчиннику, як дихлорметан, одержуючи олефін 46. Трет-бутоксикарбонільну групу 46 видаляють, використовуючи трифтороцтову кислоту в дихлорметані, утворюючи амін 47, що взаємодіє з відповідним чином заміщеним алкілбромідом в присутності слабкої основи, такої як діізопропілетиламін або  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , в апротонному розчиннику, подібному до  $\text{CH}_3\text{CN}$ , даючи спирт 48.

CXEMA 15



На схемі 15 карбаніон, такий як бромід трет-бутилмагнію, приєднують до карбонільної групи сполуки 23 (схема 7) в такому розчиннику, як ТГФ, одержуючи гідроксилвмісний аддукт 43. Трет-бутоксикарбонільну групу 43 видаляють, використовуючи трифтороцтову кислоту в дихлорметані, утворюючи амін 44, що взаємодіє з відповідним чином заміщеним алкілбромідом в присутності слабкої основи, такої як діізопропілетиламін або  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , в апротонному розчиннику, подібному до  $\text{CH}_3\text{CN}$ , даючи спирт 45.

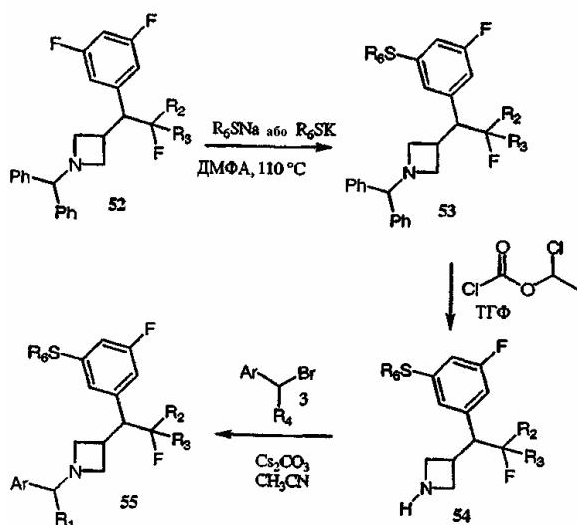
CXEMA 17



На схемі 17 олефін сполуки 43 (схема 16) відновлюють гідрюванням з використанням такого каталізатора, як 10% Pd на вугіллі, одержуючи насичену сполуку 49. Трет-бутоксикарбонільну групу 46 видаляють, використовуючи трифтороцтову кислоту в дихлорметані, утворюючи амін 50, що взаємодіє з відповідним чином заміщеним алкілбромідом в присутності слабкої основи, такої як діізопропілетиламін або  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , в апротонному розчиннику, подібному до  $\text{CH}_3\text{CN}$ , даючи спирт 51.

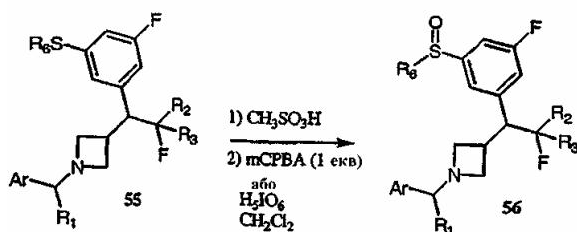
У тому випадку, коли  $\text{R}_1$  є відповідним чином заміщеною арильною групою, такою як 3,5-дифторфеніл або 3-бром-5-фторфеніл, дана арильна група може бути додатково модифікована, як зображено на наступних схемах.

СХЕМА 18



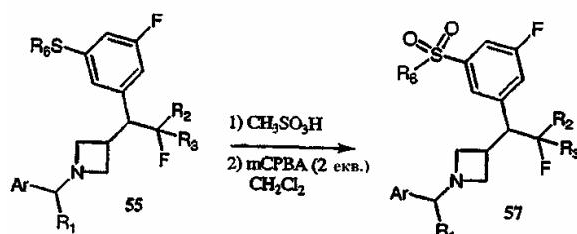
На схемі 18 гарний нуклеофіл, такий як натрієва або калієва сіль тіолу, буде заміщати один або обидва арилфториди проміжної сполуки, такої як сполука 52, даючи сульфід 53. Бензгідрильну групу 53 видаляють обробкою 1-хлоретилхлорформіатом у такому розчиннику, як тетрагідрофуран, і отриманий в результаті амін 54 взаємодіє з відповідним чином заміщеним алкілбромідом в присутності слабкої основи, такої як діізопропілетиламін або  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , в апротонному розчиннику, подібному до  $\text{CH}_3\text{CN}$ , даючи сульфід 55.

СХЕМА 19



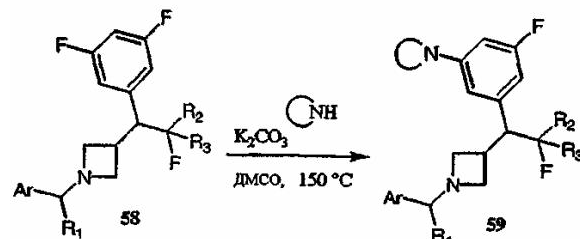
На схемі 19 сульфід сполуки 55 частково окисляють до сульфоксиду 56. Перед окислюванням аміногрупа 55 повинна бути протонувана сильною кислотою, такою як метансульфонова кислота, у такому розчиннику, як дихлорметан. Після того як відбулося протонування, сульфід може бути окислений до сульфоксиду таким окислювачем, як періодна кислота, або додаванням обмеженої кількості більш сильного окислювача, такого як 3-хлорпербензойна кислота.

СХЕМА 20



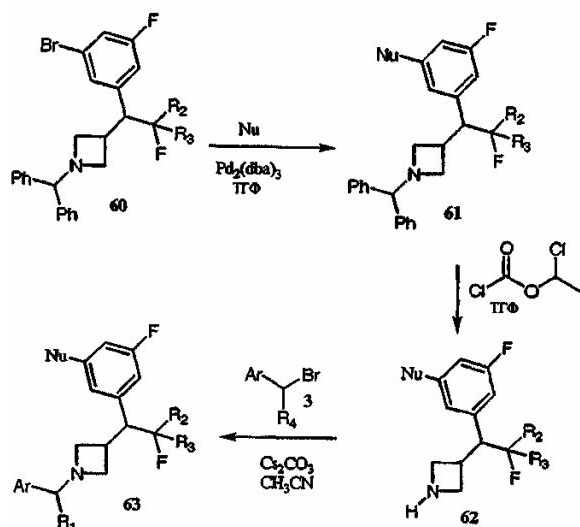
На схемі 20 сульфід сполуки 55 повністю окисляють до сульфону 57. Перед окислюванням аміногрупа 55 повинна бути протонувана сильною кислотою, такою як метансульфонова кислота, у такому розчиннику, як дихлорметан. Після того як відбулося протонування, сульфід може бути окислений до сульфону 57 надлишком окислювача 3-хлорпербензойної кислоти в дихлорметані.

СХЕМА 21

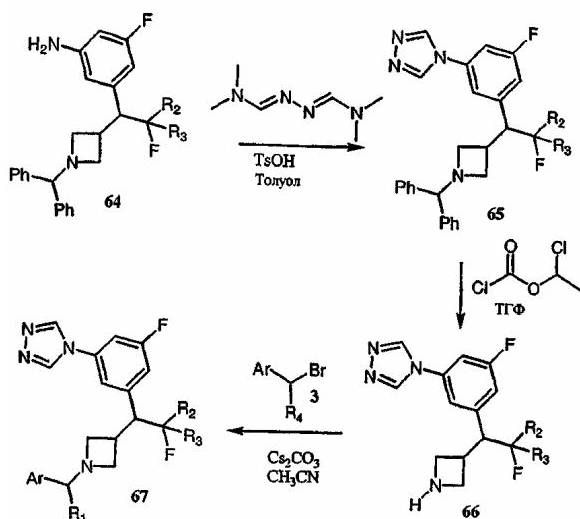


На схемі 21 азотна група азотвмісного гетероциклу, такого як імідазол або 1,2,4-триазол, буде заміщати один або обидва арилфториди проміжної сполуки, такої як сполука 58, при високих температурах у полярному апротонному розчиннику, такому як диметилсульфоксид, і в присутності такої основи, як карбонат калію, даючи аміни 59.

СХЕМА 22

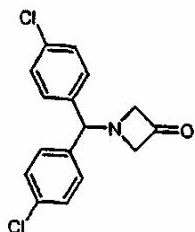


На схемі 22 група бромі сполуки 60 може бути вибірково заміщена таким нуклеофілом, як  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  або LHMDS в присутності паладієвого каталізатора, такого як  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , щоб одержати відповідний арилзаміщений аналог 61. Бензгідрильну групу 50 видаляють обробкою 1-хлоретилхлорформіатом у такому розчиннику, як тетрагідрофуран, і отриманий в результаті амін 62 взаємодіє з відповідним чином заміщеним алкілбромідом в присутності слабкої основи, такої як діізопропілетиламін або  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , в апротонному розчиннику, подібному до  $\text{CH}_3\text{CN}$ , даючи 63.



На схемі 23 аміногрупа сполуки 64 (схема 22) може бути перетворена в гетероцикл, такий як 1,3,4-триазол 65, обробкою таким реагентом, як N'-[(1E)-(диметиламіно)метилєн]-N,N-диметилгідразоноформамід в присутності кислотного каталізатора при підвищеній температурі в інертному розчиннику, такому як толуол. Бензгідрильну групу 65 видаляють обробкою 1-хлоретилхлорформіатом в такому розчиннику, як тетрагідрофуран, і отриманий в результаті амін 66 взаємодіє з відповідним чином заміщеним алкілбромідом в присутності слабкої основи, такої як діізопропілетиламін або  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , в апротонному розчиннику, подібному до  $\text{CH}_3\text{CN}$ , даючи 67.

#### ОТРИМАННЯ 1



1-ГБіс(4-хлорфеніл)метил1азетидин-3-он

Стадія 1: Азетидин-3-ол

Суміш 15г (62,76ммоль) 1-бензгідрилазетан-3-олу (1) і 3,5г паладію на активованому вугіллі (10%) в 130мл метанолу обробляли газом водню при тиску 50фунтів/кв. дюйм і струшували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Після видалення каталізатора розчин концентрували, щоб видалити метанол. Залишок промивали сумішшю гексани/ефір (1/1), одержуючи зазначену в заголовку сполуку.  $^1\text{ЯМР}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,09 (с, 1H), 3,94 (м, 2H), 4,28 (м, 2H), 4,75 (м, 1H).

Стадія 2: 1-[Бром(4-хлорфеніл)метил]-4-хлорбензол

До розчину 15,14г (59,3ммоль) біс(4-хлорфеніл)метанолу в 100мл метиленхлориду повільно додавали розчин 71,2мл  $\text{BBr}_3$  (71,2ммоль, 1M в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Розчин перемішували при 0°C протягом 1 години. Потім додавали 60мл

води, щоб погасити реакцію, і реакційну суміш вливали в 200мл метиленхлориду. Водний шар екстрагували метиленхлоридом (60мл рознесе-нух2) і об'єднаний органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку;  $^1\text{ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,24 (с, 1H), 7,36 (д, 4H,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 7,41 (д, 2H,  $J=8,7\text{Гц}$ ).

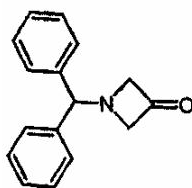
Стадія 3: 1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-ол

Реакційну суміш 22,30г (70,5ммоль) 1-[бром(4-хлорфеніл)метил]-4-хлорбензолу, 5,67г (77,6ммоль) азетидин-3-олу (2) і 18,4мл (105,75ммоль) N,N-діізопропілетиламіну в 250мл ацетонітрилу швидко перемішували протягом 1,5 годин при КТ до 91°C. Реакційну суміш концентрували, щоб видалити розчинники, і залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/етилацетат/аміак (2М у  $\text{Me-OH}$ )=100/30/0,5, одержуючи зазначену в заголовку сполуку;  $^1\text{ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,03 (ушир, с, 1H), 2,81 (м, 2H), 3,55 (м, 2H), 4,34 (с, 1H), 4,50 (м, 1H), 7,29 (м, 4H), 7,34 (м, 4H).

Стадія 4: 1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-он

До розчину 6,3мл (71,42ммоль) оксалілхлориду в 250мл метиленхлориду повільно додавали 10,15мл (142,84ммоль) ДМСО при -78°C і перемішували протягом 20 хвилин. До суміші додавали розчин 11г (35,7ммоль) 1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-олу в 30мл метиленхлориду й суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78°C. Потім додавали 24,7мл (178,56ммоль) триетиламіну при -78°C і суміш перемішували протягом 1год. при -78°C перед нагріванням до КТ. Розчин вливали в 500мл ефіру й промивали 50мл водного розчину  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

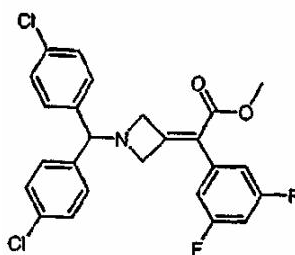
#### ОТРИМАННЯ 2



1-[біс(4-феніл)метил]азетидин-3-он

Отримували з 1-[бісфенілметил]азетидин-3-олу, як описано для стадії 5 отримання 1; мас-спектр:  $m/e=238(M+1)$ .

#### ОТРИМАННЯ 3



Метил {1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}(3,5-дифторфеніл)ацетат

Стадія 1: Метил (3,5-дифторфеніл)ацетат  
Розчин 5,0г (29,1ммоль) 3,5-дифторфенілоцтової кислоти й розчин 20мл (80ммоль) HCl у діоксані (4М) в 60мл метанолу кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Після охолодження розчин концентрували й залишок вливали в 200мл суміші ефір/етилацетат (1/1). Органічний шар промивали 20мл води, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

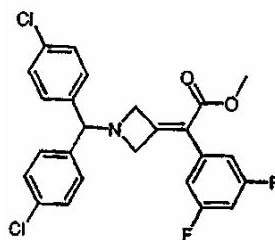
Стадія 2: Метил {1-[біс(4-хлорфеніл)метил]-3-гідроксіязетидин-3-іл}(3,5-дифторфеніл)ацетат

Розчин 2мл 1,6М бутиллітію в гексані й 2мл безводного ТГФ охолоджували до -78°C в азоті. До нього додавали розчин 0,626г (3,2ммоль) метил(3,5-дифторфеніл)ацетату в 4мл ТГФ і розчин перемішували при -78°C. Через 20хв. додавали розчин 0,600г (1,95ммоль) 1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-ону в 4мл ТГФ і розчин перемішували при -78°C. Через 1год. реакцію гасили додаванням 10мл насиченого розчину NH<sub>4</sub>Cl і 20мл ефіру. Шари розділяли й водний шар промивали ефіром. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію й концентрували. Залишок фільтрували через подушку силікагелю, використовуючи 25% ефір-гексан, одержуючи зазначену в заголовку сполуку; <sup>1</sup>ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,91 (д, 1H J=8,3Гц), 3,14 (д, 1H J=8,0Гц), 3,17 (д, 2H, J=8,2Гц), 3,32 (д, 1H, J=7,8Гц), 3,74 (с, 3H), 4,03 (с, ушир, 1H), 4,42 (с, 1H), 4,42 (с, 1H), 6,76 (м, 1H), 6,6,89 (м, 2H), 7,33 (м, 4H), 7,38 (м, 4H); мас-спектр: m/e=492 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>35</sup>Cl) і 494 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl).

Стадія 3: Метил {1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}(3,5-дифторфеніл)ацетат

Розчин 0,71г (1,44ммоль) метил {1-[біс(4-хлорфеніл)метил]-3-гідроксіязетидин-3-іл}(3,5-дифторфеніл)ацетату, 0,295г (1,73ммоль) метансульфонілангідриду й 0,400мл піридину в 5мл дихлорметану перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До розчину додавали 0,400мл діазабіклоундекану й розчин залишали перемішуватися при кімнатній температурі. Суміш розподіляли між ефіром і водою й водний шар промивали 20мл ефіру. Органічні шари промивали насиченим розчином солі, об'єднували, сушили над MgO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок фільтрували через подушку силікагелю, використовуючи суміш 20% ефір-гексан, одержуючи зазначену в заголовку сполуку; <sup>1</sup>ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,67 (с, 3H), 3,84 (м, 2H), 4,25 (м, 2H), 4,54 (с, 1H), 6,76 (м, 1H), 6,78 (м, 2H), 7,33 (м, 4H), 7,38 (м, 4H); мас-спектр: m/e=474 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>35</sup>Cl) і 476 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl).

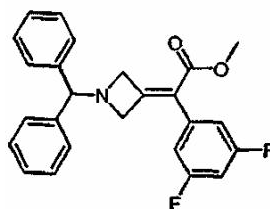
#### ОТРИМАННЯ 4



Метил {1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}(3,5-дифторфеніл)ацетат

До розчину 3,83г (20,57ммоль) метил(3,5-дифторфеніл)ацетату в 30мл ТГФ додавали розчин 8,6мл (21,51ммоль) бутиллітію (2,5М розчин в гексанах) і перемішували протягом 30 хвилин при -78°C. Додавали розчин 5,73г (18,7ммоль) 1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-ону (7) в 10мл ТГФ і розчин перемішували протягом 2год. при -78°C. Потім додавали 2,28г (18,6ммоль) 4-диметиламінопіридину, 3,3мл (18,7ммоль) N,N-діізопропілетиламіну й 3,0мл (37,4ммоль) метансульфонілхлориду й розчин перемішували протягом 1 години, у міру того як він нагрівався від -78°C до КТ. Потім реакційну суміш нагрівали до 45°C і перемішували ще протягом 2,5 годин. Суміш вливали в 250мл ефіру й промивали 50мл водного розчину NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/етилацетат=15:1, одержуючи зазначену в заголовку сполуку; <sup>1</sup>ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,67 (с, 3H), 3,84 (м, 2H), 4,25 (м, 2H), 4,54 (с, 1H), 6,76 (м, 1H), 6,78 (м, 2H), 7,33 (м, 3H), 7,38 (м, 2H); мас-спектр: m/e=474 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>35</sup>Cl) і 476 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl).

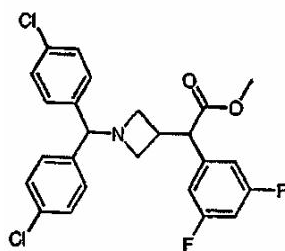
#### ОТРИМАННЯ 5



Метил(3/5-дифторфеніл)[1-(дифенілметил)азетидин-3-іліден]ацетат

Одержували з 1-[біс(4-феніл)метил]азетидин-3-ону (отримання 2) способами, описаними для стадій 1-3 отримання 3; мас-спектр: m/e=406(M+1).

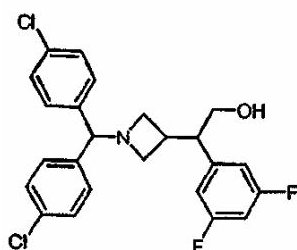
#### ОТРИМАННЯ 6



Метил{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}(3,5-дифторфеніл)ацетат

До розчину 5,0г (10,54ммоль) метил{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-ілден}(3,5-дифторфеніл)ацетату в 60мл MeOH і 15мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> повільно додавали 798мг (21,08ммоль) NaBH<sub>4</sub>. Розчин перемішували протягом 5 годин при 0°C, потім вливали в 250мл ефіру й промивали 50мл водного розчину NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/етилацетат, одержуючи зазначену в заголовку сполуку; <sup>1</sup>ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,68 (м, 1H), 2,92 (м, 1H), 3,10-3,15 (м, 2H), 3,44 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,86 (д, J=11Гц, 1H), 4,30 (с, 1H), 6,74 (м, 1H), 6,85 (м, 2H), 7,24-7,34 (м, 8H); мас-спектр: m/e=476 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>35</sup>Cl) і 478 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl).

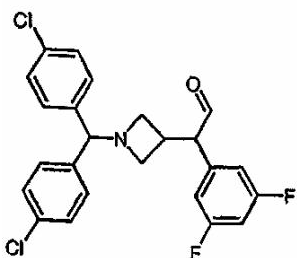
#### ОТРИМАННЯ 7



2-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}(3,5-дифторфеніл)етанол

До розчину 1,47г (3,09ммоль) метил{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}(3,5-дифторфеніл)ацетату в 25мл ТГФ додавали розчин 3,1мл (3,1ммоль) LiAlH<sub>4</sub> (1М розчин у ТГФ). Розчин перемішували протягом 10 хвилин при 0°C. Потім додавали 4г декагідрату сульфату натрію, щоб погасити реакцію, і суміш перемішували протягом 1 години при КТ. Суміш фільтрували й органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку; <sup>1</sup>ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,99 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 4,35 (с, 2H), 4,54 (с, 1H), 6,70-6,80 (м, 3H), 7,30-6-7,40 (м, 8H); мас-спектр: m/e=446 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>35</sup>Cl) і 448 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl).

#### ОТРИМАННЯ 8

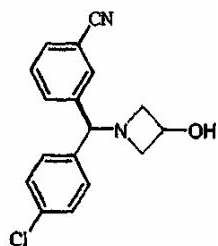


(1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл)(3,5-дифторфеніл)ацетальдегід

До розчину 0,92мл (10,5ммоль) оксалілхлориду в 60мл метиленхлориду повільно додавали 1,49мл (20,96ммоль) ДМСО при -78°C і перемішували протягом 20 хвилин. Потім до зазначеної вище реакційної суміші додавали розчин 2,35г

(5,24ммоль) 2-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}(3,5-дифторфеніл)етанолу в 10мл метиленхлориду. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78°C. Потім додавали 3,62мл (26,2ммоль) триетиламіну при -78°C і суміш перемішували протягом 1 год. при температурі від -78°C до КТ. Суміш вливали в 200 мл ефіру й промивали 30 мл водного NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. <sup>1</sup>ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,74 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 3,01 (м, 1H), 3,19 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 3,85 (д, J=10Гц, 1H), 4,29 (с, 1H), 6,71-6,85 (м, 3H), 7,24-7,33 (м, 8H), 9,66 (с, 1H); Мас-спектр: m/e=446 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>35</sup>Cl) і 448 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl).

#### ОТРИМАННЯ 9



3-[(S)-(4-хлорфеніл)(3-гідроксіязетидин-1-іл)метил]бензонітрил

Стадія 1. N-(1E)-3-ціанофеніл)метил]-2-метилпропан-2-(R)сульфінамід

Розчин 19,0г (157ммоль) (R)-(+)-2-метилпропан-2-сульфінаміду й 89,0г (314ммоль) тетраізопроксиду титану в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> перемішували при кімнатній температурі протягом 10хв. Потім додавали розчин 21,6г (165ммоль) 3-формілбензонітрилу в 10мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і розчин перемішували при кімнатній температурі. Через 18год. реакцію гасили додаванням 30мл насиченого розчину солі й розчин швидко перемішували протягом 15хв.

Суміш фільтрували через подушку целюти й залишок промивали 300мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок фільтрували через подушку силікагелю, використовуючи суміш 20% етилацетат-гексан, одержуючи зазначену в заголовку сполуку; <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,31 (с, 9H), 7,65 (т, 1H, J=7,8Гц), 7,82 (д, 1H, J=7,8Гц), 8,07 (д, 1H, J=7,8Гц), 8,20 (с, 1H), 8,62 (с, 1H); мас-спектр: m/e=235 (M+1).

Стадія 2. N-[(S)-(4-хлорфеніл)(3-ціанофеніл)метил]-2-метилпропан-2-(R)сульфінамід

Розчин 20г (85,4ммоль) N-[(1E)-(3-ціанофеніл)метил]-2-метилпропан-2-(R)сульфонаміду в 1000мл толуолу й 400мл ефіру охолоджували до -60°C на бані із сумішшю сухий лід-ацетон. Потім додавали 170мл 1М розчину бромиду 4-хлорфенілмагнію в ефірі з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру від -60°C до -50°C, і реакційну суміш перемішували при -60°C протягом 6 годин. Реакцію гасили додаванням 300мл насиченого розчину NH<sub>4</sub>Cl і шари розділяли. Органічний шар промивали аліквотами по 300мл насиченого розчину NH<sub>4</sub>Cl і насиченого роз-

чину солі, потім сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок фільтрували через подушку силікагелю, використовуючи суміш 10-30% етилацетат-гексан, одержуючи зазначену в заголовку сполуку з  $\text{de} > 96\%$ , як визначали з використанням аналітичної колонки ChiralPak AD;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,27 (с, 9H), 3,76 (с, 1H), 5,65 (д, 1H,  $J=2,3\text{Гц}$ ), 7,24-7,7 (м, 8H).

Стадія 3. 3-[(S)-аміно(4-хлорфеніл)метил]бензонітрил

До розчину 850мг (2,45ммоль) N-[(S)-(4-хлорфеніл)(3-ціанофеніл)метил]-2-метилпропан-2-(R)-сульфінамід у 20мл  $\text{CH}_3\text{OH}$  додавали 2,5мл 4М  $\text{HCl}$  у діоксані. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 45хв., потім розбавляли 40мл ефіру. Тверді речовини збирали фільтруванням і потім розчиняли в суміші 40мл ефіру й 25мл насиченого розчину  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Водний шар промивали двома порціями по 20мл суміші 3:1 ефір- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  і концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді масла;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,6 (с, 2H, ушир), 5,24 (с, 1H), 7,24-7,78 (м, 8H).

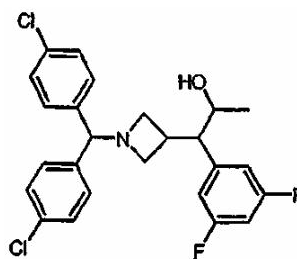
Стадія 4. 3-[(S)-[(3-хлор-2-гідроксипропіл)аміно](4-хлорфеніл)метил]бензонітрил

Розчин 14,0г (58ммоль) 3-[(S)-аміно(4-хлорфеніл)метил]бензонітрилу й 10,8г (120ммоль) епіхлоргідрину в 200мл метанолу перемішували в темряві протягом 72 годин. Розчин розподіляли між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і водою й шари розділяли. Органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку, що використовували на наступній стадії без очищення; 335 ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ); 337 ( $M+1$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

Стадія 5. 3-[(S)-(4-хлорфеніл)(3-гідроксизетидин-1-іл)метил]бензонітрил

Розчин 8,0г (24,0ммоль) 3-[(S)-[(3-хлор-2-гідроксипропіл)аміно](4-хлорфеніл)метил]бензонітрилу й 11,7г (36ммоль)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  в 50мл безводного  $\text{CH}_3\text{CN}$  ділили на дві пробірки для мікрохвильової обробки обсягом 80мл. Пробірки опромінювали в мікрохвильовій печі (з охолодженням) при  $160^\circ\text{C}$  протягом 8год. Зразки фільтрували й тверді речовини промивали 20мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  і потім 20мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Об'єднані фільтрати концентрували й залишок розподіляли між 300мл етилацетату й 100мл води. Шари розділяли й водний шар промивали 100мл етилацетату. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією, використовуючи 10-20% етилацетат у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді прозорого масла;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,6 (с, 2H, ушир), 5,24 (с, 1H), 7,24-7,78 (м, 8H), 2,89 (м, 2H), 3,54 (м, 2H), 4,39 (с, 1H), 4,52 (м, 1H), 7,2-7,8 (м, 8H).

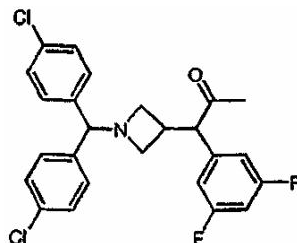
Приклад 1



(1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл)-1-(3,5-дифторфеніл)пропан-2-ол

До розчину 790мг (1,77ммоль) {1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}(3,5-дифторфеніл)ацетальдегід в 20мл ТГФ повільно додавали розчин 1,18мл (3,54ммоль) хлориду метилмагнію (3,0М розчин у ТГФ) при  $-78^\circ\text{C}$  і перемішували протягом 1год. Реакційну суміш нагрівали до  $0^\circ\text{C}$  протягом 1год. й додавали 3г декагідрату сульфату натрію, щоб погасити реакцію, з наступним перемішуванням протягом 1год. при КТ. Реакційну суміш фільтрували й органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/ацетон=8:1, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.  $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,94 (д,  $J=6,7\text{Гц}$ , 3H), 3,44 (д,  $J=6,5\text{Гц}$ , 1H), 3,77 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 4,02 (с, 2H), 4,34 (м, 1H), 4,53 (с, 1H), 6,69 (м, 1H), 6,78 (м, 2H), 7,28 (д,  $J=8,5\text{Гц}$ , 4H), 7,38 (д,  $J=8,5\text{Гц}$ , 4H); мас-спектр:  $m/e=462$  ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і 464 ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

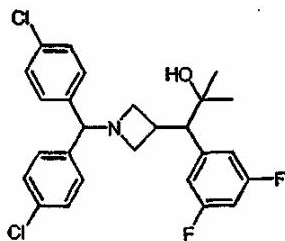
Приклад 2



1-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)ацетон

До розчину 110мкл (1,26ммоль) оксалілхлориду в 10мл метиленхлориду повільно додавали 180мкл (2,52ммоль) ДМСО при  $-78^\circ\text{C}$  з наступним перемішуванням протягом 20 хвилин. Потім у реакційну суміш додавали розчин 292мг (0,63ммоль) 1-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)пропан-2-олу в 2мл метиленхлориду з наступним перемішуванням протягом 30 хвилин при  $-78^\circ\text{C}$ . Потім додавали 435мкл (3,15ммоль) триетиламіну при  $-78^\circ\text{C}$  і суміш перемішували протягом 1год. в міру того, як вона нагрівалася від  $-78^\circ\text{C}$  до КТ. Суміш вливали в 30мл ефіру й промивали 5мл водного  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,09 (с, 3H), 2,65 (м, 1H), 2,78 (м, 1H), 3,08 (м, 2H), 3,45 (м, 1H), 3,90 (д,  $J=10,5\text{Гц}$ , 1H), 4,28 (с, 1H), 6,73-6,77 (м, 3H), 7,24-7,33 (м, 8H); мас-спектр:  $m/e=460$  ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і 462 ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

Приклад 3



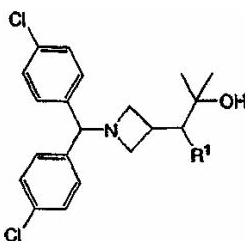
1-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол

До розчину 230мг (0,5ммоль) 1-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)ацетону в 10мл ТГФ повільно додавали розчин 0,42мл (1,25ммоль) хлориду метилмагнію (3,0М розчин у ТГФ) при -78°C і перемішували протягом 1год. Реакційну суміш нагрівали до 0°C протягом 1год., потім додавали 1г декагідрату сульфату натрію, щоб погасити реакцію, і перемішували протягом 1год. при КТ. Реакційну суміш

після гасіння фільтрували й органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/ацетон=8:1, одержуючи рацемічний 1-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол у вигляді білої твердої речовини. Енантіомери розділяли на хіральній колонці (колонка OJ, використовуючи гексани/етиловий спирт);  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,06 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 2,29 (т, 1H,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 2,74 (д, 1H,  $J=10,7\text{Гц}$ ), 2,82 (т, 1H,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 3,10-3,16 (м, 2H), 3,62 (м, 1H), 4,20 (с, 1H), 6,67-6,73 (м, 3H), 7,21-7,33 (м, 8H); мас-спектр:  $m/e=476$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і 478 ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

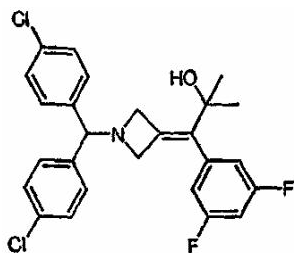
Приклади 4-7

Наступні сполуки одержували, використовуючи способи, описані для отримання 4, 6-8 і в прикладах 1-3, починаючи з відповідним чином заміщеного арил- або гетероарилацетату.



Приклад	Назва	R¹	Мас-спектр m/e
4	1-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3-фторфеніл)-2-метилпропан-2-ол		458 ( $M+1$ $^{35}\text{Cl}$ , $^{35}\text{Cl}$ ); 460 ( $M+1$ $^{35}\text{Cl}$ , $^{37}\text{Cl}$ )
5	1-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3-хлорфеніл)-2-метилпропан-2-ол		474 ( $M+1$ $^{35}\text{Cl}$ , $^{35}\text{Cl}$ ); 476 ( $M+1$ $^{35}\text{Cl}$ , $^{37}\text{Cl}$ )
6	1-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-метил-1-[4-(метилсульфоніл)феніл]пропан-2-ол		518 ( $M+1$ $^{35}\text{Cl}$ , $^{35}\text{Cl}$ ); 520 ( $M+1$ $^{35}\text{Cl}$ , $^{37}\text{Cl}$ )
7	1-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-метил-1-піридин-3-ілпропан-2-ол		441 ( $M+1$ $^{35}\text{Cl}$ , $^{35}\text{Cl}$ ); 443 ( $M+1$ $^{35}\text{Cl}$ , $^{37}\text{Cl}$ )

## Приклад 8

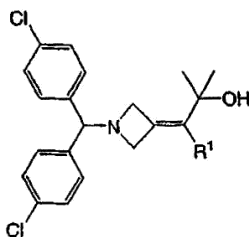


1-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол  
Розчин 1,15г (2,43ммоль) метил {1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}(3,5-дифторфеніл)ацетату (отримання 5) в 10мл безводного етилового ефіру охолоджували до  $-78^{\circ}\text{C}$  в азоті. По краплях додавали 3,1мл 1М розчину метиллітію в ефірі. Через 30 хвилин по краплях додатково додавали ще 3,1мл 1М розчину метиллітію в ефірі й розчин перемішували при  $-78^{\circ}\text{C}$

протягом 30хв. Реакцію гасили додаванням води й суміш розподіляли між ефіром і водою. Водний екстракт промивали ефіром і об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищали хроматографією на колонці Waters RCM (силікагель 5 мікронів,  $20\text{мм}\times 10\text{см}$ ), використовуючи суміш 2:1 гексану й 5:4:1 гексан - метил-трет-бутиловий ефір ацетонітрил. Гомогенні фракції поєднували й концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку;  $^1\text{ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,35 (с, 3H), 3,49 (м, 2H), 4,09 (м, 2H), 4,46 (с, 1H), 6,68 (м, 1H), 6,70 (м, 1H), 7,26 (м, 4H), 7,34 (м, 4H); мас-спектр:  $m/e=474$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і 476 ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

## Приклад 9

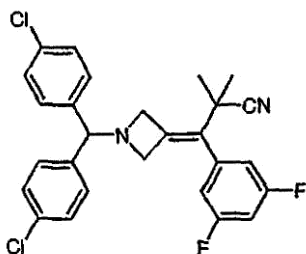
Починаючи з {1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}(3-фторфеніл)ацетату (як при отриманні 4) способом відповідно до прикладу 8 одержували наступні сполуки:



Приклад	Назва	$R^1$	Мас-спектр $m/e$
9	1-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-1-(3-фторфеніл)-2-метилпропан-2-ол		456 ( $M+1$ $^{35}\text{Cl}$ , $^{35}\text{Cl}$ ); 458 ( $M+1$ $^{35}\text{Cl}$ , $^{37}\text{Cl}$ )
10	1-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-1-(3-[хлорфеніл])-2-метилпропан-2-ол		472 ( $M+1$ $^{35}\text{Cl}$ , $^{35}\text{Cl}$ ); 474 ( $M+1$ $^{35}\text{Cl}$ , $^{37}\text{Cl}$ )
11	1-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-1-(4-фторфеніл)-2-метилпропан-2-ол		456 ( $M+1$ $^{35}\text{Cl}$ , $^{35}\text{Cl}$ ); 458 ( $M+1$ $^{35}\text{Cl}$ , $^{37}\text{Cl}$ )
12	1-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-метил-1-піридин-3-ілпропан-2-ол		439 ( $M+1$ $^{35}\text{Cl}$ , $^{35}\text{Cl}$ ); 441 ( $M+1$ $^{35}\text{Cl}$ , $^{37}\text{Cl}$ )

13	1-{1-[Біс(4-хлорфеніл)-метил]азетидин-3-іліден}-2-метил-1-тієн-3-ілпропан-2-ол		444 (M+1 <sup>35</sup> Cl, <sup>35</sup> Cl); 446 (M+1 <sup>35</sup> Cl, <sup>37</sup> Cl)
14	1-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-метил-1-тієн-2-ілпропан-2-ол		444 (M+1 <sup>35</sup> Cl, <sup>35</sup> Cl); 446 (M+1 <sup>35</sup> Cl, <sup>37</sup> Cl)
15	1-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-метил-1-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)пропан-2-ол		442 (M+1 <sup>35</sup> Cl, <sup>35</sup> Cl); 444 (M+1 <sup>35</sup> Cl, <sup>37</sup> Cl)
16	1-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-метил-1-[3-(трифторметил)феніл]пропан-2-ол		506 (M+1 <sup>35</sup> Cl, <sup>35</sup> Cl); 508 (M+1 <sup>35</sup> Cl, <sup>37</sup> Cl)
17	3-(1-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-гідрокси-2-метилпропіл)бензонітрил		463 (M+1 <sup>35</sup> Cl, <sup>35</sup> Cl); 465 (M+1 <sup>35</sup> Cl, <sup>37</sup> Cl)
18	5-(1-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-гідрокси-2-метилпропіл)нікотинонітрил		464 (M+1 <sup>35</sup> Cl, <sup>35</sup> Cl); 466 (M+1 <sup>35</sup> Cl, <sup>37</sup> Cl)

Приклад 19



3-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-3-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропаннітрил

Стадія 1: Трет-бутил-3-{[метокси(метил)аміно]карбоніл}азетидин-1-карбоксилат

До розчину 980мг (4,87ммоль) вос-азетидин-3-карбонової кислоти, 951мг (9,75ммоль) гідрохлориду N,O-диметилгідроксиламіну, 329мг (2,435ммоль) НОВТ і 1,87г (9,75ммоль) гідрохлориду 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодііміду в 30мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> додавали 2,54мл (44,61ммоль) N,N-діізопропілетиламіну при 0°C і суміш перемішували протягом 6год. при КТ. Потім реакційну суміш вливали в 100мл ефіру й промивали 20мл водного NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. <sup>1</sup>ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (с, 9Н), 3,23 (с, 3Н), 3,62 (м, 1Н), 3,68 (с, 3Н), 4,07 (м, 2Н), 4,09 (м, 2Н).

Стадія 2: Трет-бутил 3-(3,5-дифторбензоіл)азетидин-1-карбоксилат

Розчин 1,19г (4,87ммоль) трет-бутил 3-{[метокси(метил)аміно]карбоніл}азетидин-1-карбоксилату в 15мл ТГФ додавали до розчину 14,6мл (7,31ммоль) броміду 3,5-дифторфенілмагнію (0,5М у ТГФ). Реакційну суміш перемішували протягом 2год. при 0°C, потім вливали в 100мл ефіру й промивали 10мл води. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/етилацетат, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. <sup>1</sup>ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48 (с, 9Н), 4,08 (м, 1Н), 4,24 (м, 4Н), 7,36 (м, 1Н), 7,38 (м, 2Н).

Стадія 3: Азетидин-3-іл(3,5-дифторфеніл)метанон

Розчин 400мг (1,35ммоль) трет-бутил-3-(3,5-дифторбензоіл)азетидин-1-карбоксилату в 6мл HCl в діоксані (4М) і 2,5мл ТФО перемішували протягом 4 годин при 50°C. Реакційну суміш концентрували й залишок промивали сумішшю гексани/ефір (1/1), одержуючи зазначену в заголовку сполуку. Мас-спектр: m/e=199 (M+1).

Стадія 4: {1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}(3,5-дифторфеніл)метанон

Реакційну суміш 377мг (1,19ммоль) 1-[бром(4-хлорфеніл)метил]-4-хлорбензолу (отримання 1, стадія 2), 280мг (1,19ммоль) азетидин-3-іл(3,5-дифторфеніл)метанону й 0,49мл (2,83ммоль) N,N-діізопропілетиламіну в 8мл ацетонітрилу швидко перемішували протягом 1,5год.

при КТ до досягнення 91°C. Реакційну суміш концентрували, щоб видалити розчинники, і залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/етилацетат=9/1, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. <sup>1</sup>ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,37 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 4,05 (м, 1H), 4,38 (с, 1H), 7,02 (м, 1H), 7,28-7,39 (м, 10H). Мас-спектр: m/e=432 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>35</sup>Cl) і 435 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl).

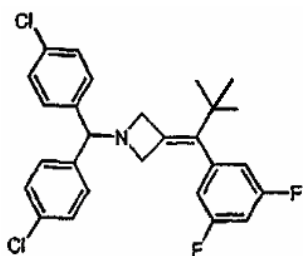
Стадія 5: 3-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-3-(3,5-дифторфеніл)-3-гідрокси-2,2-диметилпропаннітрил

До розчину 84мкл (0,928ммоль) ізобутиронітрилу в 2мл ТГФ додавали розчин 370мкл (0,928ммоль) бутилітію (2,5М розчин у гексанах) з наступним перемішуванням протягом 50 хвилин при температурі від -55°C до -40°C. Потім додавали розчин 334мг (0,773ммоль) {1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}(3,5-дифторфеніл)метанону (як при отриманні 6) у ТГФ при -78°C і розчин перемішували протягом 5 годин при температурі від -60°C до -50°C. Додавали 2мл розчину насиченого NH<sub>4</sub>Cl, щоб погасити реакцію, і реакційну суміш вливали в 30мл ефіру й промивали 5мл водного NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/етилацетат=4:1, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. <sup>1</sup>ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,24 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 2,58 (ушир, 1H), 3,12 (ушир, 1H), 3,40 (ушир, 2H), 3,60 (ушир, 1H), 4,26 (м, 1H), 4,43 (с, 1H), 6,76 (м, 1H), 7,06 (м, 2H), 7,25-7,34 (м, 8H); мас-спектр: m/e=501 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>35</sup>Cl) і 503 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl).

Стадія 6: 3-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-ілден}-3-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропаннітрил

Реакційну суміш 128мг (0,255ммоль) 3-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-3-(3,5-дифторфеніл)-3-гідрокси-2,2-диметилпропаннітрилу й 3мл оксихлориду фосфору в 5мл піридину нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 48 годин. Розчин концентрували, вливали в 30мл ефіру й промивали 5мл водного NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/етилацетат=4:1, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (с, 6H), 3,48 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 4,47 (с, 1H), 6,66-6,77 (м, 2H), 7,25-7,35 (м, 8H); мас-спектр: m/e=483 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>35</sup>Cl) і 485 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl).

Приклад 20



3-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-ілден}-3-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропаннітрил

Стадія 1: 2-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-ілден}-2-(3,5-дифторфеніл)етанол

До розчину 2,11г (4,45ммоль) метил {1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-ілден}(3,5-дифторфеніл)ацетату в 40мл гексанів і 40мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> додавали розчин 26,7мл (26,7ммоль) DIBAL-H (1М розчин у ТГФ) з наступним перемішуванням протягом 1 години при -78°C. Реакційну суміш нагрівали до КТ протягом 1,5год., гасили додаванням 8г декагідрату сульфату натрію й перемішували протягом 1 години при КТ. Реакційну суміш після гасіння фільтрували й органічний шар концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/етилацетат, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,99 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 4,35 (с, 2H), 4,54 (с, 1H), 6,70-6,80 (м, 3H), 7,30-6,7,40 (м, 8H); мас-спектр: m/e=446 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>35</sup>Cl) і 448 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl).

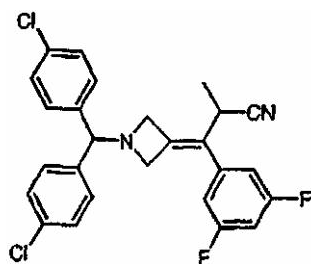
Стадія 2: 3-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-ілден}-3-(3,5-дифторфеніл)пропаннітрил

Реакційну суміш 51мг (0,114ммоль) 2-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-ілден}-2-(3,5-дифторфеніл)етанолу, 24мг (0,137ммоль) метансульфонового ангідриду, 14мг (0,285ммоль) ціаніду натрію й 11мкл (0,137ммоль) піридину в 5мл ацетонітрилу перемішували протягом 12 годин при КТ і потім концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/етилацетат, одержуючи зазначену в заголовку сполуку; <sup>1</sup>ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,29 (с, 2H), 3,96 (с, 2H), 4,01 (с, 2H), 4,54 (с, 1H), 6,69-6,75 (м, 3H), 7,29-6,7,38 (м, 8H); мас-спектр: m/e=455 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>35</sup>Cl) і 457 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl).

Стадія 3: 3-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-ілден}-3-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропаннітрил

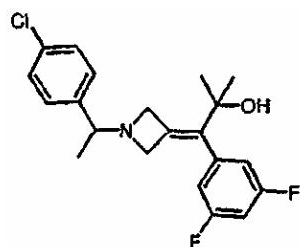
До розчину 62мг (0,136ммоль) 3-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-ілден}-3-(3,5-дифторфеніл)пропаннітрилу в 5мл ТГФ додавали розчин 0,41мл (0,41ммоль) біс(триметилсиліл)аміду літію (1М розчин у ТГФ) і перемішували протягом 20хв. при -78°C. Потім додавали 30мкл (0,476ммоль) йодметану й перемішували ще протягом 2 годин при -78°C. Реакційну суміш гасили додаванням 1мл води й потім реакційну суміш вливали в 30мл ефіру й промивали 5мл водного NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/етилацетат: 1, одержуючи зазначену в заголовку сполуку; <sup>1</sup>ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (с, 6H), 3,48 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 4,47 (с, 1H), 6,66-6,77 (м, 2H), 7,25-6,7,35 (м, 8H); мас-спектр: m/e=483 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>35</sup>Cl) і 485 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl).

Приклад 21



3-{1-[(біс(4-хлорфеніа)метил)азетидин-3-іліден]-3-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропаннітрил  
Після елюювання з колонки в прикладі 20, стадія 2, одержували зазначену в заголовку сполуку;  $^1\text{ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,43 (д, 3H,  $J=7,3\text{Гц}$ ), 3,54 (кв, 1H,  $J_1=15\text{Гц}$ ,  $J_2=7\text{Гц}$ ), 4,09 (м, 2H), 4,52 (с, 1H), 6,74-6,77 (м, 3H), 7,29-7,40 (м, 8H); мас-спектр:  $m/e=469$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і  $471$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

#### Приклад 22



1-(1-[1-(4-хлорфеніл)етил]азетидин-3-іліден)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол  
Стадія 1: Метилазетидин-3-іліден(3,5-дифторфеніл)ацетат

До розчину 0,405г (1ммоль) метил (3,5-дифторфеніл)[1-(дифенілметил)азетидин-3-іліден]ацетату в 2мл безводного ТГФ додавали 0,284г (2ммоль) 1-хлоретилхлорформіату й розчин перемішували при кімнатній температурі. Через 1 годину розчин концентрували й залишок розтирали в 2мл суміші 10% ефір-гексан. Рідину декантували й твердий залишок розчиняли в метанолі й кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Розчин концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді гідрохлоридної солі; мас-спектр:  $m/e=240$  ( $M+1$ ).

Стадія 2: Метил {1-[1-(4-хлорфеніл)етил]азетидин-3-іліден}(3,5-дифторфеніл)ацетат

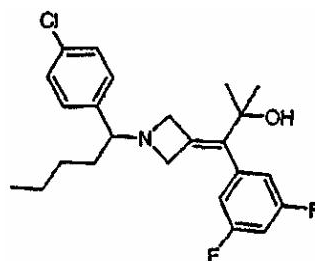
Розчин 0,142г (0,5ммоль) метилазетидин-3-іліден(3,5-дифторфеніл)ацетату, 0,142г (1ммоль) 4-хлорацетофенону й 0,15мл (12ммоль) триетиламіну в 5мл дихлоретану перемішували при кімнатній температурі. Через 5хв. додавали 0,422г (2ммоль) триацетоксиборогідриду натрію й суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакцію гасили додаванням насиченого розчину  $\text{KHCO}_3$  і суміш розподіляли між 10мл ефіру й 2мл насиченого розчину  $\text{KHCO}_3$ . Шари розділяли й органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищали хроматографією з оберненою фазою (Waters Xterra C18, 19мм $\times$ 10мм), використовуючи градієнт  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{Et}_3\text{N}$  (від 20:80:0,1 до 60:40:0,1), оде-

ржуючи зазначену в заголовку сполуку. Мас-спектр:  $m/e=378$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ) і  $380$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ).

Стадія 3: 1-{1-[1-(4-хлорфеніл)етил]азетидин-3-іліден}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол

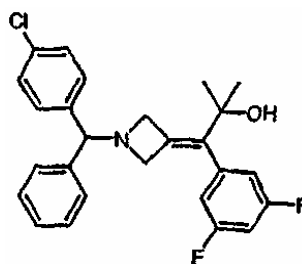
Розчин 0,02мг (0,53ммоль) метил {1-[1-(4-хлорфеніл)етил]азетидин-3-іл}(3,5-дифторфеніл)ацетату в 2мл ефіру охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$  в азоті. До розчину додавали 0,8мл 1,6М розчину метиллітію в ефірі й розчин перемішували при  $-78^\circ\text{C}$ . Через 1 годину розчин гасили додаванням 1мл води й суміш розподіляли між 10мл ефіру й 2мл води. Водний шар два рази промивали 10мл етилацетату й об'єднані органічні екстракти сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищали хроматографією з оберненою фазою (Waters Xterra C18, 19мм $\times$ 10мм), використовуючи градієнт  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{Et}_3\text{N}$  (від 20:80:0,1 до 60:40:0,1). Гомогенні фракції поєднували й концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.  $^1\text{ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,23 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 6,64-6,74 (м, 3H), 7,24-7,32 (м, 4H). Мас-спектр:  $m/e=378$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ) і  $380$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ).

#### Приклад 23



1-(1-[1-(4-хлорфеніл)пентил]азетидин-3-іліден)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол  
Одержували з метилазетидин-3-іл(3,5-дифторфеніл)ацетату й 1-(4-хлорфеніл)пентан-1-ону способами, описаними в прикладі 22; мас-спектр:  $m/e=420$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ) і  $422$  ( $M+1$   $^{37}\text{Cl}$ ).

#### Приклад 24



1-{1-[(4-хлорфеніл)(феніл)метил]азетидин-3-іліден}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол  
Стадія 1: Метил {1-[(4-хлорфеніл)(феніл)метил]азетидин-3-іліден}(3,5-дифторфеніл)ацетат

Розчин 0,280г (1ммоль) 1-[бром(феніл)метил]-4-хлорбензолу, 0,120г (0,5ммоль) метилазетидин-3-іл(3,5-дифторфеніл)ацетату (приклад 22, стадія 1) і 0,12мл (0,7ммоль) діізопропілетиламіну в 10мл ацетонітрилу нагрівали при  $40^\circ\text{C}$  протягом 18

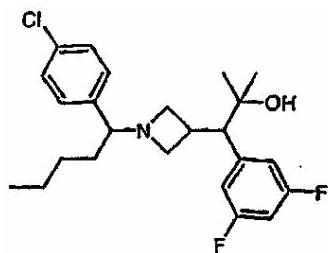
годин. Розчин концентрували й залишок розчиняли в 20мл етилацетату. Отриманий розчин промивали 10мл води й водний шар промивали другою аліквотою 20мл етилацетату. Органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, поєднували й концентрували. Залишок розчиняли в ацетонітрилі й очищали хроматографією з оберненою фазою (Waters Xterra C18, 19мм×50мм), використовуючи градієнт ацетонітрил-вода-триетиламін (від 30:70:1 до 60:40:1), отримуючи зазначену в заголовку сполуку;  $^1\text{HMP}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,74 (с, 3H), 3,88 (м, 2H), 4,24 (м, 2H), 4,55 (с, 1H), 6,70-6,86 (м, 3H), 7,21-7,43 (м, 9H); мас-спектр:  $m/e=440$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ) і 442 ( $M+1$   $^{37}\text{Cl}$ ).

Стадія 2: 1-{1-[(4-Хлорфеніл)(феніл)метил]азетидин-3-іліден}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол

Розчин 0,044г (0,1ммоль) метил {1-[(4-хлорфеніл)(феніл)метил]азетидин-3-іліден}{3,5-дифторфеніл}ацетату в 5мл безводного ефіру охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$  в азоті. До розчину додавали 0,45мл 1М розчину метиллітію й отриманий в результаті розчин перемішували при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин. Додавали другу аліквоту 0,45мл 1М розчину метиллітію й розчину давали можливість нагрітись до  $-60^\circ\text{C}$ .

Через 1 годину реакцію гасили додаванням 5мл води й шари розділяли. Водний шар промивали трьома порціями по 10мл етилацетату й органічні екстракти об'єднували, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищали хроматографією з оберненою фазою (Waters Xterra C18, 19мм×10мм), використовуючи градієнт  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{Et}_3\text{N}$  (від 20:80:0,1 до 60:40:0,1). Гомогенні фракції об'єднували й концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку;  $^1\text{HMP}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,37 (с, 6H), 3,52 (м, 2H), 4,12 (м, 2H), 4,50 (с, 1H), 6,68-6,76 (м, 3H), 1,22-1,42 (м, 9H); мас-спектр:  $m/e=440$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ) і 442 ( $M+1$   $^{37}\text{Cl}$ ).

Приклад 25



1-{1-[1-(4-хлорфеніл)пентил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол

Стадія 1: Метилазетидин-3-іл(3,5-дифторфеніл)ацетат

Суміш 0,406г (1ммоль) метил (3,5-дифторфеніл){1-(дифенілметил)азетидин-3-іліден}ацетату й 25мг 10% Pd/C в 10мл метанолу й 1мл 1М HCl в ефірі струшували при 40фунт/кв. дюйм  $\text{H}_2$  протягом 18 годин. Суміш фільтрували через целіт і залишок у вигляді твердої речовини промивали 30мл метанолу. Фільтрат концентрували, одержуючи суміш зазначеної в заголовку сполуки й дифенілметану, що не розділяли, а використовували безпосередньо на наступній стадії. Мас-спектр:  $m/e=242$  ( $M+1$ ).

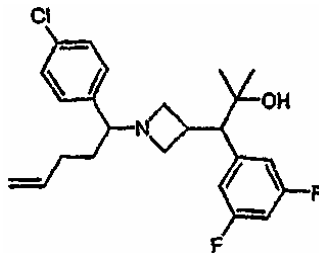
Стадія 2: Метил (1-{1-(4-хлорфеніл)етил]азетидин-3-іл(3,5-дифторфеніл)ацетат

Розчин 0,015г (0,054ммоль) метил азетидин-3-іл(3,5-дифторфеніл)ацетату, 0,020г (0,101ммоль) 1-(4-хлорфеніл)пентан-1-ону й 0,015мл (0,12ммоль) триетиламіну в 5мл дихлоретану перемішували при кімнатній температурі. Через 5хв. додавали 0,050г (0,237ммоль) триацетоксиборогідриду натрію й суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реакцію гасили додаванням насиченого розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$  і суміш розподіляли між 10мл ефіру й 2 мл насиченого розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Шари розділяли й органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищали хроматографією з оберненою фазою (Waters Xterra C18, 19мм×10мм), використовуючи градієнт  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{Et}_3\text{N}$  (від 20:80:0,1 до 60:40:0,1). Гомогенні фракції поєднували й концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді суміші ізомерів; мас-спектр:  $m/e=422$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ) і 424 ( $M+1$   $^{37}\text{Cl}$ ), мас-спектр:  $m/e=422$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ) і 424 ( $M+1$   $^{37}\text{Cl}$ ).

Стадія 3: 1-{1-[1-(4-хлорфеніл)етил]азетидин-3-іліден}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол

Розчин 0,020г (0,045ммоль) метил {1-[(4-хлорфеніл)(феніл)метил]азетидин-3-іліден}{3,5-дифторфеніл}ацетату в 5мл безводного ефіру охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$  в азоті. До розчину додавали 0,1мл 1М розчину метиллітію й розчин перемішували при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин. Додавали другу аліквоту 0,1мл 1М розчину метиллітію й розчину давали можливість нагрітись до  $-60^\circ\text{C}$ . Через 1 годину реакцію гасили додаванням 5мл води й шари розділяли. Водний шар промивали трьома порціями по 10мл етилацетату й органічні екстракти поєднували, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищали хроматографією з оберненою фазою (Waters Xterra C18, 19мм×10мм), використовуючи градієнт  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{Et}_3\text{N}$  (від 20:80:0,1 до 60:40:0,1). Гомогенні фракції поєднували й концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку;  $^1\text{HMP}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,80-0,84 (м, 3H), 0,96-1,20 (м, 2H), 1,16-1,23 (м, 2H), 1,35 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,40-1,66 (м, 2H), 3,20-3,52 (м, 2H), 3,66-3,78 (м, 1H), 3,88-4,32 (м, 2H), 6,64-6,80 (м, 3H), 7,20-7,32 (м, 2H); мас-спектр:  $m/e=422$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ) і 424 ( $M+1$   $^{37}\text{Cl}$ ).

Приклад 26

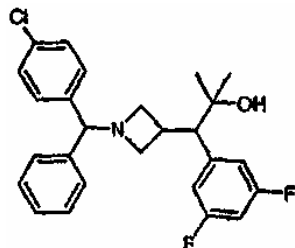


1-{1-[1-(4-хлорфеніл)пентил]азетидин-3-іліден}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол

Одержували з метилазетидин-3-іл(3,5-дифторфеніл)ацетату й 1-(4-хлорфеніл)пентан-1-ону способами, описаними в прикладі 25.

Більш стійкий ізомер:  $^1\text{ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,09 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,4-1,9 (м, 4H), 2,40 (м, 1H), 2,7 (м, 2H), 3,1-3,2 (м, 2H), 3,42 (м, 2H), 4,91 (м, 2H), 5,70 (м, 1H), 6,68-6,76 (м, 3H), 7,23 (д, 2H), 7,31 (д, 2H); мас-спектр:  $m/e=420$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ) і 422 ( $M+1$   $^{37}\text{Cl}$ ), більш повільний ізомер:  $^1\text{ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,15 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,5-1,9 (м, 4H), 2,14 (м, 1H), 2,7 (м, 1H), 2,9-3,2 (м, 4H), 3,9 (м, 1H), 4,91 (м, 2H), 5,75 (м, 1H), 6,66-6,75 (м, 3H), 7,18 (д, 2H), 7,26 (д, 2H); мас-спектр:  $m/e=420$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ) і 422 ( $M+1$   $^{37}\text{Cl}$ ).

Приклад 27



1-{1-[(4-хлорфеніл)(феніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол  
Стадія 1: Метил {1-[(4-хлорфеніл)(феніл)метил]азетидин-3-іл}(3,5-дифторфеніл)ацетат

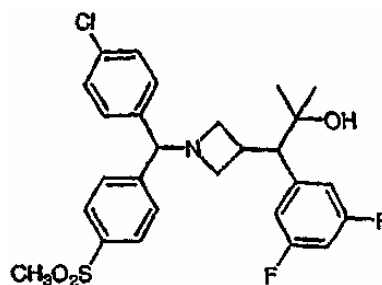
Розчин 0,042г (0,15ммоль) 1-[бром(феніл)метил]-4-хлорбензолу, 0,028г (0,1ммоль) метилазетидин-3-іл(3,5-дифторфеніл)ацетату (приклад 25, стадія 1) і 0,298г (0,3ммоль)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  в 5мл ацетонітрилу нагрівали при  $45^\circ\text{C}$  протягом 18 годин. Розчин концентрували й залишок розчиняли в 5мл етилацетату. Отриманий розчин промивали 1мл води й водний шар промивали другою аліквотою 3мл етилацетату. Органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, поєднували, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищали хроматографією на колонці Waters RCM (сілікагель 5 мікронів,  $20\text{мм}\times 10\text{см}$ ), використовуючи суміш 2:1 гексану й 5:4:1 гексан - метил-трет-бутиловий ефір - ацетонітрил. Гомогенні фракції об'єднували й концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.  $^1\text{ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,65-2,69 (м, 1H), 2,88-2,93 (м, 1H), 3,05-3,16 (м, 2H), 3,41-3,46 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,81-3,86 (м, 1H), 4,30 (с, 1H), 6,69-6,74 (м, 1H), 6,80-6,85 (м, 2H), 7,19-7,37 (м, 9H); Мас-спектр:  $m/e=442$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ) і 444 ( $M+1$   $^{37}\text{Cl}$ ).

Стадія 2: 1-{1-[(4-хлорфеніл)(феніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол

Розчин 0,044г (0,1ммоль) метил {1-[(4-хлорфеніл)(феніл)метил]азетидин-3-іл}(3,5-дифторфеніл)ацетату в 5мл безводного ефіру охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$  в азоті. До розчину додавали 0,45мл 1М розчину метиллітію й розчин перемішували при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин. Додавали другу аліквоту 0,45мл 1М розчину метиллітію й розчину давали можливість нагрітися до  $-60^\circ\text{C}$ . Через 1 годину реакцію гасили додаванням 5мл води й шари розділяли. Водний шар промивали трьома порціями по 10мл етилацетату й органічні екстракти поєднували, сушили над

$\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищали хроматографією з оберненою фазою (Waters Xterra C18,  $19\text{мм}\times 10\text{мм}$ ), використовуючи градієнт  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{Et}_3\text{N}$  (від 20:80:0,1 до 60:40:0,1). Гомогенні фракції об'єднували й концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку;  $^1\text{ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,37 (с, 6H), 3,52 (м, 2H), 4,12 (м, 2H), 4,50 (с, 1H), 6,68-6,76 (м, 3H), 7,22-7,42 (м, 9H); Мас-спектр:  $m/e=440$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ) і 442 ( $M+1$   $^{37}\text{Cl}$ ).

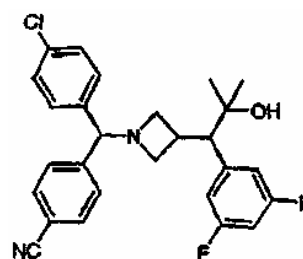
Приклад 28



1-{1-[(4-хлорфеніл)(4-метилсульфонілфеніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол

Одержували, використовуючи 1-[бром(4-хлорфеніл)метил]-4-(метилсульфоніл)бензол, як описано в прикладі 27. Мас-спектр;  $m/e=518$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ) і 520 ( $M+1$   $^{37}\text{Cl}$ ).

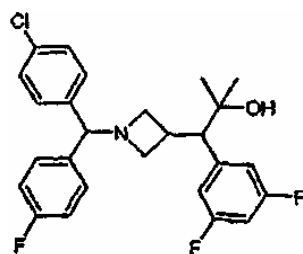
Приклад 29



4-((4-хлорфеніл){3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил

Одержували, як описано в прикладі 27. Мас-спектр:  $m/e=467$  ( $M+1$  Cl) і 469 ( $M+1$   $^{37}\text{Cl}$ ).

Приклад 30

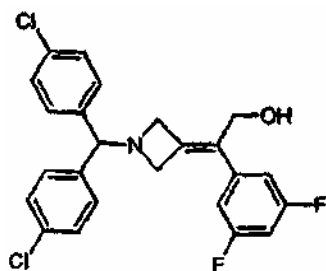


1-{1-[(4-хлорфеніл)(4-фторфеніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол

Одержували, як описано в прикладі 27. Мас-спектр:  $m/e=460$  ( $M+1$  Cl) і 462 ( $M+1$   $^{37}\text{Cl}$ ).

Приклад 31

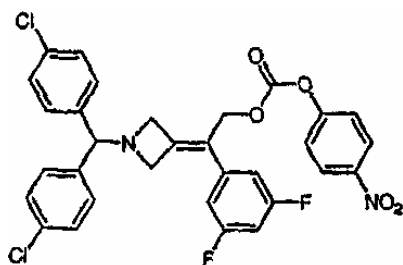
105



2-1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-{3,5-дифторфеніл}етанол

До розчину 2,11г (4,45ммоль) метил {1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-(3,5-дифторфеніл)ацетату в 40мл гексанів і 40мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  додавали 26,7мл розчину (26,7ммоль) DIBAL-H (1М розчин у ТГФ) з наступним перемішуванням протягом 1 години при  $-78^\circ\text{C}$ . Потім реакційну суміш нагрівали до КТ протягом 1,5 години й додавали 8м декагідрату сульфату натрію, щоб погасити реакцію, з наступним перемішуванням протягом 1 години при КТ. Реакційну суміш після гасіння фільтрували й органічний шар концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/етилацетат, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,99 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 4,35 (с, 2H), 4,54 (с, 1H), 6,70-6,80 (м, 3H), 7,30-6-7,40 (м, 8H). Мас-спектр:  $m/e=446$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і 448 ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

Приклад 22



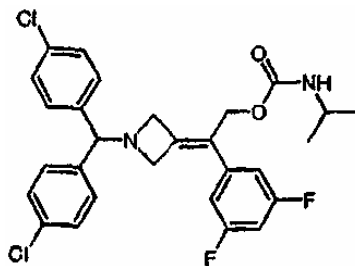
2-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-{3,5-дифторфеніл}етил-4-нітрофенілкарбонат

До розчину 320мг (0,717ммоль) 2-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-(3,5-дифторфеніл)етанолу (приклад 31) і 175мг (1,43ммоль) 4-диметиламінопіридину в 10мл метиленхлориду додавали 217мг (1,076ммоль) 4-нітрофенілхлорформіату й реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при КТ. Реакційну суміш концентрували й залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/етилацетат=12:1, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $m/e=613$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і 615 ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

Приклад 33

83230

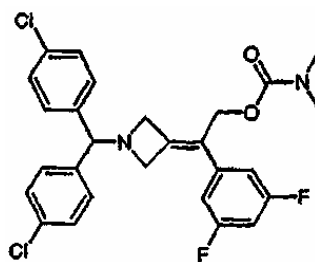
106



2-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-(3,5-дифторфеніл)етилізопропілкарбамат

До розчину 45мг (0,073ммоль) 2-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-(3,5-дифторфеніл)етил-4-нітрофенілкарбонату в 3мл метиленхлориду додавали 0,3мл ізопропіламіну й перемішували протягом 4 годин при КТ. Потім реакційну суміш концентрували й залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/етилацетат=4:1, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,15 (д, 6H,  $J=5,7\text{Гц}$ ), 3,90 (ушир с, 1H), 3,99 (с, 2H), 4,06 (с, 2H), 4,54 (с, 1H), 4,74 (с, 2H), 6,68-6,74 (м, 3H), 7,29-7,39 (м, 8H); мас-спектр:  $m/e=531$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і 533 ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

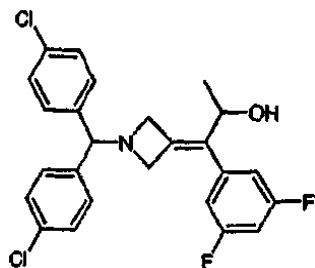
Приклад 34



2-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-(3,5-дифторфеніл)етилдиметилкарбамат

Одержували, використовуючи диметиламін, як описано в прикладі 33. Мас-спектр:  $m/e=517$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і 519 ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

Приклад 35



{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-1-(3,5-дифторфеніл)пропан-2-ол

Стадія 1: {1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-(3,5-дифторфеніл)ацетальдегід

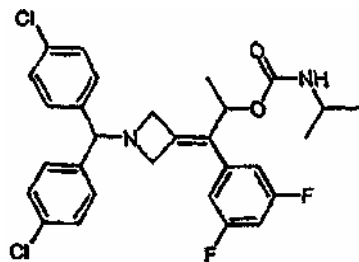
До розчину 0,59мл (6,72ммоль) оксалілхлориду в 40мл метиленхлориду повільно додавали

0,95мл (13,44ммоль) ДМСО при  $-78^{\circ}\text{C}$  і перемішували протягом 20 хвилин. Потім до зазначеної вище реакційної суміші додавали розчин 1,50г (3,36ммоль) 2-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}(3,5-дифторфеніл)етанолу в 10мл метиленхлориду й перемішували протягом 30 хвилин при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Потім додавали 2,32мл (16,8ммоль) триетиламіну при  $-78^{\circ}\text{C}$  і суміш перемішували протягом 1 години в міру того, як реакційна суміш нагрівалася від  $-78^{\circ}\text{C}$  до КТ. Реакційну суміш вливали в 150мл ефіру й промивали 15мл водного  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. Мас-спектр:  $m/e=444$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і  $446$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

Стадія 2: {1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-1-(3,5-дифторфеніл)пропан-2-ол

До розчину 805мг (1,81ммоль) {1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}(3,5-дифторфеніл)ацетальдегіду в 20мл ТГФ повільно додавали розчин 1,33мл (4,0ммоль) хлориду метилмагнію (3,0М розчин у ТГФ) при  $-78^{\circ}\text{C}$  і перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш нагрівали до  $0^{\circ}\text{C}$  протягом 1 години й додавали 3м декагідрату сульфату натрію, щоб погасити реакцію, з наступним перемішуванням протягом 1 години при КТ. Реакційну суміш після гасіння фільтрували й органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/ацетон=8:1, одержуючи {1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-1-(3,5-дифторфеніл)пропан-2-ол у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $m/e=460$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і  $462$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

Приклад 36

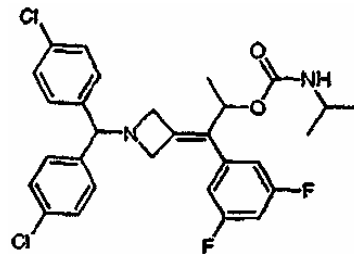


2-(1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-метилетилізопропілкарбамат

Стадія 1: 2-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-(3,5-дифторфеніл)-1-метилетил-4-нітрофенілкарбонат

До розчину 420мг (0,91ммоль) 1-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-1-(3,5-дифторфеніл)пропан-2-олу, отриманого відповідно до способів прикладу 35, і 222мг (1,82ммоль) 4-диметиламінопіридину в 10мл метиленхлориду додавали 276мг (1,37ммоль) 4-нітрофенілхлорформіату й перемішували протягом 4 годин при КТ. Реакційну суміш концентру-

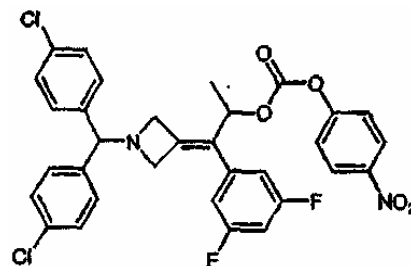
вали й залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/етилацетат=12:1, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $m/e=627$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і  $629$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).



Стадія 2: 2-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-(3,5-дифторфеніл)-1-метилетилізопропілкарбамат

До розчину 45мг (0,073ммоль) 2-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-2-(3,5-дифторфеніл)-1-метилетил-4-нітрофенілкарбонату в 3мл метиленхлориду додавали 0,3мл ізопропіламіну й реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при КТ, потім концентрували й залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/етилацетат=4:1, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $m/e=545$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і  $547$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

Приклад 37

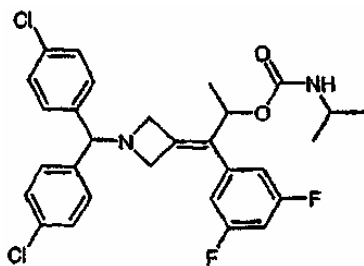


2-(1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-метилетил-4-нітрофенілкарбонат

До розчину 420мг (0,91ммоль) 1-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}-1-(3,5-дифторфеніл)пропан-2-олу (приклад 35) і 222мг (1,82ммоль) 4-диметиламінопіридину в 10мл метиленхлориду додавали 276мг (1,37ммоль) 4-нітрофенілхлорформіату з наступним перемішуванням протягом 4 годин при КТ. Реакційну суміш концентрували й залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/етилацетат=12:1, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. Мас-спектр:  $m/e=627$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і  $629$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

Приклад 38

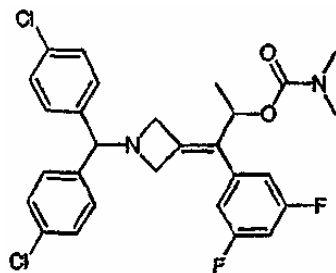
109



2-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-ілден}-2-(3,5-дифторфеніл)-1-метилетилізопропілкарбамат

До розчину 45мг (0,073ммоль) 2-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-ілден}-2-(3,5-дифторфеніл)-1-метилетил-4-нітрофенілкарбонату (приклад 37) в 3мл метиленхлориду додавали 0,3мл ізопропіламіну з наступним перемішуванням протягом 4 годин при КТ. Реакційну суміш концентрували й залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/етилацетат=4:1, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. Мас-спектр:  $m/e=545$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і  $547$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

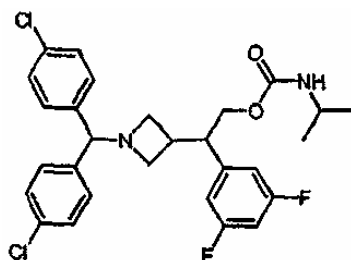
Приклад 39



2-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-ілден}-2-(3,5-дифторфеніл)-1-метилетилдиметилкарбамат

Одержували, використовуючи диметиламін, як описано в прикладі 38. Мас-спектр:  $m/e=531$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і  $533$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

Приклад 40



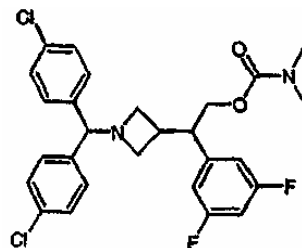
2-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-ілден}-2-(3,5-дифторфеніл)етилізопропілкарбамат

Одержували з метил (3,5-дифторфеніл)[1-(дифенілметил)азетидин-3-ілден]ацетату (отримання 5) способами відповідно до прикладів 37 і 38, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. Мас-спектр:  $m/e=533$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і  $535$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

Приклад 41

83230

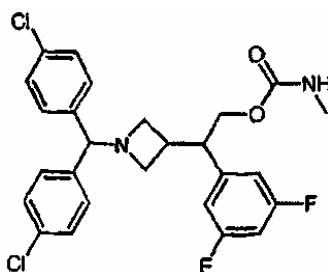
110



2-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-ілден}-2-(3,5-дифторфеніл)етилдиметилкарбамат

Одержували з метил (3,5-дифторфеніл)[1-(дифенілметил)азетидин-3-ілден]ацетату (отримання 5) і диметиламіну способами відповідно до прикладів 37 і 38, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. Мас-спектр:  $m/e=519$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і  $521$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

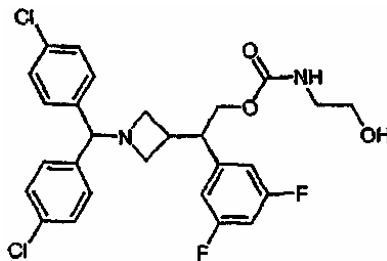
Приклад 42



2-(1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-ілден)-2-(3,5-дифторфеніл)етилметилкарбамат

Отримували з метил(3,5-дифторфеніл)[1-(дифенілметил)азетидин-3-ілден]ацетату (отримання 5) і метиламіну способами відповідно до прикладів 37 і 38, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. Мас-спектр:  $m/e=505$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і  $507$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

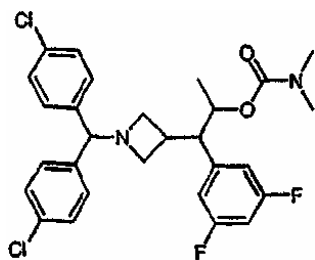
Приклад 43



2-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-ілден}-2-(3,5-дифторфеніл)етил-2-гідроксіетилкарбамат

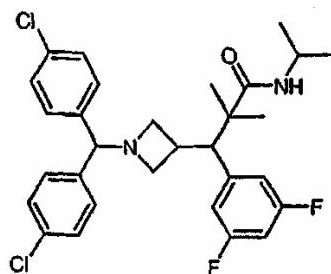
Одержували з метил(3,5-дифторфеніл)[1-(дифенілметил)азетидин-3-ілден]ацетату (отримання 5) і 2-аміноетанолу способами відповідно до прикладів 37 і 38, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. Мас-спектр:  $m/e=535$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і  $537$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

Приклад 44



2-[1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл]-2-(3,5-дифторфеніл)-1-метилетилдиметилкарбамат  
Отримували 3 {1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)пропан-2-олу (приклад 1) і метиламіну способами відповідно до прикладів 37 і 38, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. Мас-спектр:  $m/e=533$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і  $535$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

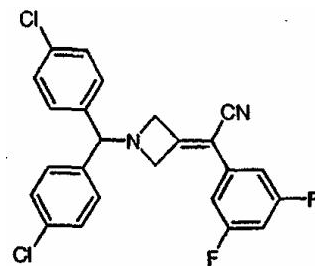
Приклад 45



3-[1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл]-3-(3,5-дифторфеніл)-N-ізопропіл-2,2-диметилпропанамід

Отримували 3 {1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)пропан-2-олу (приклад 1) способами згідно з прикладами 37 і 38, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. Мас-спектр:  $m/e=545$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і  $547$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

Приклад 46

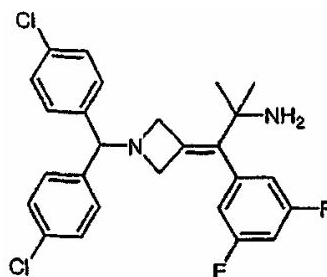


{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}(3,5-дифторфеніл)ацетонітрил

До розчину 540мг (3,53ммоль) 3,5-дифторфенілацетонітрилу в 8мл ТГФ додавали розчин 1,41мл (3,53ммоль) бутилітію (2,5М розчин в гексанах) і перемішували протягом 30 хвилин при  $-78^\circ\text{C}$ . Потім додавали розчин 985мг (3,21ммоль) 1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-ону (1) у ТГФ і перемішували протягом 3 годин при  $-78^\circ\text{C}$ . Потім додавали 510мг (4,17ммоль) 4-диметиламінопіридину, 840мкл (4,82ммоль) N,N-діізопропілетиламіну й 558мкл (7,06ммоль) мета-

нсульфонілхлориду й перемішували при температурі від  $-78^\circ\text{C}$  до КТ протягом ночі. Розчин вливали в 80мл ефіру й промивали 10мл водного  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/етилацетат=9:1, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.  $^1\text{ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,84 (м, 2H), 4,25 (м, 2H), 4,54 (с, 1H), 6,76 (м, 1H), 6,78 (м, 2H), 7,33 (м, 3H), 7,38 (м, 2H). Мас-спектр:  $m/e=430$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і  $432$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

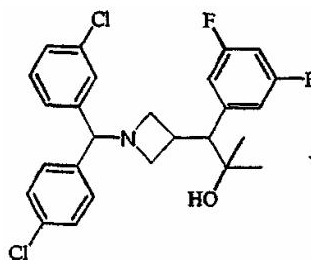
Приклад 47



1-[1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден]-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-амін

Зразок 236мг безводного  $\text{SeCl}_4$  (0,96ммоль) сушили при перемішуванні на магнітній мішалці в атмосфері  $\text{N}_2$  при  $150-160^\circ\text{C}$  протягом 40хв. Потім додавали 6мл безводного ТГФ і суспензію перемішували при  $25^\circ\text{C}$ . Через 2 години додавали 600мкл 1,6М розчину метиллітію в ТГФ (0,96ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$ . Через 30хв. додавали розчин 201мг (0,46ммоль) {1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іліден}(3,5-дифторфеніл)ацетонітрилу в 2мл ТГФ і суміш перемішували при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 3 годин. Додавали концентрований  $\text{NH}_4\text{OH}$  (3мл), що має температуру нижче  $-60^\circ\text{C}$ , і суміш переносили в умови КТ і фільтрували через целіт. Тверді речовини кілька разів промивали метиленхлоридом і водний шар двічі екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари сушили й концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/етилацетат/2М  $\text{NH}_3$  у  $\text{MeOH}=100:30:6$ , одержуючи зазначену в заголовку сполуку.  $^1\text{ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,28 (с, 6H), 3,14 (с, 2H), 3,95 (с, 2H), 4,66 (с, 1H), 6,56 (м, 2H), 6,77 (м, 1H), 7,21-7,28 (м, 8H). Мас-спектр:  $m/e=473$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і  $475$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

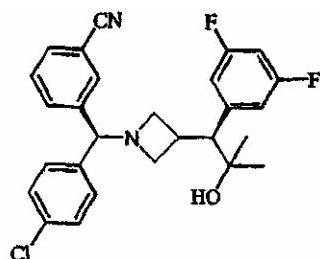
Приклад 48



1-{1-[(3-хлорфеніл)(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол

Розчин 0,985г (4,0ммоль) тонкоподрібненого  $\text{CeCl}_3$  (Strem Chemical Co.) в 10мл безводного ТГФ перемішували при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{N}_2$ . Через 1 годину розчин охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$  на бані із сумішшю сухий лід-ацетон і по краплях додавали 2,5мл 1,6М розчину метиллітію в ефірі з такою швидкістю, щоб тверді речовини залишалися диспергованими. Через 30 хвилин додавали розчин 0,485г (1,1ммоль) метил{1-[(3-хлорфеніл)(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}(3,5-дифторфеніл)ацетату в 5мл ТГФ і розчин залишали перемішуватися при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 1 години. Реакцію гасили додаванням 0,1мл метанолу, розбавляли 40мл ефіру й давали можливість нагрітись до  $-10^\circ\text{C}$ . Потім по краплях додавали водний розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  аж до осадження солей церію на поверхні колби. Надосад декантували й тверді речовини розтирали у двох порціях по 20мл дихлорметану й двох порціях по 20мл ефіру. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і насиченим розчином солі, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді суміші 4 діастереомерів. Суміш очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи східчастий градієнт по 3 об'єми колонки кожної із суміші 1%, потім 2%, потім 4%, потім 6% етилацетат-гексан, одержуючи два діастереомери зазначеної в заголовку сполуки. Енантіомери більш швидкого діастереомера розділяли хроматографією на хіральній колонці AD, використовуючи 6% ізопропанол у гептані.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,07 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 2,28 (т, 1H,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 2,74 (д, 1H,  $J=10,7\text{Гц}$ ), 2,82 (т, 1H,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 3,10-3,16 (м, 2H), 3,62 (м, 1H), 4,20 (с, 1H), 6,67-6,73 (м, 3H), 7,21-7,33 (м, 8H). Мас-спектр:  $m/e=476$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і 478 ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ), більш повільний ізомер  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,06 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 2,29 (т, 1H,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 2,75 (д, 1H,  $J=10,7\text{Гц}$ ), 2,82 (т, 1H,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 3,10-3,16 (м, 2H), 3,62 (м, 1H), 4,22 (с, 1H), 6,67-6,73 (м, 3H), 7,21-7,33 (м, 8H). Мас-спектр:  $m/e=476$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і 478 ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

Приклад 49



3-((5-(4-хлорфеніл)(4-цианфеніл)метил)азетидин-1-ілметил)бензонітрил

Стадія 1: (1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-2-метилпропан-2-ол

Суспензію 67,03г (272ммоль)  $\text{CeCl}_3$  в 500мл безводного ТГФ перемішували в тригорлій колбі об'ємом 2л в атмосфері  $\text{N}_2$  при КТ. Через 30 хвилин суміш охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$  на бані із сумішшю сухий лід-ацетон і по краплях додавали 155мл 1,6М розчину метиллітію в ефірі при енергійному перемішуванні. Жовто-зелену суміш перемішували при  $-78^\circ\text{C}$  ще протягом 30 хвилин і потім додавали розчин 28,75г (70,6ммоль) метил(3,5-дифторфеніл)[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]ацетату в 100мл безводного ТГФ протягом 30 хвилин з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру нижче  $-60^\circ\text{C}$ . Суміш залишали перемішуватися при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 1 години, потім надлишок карбоніона розкладали додаванням по краплях 20мл метанолу й 1000мл ефіру, при цьому розчин нагрівався до  $-40^\circ\text{C}$ . Реакцію гасили додаванням насиченого водного розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  доти, поки більша частина твердих речовин не осаджувалася на нижній поверхні колби. Рідкий шар декантували в ділильну лійку об'ємом 2л, а тверді речовини розтирали в трьох порціях по 200мл дихлорметану. Об'єднані органічні шари промивали двома порціями по 400мл водного розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і насиченим розчином солі, потім сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували до одержання білої твердої речовини. Залишок очищали на смолі ChiralPak AD, використовуючи суміш 5% ізопропанол-гептан. Фракції, що містять більш швидкий енантіомер, поєднували й концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку, що є (+)-енантіомером.  $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,07 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 2,28 (т, 1H,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 2,74 (д, 1H,  $J=10,7\text{Гц}$ ), 2,82 (т, 1H,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 3,10-3,16 (м, 2H), 3,62 (м, 1H), 4,20 (с, 1H), 6,67-6,73 (м, 3H), 7,21-7,45 (м, 10H); мас-спектр:  $m/e=408$ .

Стадія 2: (S)-1-азетидин-3-іл-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол

Посудину Парра об'ємом 500мл продували  $\text{N}_2$  і завантажували 1,2г 10% Pd/C і 20мл метанолу. У посудину додавали розчин 4,1г (10,1ммоль) (1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-2-метилпропан-2-олу й суміш струшували при тиску  $\text{H}_2$  40фунтів/кв. дюйм протягом 24 годин. Суміш фільтрували через целіт і фільтрат концентрували. Маслянистий залишок наносили на колонку із силікагелем, що набивають у суміші 20% етилацетат-гексан, і колонку промивали 5 об'ємами колонки суміші 20% етилацетат-гексан, потім дихлорметаном, 10% метанолом у дихлорметані й, нарешті, сумішшю 60:40:10 дихлорметан-метанол-гідроксид амонію. Гомогенні фракції концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку, що не піддавали подальшому очищенню, а безпосередньо використовували на наступній стадії. Мас-спектр:  $m/e=244$  ( $M+1$ ).

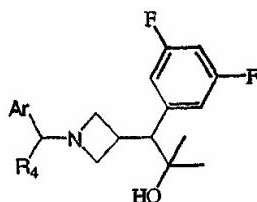
Стадія 3: 3-((S)-(4-хлорфеніл){3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил

Розчин неочищеного аміну зі стадії 3 і 6,51г (20ммоль)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  в 30мл безводного ацетонітрилу перемішували при КТ у посудині, оснащений невеликою пасткою Дина-Старка. Через 15 хвилин додавали 4,6г (15ммоль) 3-бром(4-

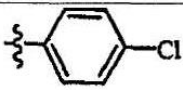

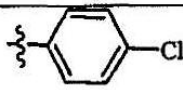
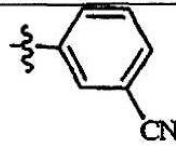
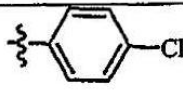
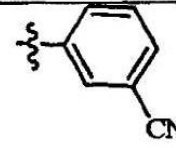
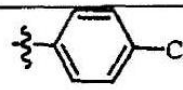
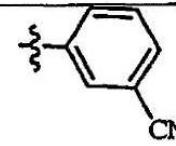
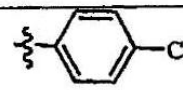
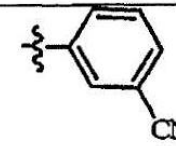
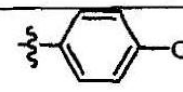
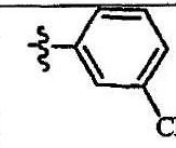
хлорфеніл)метил]бензонітрилу й суміш нагрівали при 60°C. Через 18 годин розчин фільтрували через целіт і залишок промивали ацетонітрилом. Об'єднані фільтрати концентрували й залишок очищали флеш-хроматографією, використовуючи східчастий градієнт суміші 5-20% етилацетат-гексан. Фракції, що містять більш швидкий діастереомер продукту, об'єднували й концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. <sup>1</sup>ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,07 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 2,28 (т, 1H, J=7,5Гц), 2,74 (д, 1H, J=10,7Гц), 2,82 (т, 1H, J=7,5Гц), 3,10-3,16 (м, 2H), 3,62 (м, 1H), 4,29 (с, 1H), 6,67-6,73 (м, 3H), 7,21-7,4 (м, 8H); мас-спектр: m/e=469 (M+1, <sup>35</sup>Cl) і 471 (M+1, <sup>37</sup>Cl).

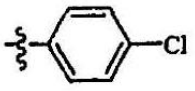
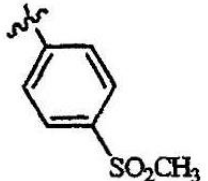

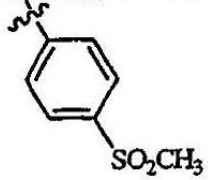
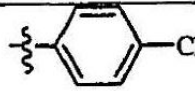



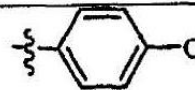
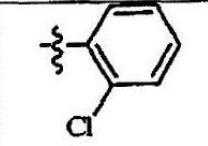

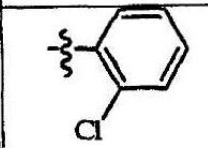
## Приклади 50-69

Наступні приклади одержували з відповідних складних ефірів відповідно до способів, описаних у прикладах 48 і 49.



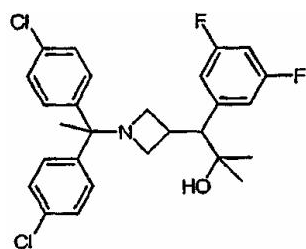
Приклад	Назва	Ar	R <sup>4</sup>	Мас-спектр, m/e
50	1-(3,5-дифторфеніл)-1-[1-(дифенілметил)-азетидин-3-іл]-2-метилпропан-2-ол			408 (M+1)
51	1-(1-[біс(4-хлорфеніл)метил]-азетидин-3-іл]-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол			476 (M+1 <sup>35</sup> Cl, <sup>35</sup> Cl); 478 (M+1 <sup>35</sup> Cl, <sup>37</sup> Cl)
52	1-{1-[(4-хлорфеніл)-(феніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол			472 (M+1 <sup>35</sup> Cl); 474 (M+1, <sup>37</sup> Cl)
53	(1S)-1-{1-[(R)-(4-хлорфеніл)(феніл)-метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол			472 (M+1 <sup>35</sup> Cl); 474 (M+1, <sup>37</sup> Cl)

54	(1)-1-{1-[(S)-(4-хлорфеніл)(феніл)-метил]-азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол			472 (M+1, <sup>35</sup> Cl); 474 (M+1, <sup>37</sup> Cl)
55	3-((4-хлорфеніл){3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил			467 (M+1, <sup>35</sup> Cl); 469 (M+1, <sup>37</sup> Cl)
56	3-((R)-(4-хлорфеніл){3-[(1)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил			467 (M+1, <sup>35</sup> Cl); 469 (M+1, <sup>37</sup> Cl)
57	3-((S)-(4-хлорфеніл){3-[(1)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил			467 (M+1, <sup>35</sup> Cl); 469 (M+1, <sup>37</sup> Cl)
58	3-((R)-(4-хлорфеніл){3-[(1)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил			467 (M+1, <sup>35</sup> Cl); 469 (M+1, <sup>37</sup> Cl)
59	3-((S)-(4-хлорфеніл){3-[(1)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил			467 (M+1, <sup>35</sup> Cl); 469 (M+1, <sup>37</sup> Cl)

60	(1RS)-1-(1-((SR)-(4-хлорфеніл)[4-(метилсульфоніл)феніл]-метил}азетидин-3-іл)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол			520 (M+1, <sup>35</sup> Cl); 522 (M+1, <sup>37</sup> Cl)
61	(1RS)-1-(1-((RS)-(4-хлорфеніл)[4-(метилсульфоніл)феніл]-метил}азетидин-3-іл)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол			520 (M+1, <sup>35</sup> Cl); 522 (M+11, <sup>37</sup> Cl)
62	1-{1-[(4-хлорфеніл)(4-фторфеніл)метил]-азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол			460 (M+1, <sup>35</sup> Cl); 462 (M+1, <sup>37</sup> Cl)
63	1-{1-[біс(4-фторфеніл)-метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол			444 (M+1)
64	(1SR)-1-(1-[(SR)-(2-хлорфеніл)(4-хлорфеніл)-метил]азетидин-3-іл)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол			476 (M+1, <sup>35</sup> Cl, <sup>35</sup> Cl); 478 (M+1, <sup>35</sup> Cl, <sup>37</sup> Cl)
65	(1RS)-1-{1-[(SR)-(2-хлорфеніл)(4-хлорфеніл)-метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол			476 (M+1, <sup>35</sup> Cl, <sup>35</sup> Cl); 478 (M+1, <sup>35</sup> Cl, <sup>37</sup> Cl)

	121	83230	122	
66	(1SR)-1-{1-[(SR)-(2-хлорфеніл)(4-фторфеніл)метил]-азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол			460(M+1, <sup>35</sup> Cl); 462 (M+1, <sup>37</sup> Cl)
67	(1RS)-1-{1-[(SR)-(2-хлорфеніл)(4-фторфеніл)метил]-азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол			460(M+1, <sup>35</sup> Cl); 462 (M+1, <sup>37</sup> Cl)
68	3-((R)-(4-хлор-3-йодфеніл){3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил			593 (M+1, <sup>35</sup> Cl); 595 (M+1, <sup>37</sup> Cl)
69	3-((S)-(4-хлор-3-йодфеніл){3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил			593(M+1, <sup>35</sup> Cl); 595 (M+1, <sup>37</sup> Cl)

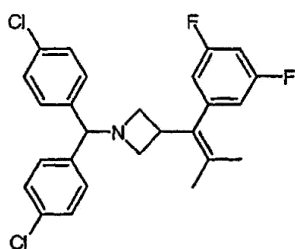
#### Приклад 70



1-{1-[1,1-біс(4-хлорфеніл)етил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол

Отримували з метил {1-[1,1-біс(4-хлорфеніл)етил]азетидин-3-іл}(3,5-дифторфеніл)ацетату, використовуючи спосіб, описаний в прикладі 48. Мас-спектр: m/e=490 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>35</sup>Cl); 492 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl).

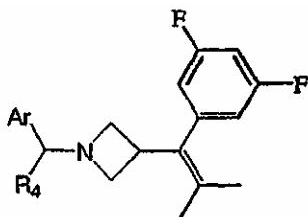
#### Приклад 71



1-біс(4-хлорфеніл)метил-3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпроп-1-ен-1-іл]азетидин

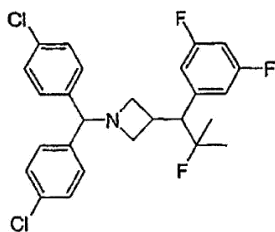
До розчину 47мг (0,099ммоль) 1-{1-біс(4-хлорфеніл)метил}азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-олу в 0,5мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> додавали 52мкл (0,395ммоль) DAST (трифторид діетиламіноскри) і розчин перемішували протягом 2год. при -78°C. Потім до реакційної суміші додавали 10мл ефіру й 3мл водного NaHCO<sub>3</sub>. рН доводили до 8-9, використовуючи 2N NaOH. Водний шар екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×10мл). Об'єднаний органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/етилацетат, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,51 (с, 3H), 1,71 (с, 3H), 2,60 (т, J=7,8Гц, 2H), 3,36 (т, J=7,6Гц, 2H), 3,70 (м, 1H), 4,06 (с, 1H), 6,56 (м, 2H), 6,73 (м, 1H), 7,24 (м, 8H). Мас-спектр: m/e=458 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>35</sup>Cl) і 460 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl).

## Приклад 72-73



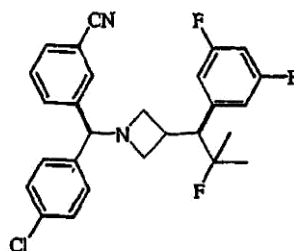
Приклад	Назва	Ar	R <sup>4</sup>	Мас-спектр, m/e
72	3-[1-3,5-дифторфеніл]-2-метилпроп-1-ен-1-іл]-1-(дифенілметил)азетидин			390 (M+1)
73	3-((4-хлорфеніл){3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпроп-1-ен-1-іл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил			449 (M+1, <sup>35</sup> Cl); 451 (M+1, <sup>37</sup> Cl)

## Приклад 74



1-[біс(4-хлорфеніл)метил]-3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин  
До розчину 175мг (0,368ммоль) 1-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-олу в 3мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> додавали 1мл суміші фторид водню-піридин і реакційну суміш перемішували протягом 9 годин при 42°C. Потім реакційну суміш вливали в 7мл 5N NaOH, 7мл водного NaHCO<sub>3</sub> і 30мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Значення pH доводили до 8-9, використовуючи 2N NaOH. Водний шар екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x30мл). Об'єднаний органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш 10% метил-трет-бутиловий ефір - гексан, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 (т, J=22Гц, 6H), 2,33 (т, J=6,5Гц, 1H), 2,83-2,89 (м, 2H), 3,09-3,11 (м, 2H), 3,60 (м, 1H), 4,20 (с, 1H), 6,68-6,71 (м, 3H), 7,21-7,33 (м, 8H).

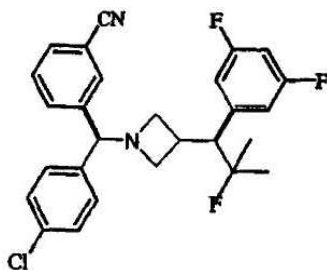
## Приклад 75



3-((S)-(4-хлорфеніл)(3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл)метил)бензонітрил

До розчину 186мг (0,368ммоль) 3-((S)-(4-хлорфеніл){3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-гідрокс-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрилу в 3мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> додавали 1мл суміші фторид водню-піридин і перемішували протягом 9 годин при 42°C. Потім реакційну суміш вливали в 7мл 5N NaOH, 7мл водного NaHCO<sub>3</sub> і 30мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Значення pH доводили до 8-9, використовуючи 2N NaOH. Водний шар екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x30мл). Об'єднаний органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш 10% метил-трет-бутиловий ефір - гексан, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 (т, J=22Гц, 6H), 2,33 (т, J=6,5Гц, 1H), 2,83-2,89 (м, 2H), 3,09-3,11 (м, 2H), 3,60 (м, 1H), 4,24 (с, 1H), 6,68-6,71 (м, 3H), 7,21-7,8 (м, 8H). Мас-спектр: m/e-478 (M+ <sup>35</sup>Cl, <sup>35</sup>Cl) і 480 (M+1 <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl).

## Приклад 76



3-((S)-(4-хлорфеніл)(3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл)метил)бензонітрил

Стадія 1: (1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-2-метилпропан-2-ол

Суспензію 67,03г (272ммоль)  $\text{CeCl}_3$  в 500мл безводного ТГФ перемішували в тригорлій колбі об'ємом 2л в атмосфері  $\text{N}_2$  при КТ. Через 30 хвилин суміш охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$  на бані із сумішшю сухий ацетон-лід-ацетон і по краплях додавали 155мл 1,6М розчину метиллітію в ефірі при енергійному перемішуванні. Жовто-зелену суміш перемішували при  $-78^\circ\text{C}$  ще протягом 30 хвилин і потім додавали розчин 28,75г (70,6ммоль) метил (3,5-дифторфеніл)[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]ацетату в 100мл безводного ТГФ протягом 30 хвилин з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру нижче  $-60^\circ\text{C}$ . Суміш залишали перемішуватися при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 1 години, потім надлишок карбоніона розкладали додаванням по краплях 20мл метанолу й 1000мл ефіру, при цьому розчин нагрівався до  $-40^\circ\text{C}$ . Реакцію гасили додаванням насиченого водного розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  доти, поки більша частина твердих речовин не осаджувалася на нижній поверхні колби. Рідкий шар декантували в ділільну лійку обсягом 2л, а тверді речовини розтирали в трьох порціях по 200мл дихлорметану. Об'єднані органічні шари промивали двома порціями по 400мл водного розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і насиченим розчином солі, потім сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували до одержання білої твердої речовини. Залишок очищали на смолі ChiralPak AD, використовуючи суміш 5% ізопропанол-гептан. Фракції, що містять більше швидкий енантіомер, поєднували й концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку, що є (+)-енантіомером.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,07 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 2,28 (т, 1H,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 2,74 (д, 1H,  $J=10,7\text{Гц}$ ), 2,82 (т, 1H,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 3,10-3,16 (м, 2H), 3,62 (м, 1H), 4,20 (с, 1H), 6,67-6,73 (м, 3H), 7,21-7,45 (м, 10H). Мас-спектр:  $m/e=408$ .

Стадія 2: 3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]-1-(дифенілметил)азетидин

До розчину 5,5г (13,5ммоль) (1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-2-метилпропан-2-олу в 25мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  додавали 15мл суміші фторид водню-піридин і двофазну суміш перемішували протягом 15 годин при  $42^\circ\text{C}$ . Потім реакційну суміш вливали в 100мл 5N  $\text{NaOH}$ , 20мл водного  $\text{NaHCO}_3$ , 150мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і 100мл льоду. Значення pH доводили до 8-9, ви-

користовуючи 2N  $\text{NaOH}$ . Водний шар екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 1500\text{мл}$ ). Об'єднаний органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш 10% метил-трет-бутиловий ефір - гексан, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,25 (т,  $J=22\text{Гц}$ , 6H), 2,33 (т,  $J=6,5\text{Гц}$ , 1H), 2,83-2,89 (м, 2H), 3,09-3,11 (м, 2H), 3,60 (м, 1H), 4,30 (с, 1H), 6,68-6,71 (м, 3H), 7,21-7,8 (м, 10H). Мас-спектр:  $m/e=410$  ( $M+1$ ).

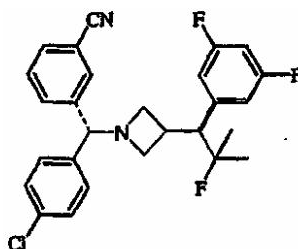
Стадія 3: 3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин

Посудину Парра об'ємом 500мл продували  $\text{N}_2$  і завантажували 1,2г 10%  $\text{Pd/C}$  і 20мл метанолу. У посудину додавали розчин 4,1г (10,1ммоль) 3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]-1-(дифенілметил)азетидину й суміш струшували при тиску  $\text{H}_2$  40фунтів/кв. дюйм протягом 24 годин. Суміш фільтрували через целіт і фільтрат концентрували. Маслянистий залишок наносили на колонку із силікагелем, що набивають у суміші 20% етилацетат-гексан, і колонку промивали 5 об'ємами колонки суміші 20% етилацетат-гексан, потім дихлорметаном, 10% метанолом у дихлорметані й, нарешті, сумішшю 80:20:2 дихлорметан-метанол-гідроксид амонію. Гомогенні фракції концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку, яку не піддавали подальшому очищенню, а безпосередньо використовували на наступній стадії. Мас-спектр:  $m/e=244$  ( $M+1$ ).

Стадія 4: 3-((S)-(4-хлорфеніл)(3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл)метил)бензонітрил

Розчин неочищеного аміну зі стадії 3 і 6,51г (20ммоль)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  в 30мл безводного ацетонітрилу перемішували при КТ у посудині, оснащій невеликою пасткою Дина-Старка. Через 15 хвилин додавали 4,6г (15ммоль) 3-[бром(4-хлорфеніл)метил]бензонітрилу й суміш нагрівали при  $60^\circ\text{C}$ . Через 18 годин розчин фільтрували через целіт і залишок промивали ацетонітрилом. Об'єднані фільтрати концентрували й залишок очищали флеш-хроматографією, використовуючи східчастий градієнт суміші 5-20% етилацетат-гексан. Фракції, що містять більш швидкий діастереомер продукту, поєднували й концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,25 (т,  $J=22\text{Гц}$ , 6H), 2,33 (т,  $J=6,5\text{Гц}$ , 1H), 2,83-2,89 (м, 2H), 3,09-3,11 (м, 2H), 3,60 (м, 1H), 4,24 (с, 1H), 6,68-6,71 (м, 3H), 7,21-7,8 (м, 8H). Мас-спектр:  $m/e=469$  ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і 471 ( $M+1$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

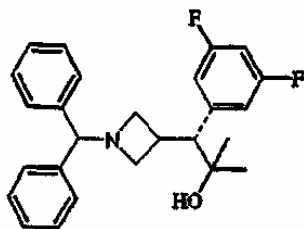
## Приклад 77



3-((R)-(4-хлорфеніл){3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил

Подальше елюювання флеш-колони зі стадії 4 прикладу 76 давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,25 (т,  $J=22\text{Гц}$ , 6H), 2,33 (т,  $J=6,5\text{Гц}$ , 1H), 2,83-2,89 (м, 2H), 3,09-3,11 (м, 2H), 3,60 (м, 1H), 4,20 (с, 1H), 6,68-6,71 (м, 3H), 7,21-7,8 (м, 8H). Мас-спектр:  $m/e=469$  ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і 471 ( $M+1$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

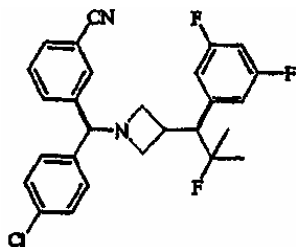
Приклад 78



(1R)-1-(3,5-дифторфеніл)-1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-2-метилпропан-2-ол

Подальше елюювання колони AD зі стадії 1 прикладу 76 давало зазначену в заголовку сполуку, що є (-)-енантіомером.  $^1\text{ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,25 (т,  $J=22\text{Гц}$ , 6H), 2,33 (т,  $J=6,5\text{Гц}$ , 1H), 2,83-2,89 (м, 2H), 3,09-3,11 (м, 2H), 3,60 (м, 1H), 4,20 (с, 1H), 6,68-6,71 (м, 3H), 7,21-7,8 (м, 8H). Мас-спектр:  $m/e=408$  ( $M+1$ ).

Приклад 79



3-((S)-(4-хлорфеніл){3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил

Стадія 1: 3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин

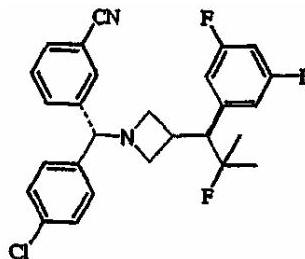
Зразок 2,25г (5,5ммоль) 3-[(1s)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]-1-(дифенілметил)азетидину (стадія 2 прикладу 76) розчиняли в 15мл ТГФ і додавали 1,1мл (10ммоль) 1-хлоретилхлорформіату. Розчин перемішували при кімнатній температурі. Через 2 години розчин концентрували при зниженому тиску й залишок сушили в умовах високого вакууму протягом 1 години. Залишок розчиняли в 20мл метанолу й кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Розчин концентрували й залишок розподіляли між 100мл ефіру й 50мл суміші 1:1 насичений розчин  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -1M NaOH. Водний шар промивали 3 порціями 100мл ефіру й об'єднані органічні екстракти промивали  $\text{NaHCO}_3$ , потім насиченим розчином солі, потім концентрували. Маслянистий залишок наносили

на колонку з силікагелем, що набивають у суміші 20% етилацетат-гексан, і колонку промивали 5 об'ємами колони суміші 20% етилацетат-гексан, потім дихлорметаном, 10% метанолом у дихлорметані й нарешті сумішню 80:20:2 дихлорметан-метанол-гідроксид амонію. Гомогенні фракції концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку, що не піддавали додатковому очищенню, а безпосередньо використовували на наступній стадії. Мас-спектр:  $m/e=244$  ( $M+1$ ).

Стадія 2: 3-((S)-(4-хлорфеніл){3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил

Розчин неочищеного аміну зі стадії 1 і 3,4г (1,1ммоль)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  в 10мл безводного ацетонітрилу перемішували при КТ у посудині, оснащений невеликою пасткою Дина-Старка. Через 15 хвилин додавали 2,3г (7,5ммоль) 3-[бром(4-хлорфеніл)метил]бензонітрилу й суміш нагрівали при  $60^\circ\text{C}$ . Через 18 годин розчин фільтрували через целіт і залишок промивали ацетонітрилом. Об'єднані фільтрати концентрували й залишок очищали флеш-хроматографією, використовуючи східчастий градієнт суміші 5-20% етилацетат-гексан. Фракції, що містять більш швидкий діастереомер продукту, поєднували й концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.  $^1\text{ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,25 (т,  $J=22\text{Гц}$ , 6H), 2,33 (т,  $J=6,5\text{Гц}$ , 1H), 2,83-2,89 (м, 2H), 3,09-3,11 (м, 2H), 3,60 (м, 1H), 4,24 (с, 1H), 6,68-6,71 (м, 3H), 7,21-7,8 (м, 8H). Мас-спектр:  $m/e=469$  ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і 471 ( $M+1$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

Приклад 80

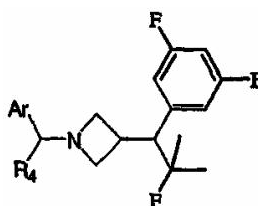


3-((R)-(4-хлорфеніл){3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил

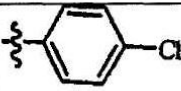
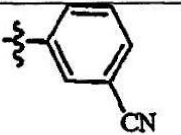

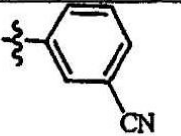
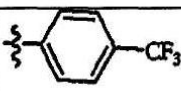
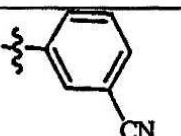
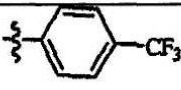
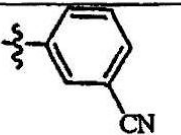
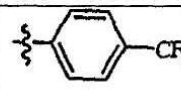
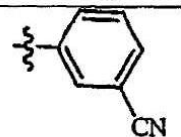

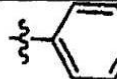
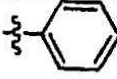
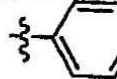
Подальше елюювання колони зі стадії 4 прикладу 79 давало зазначену в заголовку сполуку й більш повільний діастереомер продукту.  $^1\text{ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,25 (т,  $J=22\text{Гц}$ , 6H), 2,33 (т,  $J=6,5\text{Гц}$ , 1H), 2,83-2,89 (м, 2H), 3,09-3,11 (м, 2H), 3,60 (м, 1H), 4,20 (с, 1H), 6,68-6,71 (м, 3H), 7,21-7,8 (м, 8H).

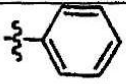
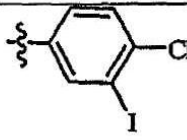

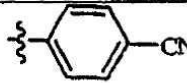
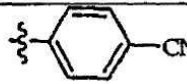
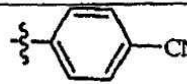


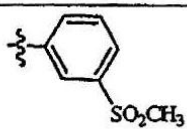
Мас-спектр:  $m/e=469$  ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і 471 ( $M+1$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

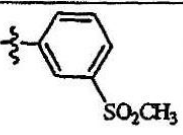
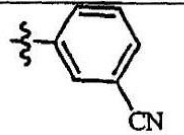
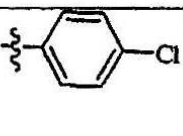
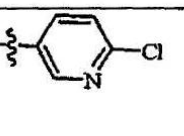
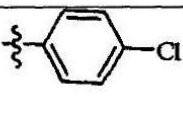
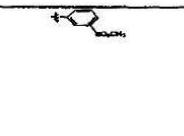
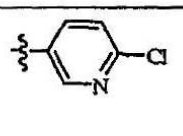
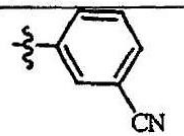
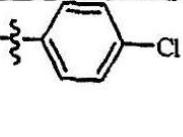
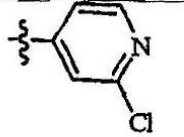
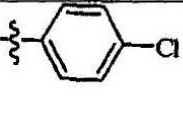
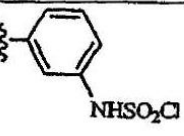
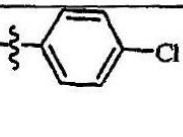
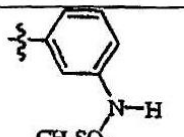
Приклади 81-108

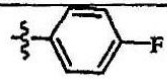
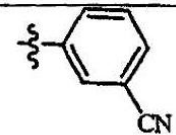



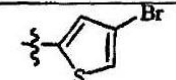

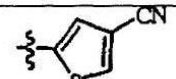
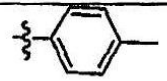
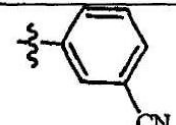


Наступні аналоги одержували, використовуючи способи, описані в прикладах 72, 73, 74 і 77.

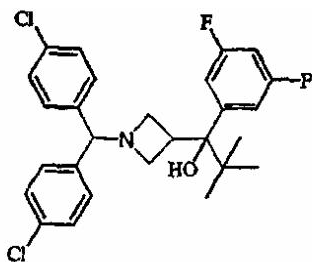
Приклад	Назва	Ar	R <sup>4</sup>	Мас-спектр, m/e
81	3-((R)-(4-хлорфеніл){3-[(1R)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил			469 (M+1, <sup>35</sup> Cl) i 471 (M+1, <sup>37</sup> Cl)
82	3-((S)-(4-хлорфеніл){3-[(1R)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил			469 (M+1, <sup>35</sup> Cl) i 471 (M+1, <sup>37</sup> Cl)
83	3-{{3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}[4-(трифторметил)феніл]-метил}бензонітрил			502 (M+1)
84	3-{{(R)-{3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}[4-(трифторметил)феніл]-метил}бензонітрил			502 (M+1)
85	3-{{(S)-{3-[(1)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}[4-(трифторметил)феніл]-метил}бензонітрил			502 (M+1)
86	3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]-1-(дифенілметил)азетидин			410 (M+1)
87	3-[(1)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]-1-(дифенілметил)азетидин			410 (M+1)

131	83230	132	
88	3-[(1)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]-1-(дифенілметил)азетидин		410 (M+1)
89	3-((R)-(4-хлор-3-йодфеніл){3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил		595 (M+1)
90	3-((4-ціанофеніл){3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил		460 (M+1)
91	3-((S)-(4-ціанофеніл){3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил		460 (M+1)
92	3-((R)-(4-ціанофеніл){3-[(1)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил		460 (M+1)
93	3-((S)-(4-ціанофеніл){3-[(1R)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил		460 (M+1)
94	3-((R)-(4-ціанофеніл){3-[(1R)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]-азетидин-1-іл}метил)бензонітрил		460 (M+1)
95	4-((3-бромфеніл){3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил		513 (M+1, <sup>79</sup> Br), 515 (M+1, <sup>81</sup> Br)
96	3-((R)-{3-[(1)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}[3-(метилсульфоніл)-феніл]метил)бензонітрил		513 (M+1)

133		83230	134	
97	3-((S)-{3-[(1)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}{3-(метилсульфоніл)-феніл}метил)бензонітрил			513 (M+1)
98	2-хлор-5-((4-хлорфеніл){3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)піридин			479 (M+1 <sup>35</sup> Cl, <sup>35</sup> Cl); 481 (M+1 <sup>35</sup> Cl, <sup>37</sup> Cl)
99	1-((4-хлорфеніл){3-(метилсульфоніл)феніл}-метил)-3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин			522(M+1 <sup>35</sup> Cl) i 524 (M+1 <sup>37</sup> Cl)
100	3-((6-хлорпіридин-3-іл){3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил			470 (M+1 <sup>35</sup> Cl) i 472 (M+1 <sup>37</sup> Cl)
101	4-((4-хлорфеніл)(3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)-2-метилпіридин			479 (M+1 <sup>35</sup> Cl, <sup>35</sup> Cl); 481 (M+1 <sup>35</sup> Cl, <sup>37</sup> Cl)
102	N-[3-((4-хлорфеніл){3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)феніл]-метансульфонамід			537 (M+1 <sup>35</sup> Cl) i 539 (M+1 <sup>37</sup> Cl)
103	N-[3-((4-хлорфеніл){3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)феніл]-метансульфонамід			551 (M+1 <sup>35</sup> Cl) i 551 (M+1 <sup>37</sup> Cl)

135	83230	136	
104	3-[[3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]-азетидин-1-іл](4-фторфеніл)-метил]бензонітрил		 453 (M+1)
105	5-хлор-2-((4-хлорфеніл){3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)піридин	 	479 (M+1, <sup>35</sup> Cl, <sup>35</sup> Cl); 481 (M+1, <sup>35</sup> Cl, <sup>37</sup> Cl)
106	1-[(4-бром-2-тісніл)(4-хлорфеніл)метил]-3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин	 	528 (M+1, <sup>79</sup> Br), 530 (M+1, <sup>81</sup> Br)
107	5-((4-хлорфеніл){3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}метил)тіофен-3-карбонітрил	 	528 (M+1, <sup>35</sup> Cl, <sup>79</sup> Br), 530 (M+1, <sup>35</sup> Cl, <sup>61</sup> Br, i <sup>37</sup> Cl, <sup>79</sup> Br), 532 (M+1, <sup>37</sup> Cl, <sup>81</sup> Br)
108	3-[[3-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]-азетидин-1-іл](4-метилфеніл)-метил]бензонітрил	 	449 (M+1)

Приклад 109



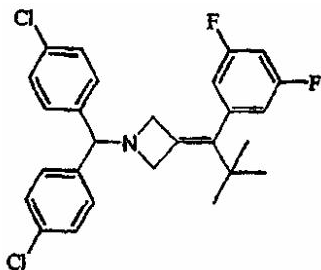
1-{1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-1-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропан-1-ол

До розчину 120мг (0,278ммоль) {1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}(3,5-дифторфеніл)метанону (приклад 19, стадія 4) в 3мл ТГФ, додавали 0,35мл (0,69ммоль) хлориду трет-бутилмагнію (2М у ТГФ) і перемішували протягом 1 години при -78°C. Потім до реакційної суміші додавали 30мл ефіру й 5мл-7мл водного NaHCO<sub>3</sub>. рН доводили до 8-9, використовуючи 2N NaOH.

Водний шар екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×30мл). Об'єднаний органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і

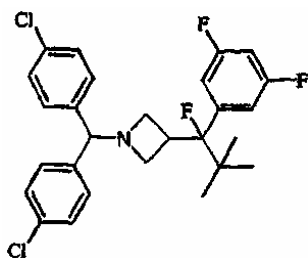
концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/етилацетат, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,88 (с, 9H), 2,46 (т,  $J=7,2\text{Гц}$ , 1H), 2,97 (с, 1H), 3,05 (т,  $J=7,6\text{Гц}$ , 1H), 3,31-3,39 (м, 2H), 3,42 (м, 1H), 4,25 (с, 1H), 6,56 (м, 2H), 6,68 (м, 1H), 7,24-7,36 (м, 8H). Мас-спектр:  $m/e=490$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ) і 492 ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

Приклад 110



1-[біс(4-хлорфеніл)метил]-3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропіліден]азетидин  
До розчину 80мг (0,163ммоль) 1-[1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл]-1-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропан-1-олу (2) в 1мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  додавали 86мкл (0,653ммоль) DAST і розчин перемішували протягом 1 години при  $-78^\circ\text{C}$  і протягом ночі при КТ. Потім знову додавали ще 86мкл (0,653ммоль) DAST і перемішували 3 години при  $38-45^\circ\text{C}$ . Потім до реакційної суміші додавали 20мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і 10мл водного  $\text{NaHCO}_3$ . рН доводили до 8-9, використовуючи 2N  $\text{NaOH}$ . Водний шар екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 20\text{мл}$ ). Об'єднаний органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/етилацетат, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,06 (с, 9H), 3,37 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 4,44 (с, 1H), 6,55 (д,  $J=8\text{Гц}$ , 2H), 6,67 (м, 1H), 7,25 (д,  $J=6,6\text{Гц}$ , 4H), 7,33 (д,  $J=7\text{Гц}$ , 4H). Мас-спектр:  $m/e=472$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ) і 474 ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

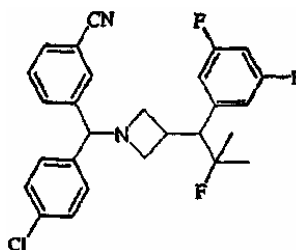
Приклад 111



1-[біс(4-хлорфеніл)метил]-3-[1-(3,5-дифторфеніл)-1-фтор-2,2-диметилпропіл]азетидин

Подальше елюювання колонки із прикладу 110 давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,895 (с, 9H), 2,39 (м, 1H), 2,99 (м, 2H), 3,38 (м, 2H), 4,24 (с, 1H), 6,68 (м, 2H), 6,93 (м, 2H), 7,20-7,35 (м, 8H). Мас-спектр:  $m/e=492$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ) і 494 ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

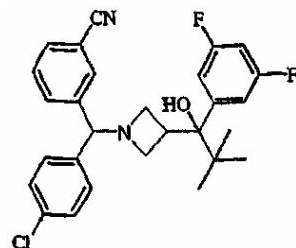
Приклад 112



1-[1-[(3-хлорфеніл)(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл]-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-ол

До розчину 175мг (0,368ммоль) 1-[1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл]-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропан-2-олу (1) в 3мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  додавали суміш фторид водню-піридин. Реакційну суміш перемішували протягом 9год. при  $42^\circ\text{C}$ . Потім реакційну суміш вливали в 7мл 5N  $\text{NaOH}$ , 7мл водного  $\text{NaHCO}_3$  і 30мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Значення рН доводили до 8-9 використовуючи 2N  $\text{NaOH}$ . Водний шар екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 30\text{мл}$ ). Об'єднаний органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексани/метил-трет-бутиловий ефір, отримуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,25 (т,  $J=22\text{Гц}$ , 6H), 2,33 (т,  $J=6,5\text{Гц}$ , 1H), 2,83-2,89 (м, 2H), 3,09-3,11 (м, 2H), 3,60 (м, 1H), 4,20 (с, 1H), 6,68-6,71 (м, 3H), 7,21-7,33 (м, 8H). Мас-спектр  $m/e=478$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ) і 480 ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

Приклад 113



3-((4-хлорфеніл)(3-[1-(3,5-дифторфеніл)-1-гідрокси-2,2-диметилпропіл]азетидин-1-іл)метил)бензонітрил

Стадія 1: трет-бутил-3-[1-(3,5-дифторфеніл)-1-гідрокси-2,2-диметилпропіл]азетидин-1-карбоксилат

До розчину 3,07г (10,34ммоль) трет-бутил-3-(3,5-дифторбензоїл)азетидин-1-карбоксилату в 20мл ТГФ додавали 36,19мл (36,19ммоль) хлориду трет-бутилмагнію й перемішували протягом 3,5 годин при  $-78^\circ\text{C}$ . До розчину додавали 8мл водного  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і розчин фільтрували, щоб видалити тверду речовину. Фільтрат промивали ефіром. Об'єднаний органічний шар концентрували, щоб видалити розчинники й залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші гексани/етилацетат, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,897 (с, 9H), 1,425 (с, 9H), 2,234 (ушир, 1H), 3,25 (м, 1H),

3,55 (м, 1H), 3,71 (т, J=8,9Гц, 1H), 3,97 (т, J=8,4Гц, 1H), 4,17 (м, 1H), 6,53-6,74 (м, 3H).

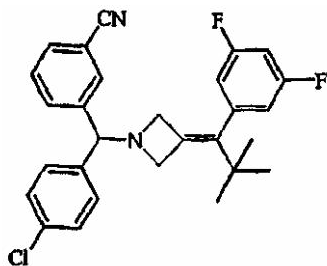
Стадія 2: 1-азетидин-3-іл-1-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропан-1-ол

До розчину 210мг (0,59ммоль) трет-бутил-3-[1-(3,5-дифторфеніл)-1-гідрокси-2,2-диметилпропіл]азетидин-1-карбоксилату (2) в 1мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> додавали 1,5мл ТФО й розчин перемішували протягом 1 години при КТ. Розчин концентрували й промивали ефіром, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр: m/e=256 (M+1).

Стадія 3: 3-((4-хлорфеніл)-{3-[1-(3,5-дифторфеніл)-1-гідрокси-2,2-диметилпропіл]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил

Реакційну суміш 135мг (0,44ммоль) 3-[бром(4-хлорфеніл)метил]бензонітрилу, 105мг (0,367ммоль) 1-азетидин-3-іл-1-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропан-1-олу (3) і 230мкл (1,32ммоль) N,N-діізопропілетиламіну в 6мл ацетонітрилу кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Потім концентрували й залишок розчиняли в 5мл суміші гексан/ефір. До зазначеного вище розчину додавали 1мл 1N HCl в ефірі, щоб одержати сіль. Отриманий продукт фільтрували й промивали сумішшю гексан/ефір. Залишок нейтралізували основою й очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші гексани/етилацетат, одержуючи один рацемічний діастереомер зазначеної в заголовку сполуки. Мас-спектр: m/e=481 (M+1 <sup>35</sup>Cl) і 483 (M+1 <sup>37</sup>Cl). Подальше елюювання з колонки давало інший рацемічний діастереомер зазначеної в заголовку сполуки. Мас-спектр: m/e=481 (M+1 <sup>35</sup>Cl) і 483 (M+1 <sup>37</sup>Cl).

Приклад 114



3-((4-хлорфеніл){3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропілден]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил

Стадія 1: трет-бутил 3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропілден]азетидин-1-карбоксилат

До розчину 1,72г (4,84ммоль) трет-бутил 3-[1-(3,5-дифторфеніл)-1-гідрокси-2,2-диметилпропіл]азетидин-1-карбоксилату (2) в 25мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> додавали 5,76мл DAST і перемішували протягом 3 годин при КТ. Потім розчин вливали в 50мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25мл водного NaHCO<sub>3</sub> і 15мл 6N NaOH. Значення рН доводили до рН 8-9, використовуючи 2N NaOH. Водний шар екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×50мл). Об'єднаний органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші гексани/етилацетат, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (2) у вигляді

білої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10 (с, 9H), 1,45 (с, 9H), 4,05 (т, J=2,8Гц, 2H), 4,73 (т, J=2,8Гц, 2H), 6,60 (д, J=8Гц, 2H), 6,74 (м, 1H).

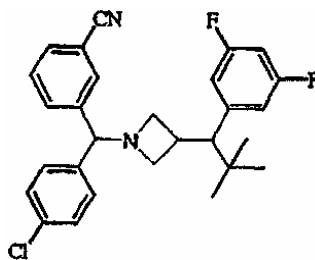
Стадія 2: 3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропілден]азетидин

До розчину 210мг (0,623ммоль) трет-бутил 3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропілден]азетидин-1-карбоксилату в 1мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> додавали 1,5мл ТФО з наступним перемішуванням протягом 1 години при КТ. Реакційну суміш концентрували й промивали ефіром, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр: m/e=238 (M+1).

Стадія 3: 3-((4-хлорфеніл){3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропілден]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил

Суміш 99мг (0,32ммоль) 3-[бром(4-хлорфеніл)метил]бензонітрилу, 80мг (0,216ммоль) 3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропілден]азетидину й 113мкл (0,65ммоль) N,N-діізопропілетиламіну в 3мл ацетонітрилу нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Потім реакційну суміш концентрували й залишок розчиняли в 5мл суміші гексан/ефір. До зазначеного вище розчину додавали 1мл 1N розчину HCl в ефірі, щоб одержати сіль. Суміш фільтрували й тверді речовини промивали сумішшю гексан/ефір. Залишок нейтралізували NaOH і вільну основу очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші гексани/етилацетат, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,07 (с, 9H), 3,37 (м, 2H), 4,06 (м, 2H), 4,50 (с, 1H), 6,58 (д, J=8Гц, 2H), 6,74 (м, 1H), 7,28 (д, J=8,5Гц, 2H), 7,34 (д, J=8,5Гц, 2H), 7,39 (т, J=7,7Гц, 1H), 7,50 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,62 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,72 (с, 1H). Мас-спектр: m/e=463 (M+1 <sup>35</sup>Cl) і 465 (M+1 <sup>37</sup>Cl).

Приклад 115



3-((4-хлорфеніл){3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропілден]азетидин-1-іл}метил)бензонітрил

Стадія 1: трет-бутил 3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропілден]азетидин-1-карбоксилат

Суміш 720мг (2,14ммоль) трет-бутил 3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропілден]азетидин-1-карбоксилату й 600мг паладію на активованому вугіллі (10%) в 6мл етилацетату й 5мл MeOH обробляли газом водню при тиску 50фунтів/кв. дюйм при кімнатній температурі протягом 72 годин. Розчин фільтрували через целіт і фільтрат концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші гексани/етилацетат, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді

білої твердої речовини.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,88 (с, 9H), 1,43 (с, 9H), 2,69 (д,  $J=11\text{Гц}$ , 1H), 3,09-3,18 (м, 2H), 3,71 (т,  $J=8,2\text{Гц}$ , 1H), 3,81 (м, 1H), 4,12 (т,  $J=8,5\text{Гц}$ , 1H), 6,49 (ушир, 1H), 6,69 (м, 2H);

Стадія 2: 3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропіл]азетидин

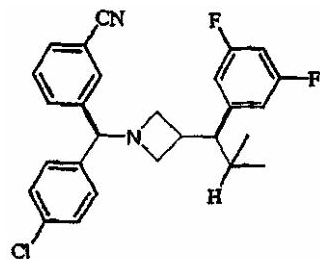
До розчину 360мг (1,06ммоль) трет-бутил 3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропіл]азетидин-1-карбоксилату в 1,5мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  додавали 1,5мл ТФО й розчин перемішували протягом 1 години при КТ. Розчин концентрували й промивали ефіром, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $m/e=240$  ( $M+1$ ).

Стадія 3: 3-((4-хлорфеніл)(3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропіл]азетидин-1-іл)метил)бензонітрил

Суміш 263мг (0,86ммоль) 3-[бром(4-хлорфеніл)метил]бензонітрилу, 213мг (0,574ммоль) 3-[1-(3,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпропіл]азетидину й 300мкл (1,72ммоль)  $N,N$ -діізопропілетиламіну в 6мл ацетонітрилу нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Потім розчин концентрували й залишок розчиняли в 5мл суміші гексан/ефір. До зазначеного вище розчину додавали 1,5мл 1N  $\text{HCl}$  в ефірі, щоб одержати сіль. Потім фільтрували й промивали сумішшю гексан/ефір. Залишок нейтралізували основою й очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші гексани/етилацетат, одержуючи один рацемічний діастереомер зазначеної в заголовку сполуки; мас-спектр:  $m/e=465$  ( $M+1$   $^{35}\text{Cl}$ ) і 467 ( $M+1$   $^{37}\text{Cl}$ ).

Подальше елюювання з колонки давало інший рацемічний діастереомер зазначеної в заголовку сполуки; мас-спектр: 209  $m/e=465$  ( $M+1$   $\text{Cl}$ ) і 467 ( $M+1$   $^{37}\text{Cl}$ ).

Приклад 116



3-((S)-(4-хлорфеніл)(3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропіл]азетидин-1-іл)метил)бензонітрил

Стадія 1: (1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]ацетон

Рацемічний 1-(3,5-дифторфеніл)-1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]ацетон (отриманий, як описано в прикладі 2) розділяли на два енантіомера, що його складають, хроматографією на колонці ChiralPak OD, використовуючи як елюент суміш 1,5% ізопропанол-гептан. Енантіомер, що більш повільно елюється, являв собою (+)(S)-діастереомер. Отриману речовину безпосередньо використовували на наступній стадії.

Стадія 2: 3-[(1R)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпроп-2-ен-1-іл]-1-(дифенілметил)азетидин

Суспензію 1,08г (3ммоль) броміду метилтрифенілфосфонію в безводному ТГФ охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$  у  $\text{N}_2$ . До суспензії додавали 1,4мл 1,6М розчину бутиллітію в гексані й розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додавали розчин 0,285г (0,73ммоль) (1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]ацетону в 2мл ТГФ і розчин перемішували протягом 2 годин при  $-78^\circ\text{C}$  перед тим, як давали можливість розчину нагрітися до  $-10^\circ\text{C}$ . Реакцію гасили додаванням 10мл водного насиченого розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і розбавляли 25мл ефіру. Шари розділяли й водний шар промивали трьома порціями по 20мл ефіру, і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді прозорого масла; мас-спектр:  $m/e=390$  ( $M+1$ ).

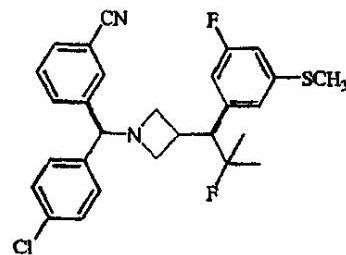
Стадія 3: 3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропіл]азетидин

Суміш 250мг (0,64ммоль) 3-[(1R)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпроп-2-ен-1-іл]-1-(дифенілметил)азетидину й 50мг 10%  $\text{Pd/C}$  в 10мл метанолу й 2мл 1M  $\text{HCl}$  в ефірі струхували при тиску  $\text{H}_2$  40фунтів/кв. дюйм. Через 8 годин розчин фільтрували й фільтрат концентрували. Залишок розтирали в гексані, щоб видалити дифенілметан, і залишок збирали, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини; мас-спектр:  $m/e=226$  ( $M+1$ ).

Стадія 4: 3-((S)-(4-хлорфеніл)(3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропіл]азетидин-1-іл)метил)бензонітрил

Суміш 106мг (0,5ммоль) гідрохлориду 3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропіл]азетидину зі стадії 3 і 0,650г (2ммоль)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  в 5мл безводного ацетонітрилу перемішували при КТ у посудині, оснащій невеликою пасткою Дина-Старка. Через 15 хвилин додавали 0,306г (1ммоль) 3-[бром(4-хлорфеніл)метил]бензонітрилу й суміш нагрівали при  $60^\circ\text{C}$ . Через 18 годин розчин розподіляли між етилацетатом і водою. Шари розділяли й органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Розчин фільтрували й фільтрат концентрували до одержання масла. Залишок очищали хроматографією на колонці ChiralPak AD, використовуючи суміш 4% ізопропанол-гептан, одержуючи два енантіомери. Фракції, що містять більш повільний діастереомер продукту, поєднували й концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку; мас-спектр:  $m/e=451$  ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і 453 ( $M+1$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

Приклад 117



3-[(S)-(4-хлорфеніл)(3-((1S)-2-фтор-1-[3-фтор-5-(метилтіо)феніл]-2-метилпропіл)азетидин-1-іл)метил]бензонітрил

Стадія 1: 3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]-1-(дифенілметил)азетидин

Суміш 0,408мг (1,0ммоль) 3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]-1-(дифенілметил)азетидину й 90мг (1,3ммоль) NaSCH<sub>3</sub> в 2мл безводного ДМФА дегазували, використовуючи N<sub>2</sub>. Через 15 хвилин розчин нагрівали при 110°C в атмосфері N<sub>2</sub>. Через 20 хвилин розчин охолоджували, розподіляли між 100мл ефіру й 10мл 1М NaOH і водний шар промивали двома порціями по 50мл ефіру. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над MgO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок фільтрували через силікагель, використовуючи суміш 10% етилацетат-гексан, одержуючи зазначену в заголовку сполуку; мас-спектр: m/e=438 (M+1).

Стадія 2: 3-((1S)-2-фтор-1-[3-фтор-5-(метилтіо)феніл]-2-метилпропіл) азетидин

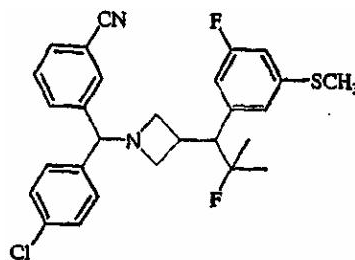
Бензгідрильну групу 0,431г (0,95ммоль) 3-[(1)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]-1-(дифенілметил)азетидину видаляють за допомогою взаємодії з 0,3мл 1-хлоретилхлорформіату в 5мл безводного ТГФ, як описано для стадії 1 у прикладі 79, одержуючи зазначену в заголовку сполуку; мас-спектр: m/e=272 (M+1).

Стадія 3: 3-[(S)-(4-хлорфеніл)(3-((1S)-2-фтор-1-[3-фтор-5-(метилтіо)феніл]-2-метилпропіл)азетидин-1-іл)метил]бензонітрил

Зразок 0,233мг (0,86ммоль) 3-[(1S)-2-фтор-1-[3-фтор-5-(метилтіо)феніл]-2-метилпропіл]азетидину алкілували, використовуючи 263мг (0,86ммоль) 3-[бром(4-хлорфеніл)метил]бензонітрилу й 0,975мг (3ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, як описано для стадії 2 у прикладі 79, одержуючи зазначену в заголовку спо-

луку; мас-спектр: m/e=497 (M+1, <sup>35</sup>Cl); 499 (M+1, <sup>37</sup>Cl).

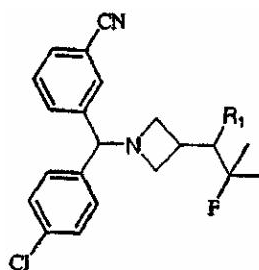
Приклад 118



3-[(R)-(4-хлорфеніл)(3-((1S)-2-фтор-1-[3-фтор-5-(метилтіо)феніл]-2-метилпропіл)азетидин-1-іл)метил]бензонітрил

Подальше елюювання колонки зі стадії 3 прикладу 117 давало зазначену в заголовку сполуку; мас-спектр: m/e=497 (M+1).

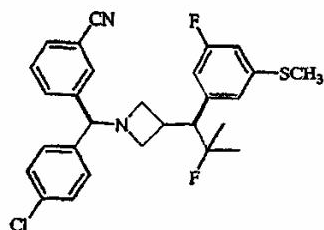
Приклади 119-120



Наступні приклади одержували, як описано в прикладі 117, за винятком того, що на стадії 1 використовували калієву сіль тіолів замість натрієвих солей.

Приклад	Назва	R <sub>1</sub>	Мас-спектр, m/e
119	3-[(S)-(4-хлорфеніл)(3-((1S)-1-[3-фтор-5-(метилтіо)-5-фторфеніл]-2-фтор-2-метилпропіл)азетидин-1-іл)метил]бензонітрил		511 (M+1, <sup>35</sup> Cl); 513 (M+1, <sup>37</sup> Cl)
120	3-[(S)-(4-хлорфеніл)(3-((1)-2-фтор-1-[3-фтор-5-(ізопропілтіо)феніл]-2-метилпропіл)азетидин-1-іл)метил]бензонітрил		525 (M+1, <sup>35</sup> Cl); 527 (M+1, <sup>37</sup> Cl)

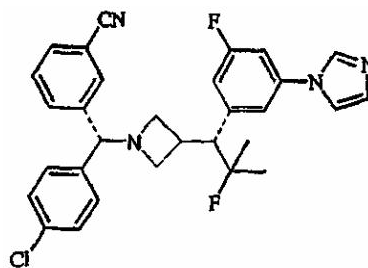
## ПРИКЛАД 121



3-[(S)-(4-хлорфеніл)(3-((1S)-2-фтор-1-[3-фтор-5-(метилтіо)феніл]-2-метилпропіл)азетидин-1-іл)метил]бензонітрил

До розчину 80мг (0,16ммоль) 3-[(S)-(4-хлорфеніл)(3-((1S)-2-фтор-1-[3-фтор-5-(метилтіо)феніл]-2-метилпропіл)азетидин-1-іл)метил]бензонітрилу в 2мл дихлорметану додавали 0,2мл 1М розчину метансульфонової кислоти в дихлорметані. Розчину давали можливість перемішуватися протягом 5 хвилин і потім додавали 95мг (0,36ммоль) 3-хлорпербензойної кислоти (70%) і розчину давали можливість перемішуватися при КТ. Через 30 хвилин розчин розбавляли 25мл ефіру й органічний шар промивали трьома порціями по 10мл 1М NaOH. Водні шари знову послідовно екстрагували ефіром і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над  $MgO_4$  і концентрували. Залишок фільтрували через силікагель, використовуючи оснащену лійкою колонку об'ємом 15мл і суміш 20% етилацетат-гексан, одержуючи зазначену в заголовку сполуку; мас-спектр:  $m/e=529$  ( $M+1$ ,  $^{35}Cl$ );  $531$  ( $M+1$ ,  $^{37}Cl$ ).

Приклад 122

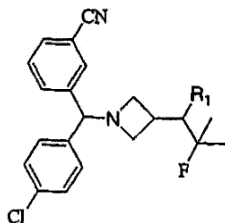


3-[(R)-(4-хлорфеніл)(3-((1R)-2-фтор-1-[3-фтор-5-(1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-метилпропіл)азетидин-1-іл)метил]бензонітрил

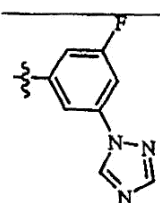
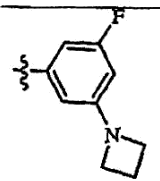
Суміш 90мг (0,192ммоль) 3-[(R)-(4-хлорфеніл)(3-((1R)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл)азетидин-1-іл)метил]бензонітрилу, 17мг (0,25ммоль) імідазолу й 40мг (0,288ммоль)  $K_2CO_3$  в 1,5мл ДМСО перемішували при  $150^\circ C$  у мікрохвильовій печі (з охолодженням). Через 4 години суміш вливали в 30мл ефіру й 5 мл води. Шари розділяли й водний шар промивали трьома порціями по 10мл ефіру, і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над  $Na_2SO_4$  і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією, використовуючи суміш 25% ацетон-гексан, одержуючи зазначену в заголовку сполуку; мас-спектр:  $m/e=517$  ( $M+1$ ,  $^{35}Cl$ );  $519$  ( $M+1$ ,  $^{37}Cl$ ).

Приклади 123-125

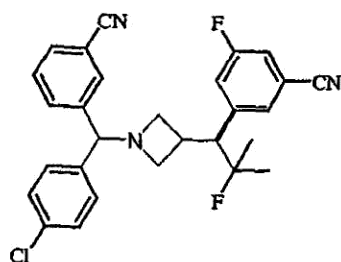
Наступні приклади одержували з 3-[(S)-(4-хлорфеніл)(3-((1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл)азетидин-1-іл)метил]бензонітрилу, використовуючи відповідну основу (наприклад, 1,2,4-триазол, імідазол або азетидин), відповідно до способу, описаного в прикладі 122.



Приклад	Назва	$R_1$	Мас-спектр, $m/e$
123	3-[(S)-(4-хлорфеніл)(3-((1S)-2-фтор-1-[3-фтор-5-(1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-метилпропіл)азетидин-1-іл)метил]бензонітрил		517 ( $M+1$ , $^{35}Cl$ ); 519 ( $M+1$ , $^{37}Cl$ )

147	83230	148
124	3-[(S)-(4-хлорфеніл)(3-((1S)-2-фтор-1-[3-фтор-5-(1H-1,2,4-тіазол-1-іл)феніл]-2-метилпропіл)азетидин-1-іл)метил]бензонітрил	
125	3-[(S)-{3-[(1S)-1-[3-азетидин-1-іл-5-фторфеніл]-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}(4-хлорфеніл)метил]бензонітрил	

Приклад 126



3-((1S)-1-{1-[(S)-(4-хлорфеніл)(3-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрил

Стадія 1: Етил(2R)-(3-бром-5-фторфеніл)[1-(дифенілметил)-3-гідроксіязетидин-3-іл]ацетат

Зазначену в заголовку сполуку одержували з етил 3-бром-5-фторфенілацетату й 1-[біс-фенілметил]азетидин-3-ону (отримання 2) способом, описаним для стадії 2 в отриманні 3, за винятком того, що використовували гексаметилдисиліламід літію замість бутиллітію, щоб утворити кетенацеталь; мас-спектр:  $m/e=498$  ( $M+1$ ,  $^{79}\text{Br}$ ), 500 ( $M+1$ ,  $^{81}\text{Br}$ ).

Стадія 2: Етил(3-бром-5-фторфеніл)[1-(дифенілметил)азетидин-3-іліден]ацетат

Зазначену в заголовку сполуку одержували з етил (2R)-(3-бром-5-фторфеніл)[1-(дифенілметил)-3-гідроксіязетидин-3-іл]ацетату відповідно до способу, описаних для отримання 5; мас-спектр:  $m/e=480$  ( $M+1$ ,  $^{79}\text{Br}$ ), 482 ( $M+1$ ,  $^{81}\text{Br}$ ).

Стадія 3: Етил (3-бром-5-фторфеніл)[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]ацетат

Зазначену в заголовку сполуку одержували з етил(3-бром-5-фторфеніл)[1-(дифенілметил)азетидин-3-іліден]ацетату відповідно до способу, описаного для отримання 6, за винятком того, що використовували ТГФ як співрозчинник; мас-спектр:  $m/e=482$  ( $M+1$ ,  $^{79}\text{Br}$ ), 484 ( $M+1$ ,  $^{81}\text{Br}$ ).

Стадія 4: 1-(3-бром-5-фторфеніл)-1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-2-метилпропан-2-ол

Зазначену в заголовку сполуку одержували з етил(3-бром-5-фторфеніл)[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]ацетату відповідно до способу, описаного для стадії 1 прикладу 49; мас-спектр:  $m/e=468$  ( $M+1$ ,  $^{79}\text{Br}$ ), 470 ( $M+1$ ,  $^{81}\text{Br}$ ).

Стадія 5: (1S)-1-(3-бром-5-фторфеніл)-1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-2-метилпропан-2-ол

Енантіомери продукту зі стадії 4 розділяли хроматографією на колонці ChiralPak AD, використовуючи 3% ізопропанол-гептат, як описано для стадії 1 у прикладі 49; мас-спектр:  $m/e=468$  ( $M+1$ ).

Стадія 3: 3-[(1S)-1-(3-бром-5-фторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]-1-(дифенілметил)азетидин  
Зазначену в заголовку сполуку одержували з (1s)-1-(8-бром-5-фторфеніл)-1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-2-метилпропан-2-олу відповідно до способу, описаного для стадії 2 у прикладі 76; мас-спектр:  $m/e=470$  ( $M+1$ ,  $^{79}\text{Br}$ ), 472 ( $M+1$ ,  $^{81}\text{Br}$ ).

Стадія 7: 3-[1s)-1-(3-бром-5-фторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин

Зазначену в заголовку сполуку одержували з 3-[(1)-1-(3-бром-5-фторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]-1-(дифенілметил)азетидину відповідно до способу, описаного для стадії 1 у прикладі 79; мас-спектр:  $m/e=304$  ( $M+1$ ,  $^{79}\text{Br}$ ), 306 ( $M+1$ ,  $^{81}\text{Br}$ ).

Стадія 8: 3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-бром-5-фторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}(4-хлорфеніл)метил]бензонітрил

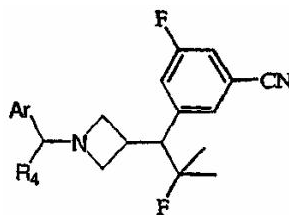
Зазначену в заголовку сполуку одержували з 3-[(1)-1-(3-бром-5-фторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидину відповідно до способу, описаного для стадії 2 у прикладі 79, за винятком того, що використовували діізопропілетиламін замість  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ; мас-спектр:  $m/e=529$  ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{79}\text{Br}$ ), 531 ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{81}\text{Br}$  і  $^{37}\text{Cl}$ ,  $^{79}\text{Br}$ ), 576 ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{81}\text{Br}$ ).

Стадія 9: 3-((1S)-1-{1-[(S)-(4-хлорфеніл)(3-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрил

Суспензію 143мг (0,27ммоль) 3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-бром-5-фторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}(4-хлорфеніл)метил]бензонітрилу, 0,026мг (0,216ммоль)  $\text{Zn}(\text{CN})_2$ , 5мг (0,005ммоль) трис(дибензиліденацетон)дипаладію(0) і 8мг (0,014ммоль) 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену в 2,5мл безводного ДМФА дегазували протягом 1 години при КТ. Потім розчин нагрівали при 140°C протягом 17 годин. Розчин концентрували в умовах високого вакууму й потім розподіляли між 20мл ефіру, 20мл етилацетату й 10мл води. Шари розділяли й

водний шар промивали двома порціями по 20мл суміші 1:1 ефір-етилацетат. Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищали препаративною ТШХ, використовуючи 20% етилацетат-гексан, одержуючи зазначену в заголовку сполуку; мас-спектр:  $m/e=476$  ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ),  $478$  ( $M+1$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

Приклади 127-143



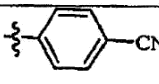
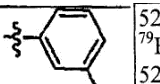
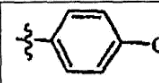
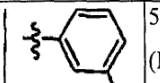
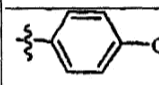
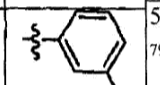
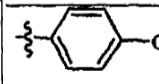
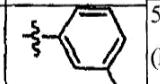
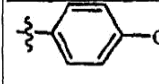
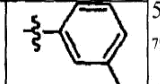
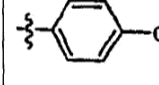
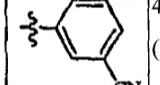
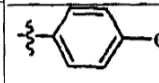
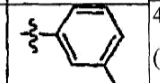
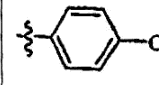
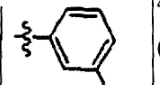
Наступні сполуки одержували відповідно до способів, описаних у прикладі 126.

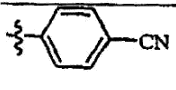
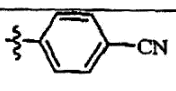
Приклад	Назва	Ar	R <sup>4</sup>	Мас-спектр, m/e
127	3-(1-{1-[(4-хлорфеніл)(3-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрил			476 ( $M+1$ , $^{35}\text{Cl}$ ); 478 ( $M+1$ , $^{37}\text{Cl}$ )
128	3-((1)-1-{1-[(R)-(4-хлорфеніл)(3-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрил			476 ( $M+1$ , $^{35}\text{Cl}$ ); 478 ( $M+1$ , $^{37}\text{Cl}$ )
129	3-((1)-1-{1-[(S)-(4-хлорфеніл)(3-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрил			476 ( $M+1$ , $^{35}\text{Cl}$ ); 478 ( $M+1$ , $^{37}\text{Cl}$ )
130	3-((1)-1-{1-[(R)-(4-хлорфеніл)(3-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрил			476 ( $M+1$ , $^{35}\text{Cl}$ ); 478 ( $M+1$ , $^{37}\text{Cl}$ )
131	3-{1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-2-фтор-2-метилпропіл}-5-фторбензонітрил			417 ( $M+1$ )
132	3-{(1S)-1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-2-фтор-2-метилпропіл}-5-фторбензонітрил			417 ( $M+1$ )
133	3-{(1R)-1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-2-фтор-2-метилпропіл}-5-фторбензонітрил			417 ( $M+1$ )

151

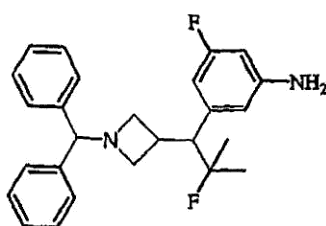
83230

152

134	3-(1-{1-[(3-бромфеніл)(4-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрил			520 (M+1, <sup>79</sup> Br); 522 (M+1, <sup>81</sup> Br)
135	3-((1)-1-{1-[(S)-(3-бромфеніл)(4-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрил			520 (M+1, <sup>79</sup> Br); 522 (M+1, <sup>81</sup> Br)
136	3-((1)-1-{1-[(R)-(3-бромфеніл)(4-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрил			520(M+1, <sup>79</sup> Br); 522 (M+1, <sup>81</sup> Br)
137	3-((1)-1-{1-[(R)-(3-бромфеніл)(4-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрил			520 (M+1, <sup>79</sup> Br); 522 (M+1, <sup>81</sup> Br)
138	3-((1)-1-{1-[(S)-(3-бромфеніл)(4-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрил			520(M+1, <sup>79</sup> Br); 522 (M+1, <sup>81</sup> Br)
139	3-(1-{1-[(3-ціанофеніл)(4-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрил			467 (M+1)
140	3-((1)-1-{1-[(S)-(3-ціанофеніл)(4-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрил			467 (M+1)
141	3-((1RS)-1-{1-[(R)-(3-ціанофеніл)(4-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрил			467 (M+1)

153	83230	154
142	3-((1)-1-{1-(S)-(3-ціанофеніл)(4-ціанофеніл)метил}азетидин-3-іл)-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрил	 467 (M+1)
143	3-((1)-1-{1-(R)-(3-ціанофеніл)(4-ціанофеніл)метил}азетидин-3-іл)-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторбензонітрил	 467 (M+1)

Приклад 144

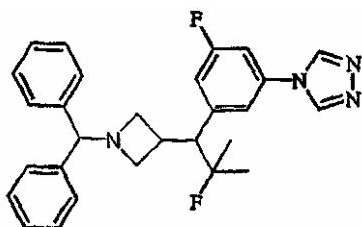


(3-{1-[1-(Дифенілметил)азетидин-3-іл]-2-фтор-2-метилпропіл}-5-фторфеніл)амін

Суміш 105мг (0,24ммоль) 3-[1-(3-бром-5-фторфеніл)-2-фтор-2-метилпропіл]-1-(дифенілметил)азетидину, 2мг (0,005ммоль) 1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцену й 2,2мг (0,0024ммоль)

трис(дибензиліденацетон)дипаладію(0) в 2мл безводного ТГФ дегазували три рази. Потім додавали 0,36мл 1М розчину LHMDs у ТГФ і розчин перемішували при 65°C протягом 15 годин. Після охолодження розчину до КТ додавали 1мл 1М HCl і розчин перемішували при КТ. Через 5хв. рН розчину доводили до 7,5, використовуючи 1М NaOH, і шари розділяли. Водний шар промивали 20мл суміші 1:1 ефір:етилацетат і об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку; мас-спектр: m/e=407 (M+1).

Приклад 145

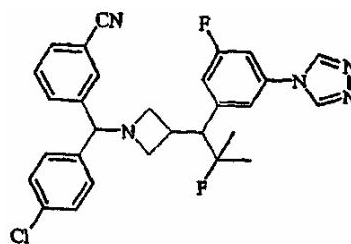


4-{3-[1-[1-(Дифенілметил)азетидин-3-іл]-2-фтор-2-метилпропіл]-5-фторфеніл}-4Н-1,2,4-триазол

Розчин 0,364г (0,897ммоль) 3-[1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-2-фтор-2-метилпропіл]-5-фторфеніламіну, 574мг (4,04ммоль) N'-[(1E)-(диметиламіно)метиле]-N,N-диметилгідразоноформаміду й 136мг (0,72ммоль) моногідрату пара-

толуолсульфонової кислоти в 6мл нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 36 годин. Розчин концентрували у вакуумі й залишок розчиняли в ефірі. Ефірний шар струшували із двома порціями по 20мл насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub> і потім сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією, використовуючи суміш CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc-NH<sub>3</sub> (2М у MeOH) 200:50:4, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини; мас-спектр: m/e=459(M+1).

Приклад 146



3-{[4-хлорфетл(3-{2-фтор-1-[3-фтор-5-(4Н-1,2,4-триазол-4-іл)феніл]-2-метилпропіл}азетидин-1-іл)метил]бензонітрил

Стадія 1: гідрохлорид 4-[3-(1-азетидин-3-іл-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторфеніл]-4Н-1,2,4-триазолу

Суміш 190мг (0,41ммоль) 4-{3-[1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-2-фтор-2-метилпропіл]-5-фторфеніл}-4Н-1,2,4-триазолу й 180мг 10% Pd/C у 6мл CH<sub>3</sub>OH і 0,83мл 1М HCl в ефірі струшували при тиску H<sub>2</sub> 40 фунтів/кв. дюйм. Через 24 години суміш фільтрували через целіт і фільтрат концентрували. Залишок розтирали із трьома порціями по 50мл суміші 2:1 гексан-ефір і фільтрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини; мас-спектр: m/e=293 (M+1).

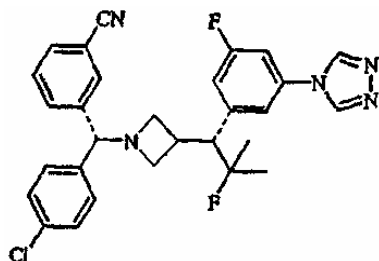
Стадія 2: 3-{[4-хлорфеніл(3-{2-фтор-1-[3-фтор-5-(4Н-1,2,4-триазол-4-іл)феніл]-2-метилпропіл}азетидин-1-іл)метил]бензонітрил

Зразок 135мг (0,41ммоль) гідрохлориду 4-[3-(1-азетидин-3-іл-2-фтор-2-метилпропіл)-5-фторфеніл]-4Н-1,2,4-триазолу, 211мг (0,62ммоль) 3-[бром(4-хлорфеніл)метил]бензонітрилу й 181мкл (1,025ммоль) діізопропілетиламіну в 5мл безводного CH<sub>3</sub>CN нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Розчин концентрували й залишок розчиняли в

155

20мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і 5мл  $\text{NaHCO}_3$ , Шари розділяли й органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищали на силікагелі, використовуючи суміш  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -EtOAc- $\text{NH}_3$  (2М у MeOH), 200:50:4, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді суміші 4 діастереомерів; мас-спектр:  $m/e=518$  ( $M+1$ ).

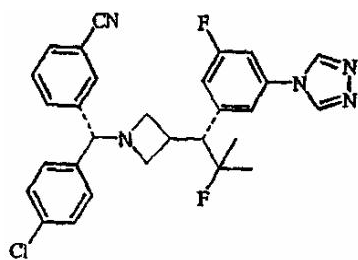
Приклад 147



3-[(R)-(4-хлорфеніл)](3-[(1R)-2-фтор-1-[3-фтор-5-(4H-1,2,4-триазол-4-іл)феніл]-2-метилпропіл]азетидин-1-іл)метил]бензонітрил

Продукт зі стадії 3 із прикладу 146 очищали на колонці ChiralPak AK, використовуючи суміш 20% ізопропанол-гептан, одержуючи зазначену в заголовку сполуку; мас-спектр:  $m/e=518$  ( $M+1$ ).

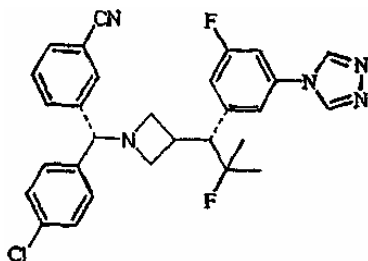
Приклад 148



3-[(SR)-(4-хлорфеніл)](3-[(1RS)-2-фтор-1-[3-фтор-5-(4H-1,2,4-триазол-4-іл)феніл]-2-метилпропіл]азетидин-1-іл)метил]бензонітрил

Подальше елюювання колонки ChiralPak AK у прикладі 147 сумішшю 20% ізопропанол-гептан давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді суміші енантіомерів; мас-спектр:  $m/e=518$  ( $M+1$ ).

Приклад 149



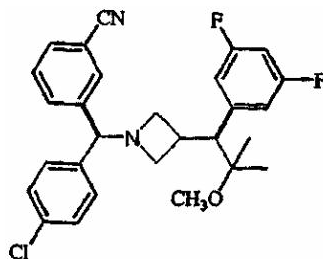
83230

156

3-[(R)-(4-хлорфеніл)](3-[(1R)-2-фтор-1-[3-фтор-5-(4H-1,2,4-триазол-4-іл)феніл]-2-метилпропіл]азетидин-1-іл)метил]бензонітрил

Подальше елюювання колонки ChiralPak AK у прикладі 148 сумішшю 20% ізопропанол-гептан давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді одного енантіомера; мас-спектр:  $m/e=518$  ( $M+1$ ).

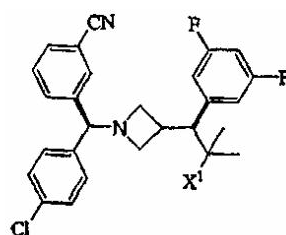
Приклад 150



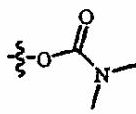
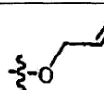
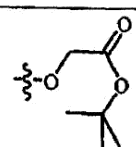
3-[(S)-(4-хлорфеніл)](3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метокси-2-метилпропіл]азетидин-1-іл)метил]бензонітрил

Розчин 46,6мг (0,1ммоль) 3-[(S)-(4-хлорфеніл)](3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл]азетидин-1-іл)метил]бензонітрилу в ТГФ охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$ . До розчину додавали 0,3мл 1М розчину NaHMDS у ТГФ. Через 10 хвилин додавали 20мкл йодметану й розчину давали можливість нагрітися до КТ. Розчин розподіляли між етилацетатом і водою й органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували. Залишок фільтрували через силікагель із використанням суміші 10% етилацетат-гексан, одержуючи зазначену в заголовку сполуку;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,07 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 2,28 (т, 1H,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 2,74 (д, 1H,  $J=10,7\text{Гц}$ ), 2,82 (т, 1H,  $J=7,5\text{Гц}$ ), 3,10-3,16 (м, 2H), 3,19 (с, 1H), 3,62 (м, 1H), 4,29 (с, 1H), 6,67-6,73 (м, 3H), 7,21-7,4 (м, 8H). Мас-спектр:  $m/e=481$  ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) і 483 ( $M+1$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

Приклади 151-153



Наступні приклади одержували з 3-[(S)-(4-хлорфеніл)](3-[(1S)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-2-метилпропіл]азетидин-1-іл)метил]бензонітрилу, використовуючи спосіб, описаний у прикладі 150.

157	83230	158	
Приклад	Назва	X <sup>1</sup>	
		Мас-спектр, m/e	
151	(2S)-2-{1-[(S)-(4-хлорфеніл)(3-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-(3,5-дифторфеніл)-1,1-диметилетилдиметилкарбамат		538 (M+1, <sup>35</sup> Cl); 540 (M+1, <sup>37</sup> Cl)
152	3-[(S)-{3-[(1S)-2-(алілокси)-1-(3,5-дифторфеніл)-2-метилпропіл]азетидин-1-іл}(4-хлорфеніл)метил]бензонітрил		507 (M+1, <sup>35</sup> Cl); 509 (M+1, <sup>37</sup> Cl)
153	трет-бутил[(2S)-2-{1-[(S)-(4-хлорфеніл)(3-ціанофеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-(3,5-дифторфеніл)-1,1-диметилетоксі]ацетат		581 (M+1, <sup>35</sup> Cl); 583 (M+1, <sup>37</sup> Cl)

#### Біологічний приклад 1

Аналіз зв'язування рецептора канабіноїдів-1 (CB1)

Визначення афінності зв'язування засноване на рекомбінантному рецепторі CB1 людини, що експресується у клітинах яєчника китайського хом'ячка (CHO) [Felder et al, Mol. Pharmacol. 48: 443-450, 1995]. Загальний об'єм суміші для аналізу становить 250мкл (240мкл розчину мембранного рецептора CB1 плюс 5мкл розчину сполуки, що тестується, плюс 5мкл розчину [<sup>3</sup>H] CP-55940). Кінцева концентрація [<sup>3</sup>H]CP-55940 становить 0,6нМ. Буфер для зв'язування містить 50мМ Трис-НСІ, рН7,4, 2,5мМ EDTA, 5мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,5мг/мл бичачого сироваткового альбуміну, що не містить жирних кислот, й інгібітори протеаз (№ у каталозі P8340, Sigma). Щоб ініціювати реакцію зв'язування додають 5мкл розчину радіоактивного ліганду, суміш інкубують при обережному струшуванні на струшувальному пристрої протягом 1,5 години при 30°C. Зв'язування завершують, використовуючи 96-ямковий пристрій для збору й фільтруючи через фільтр GF/C, попередньо змочений в 0,05% поліетиленаміні. Зв'язану радіоактивну мітку кількісно оцінюють, використовуючи сцинтиляційний лічильник. Гадані афінності зв'язування для різних сполук розраховують на основі значень IC<sub>50</sub> [DeBlasi et al., Trends Pharmacol Sci 10: 227-229, 1989].

Аналіз зв'язування для рецептора CB2 здійснюють подібним чином, використовуючи рекомбінантний рецептор CB2 людини, що експресується у клітинах CHO.

Сполуки антагоністи/зворотні агоністи CB1 згідно із даним винаходом мають IC<sub>50</sub> менше 1 мікромоля у випадку аналізу зв'язування CB1. Сполуки, що є вибірковими антагоністами/зворотними агоністами CB1 мають IC<sub>50</sub> в 100

разів більш високі у випадку аналізу зв'язування CB2, ніж в аналізі CB1, і, як правило, мають значення IC<sub>50</sub> більше одного мікромоля в аналізі зв'язування CB2.

#### Біологічний приклад 2

Аналіз функціональної активності рецептора канабіноїдів-1 (CB1)

Функціональна активація рецептора CB1 заснована на рекомбінантному рецепторі CB1 людини, що експресується у клітинах CHO [Felder et al, Mol. Pharmacol. 48: 443-450, 1995]. Щоб визначити активність агоніста або активність зворотного агоніста у випадку будь-якої сполуки, що тестується, 50мкл суспензії клітин CB1-CHO змішують із сполукою, що тестується, і 70мкл буфера для аналізу, що містить 0,34мМ 3-ізобутил-1-метилксантин і 5,1мМ форсколін, в 96-ямкових планшетах. Буфер для аналізу складається зі збалансованого сольового розчину Ерла з додаванням 5мМ MgCl<sub>2</sub>, 1мМ глутаміну, 10мМ HEPES і 1мг/мл бичачого сироваткового альбуміну. Суміш інкубують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і завершують інкубацію додаванням 30мкл/ямку 0,5М HCl. Рівень сумарного внутрішньоклітинного цАМФ кількісно оцінюють, використовуючи New England Nuclear Flashplate і набір для радіоімунаналізу цАМФ.

Для визначення антагоністичної активності сполуки, що тестується, реакційна суміш також містить 0,5нМ агоніста CP55940, і кількісно оцінюють ефект, зворотний ефекту CP55940. Альтернативно одержують серію кривих залежного від дози відповіді для CP55940 при зростаючих концентраціях сполуки, що тестується, для кожної із кривих залежного від дози відповіді.

Функціональний аналіз рецептора CB2 здійснюють подібним чином, використовуючи рекомбі-

нантний рецептор CB2 людини, що експресується у клітинах СНО.

Сполуки антагоністи/зворотні агоністи CB1 згідно із даним винаходом звичайно мають  $IC_{50}$  менше 1 мікромоля у випадку функціонального аналізу CB1, і вибіркові антагоністи/зворотні агоністи CB1 звичайно мають  $IC_{50}$  більше 1 мікромоля у випадку функціонального аналізу CB2.

#### Біологічний приклад 3

Дослідження споживання гострої їжі в щурів і мишей: загальний спосіб

У даних дослідженнях використовують дорослих щурів або мишей.

Після, щонайменше, 2 днів акліматизації до умов віварію (контрольована вологість і температура, освітлення протягом 12 годин з 24 годин) із кліток гризунів видаляють їжу.

Експериментальні сполуки або їхні наповнювачі вводять перорально, внутрішньоочередово, підшкірно або внутрішньовенно перед поверненням відомої кількості їжі в клітку. Оптимальний інтервал між введенням дози й наданням їжі заснований на часі напівжиття сполуки, виходячи з того, коли концентрація сполуки в головному мозку є найбільшою. Їжу, що залишилася, вимірюють через декілька інтервалів. Споживання їжі розраховують у грамах їжі, з'їденої на грам маси тіла за кожний проміжок часу й ефект сполук у пригніченні апетиту порівнюють із ефектом наповнювача. У даних експериментах можна використовувати безліч ліній мишей або щурів і декілька стандартних кормів для гризунів.

#### Біологічний приклад 4

Дослідження зниження хронічної маси в щурів і мишей: загальний спосіб

У даних дослідженнях використовують дорослих щурів або мишей. Під час або відразу після відлучення від грудного вигодовування викликають ожиріння в щурів або мишей внаслідок виняткового доступу до кормів, що містять жири й сахарозу в більших пропорціях, ніж у контрольному кормі. Звичайно використовувані лінії щурів включають Sprague Dawley, що розводяться в Charles River Laboratories. Хоча можна використовувати кілька ліній мишей, миші C57B1/6 є найбільш схильними до ожиріння й гіперінсулінемії, ніж інші лінії. Звичайні корми, використовувані для того, щоб індукувати ожиріння, включають корми для дослідження D12266B (32% жирів) або D12451 (45% жирів) і BioServ S3282 (60% жирів). Гризуни харчуються кормом доти, поки вони не стають значно більш важкими й мають більшу частку жиру в організмі, ніж щури на контрольному кормі, часто протягом 9 тижнів. Гризуни одержують ін'єкції (від 1 до 4 на добу) або безперервні інфузії експериментальних сполук або їхніх наповнювачів або перорально, внутрішньоочередово, підшкірно, або внутрішньовенно. Споживання їжі й маси тіла вимірюють щодня або більш часто. Споживання їжі розраховують у грамах їжі, з'їденої на грам маси тіла в кожний період часу, і ефекти сполук у пригніченні апетиту і втраті маси порівнюють із ефектами наповнювачів.

#### Біологічний приклад 5

Тест підвішування за хвіст

Тест підвішування за хвіст широко використовували для скринінгу ефектів сполук, подібних до ефектів антидепресантів, у мишей [Steru et al., 1987], щурів [Izumi et al., 1997] і піщанок [Varty et al., 2003]. Тест заснований на тому принципі, що має місце безпорадність, коли тварину піддають впливу, що викликає тривалу відразу (негативну реакцію). Коротко, коли тварину підвішують за хвіст, вона проявляє трохі орієнтованих на порятунок поведінкових реакцій, між якими мають місце періоди нерухомості, які розвиваються в повну нерухомість. Попередня обробка широким рядом антидепресантів, таких як трициклічні сполуки, блокатори захоплення моноамінів або інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI), істотно знижує тривалість нерухомості протягом тесту, тоді як анксиолітики або антипсихотичні засоби не чинять такої дії [Wong et al., 2000; Oxenkrug 1999].

#### Суб'єкти

Самців мишей поміщають у кімнату для утримання колоній, у якій підтримують постійну температуру (22°C) і вологість (30-70%), з кормом (корм Harlan Teklad №7012, 5% жиру, 3,75ккал/г) і водою, доступною за бажанням. Для поведінкових експериментів мишей утримують у групах (10/клітку) в умовах зворотного циклу світло/темрява (світло включають в 21:00год., виключають в 09:00год.) і тести проводять від 10:00год. до 14:00год.

#### Лікарські засоби

Сполуки формули (I) розчиняють у розчині 1% Твін 80-фізіологічний розчин, можна використовувати додавання ДМСО, щоб підвищити розчинність. Дози сполук вводять внутрішньоочередово в обсязі 0,1мл.

#### Тест підвішування за хвіст

Використовують автоматизований пристрій для підвішування за хвіст (TSE Systems, Bad Homburg, Germany), що має підвісний тримач для хвоста, з'єднаний з датчиком точного лінійного навантаження. Один сантиметр хвоста миші вставляють у підвісний тримач для хвоста й закріплюють недративною клейкою стрічкою. Мишей підвішують за хвіст на висоті 35см від поверхні стола на 6 хвилин. Під час цього періоду часу датчик навантаження реєструє рух миші й передає інформацію на центральний комп'ютер, що потім реєструє ступінь нерухомості протягом сеансу й розраховує загальну тривалість нерухомості. Загальну тривалість нерухомості використовують як залежну змінну в однофакторному дисперсійному аналізі (ANOVA) щодо обробки.

Хоча винахід описаний і ілюстрований з посиланням на його деякі конкретні варіанти, фахівцям у даній галузі буде зрозуміло, що можуть бути здійснені різні зміни, модифікації й заміни в об'ємі винаходу. Наприклад, можуть бути застосовані ефективні дози, відмінні від конкретних доз, які зазначені в даному описі вище, як наслідок змін у чутливості ссавця, що підлягає лікуванню, у випадку кожного з показань для сполук відповідно до винаходу, зазначених вище. Подібним чином, конкретні фармакологічні відповіді, що спостерігаються, можуть варіювати у відповідності й залежно від конкретної обраної активної

сполуки, або від того, чи є фармацевтичні носії, а також від типу препарату й застосовуваного способу введення, і такі передбачувані зміни або відмінності в результатах передбачаються відповідно до об'єктів і практичних здійснень даного

винаходу. Отже, мається на увазі, що винахід повинен бути визначений об'ємом формули винаходу, яка слідує далі, і що таку формулу винаходу необхідно інтерпретувати досить широко.