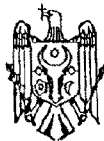




MD/EP 3755684 T2 2023.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3755684 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07C 235/06 (2006.01.01)
C07C 235/08 (2006.01.01)
A61P 25/14 (2006.01.01)
A61P 25/18 (2006.01.01)
A61P 25/22 (2006.01.01)
A61P 25/24 (2006.01.01)
A61P 25/28 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2021 0001 (22) Data de depozit: 2018.02.20 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 18708346.4, 2018.02.20 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3755684, 2020.12.30	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 11/2023, 2023.11.30 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 28/2023, 2023.07.12 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 01/2021, 2021.01.31
(71) Solicitant: H. LUNDBECK A/S, DK (72) Inventatori: ROTTLÄNDER Mario, DK; SAMS Anette Graven, DK; WANG Xiaofang, CN; DAS Debasis, CN; HONG Jian, CN; CHEN Shu Hui, US (73) Titular: H. LUNDBECK A/S, DK (74) Mandatar autorizat: FOCȘA Valentin	

(54) Derivați de alcool ca deschizători ai canalelor de potasiu Kv7

(57) Rezumat:

1
Prezenta invenție prezintă compuși noi care activează canalele de potasiu Kv7. Aspecte separate ale invenției sunt directionate către compoziții farmaceutice care cuprind compuși menționați și utilizări ale compușilor

2
pentru a trata tulburările care răspund la activarea canalelor de potasiu Kv7.
Revendicări: 8

MD/EP 3755684 T2 2023.11.30

(54) Alcohol derivatives as Kv7 potassium channel openers**(57) Abstract:**

1

The present invention provides novel compounds which activate the Kv7 potassium channels. Separate aspects of the invention are directed to pharmaceutical compositions

2

comprising said compounds and uses of the compounds to treat disorders responsive to the activation of Kv7 potassium channels.

Claims: 8

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIUL INVENȚIEI**

Prezenta invenție se referă la compuși noi care activează canalele de potasiu Kv7. Aspectele separate ale invenției se referă la compoziții farmaceutice cuprinzând acești compuși și la utilizări ale compușilor pentru tratarea tulburărilor care răspund la activarea canalelor de potasiu Kv7.

BAZA INVENȚIEI

Canalele de potasiu (Kv) dependente de tensiune conduc ionii de potasiu (K^+) prin membranele celulare în răspuns la modificări în potențialul membranal și astfel pot regla excitabilitatea celulară prin modularea (creșterea sau scăderea) activității electrice a celulei. Canalele Kv funcționale există ca structuri multimerice formate prin asocierea a patru subunități alpha și patru beta. Subunitățile alpha cuprind șase domenii transmembranare, o buclă de formare a porilor și un senzor de tensiune și sunt dispuse simetric în jurul unui por central. Subunitățile beta sau auxiliare interacționează cu subunitățile alpha și pot modifica proprietățile complexului de canale pentru a include, nelimitativ, modificări în proprietățile electrofiziologice sau biofizice ale canalelor, nivelurile de expresie sau tiparele de expresie.

Au fost identificate nouă familii de subunități alpha ale canalelor Kv, denumite Kv1-Kv9. Există așadar o diversitate enormă a funcției canalelor Kv care apare ca o consecință a mulțimii de sub-familii, a formării subunităților homomerică și heteromerică în sub-familii și a efectelor suplimentare ale asocierii cu subunități beta (Christie, 25 Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 1995, 22, 944-951).

Familia canalelor Kv7 constă din cel puțin cinci membri care includ unul sau mai multe dintre următoarele canale de mamifere: Kv7.1, Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4, Kv7.5 și orice echivalent de mamifer sau non-mamifer sau variantă (inclusiv variante de matisare). Alternativ, membrii acestei familii sunt denumiți cu numele genei KCNQ1, KCNQ2, KCNQ3, KCNQ4 și KCNQ5 (Dalby-Brown, et al., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2006, 6, 9991023).

Așa cum s-a menționat mai sus, canalele de potasiu Kv7 neuronale au roluri în controlul excitației neuronale. Canalele Kv7, în special heterodimerii Kv7.2/Kv7.3, stau la baza curentului M (Wang et al Science. 1998 Dec 4;282(5395):1890-3). Curentul M are o dependență caracteristică de timp și tensiune care duce la stabilizarea potențialului membranal în răspuns la stimuli excitatori multipli.

Astfel, curentul M este implicat în controlul excitabilității neuronale (Delmas & Brown, Nature, 2005, 6, 850-862). Curentul M este un curent de potasiu non-inactivator care se găsește în multe tipuri de celule neuronale. În fiecare tip celular, este dominant în controlul excitabilității membranală, fiind singurul curent permanent în intervalul de inițiere a potențialului de acțiune (Marrion, Annual Review Physiology 1997, 59, 483-504).

Retigabina (N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil) acid carbamic etil ester) este un compus care se leagă de canalele de potasiu Kv7 (Wuttke, et al., Molecular Pharmacology, 2005, 67, 1009-1017). Retigabina activează curentul K^+ în celule neuronale și farmacologia acestui curent indus prezintă concordanță cu farmacologia publicată a canalului M care a fost corelată cu heteromultimerul canalului Kv7.2/3 K^+ , sugerând că activarea canalului Kv7.2/3 este responsabilă cel puțin de o parte din activitatea anticonvulsivantă a acestui agent (Wickenden, et al., Molecular Pharmacology 2000, 58, 591-600). Retigabina este eficientă în reducerea incidenței convulsiilor la pacienți epileptici (Bialer, et al., Epilepsy Research 2002, 51, 31-71). Retigabina are un spectru larg și proprietăți anticonvulsivante potente. Este activă după administrare orală și intraperitoneală la șobolani și șoareci într-o gamă de teste anticonvulsivante (Rostock, et al., Epilepsy Research 1996, 23, 211-223).

Cei cinci membri ai acestei familii se deosebesc în tiparele de expresie. Expresia Kv7.1 este limitată la inimă, mușchiul epitelial periferic și neded, iar expresia Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 și Kv7.5 pare să fie dominantă în sistemul nervos, inclusiv hipocamp, cortex, zona tegmentală ventrală și neuronii ganglionari ai rădăcinii dorsale (pentru o analiză vezi Greene & Hoshi, Cellular and Molecular Life Sciences, 2017, 74(3), 495-508).

Genele KCNQ2 și KCNQ3 par să fie mutante într-o formă moștenită de epilepsie cunoscută sub numele de convulsii neonatale familiale benigne (Rogawski, Trends in Neurosciences 2000, 23, 393-398). Proteinele codificate de genele KCNQ2 și KCNQ3 sunt localizate în neuronii piramidali ai cortexului și hipocampusului uman, regiuni ale creierului asociate cu generarea și propagarea convulsiilor (Cooper et al., Proceedings National Academy of Science U S A 2000, 97, 4914-4919).

În plus, mARN pentru Kv7.3 și 5, pe lângă cel pentru Kv7.2, sunt exprimați în astrocite și celule gliale. Astfel, canalele Kv7.2, Kv7.3 și Kv7.5 pot ajuta la modularea activității sinaptice în SNC și contribuie la efectele neuroprotectoare ale deschizătorilor de canale KCNQ (Noda, et al., Society for

Neuroscience Abstracts 2003, 53.9), ceea ce ar fi relevant pentru tratamentul tulburărilor neurodegenerative cum ar fi, nelimitativ, boala Alzheimer, boala Parkinson și coreea Huntington.

mARN pentru subunitățile Kv7.2 și Kv7.3 se găsește în regiunile cerebrale asociate cu anxietate și comportamente emoționale precum depresie și tulburare bipolară, de ex. hipocamp, zona tegmentală ventrală și amigdala (Saganich, et al. Journal of Neuroscience 2001, 21, 4609-4624; Friedman et al., Nat Commun. 2016; 7: 11671.) și s-a raportat că retigabina este activă în modele animale de comportament anxios (Korsgaard et al J Pharmacol Exp Ther. 2005 Jul;314(1) :282-92. Epub 2005 Apr 6.). Astfel, canalele Kv7 sunt relevante pentru tratarea tulburărilor emoționale cum ar fi, nelimitativ, depresie bipolară, depresie majoră, anxietate, suicid, atacuri de panică, fobie socială.

De asemenea, așa cum s-a raportat, canalele Kv7.2/3 sunt mărite în modele de durere neuropată (Wickenden, et al., Society for Neuroscience Abstracts 2002, 454.7) și s-a lansat ipoteza că modulatorii canalelor de potasiu sunt activi atât în durere neuropată, cât și în epilepsie (Schroder, et al., Neuropharmacology 2001, 40, 888-898). Pe lângă un rol în durerea neuropată, expresia mARN pentru Kv7.2-5 în ganglionii rădăcinii trigeminale și dorsale și în nucleu caudalis trigeminal insinuează că deschizătorii acestor canale pot afecta de asemenea procesarea senzorială a migrenei (Goldstein, et al. Society for Neuroscience Abstracts 2003, 53.8). Luate împreună, aceste dovezi indică relevanța deschizătorilor de canale KCNQ pentru tratamentul durerii cronice și a tulburărilor asociate cu neuropatie.

WO 07/90409 se referă la utilizarea deschizătorilor de canale Kv7 pentru tratamentul schizofreniei. Deschizătorii canalelor Kv7 modulează funcția sistemului dopaminergic (Friedman et al., Nat Commun. 2016; Scotty et al J Pharmacol Exp Ther. 2009 Mar;328(3):951-62. doi: 10.1124/jpet.108.146944. Epub 2008 Dec 19; Koyama et al., J Neurophysiol. 2006 Aug;96(2) :535-43. Epub 2006 Jan 4; Li et al Br J Pharmacol. 2017 Dec;174(23):4277-4294. doi: 10.1111/bph.14026. Epub 2017 Oct 19.; Hansen et al J Pharmacol Exp Ther. 2006 Sep;318(3):1006-19. Epub 2006 Jun 14), ceea ce ar fi relevant pentru tratamentul tulburărilor psihiatrice cum ar fi, nelimitativ, psihoză, manie, tulburări legate de stres, reacții de stres acut, tulburare de hiperactivitate/deficit de atenție, tulburare de stres post-traumatic, tulburare obsesiv- compulsivă, tulburări de impulsivitate, tulburări de personalitate, tulburare schizotipală, agresivitate, tulburări din spectrul autist. WO 01/96540 descrie utilizarea modulatorilor curentului M formați prin expresia genelor KCNQ2 și KCNQ3 pentru insomnie, iar WO 01/092526 descrie că modulatorii Kv7.5 pot fi utilizați pentru tratamentul tulburărilor de somn. WO 09/015667 descrie utilizarea deschizătorilor Kv7 în tratamentul disfuncției sexuale.

WO 2010/060955 se referă la derivați de 2-morfolino-3-amido-piridină și divulgă utilizarea acestora ca modulatori ai canalelor Kv7 activate de tensiune.

WO 2007/104717 se referă la derivați de chinazolinonă și divulgă utilizarea acestora ca activatori ai canalelor Kv7.

US 2016/075663 se referă la benzoimidazol-1,2-il amide și divulgă capacitatea acestora de a potența curenții K în celule HEK conținând Kv7.2/7.3.

WO 2014/145852 se referă la imidazo(4,5-B) piridin-2-il amide și divulgă capacitatea acestora de a potența curenții K în celule HEK conținând Kv7.2/7.3.

CN 105663136 se referă la 5-(1,4-Diazepan-1-sulfonil) izochinolină și divulgă utilizarea sa ca un activator selectiv al canalelor ionice Kv7.4 și Kv7.4/7.5.

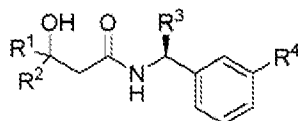
Deși pacienții care suferă de tulburările menționate mai sus pot avea opțiuni de tratament disponibile, multora dintre acestea le lipsește eficiența dorită și sunt însoțite de efecte secundare nedorite. Există așadar o nevoie încă neîndeplinită de terapii noi pentru tratarea acestor tulburări.

Într-o încercare de a identifica noi terapii, inventatorii au identificat o serie de compuși noi reprezentați de Formula I care acționează ca deschizători de canale Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 și Kv7.5. Astfel, prezenta invenție prevede compuși noi ca medicamente pentru tratamentul tulburărilor modulate de canalele de potasiu KCNQ.

REZUMATUL INVENȚIEI

Prezenta invenție este definită de revendicări. Orice obiect care nu se încadrează în sfera de aplicare a revendicărilor este prezentat numai în scop informativ.

Prezenta invenție se referă la un compus din Formula I



Formula I;

unde

R1 este selectat din grupul constând din C₁-C₆ alchil, CF₃, CH₂CF₃, CF₂CHF₂, C₃-C₈ cicloalchil, unde C₃-C₈ cicloalchil poate fi substituit cu 1 sau 2 F, CHF₂ sau CF₃ și R2 este H, C₁-C₆ alchil sau CF₃;

5 sau

R1 și R2 se combină pentru a forma C₃-C₅ cicloalchil opțional substituit cu F, CHF₂ sau CF₃;

R3 este C₁-C₃ alchil sau CH₂O-C₁₋₃ alchil, opțional substituit cu F;

R4 este selectat din grupul constând din OCF₃, OCH₂CF₃ sau OCHF₂;

10 Invenția se referă de asemenea la o compoziție farmaceutică ce conține un compus conform invenției și un vehicul sau excipient acceptabil farmaceutic.

De asemenea, invenția se referă la compuși conform prezentei invenții pentru utilizare în tratarea unui pacient așa cum se descrie în revendicări și aplicări și include tratarea pacienților care suferă de epilepsie, o tulburare bipolară, migrenă și schizofrenie.

DESCRIERE DETALIATĂ A INVENȚIEI

15 R4 este conform unei aplicări a invenției OCF₃ sau OCHF₂ și R2 este conform unei alte aplicări H sau CH₃.

Într-o aplicare R1 este C₃-C₄ cicloalchil opțional substituit cu 1 sau 2 F, CHF₂ sau CF₃.

Conform unei aplicări specifice R1 este t-butil și R2 este H și R4 este unul dintre OCF₃, OCH₂CF₃ sau OCHF₂.

20 Conform unei alte aplicări specifice R1 și R2 se combină pentru a forma ciclobutil opțional substituit cu 1 sau 2 F și R4 este unul dintre OCF₃, OCH₂CF₃ sau OCHF₂

Conform unei aplicări specifice a invenției, compusul conform invenției este selectat din grupul constând din:

(S)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-[(1S)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil]pentanamida,
 25 (R)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-[(1S)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil]pentanamida,
 (S)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)pentanamida,
 (R)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)pentanamida,
 (S)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida,
 (R)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida,
 30 (S)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pentanamida,
 (R)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pentanamida,
 (S)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)pentanamida,
 (R)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)pentanamida,
 (S)-3-(3,3-difluorociclobutil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propanamida,
 35 (R)-3-(3,3-difluorociclobutil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propanamida,
 (S)-3-hidroxi-4-metil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)pentanamida,
 (R)-3-hidroxi-4-metil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)pentanamida,
 (S)-3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propanamida,
 (R)-3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propanamida,
 40 (R)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamida,
 (S)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamida,
 (S)-3-hidroxi-4-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamida,
 (R)-3-hidroxi-4-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamida,
 N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(R)-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida,
 45 N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(S)-hidroxi-4,4-dimetil
 pentanamida,
 (S)-3-hidroxi-N-((R)-2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-4,4-dimetilpentanamida,
 (R)-3-hidroxi-N-((R)-2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-4,4-dimetilpentanamida,
 (S)-2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)-N-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida,
 50 (S)-2-(1-hidroxiciclobutil)-N-(1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)acetamida,
 (3R)-3-hidroxi-4-metil-N-[(1S)-1-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil]-3-(trifluorometil)
 pentanamida,
 (3S)-3-hidroxi-4-metil-N-[(1S)-1-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil]-3-(trifluorometil)pentanamida,
 4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-N-[(1S)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil]-3-(trifluorometil)butanamida,
 55 (R)-4,4,5,5-tetrafluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamida,
 (S)-4,4,5,5-tetrafluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamida,
 (R)-5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamida,
 (S)-5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamida,
 (R)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)butanamida,

(S)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluoro-metoxi)fenil)etil)butanamida,
 (R)-2-(1-hidroxiciclopentil)-N-(2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida,
 (R)-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)butanamida,
 (S)-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)butanamida,
 5 (S)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxifenil)etil)butanamida și
 (R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)butanamida.

Referirea la compușii incluși în prezenta invenție include amestecuri racemice ale compușilor, izomerul optic al compușilor pentru care acesta este relevant și formele polimorfe și amorfe ale compușilor din prezenta invenție, precum și forme tautomerice ale compușilor pentru care acest lucru este relevant. În plus, compușii din prezenta invenție pot exista în formă nesolvată, precum și solvată cu solvenți acceptabili farmaceutic precum apă, etanol etc.. Atât formele solvate, cât și cele nesolvate ale compușilor sunt incluse în prezenta invenție.

Compusul conform invenției poate fi într-o compoziție farmaceutică ce conține compusul și un excipient sau vehicul acceptabil farmaceutic.

Într-o aplicare, invenția se referă la un compus conform invenției pentru utilizare terapeutică.

Într-o altă aplicare, invenția se referă la compușii conform invenției pentru utilizare într-o metodă de tratare a unui pacient care suferă de epilepsie, tulburare polară, migrenă sau schizofrenie.

Într-o altă aplicare, invenția se referă la compușii conform invenției pentru utilizare într-o metodă de tratare a unui pacient care suferă de psihoză, manie, tulburări legate de stres, reacții de stres acut, depresie bipolară, depresie majoră, anxietate, atacuri de panică, fobie socială, tulburări de somn, ADHD, PTSD, OCD, tulburări de impulsivitate, tulburări de personalitate, tulburare schizotipală, agresivitate, durere cronică, neuropatie, tulburări din spectrul autist, coree Huntington, scleroză, scleroză multiplă, boala Alzheimer.

Conform unei aplicări, compușii din invenție se utilizează în terapie.

În contextul prezentei, "opțional substituit" înseamnă că fracțiunea indicată poate să fie sau nu substituită și, când este substituită, este mono- sau disubstituită. Se va înțelege că acolo unde nu se indică substituenți pentru o fracțiune "opțional substituită", poziția este deținută de un atom de hidrogen.

Un interval indicat poate fi indicat interschimbabil cu "- "(liniuită) sau "până la", de ex. termenul "C₁₋₃ alchil" este echivalent cu "C₁ până la C₃ alchil".

Termenii "C₁-C₃ alchil" și "C₁-C₆ alchil" se referă la o hidrocarbură saturată neramificată sau ramificată având de la unu până la șase atomi de carbon, inclusiv. Exemplele de astfel de grupe includ, nelimitativ, metil, etil, 1-propil, 2-propil, 1-butil, 2-butil și t-butil.

Termenul "C₁-C₃ alcoxi" se referă la o fracțiune din formula -OR, unde R indică C₁-C₃ alchil așa cum s-a definit mai sus.

Termenii "C₃-C₆ cicloalchil", "C₃-C₅ cicloalchil" sau "C₃-C₈ cicloalchil" se referă la un inel monociclic saturat. Exemplele de astfel de grupe includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil și ciclooctil.

Căi de administrare:

Compozițiile farmaceutice cuprinzând un compus din prezenta invenție definit mai sus pot fi preparate în mod specific pentru administrare prin orice cale adecvată cum ar fi cale orală, rectală, nazală, bucală, sublinguală, transdermică și parenterală (de ex. subcutanată, intramusculară și intravenoasă); preferându-se calea orală.

Se va înțelege că această cale va depinde de starea generală și vârsta subiectului tratat, natura afecțiunii tratate și ingredientul activ.

Forme farmaceutice și excipienți:

În cele ce urmează, termenul "excipient" sau "excipient acceptabil farmaceutic" se referă la excipienți farmaceutici incluzând, nelimitativ, agenți de umplere, antiaderenți, lianți, agenți de acoperire, coloranți, agenți de descompunere, aromatizanți, agenți de îmbunătățire a curgerii, lubrifianți, conservanți, sorbenți, îndulcitori, solvenți, vehicule și adjuvanți.

Prezenta invenție prevede de asemenea o compoziție farmaceutică ce conține un compus conform invenției, cum ar fi unul dintre compușii divulgați în secțiunea experimentală din prezenta invenție prevede de asemenea o procedură de preparare a unei compoziții farmaceutice conținând un compus conform invenției. Compozițiile farmaceutice conform invenției pot fi preparate cu excipienți acceptabili farmaceutic în conformitate cu tehnici convenționale precum cele indicate în Remington, "The Science and Practice of Pharmacy", ed. 22 (2012), editată de Allen, Loyd V., Jr.

Compozițiile farmaceutice pentru administrare orală includ forme de dozaj orale solide cum ar fi tablete, capsule, pulberi și granule; și forme de dozaj orale lichide cum ar fi soluții, emulsii, suspensii și siropuri, precum și pulberi și granule de dizolvat sau suspendat într-un lichid corespunzător.

Formele de dozaj orale solide pot fi prezentate ca unități separate (de ex. tablete sau capsule tari sau moi), conținând fiecare o cantitate predeterminată de ingredient activ și de preferință unul sau mai mulți excipienți adecvați. Acolo unde este posibil, formele de dozaj solide pot fi preparate cu învelișuri cum ar fi învelișuri enterice sau pot fi preparate pentru a asigura eliberarea modificată a ingredientului activ, cum ar fi eliberare întârziată sau prelungită conform metodelor bine cunoscute în domeniu. Acolo unde este posibil, forma de dozaj solidă poate fi o formă de dozaj care se descompune în salivă, cum ar fi de exemplu o tabletă orodispersabilă.

Exemplele de excipienți adecvați pentru forme orale solide includ, nelimitativ, celuloză microcristalină, amidon de porumb, lactoză, manitol, povidonă, croscarmeloză sodică, sucroză, ciclodextrină, talc, gelatină, pectină, stearat de magneziu, acid stearic și eteri alchil inferiori de celuloză. În mod similar, forma solidă poate include excipienți pentru forme cu eliberare întârziată sau prelungită cunoscute în domeniu, cum ar fi gliceril monostearat sau hipromeloză. Dacă se folosește material solid pentru administrare orală, forma se poate prepara de exemplu amestecând ingredientul activ cu excipienți solizi și comprimând apoi amestecul într-o mașină convențională de fabricare a tabletelor; sau forma poate fi introdusă de exemplu într-o capsulă tare, de ex. în formă de pulbere, pelet sau mini tabletă. Cantitatea de excipient solid va varia în mare măsură, dar va fi cuprinsă în mod tipic între aproximativ 25 mg și aproximativ 1 g per unitate de dozaj.

Formele de dozaj orale lichide pot fi prezenta de exemplu ca elixire, siropuri, picături orale sau o capsulă umplută cu lichid. Formele de dozaj orale lichide pot fi prezentate de asemenea ca pulberi pentru o soluție sau suspensie într-un lichid apos sau neapos. Exemplele de excipienți adecvați pentru forme orale lichide includ, nelimitativ, etanol, propilenglicol, glicerol, polietilenglicoli, poloxameri, sorbitol, polisorbitat, mono și di-gliceride, ciclodextrine, ulei de cocos, ulei de palmier și apă. Formele de dozaj orale lichide pot fi preparate de exemplu prin dizolvarea sau suspensia ingredientului activ într-un lichid apos sau neapos sau prin încorporarea ingredientului activ într-o emulsie lichidă ulei în apă sau apă în ulei.

Se pot folosi și alți excipienți în forme orale solide și lichide, cum ar fi coloranți, aromatizanți și conservanți etc.

Compozițiile farmaceutice pentru administrare parenterală includ soluții, dispersii, suspensii sau emulsii apoase și neapoase sterile, pentru injecție sau perfuzie, concentrate pentru injecție sau perfuzie, precum și pulberi sterile de reconstituit în soluții sau dispersii sterile pentru injecție sau perfuzie înaintea utilizării. Exemplele de excipienți adecvați pentru forme parenterale includ, nelimitativ, apă, ulei de cocos, ulei de palmier și soluții de ciclodextrine. Formele apoase ar trebui să fie tamponate în mod adecvat dacă este necesar, devenind izotonice cu suficientă soluție salină sau glucoză.

Alte tipuri de compoziții farmaceutice includ supozitoare, substanțe de inhalare, creme, geluri, plasturi dermici, implanturi și forme de administrare bucală sau sublinguală.

Este necesar ca excipienții folosiți pentru orice formă farmaceutică să fie compatabili cu calea de administrare dorită, precum și cu ingredientele active.

Doze:

Într-o aplicare, compusul din prezenta invenție se administrează într-o cantitate de la aproximativ 0.001 mg/kg de greutate corporală la aproximativ 100 mg/kg de greutate corporală pe zi. În mod specific, dozajele zilnice pot fi în intervalul de 0.01 mg/kg de greutate corporală până la aproximativ 50 mg/kg de greutate corporală pe zi. Dozajele exacte vor depinde de frecvența și modul de administrare, sexul, vârsta, greutatea și starea generală a subiectului tratat, natura și gravitatea afecțiunii tratate, eventuale boli concomitente de tratat, efectul dorit al tratamentului și alți factori cunoscuți în domeniu.

Un dozaj oral tipic pentru adulți va fi în intervalul de 0.1-1000 mg/zi dintr-un compus din prezenta invenție, cum ar fi 1-500 mg/zi, cum ar fi 1-100 mg/zi sau 1-50 mg/zi. Compușii din prezenta invenție se administrează în mod convenabil într-o formă de dozaj unitar conținând compușii respectivi într-o cantitate de aproximativ 0.1 până la 500 mg, cum ar fi 10 mg, 50 mg 100 mg, 150 mg, 200 mg sau 250 mg dintr-un compus din prezenta invenție.

Forme izomerice și tautomerice:

Când compușii din prezenta invenție conțin unul sau mai mulți centri chirali, referirea la oricare dintre compuși va acoperi, dacă nu se specifică altceva, compusul enantiomeric sau diastereomeric pur, precum și amestecuri de enantiomeri sau diastereomeri în orice raport.

Se utilizează reprezentarea MDL Enhanced Stereo pentru a descrie stereochemia necunoscută a compușilor din invenție. Astfel, se folosește eticheta "or1" pe un atom de carbon chiral pentru a arăta că nu se cunoaște stereoconformația absolută la acest atom; de ex. stereoconformația la acest atom de carbon este (S) sau (R) .

În plus, legăturile chirale de la un atom de carbon etichetat "or1" folosind un vârf de săgeată ascendent sau descendent sunt reprezentări egale; de ex. cele două desene au același înțeles, ceea ce înseamnă că stereoconformația absolută la atomul de carbon etichetat "or1" nu este cunoscută și poate fi (S) sau (R).

Astfel, utilizarea legăturilor cu vârf de săgeată ascendent și a legăturilor cu vârf de săgeată descendent de la atomi etichetați "or1" reprezintă doar un indiciu vizual că desenele reprezintă stereoizomeri diferiți, conformația la atomul de carbon etichetat "or1" fiind necunoscută.

De asemenea, unii dintre compușii din prezenta invenție pot exista în forme tautomerice diferite și toate formele tautomerice pe care le pot avea compușii sunt incluse în domeniul de aplicare al prezentei invenții.

Cantitate eficientă terapeutică:

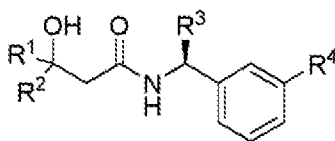
În contextul prezentei, termenul "cantitate eficientă terapeutică" a unui compus înseamnă o cantitate suficientă pentru a ameliora, opri, opri parțial, elimina sau întârzia manifestările clinice ale unei anumite boli și complicațiile sale într-o intervenție terapeutică ce cuprinde administrarea compusului respectiv. O cantitate adecvată în acest scop este definită ca o "cantitate eficientă terapeutică". Cantitățile eficiente pentru fiecare scop vor depinde de gravitatea bolii sau afecțiunii, precum și de greutate și starea generală a subiectului. Se va înțelege că determinarea unui dozaj corespunzător poate fi efectuată prin practici uzuale, construind o matrice de valori și testând diferite puncte în matrice, toate acestea intrând în competențele obișnuite ale unui medic calificat.

Tratament și tratare:

În contextul prezentei, "tratament" sau "tratare" indică managementul și îngrijirea unui pacient în scopul ameliorării, opririi, opririi parțiale, eliminării sau întâzierii avansării manifestărilor clinice ale bolii. Pacientul tratat este de preferință un mamifer, în special un om.

Alte aplicări ale invenției

1. Un compus din Formula I



Formula I;

unde

R1 este selectat din grupul constând din C₁-C₆ alchil, CF₃, CH₂CF₃, CF₂CHF₂,

C₃-C₈ cicloalchil, unde C₃-C₈ cicloalchil poate fi substituit cu 1 sau 2 F, CHF₂ sau CF₃ și R2 este H, C₁-C₆ alchil sau CF₃;

sau

R1 și R2 se combină pentru a forma C₃-C₈ cicloalchil opțional substituit cu 1 sau 2 F, CHF₂ sau CF₃;

R3 este C₁-C₃ alchil sau CH₂O-C₁₋₃ alchil, C₁-C₃ alchil sau CH₂O-C₁₋₃ alchil poate fi opțional substituit cu 1 sau 2 F;

R4 este selectat din grupul constând din C₁-C₆ alxoxi, OCF₃, OCH₂CF₃, OCHF₂, CF₃.

2. Compusul conform aplicării 1, unde R4 este OCF₃ sau OCHF₂.

3. Compusul conform oricăreia din aplicările anterioare, unde R2 este H sau CH₃.

4. Compusul conform oricăreia din aplicările anterioare, unde R3 este CH₂O-C₁₋₃ alchil.

5. Compusul conform oricăreia din aplicările anterioare, unde R1 este C₃-C₄ cicloalchil opțional substituit cu 1 sau 2 F, CHF₂ sau CF₃.

6. Compusul conform oricăreia din aplicările anterioare, unde R1 este t-butil, R2 este H și R4 este OCF₃, OCH₂CF₃, OCHF₂ sau CF₃.

7. Compusul conform oricăreia din aplicările anterioare, unde R1 și R2 se combină pentru a forma un ciclobutil opțional substituit cu 1 sau 2 F și R4 este OCF₃, OCH₂CF₃, OCHF₂ sau CF₃.

8. Compusul conform aplicării 1, unde compusul este selectat din grupul constând din:

(S)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-[(1S)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil]pentanamida,

(R)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-[(1S)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil]pentanamida,

(S)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)pentanamida,

(R)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)pentanamida,

(S)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida,

(R)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida,

(S)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pentanamida,

(R)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pentanamida,

- (S)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)pentanamida,
 (R)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)pentanamida,
 (S)-3-(3,3-difluorociclobutil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propanamida,
 (R)-3-(3,3-difluorociclobutil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propanamida,
 5 (S)-3-hidroxi-4-metil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)pentanamida,
 (R)-3-hidroxi-4-metil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)pentanamida,
 (S)-3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propanamida,
 (R)-3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propanamida,
 (R)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamida,
 10 (S)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamida,
 (S)-3-hidroxi-4-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamida,
 (R)-3-hidroxi-4-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamida,
 N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(R)-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida,
 N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(S)-hidroxi-4,4-dimetil
 15 pentanamida,
 (S)-3-hidroxi-N-((R)-2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-4,4-dimetilpentanamida,
 (R)-3-hidroxi-N-((R)-2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-4,4-dimetilpentanamida,
 (S)-2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)-N-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida,
 (S)-2-(1-hidroxiciclobutil)-N-(1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)acetamida,
 20 (3R)-3-hidroxi-4-metil-N-[(1S)-1-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil]-3-(trifluorometil)
 pentanamida,
 (3S)-3-hidroxi-4-metil-N-[(1S)-1-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil]-3-(trifluorometil)
 pentanamida,
 4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-N-[(1S)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil]-3-(trifluorometil)
 25 butanamida,
 (R)-4,4,5,5-tetrafluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamida,
 (S)-4,4,5,5-tetrafluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamida,
 (R)-5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamida,
 (S)-5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamida,
 30 (R)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)butanamida,
 (S)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)butanamida,
 (R)-2-(1-hidroxiciclopentil)-N-(2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida,
 (R)-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)butanamida,
 (S)-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)butanamida,
 35 (R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)butanamida și
 (R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)butanamida.

9. Un compus divulgat în aplicările 1 până la 8 pentru utilizare într-o metodă de tratare a unui subiect care suferă de o boală sau tulburare selectată din grupul constând din epilepsie, o tulburare bipolară, migrenă și schizofrenie, psihoză, manie, tulburări legate de stres, reacții de stres acut, depresie bipolară, depresie majoră, anxietate, atacuri de panică, fobie socială, tulburări de somn, ADHD, PTSD, OCD, tulburări de impulsivitate, tulburări de personalitate, tulburare schizotipală, agresivitate, durere cronică, neuropatie, tulburări din spectrul autist, coree Huntington, scleroză, scleroză multiplă, boala Alzheimer.

10. Un compus divulgat în aplicările 1 până la 8 pentru utilizare în terapie.

45 11. Un compus divulgat în aplicările 1 până la 8 pentru utilizare în tratarea epilepsiei, tulburării polare, migrenei sau schizofreniei.

12. Un compus divulgat în aplicările 1 până la 8 utilizabil pentru a trata psihoza, mania, tulburări legate de stres, reacții de stres acut, depresie bipolară, depresie majoră, anxietate, atacuri de panică, fobie socială, tulburări de somn, ADHD, PTSD, OCD, tulburări de impulsivitate, tulburări de personalitate, tulburare schizotipală, agresivitate, durere cronică, neuropatie, tulburări din spectrul autist, coree Huntington, scleroză, scleroză multiplă, boala Alzheimer.

SECȚIUNE EXPERIMENTALĂ

Evaluare biologică:

Cultură celulară

55 Un fragment de cADN sintetizat care codifică Kv7.3 uman și Kv7.2 uman separate de o secvență P2A s-a introdus în vectorul pcADN5/FRT/TO folosind situsurile de restricție BamHI și XhoI. Constructul a fost transfectat apoi în celule HEK Flp-In 293 folosind Lipofectamine2000. Celulele transfectate au fost crescute 48 de ore în DMEM conținând 10% (v/v) FBS și 1% PenStrep, după care s-au menținut sub selecție în DMEM conținând 10% (v/v) FBS, 1 % PenStrep și 200 ug/mL higromicină B

la 37°C într-o atmosferă umidificată de 5% CO₂. Linia celulară hKv7.2/hKv7.3 stabilă rezultată (HEK-hKv7.2/hKv7.3) a fost testată funcțional cu metoda patch-clamp automată la nivelul întregii celule și a prezentat un curent Kv7 tipic sensibil la XE991 și potențat de retigabină.

Testul cu influx de taliiu

Testul cu influx de taliiu pentru activarea canalelor de potasiu-a efectuat în mod asemănător cu o procedură publicată (C.D. Weaver, et al., J Biomol Screen 2004, 9, 671-677) folosind kitul de testare FLIPR (Molecular Devices). Celulele HEK-hKv7.2/hKv7.3 s-au așezat pe plăci de cultură cu 96 de godeuri, cu pereți negri și fund transparent (Corning, Acton, MA, USA) la o densitate la 80.000 celule/godeu (100 μl/godeu), dacă celulele au fost analizate a doua zi, sau 40.000 celule/godeu (100 μl/godeu), dacă celulele au fost analizate la două zile după însămânțare.

În ziua testării, mediul a fost îndepărtat și s-au adăugat 50 uL/godeu de compus testat diluat la concentrații finale 2x în HBSS conținând 20 mM HEPES și 50 uL/godeu 2x tampon colorant. Celulele au fost incubate 60 min la temperatura camerei în întuneric. În timpul incubării s-au preparat tamponul de stimulare fără clorură conținând TI⁺ și K⁺ la concentrație finală 5x (concentrație 5x: 5 mM în ambele cazuri) și compusul testat la concentrație finală 1x. celulele au fost analizate într-un sistem de screening al medicamentelor FDSS7000EX (Hamamatsu). După 60 sec de citire a semnalului fluorescenței de referință la 0.1 Hz și 10 sec la 1 Hz, s-au adăugat 25 uL/godeu de tampon stimulator și fluorescența s-a măsurat continuu 50 sec la 1 Hz, apoi 4 min la 0.1 Hz. Efectul compusului a fost cuantificat folosind AUC ca citire și normalizat la un compus de referință care a fost inclus pe fiecare placă.

Efectele compusului

În testul descris mai sus, compușii din invenție au avut următoarea activitate biologică:

Exemplu	EC ₅₀ , nM
1a	680
1b	3300
2a	460
2b	1800
3a	11000
3b	1500
4a	11000
4b	1200
5	1800
6	3000
7a	220
7b	1500
8a	430
8b	3000
9	560
10a	650
10b	1300
11a	1500
11b	4500
12a	1600
12b	5900
13a	1900
13b	2900

Exemplu	EC ₅₀ , nM
14a	2000
14b	6600
15a	2100
15b	11000
16a	3000
16b	10000
17	2500
18a	1300
18b	7100
19a	1700
19b	3400
20a	3100
20b	14000
21a	3500
21b	250

Sinteza compușilor din invenție:**Metode generale:**

Spectrele ¹H NMR s-au înregistrat la 400.13 MHz pe un instrument Bruker Avance III 400 sau la 300.13 MHz pe un instrument Bruker Avance 300. Ca solvent s-a folosit dimetil sulfoxid deuterat sau cloroform deuterat.

Tetrametilsilan s-a folosit ca standard de referință intern. Valorile de deplasare chimică sunt exprimate în valori ppm față de tetrametilsilan. Se folosesc următoarele abrevieri pentru multiplicitatea semnalelor NMR: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = cvartet, qui = cvintet, h = heptet, dd = dublu dublet, ddd = dublu dublu dublet, dt = dublu triplet, dq = dublu cvartet, tt = triplet de tripleți, m = multiplet și brs = singlet larg.

Sistemele cromatografice și metodele de evaluare a purității chimice (metode LCMS) și a purității chirale (metode SFC și HPLC) sunt descrise mai jos.

Metoda LCMS 1: aparat: sistem Agilent 1200 LCMS cu detector ELS.

Coloană	Waters Xbridge-C18, 50×2mm, 5μm		
Debit	0.8 mL/min		
Durață	4.5 min.		
Lungime de undă	254 nm		
Temp coloană	50°C		
Sursă ioni	ESI		
Solvent A	Apă + 0.04% TFA		
Solvent B	MeCN + 0.02% TFA		
Gradient	Timp (min)	A%	B%
	0	99	1
	3.4	0	100
	4	99	1
	4.5	99	1

Metoda LCMS 2: aparat: sistem Agilent 1200 LCMS cu detector ELS

Coloană	Phenomenex Luna-C18, 50×2mm, 5μm		
Debit	0.8 mL/min		
Durață	4.5 min.		
Lungime de undă	254 nm		
Temp coloană	50°C		
Sursă ioni	ESI		
Solvent A	Apă + 0.1% TFA		
Solvent B	MeCN + 0.05% TFA		
Gradient	Timp (min)	A%	B%
	0	99	1
	3.4	0	100
	4	99	1
	4.5	99	1

Metoda LCMS 3: aparat: sistem Agilent 1200 LCMS cu detector ELS

5

Coloană	Waters XBridge ShieldRP18, 50 x 2.1mm, 5μm		
Debit	0.8 mL/min		
Durață	4.5 min.		
Lungime de undă	254 nm		
Temp coloană	40°C		
Sursă ioni	ESI		
Solvent A	Apă + 0.05% NH ₃ .H ₂ O		
Solvent B	MeCN		
Gradient	Timp (min)	A%	B%
	0	95	5
	3.4	0	100
	4	0	100
	4.5	95	5

Metoda LCMS 4: aparat: sistem Agilent 1200 LCMS cu detector ELS

Coloană	Phenomenex Luna-C18, 50×2mm, 5μm		
Debit	0.8 mL/min		
Durață	4.5 min.		
Lungime de undă	254 nm		
Temp coloană	50°C		
Sursă ioni	ESI		
Solvent A	Apă + 0.1% TFA		

Solvent B	MeCN + 0.05% TFA		
Gradient	Timp	A%	B%
	0	90	10
	3.4	0	100
	4	0	100
	4.01	90	10
	4.5	90	10

Metoda LCMS 5: aparat: sistem Agilent 1200 LCMS cu detector ELS

Coloană	Waters Xbridge-C18, 50×2mm, 5µm		
Debit	0.8 mL/min		
Durată	4.5 min.		
Lungime de undă	254 nm		
Temp coloană	50°C		
Sursă ioni	ESI		
Solvent A	Apă + 0.04% TFA		
Solvent B	MeCN + 0.02% TFA		
Gradient	Timp	A%	B%
	0	90	10
	3.4	0	100
	4	0	100
	4.01	90	10
	4.5	90	10

5

Metoda LCMS 6: aparat: sistem Agilent 1200 LCMS cu detector ELS

Coloană	Waters XBridge		
	ShieldRP18, 2.1*50mm, 5µm		
Debit	0.8 mL/min		
Durată	4.5 min.		
Lungime de undă	254 nm		
Temp coloană	40°C		
Sursă ioni	ESI		
Solvent A	Apă + 0.05% NH ₃ .H ₂ O		
Solvent B	MeCN		
Gradient	Timp	A%	B%
	0	85	15
	3.4	0	100
	4	0	100

	4.01	85	15
	4.5	85	15

Metoda SFC 1: aparat: Agilent 1260 cu detector DAD

Coloană	Chiralpak AS-3 150×4.6mm I.D., 3µm	
Debit	2.5 mL/min	
Durață	10 min.	
Lungime de undă	220 nm	
Temp coloană	40°C	
Solvent A	EtOH + 0.05% dietilamină	
Gradient	Timp (min)	A%
	0	5
	5.5	40
	8.5	40
	8.51	5
	10	5

5

Metoda SFC 2: aparat: Waters UPC2

Coloană	Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3µm	
Debit	2.5 mL/min	
Durață	10 min.	
Lungime de undă	210 nm	
Temp coloană	35°C	
Solvent A	EtOH + 0.05% dietilamină	
Gradient	Timp (min)	A%
	0	5
	5	40
	7.5	40
	7.51	5
	10	5

Metoda SFC 3: aparat: Waters UPC2

Coloană	Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3µm	
Debit	2.5 mL/min	
Durață	10 min.	
Lungime de undă	220 nm	
Temp coloană	35°C	
Solvent A	EtOH + 0.05% dietilamină	
Gradient	Timp (min)	A%

	0	5
	5	5
	5.01	40
	7.5	40
	7.01	5
	10	5

Metoda SFC 4: aparat: Agilent 1260

Coloană	Lux Cellulose-2 150×4.6mm I.D., 3µm	
Debit	2.5 mL/min	
Durată	10 min.	
Lungime de undă	220 nm	
Temp coloană	40°C	
Solvent A	MeOH + 0.05% dietilamină	
Gradient	Timp (min)	A%
	0	5
	5.5	40
	8.5	40
	8.51	5
	10	5

5

Metoda SFC 5: aparat: Agilent 1260

Coloană	(R,R)Whelk-01 100×4.6mm I.D., 3µm	
Debit	2.5 mL/min	
Durată	10 min.	
Lungime de undă	254 nm	
Temp coloană	40°C	
Solvent A	EtOH + 0.05% dietilamină	
Gradient	Timp (min)	A%
	0	5
	5.5	40
	8.5	40
	8.51	5
	10	5

Metoda SFC 6: aparat: Waters UPC2

Coloană	Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D., 3µm
Debit	2.5 mL/min

Durată	10 min.	
Lungime de undă	220 nm	
Temp coloană	35°C	
Solvent A	iPrOH + 0.05% dietilamină	
Gradient	Timp	A%
	0	5
	5	40
	7.5	40
	7.51	5
	10	5

Metoda SFC 7: aparat: Waters UPC2

Coloană	Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D., 3µm	
Debit	2.5 mL/min	
Durată	10 min.	
Lungime de undă	270 nm	
Temp coloană	35°C	
Solvent A	iPrOH + 0.05% dietilamină	
Gradient	Timp	A%
	0	5
	5	40
	7.5	40
	7.51	5
	10	5

5

Metoda SFC 8: aparat: Agilent 1260

Coloană	Chiralpak IC-3 150×4.6mm I.D., 3µm	
Debit	2.5 mL/min	
Durată	10 min.	
Lungime de undă	220 nm	
Temp coloană	40°C	
Solvent A	EtOH + 0.05% dietilamină	
Gradient	Timp	A%
	0	5
	5.5	40
	8.5	40
	8.51	5
	10	5

Metoda SFC 9: aparat: Agilent 1260

Coloană	Lux Cellulose-2 150×4.6mm I.D., 3µm	
Debit	2.5 mL/min	
Durață	10 min.	
Lungime de undă	20 nm	
Temp coloană	40°C	
Solvent A	iPrOH + 0.05% dietilamină	
Gradient	Timp	A%
	0	5
	5.5	40
	8.5	40
	8.51	5
	10	5

5

Metoda SFC 10: aparat: Agilent 1260

Coloană	Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3µm	
Debit	2.5 mL/min	
Durață	10 min.	
Lungime de undă	220 nm	
Temp coloană	40°C	
Solvent A	EtOH + 0.05% dietilamină	
Gradient	Timp	A%
	0	5
	5.5	40
	8.5	40
	8.51	5
	10	5

Metoda SFC 11: aparat: Waters UPC2

Coloană	Chiralpak AS-3 150×4.6mm I.D., 3µm	
Debit	2.5 mL/min	
Durață	10 min.	
Lungime de undă	220 nm	
Temp coloană	35°C	
Solvent A	iPrOH + 0.05% dietilamină	
Gradient	Timp	A%
	0	5

	5	40
	7.5	40
	7.51	5
	10	5

Metoda SFC 12: aparat: Agilent 1260

Coloană	ChiralCel OJ-H 150×4.6mm I.D., 5µm	
Debit	2.5 mL/min	
Durață	10 min.	
Lungime de undă	220 nm	
Temp coloană	40°C	
Solvent A	iPrOH + 0.05% dietilamină	
Gradient	Timp	A%
	0	5
	5.5	40
	8.5	40
	8.51	5
	10	5

5

Metoda SFC 13: aparat: Agilent 1260

Coloană	ChiralPak AY-3 150×4.6mm I.D., 3µm	
Debit	2.5 mL/min	
Durață	10 min.	
Lungime de undă	220 nm	
Temp coloană	40°C	
Solvent A	EtOH + 0.05% dietilamină	
Gradient	Timp	A%
	0	5
	5.5	40
	8.5	40
	8.51	5
	10	5

Metoda SFC 14: aparat: Agilent 1260

Coloană	Lux Cellulose-2 150×4.6mm I.D., 3µm	
Debit	2.5 mL/min	
Durață	4 min.	
Lungime de undă	220 nm	

Temp coloană	40°C	
Solvent A	EtOH + 0.05% dietilamină	
Gradient	Timp	A%
	0	5
	4	5

Metoda SFC 15: aparat: Agilent 1260

Coloană	Lux Cellulose-2 150×4.6mm I.D., 3µm	
Debit	2.5 mL/min	
Durată	10 min.	
Lungime de undă	220 nm	
Temp coloană	40°C	
Solvent A	MeOH + 0.05% dietilamină	
Gradient	Timp	A%
	0	5
	10	5

Metoda SFC 16: aparat: Agilent 1260

Coloană	Lux Cellulose-2 150×4.6mm I.D., 3µm	
Debit	2.5 mL/min	
Durată	10 min.	
Lungime de undă	220 nm	
Temp coloană	40°C	
Solvent A	EtOH + 0.05% dietilamină	
Gradient	Timp	A%
	0	5
	5.5	40
	8.5	40
	8.51	5
	10	5

Metoda HPLC chirală 1: aparat: SHIMADZU LC-20AB

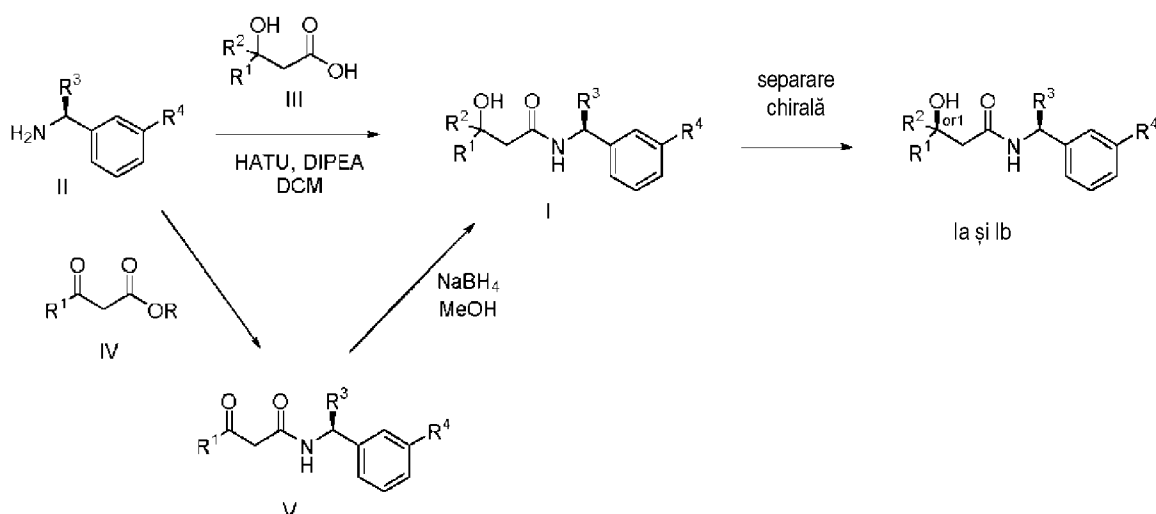
Coloană	CD-PH 250×4.6mm I.D., 5µm	
Debit	0.8 mL/min	
Durată	30 min.	
Lungime de undă	280 nm	
Temp coloană	30°C	
Solvent A	Apă + 0.069% TFA	
Solvent B	MeCN	

Gradient	Timp (min)	A%	B%
	0	90	10
	15	20	80
	17	90	10
	30	90	10

Metoda HPLC chirală 2: aparat: SHIMADZU LC-20AB

Coloană	OD-RH 150×4.6mm I.D., 5μm		
Debit	0.8 mL/min		
Durată	25 min.		
Lungime de undă	220 nm		
Temp coloană	30°C		
Solvent A	Apă + 0.07% TFA		
Solvent B	MeCN		
Gradient	Timp	A%	B%
	0	90	10
	14	20	80
	15	90	10
	25	90	10

- 5 Procedurile generale de sinteză a intermediarilor și compușilor din formula generală I sunt descrise în schema de reacție 1 și sunt ilustrate specific în preparări și exemple. Prezenta invenție include variații ale procedurilor descrise, care sunt cunoscute în domeniu.
- 10 Compușii din invenție se prepară așa cum se descrie în schema 1. Câțiva dintre compușii din formula generală I conțin doi atomi de carbon chirali și sunt formați ca un amestec de diastereomeri. Când este cazul, diastereomerii pot fi separați pentru a produce stereoizomerii individuali Ia și Ib.

Schema 1:

- 15 Schema I indică prepararea compușilor din formula generală I prin două căi generale. Prima cale este sinteza compușilor din formula I prin reacția unei amine enantiomeric pure din formula generală II și a unui acid din formula generală III, prin metodologie bine cunoscută în domeniu de conversie a unui acid și a unei amine într-o amidă. Această metodologie include formarea derivaților reactivi ai acidului din

formula III, inclusiv, nelimitativ, esteri activați și anhidride reactive mixte, urmată de condensare cu amine din formula generală II. O astfel de metodologie este efectuarea condensării în prezența HATU ((1-[bis(dimetilamino) metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridiniu 3-oxid hexafluorofosfat) și a unei baze adecvate cum ar fi DIPEA (diizopropiletilamină), într-un solvent cum ar fi diclorometan.

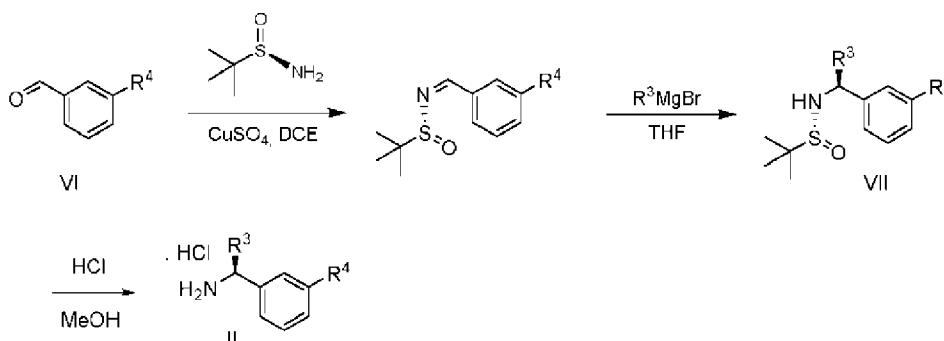
Alternativ, când R^2 este H, compușii din formula generală I pot fi preparați printr-o a doua cale generală, în care intermediarii din formula generală V sunt tratați cu un agent reducător adecvat cum ar fi NaBH_4 , într-un solvent corespunzător cum ar fi metanol. Intermediarii din formula V se pot obține din amine enantiomeric pure din formula generală II și un acid carboxilic din formula generală IV ($R = \text{H}$). Această transformare se poate realiza folosind condiții de reacție similare celor descrise mai sus pentru condensarea II și III în forma I.

O variație a acestei proceduri este reacția de cuplare directă între o amină chirală din formula generală II și un ester al acidului carboxilic din formula generală IV ($R = \text{Me}, \text{Et}$). Această reacție se poate realiza prin încălzirea reactanților în reflux un solvent corespunzător cum ar fi toluen, în prezența unei baze adecvate cum ar fi DIPEA și în prezența unei cantități catalitice dintr-un catalizator adecvat cum ar fi DMAP (4-dimetilamino piridină).

Aminele optic active din formula generală II pot fi preparate așa cum se indică în schema 2:

Schema 2

Scheme 2



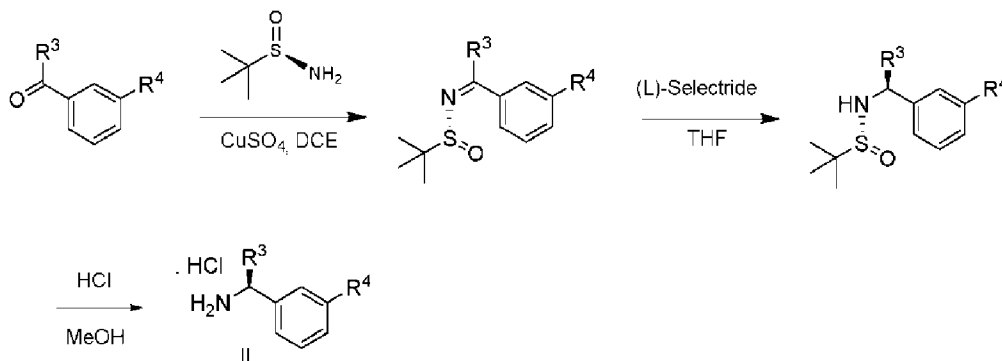
Aldehidele din formula generală VI pot fi condensate cu (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida un solvent corespunzător cum ar fi dicloroetan, în prezența unui agent de uscare, cum ar fi titanu(IV)izopropoxid sau sulfat cupric. Sulfinil imina formată este tratată cu R^3MgBr într-un solvent inert adecvat cum ar fi THF pentru a produce (*R*)-2-metil-N-((*S*)-1-aryl-alkil)propan-2-sulfinamide VII substituite corespunzătoare, care sunt convertite în compușii din formula generală II prin tratament cu un acid adecvat într-un solvent corespunzător, cum ar fi HCl în MeOH.

Aldehidele din formula VI, folosite pentru prepararea compușilor din invenție, sunt disponibile în comerț sau pot fi preparate conform descrierii din literatură, vezi fx. Journal of Medicinal Chemistry, 45(18), 3891-3904; 2002.

Într-o variație a acestei proceduri, aminele chirale din formula II pot fi obținute dintr-o aril cetonă, prin reducere cu hidrură a sulfinil iminei intermediare cu un reactiv cum ar fi L-Selectride; așa cum se indică în schema 3.

Schema 3

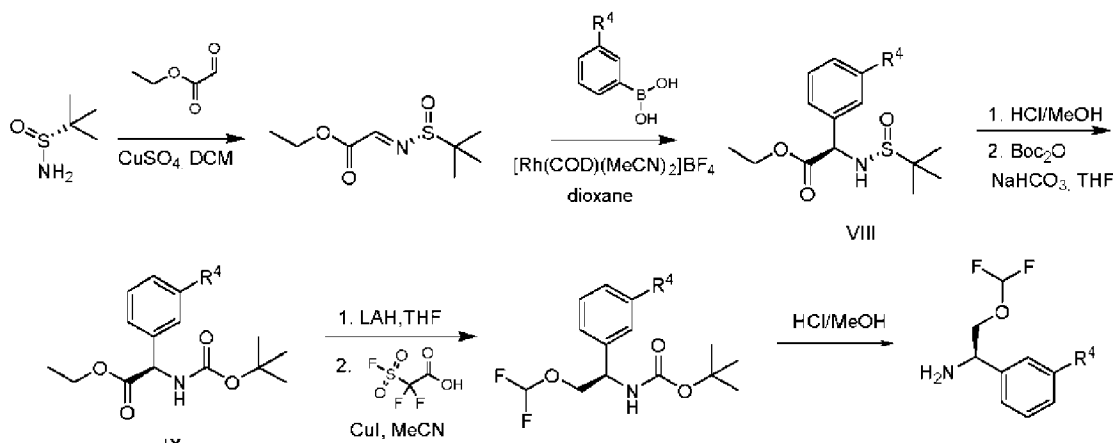
Scheme 3



Cetonele folosite pentru prepararea compușilor din invenție sunt disponibile în comerț sau pot fi preparate prin metode cunoscute în domeniu.

O altă variație a acestei proceduri, adecvată în special pentru obținerea aminelor chirale din formula generală II, unde R^3 este un derivat hidroximetilenă, este indicată în schema 4.

Schema 4:

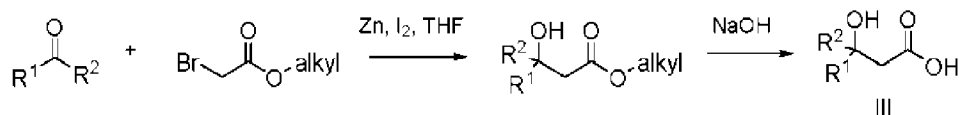


În această procedură, glioxilat sulfinil imina, formată într-o reacție de condensare între un ester glioxilic și (*R*)-2-metilpropan-2-sulfonamida, poate reacționa cu un acid boric substituit în mod corespunzător folosind un catalizator adecvat cum ar fi bis(acetonitril)(1,5-ciclooctadien)rodiu(I) tetra-fluoroborat, într-un solvent adecvat cum ar fi dioxan, așa cum se descrie în JP 2017/095366A. Intermediarii VIII rezultați pot fi hidrolizați și reprotectați pentru a produce intermediari din formula generală IX, care pot fi derivatizați în continuare pentru a obține substituentul R³ dorit. În compușii din invenție, grupa ester carboxilic din IX poate fi redusă în hidroximetilenă folosind LAH (hidru de litiu aluminiu) și difluorometilată folosind un reactiv adecvat cum ar fi 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil) acid acetic în condiții cum ar fi cataliză CuI, într-un solvent corespunzător cum ar fi acetonitril.

Specialiștii în domeniu vor recunoaște că sunt posibile alte transformări din intermediarii din formula generală IX; prezenta invenție include aceste transformări alternative.

Acizii carboxilici din formula generală III pot fi preparați așa cum se indică în schema 5:

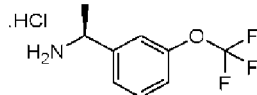
Schema 5



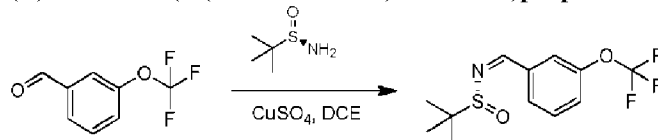
Cetonele din formula generală X reacționează cu un ester alchil al acidului bromoacetic activat de exemplu cu Zn și iod, producând aductul aldol corespunzător. Într-o procedură alternativă, esterul acidului bromoacetic poate fi activat folosind Zn și TMSCl (clorură de trimetilsilil). Într-o etapă finală, hidroliza esterului alchil se realizează prin tratament cu o bază adecvată cum ar fi NaOH sau LiOH într-un solvent corespunzător cum ar fi apă sau un alcool în apă, urmat de acidificare cu un acid adecvat pentru a produce compușii din formula III.

Prepararea intermediarilor:

IIa: (*S*)-1-(3-(Trifluorometoxi)fenil)etanamina clorhidrat



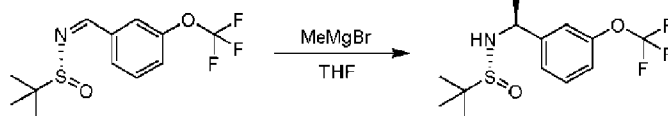
Etapă 1: Prepararea (*R*)-2-metil-*N*-(3-(trifluorometoxi)benziliden)propan-2-sulfonamidei



Un amestec de 3-(trifluorometoxi)benzaldehydă (24.8 g, 130.4 mmol), (*R*)-2-metilpropan-2-sulfonamidă (19 g, 156.5 mmol) și CuSO₄ (31.2 g, 195.7 mmol) în DCE (1,2-dicloroetan) (500 mL) s-a agitat la 55°C timp de 24 de ore. Amestecul a fost filtrat și turta a fost spălată cu DCM (diclorometan) (200 mL). Fazele organice s-au combinat și s-au concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă în silicagel cu un eluent de 0~15% acetat de etil/eter de petrol (gradient) pentru a obține produsul (33 g, 86% randament).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 8.59 (s, 1 H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.28 (s, 9H).

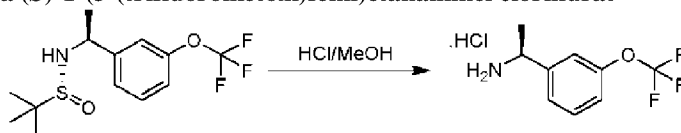
Etapa 2: Prepararea (R)-2-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propan-2-sulfonamidei



Într-o soluție de (R)-2-metil-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metilen]propan-2-sulfonamidă (17.6 g, 59.8 mmol) în DCM (250 mL) s-a adăugat MeMgBr (3M în Et_2O , 40 mL) cu picătura la 0°C . Amestecul rezultat s-a agitat la 0°C 1 oră și 15°C 16 ore. Amestecul a fost răcit la 0°C și s-a adăugat soluție sat. NH_4Cl . Amestecul rezultat a fost extras cu DCM (100 mL $\times$ 2). Fazele organice au fost spălate cu soluție salină (200 mL), uscate cu Na_2SO_4 și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă în silicagel cu un eluent de 0~50% acetat de etil/eter de petrol (gradient) pentru a obține produsul (10.3 g, 56% randament).

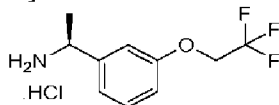
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : δ 7.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.27-7.24 (m, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.13 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.65-7.59 (m, 1 H), 3.32 (br d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 1.54 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.22 (s, 9 H).

Etapa 3: Prepararea (S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etanaminei clorhidrat

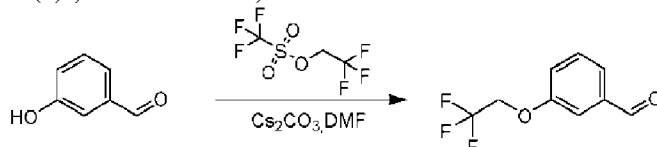


(R)-2-metil-N-[(1S)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil]propan-2-sulfonamida (10 g, 32.3 mmol) în MeOH (75 mL) a fost tratată cu HCl/MeOH (75 mL) și agitată la 15°C 16 ore. Amestecul a fost concentrat pentru a obține (S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etanamina clorhidrat (9 g, brut) care s-a folosit direct fără altă purificare.

IIb: (1S)-1-[3-(2,2,2-Trifluoroetoxi)fenil]etanamina clorhidrat



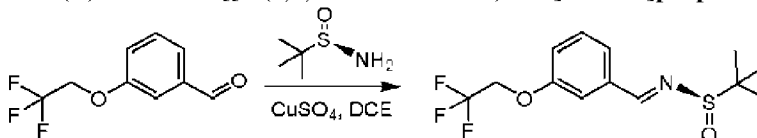
Etapa 1: Prepararea 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzalhidei



Un amestec de 3-hidroxibenzaldehidă (5 g, 40.9 mmol), 2,2,2-trifluoroetil trifluorometansulfonat (10.5 g, 45 mmol) și Cs_2CO_3 (26.7 g, 81.9 mmol) în DMF (60 mL) s-a agitat la 20°C 2 ore. Amestecul a fost filtrat și turta a fost spălată cu acetat de etil (200 mL). Filtratul a fost spălat cu apă (100 mL $\times$ 2) și soluție salină (100 mL $\times$ 2), uscat cu Na_2SO_4 și concentrat. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (20% acetat de etil în eter de petrol) pentru a obține produsul (8.0 g, 95% randament).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.58-7.51 (m, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 7.27-7.25 (m, 1 H), 4.42 (q, $J = 12.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 2 H).

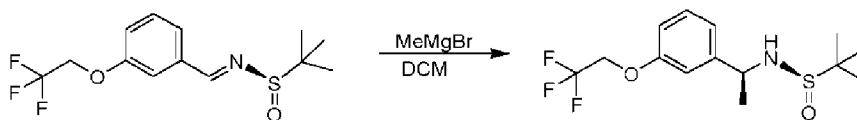
Etapa 2: Prepararea (R)-2-metil-N-[[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)fenil]metilen]propan-2-sulfonamidei



Un amestec de 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldehydă (8.0 g, 39.2 mmol), (R)-2-metilpropan-2-sulfonamidă (5.2 g, 43.1 mmol) și CuSO_4 (9.4 g, 58.8 mmol) în DCE (70 mL) s-a agitat la 55°C 20 de ore. Amestecul a fost filtrat și turta a fost spălată cu DCM (100 mL). Fazele organice au fost concentrate și purificate prin cromatografie în coloană pe silicagel (11% acetat de etil în eter de petrol) pentru a obține produsul (10.0 g, 83% randament).

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 8.55 (s, 1 H), 7.50-7.42 (m, 3 H), 7.13 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 4.41 (q, $J = 12.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 1.27 (s, 9 H).

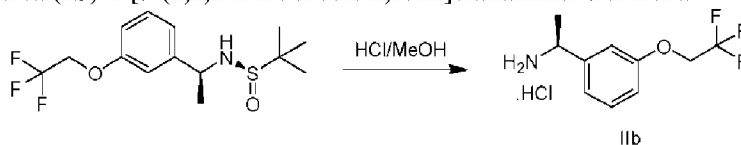
Etapa 3: Prepararea (R)-2-metil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)propan-2-sulfonamidei



Într-o soluție de (R)-2-metil-N-[[3-(2,2,2-trifluoroetoxi) fenil] metilen]propan-2-sulfonamidă (10 g, 32.5 mmol) în DCM (100 mL) la 0°C s-a adăugat MeMgBr (3M, 43 mL) cu picătura. Amestecul rezultat s-a agitat la 0°C 1 oră și 20°C 3 ore. Amestecul a fost răcit la 0°C și s-a adăugat soluție sat. de NH₄Cl. Amestecul rezultat a fost extras cu DCM (100 mL x2). Fazele organice au fost spălate cu soluție salină (200 mL), uscate cu Na₂SO₄ și concentrate. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (eter de petrol:acetat de etil=1:1) pentru a obține produsul (9 g, 79% randament).

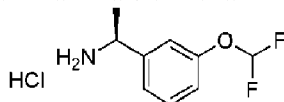
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.4 Hz, 1 H), 4.56-4.54 (m, 1 H), 4.34 (dd, J = 16.4 Hz, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.30 (br s, 1 H), 1.51 (d, J = 8.4 Hz, 3 H), 1.20 (s, 9 H). Nu se observă NH.

Etapa 4: Prepararea (1S)-1-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etanaminei clorhidrat

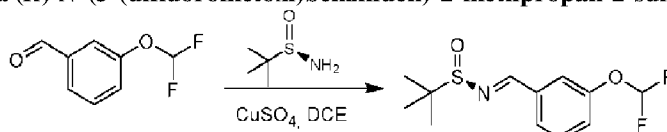


Într-o soluție de (R)-2-metil-N-[(1S)-1-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil]propan-2-sulfonamidă (9 g, 27.8 mmol) în MeOH (100 mL) s-a adăugat HCl/MeOH (80 mL, 4M). Amestecul rezultat s-a agitat la 20°C 4 ore și s-a concentrat pentru a obține produsul brut (8 g), care s-a folosit direct fără altă purificare.

IIc: (S)-1-(3-(Difluorometoxi)fenil)etan-1-amina clorhidrat

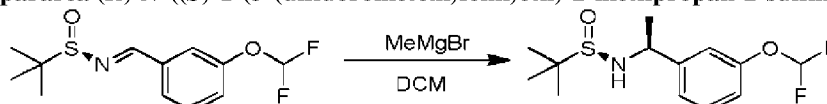


Etapa 1: Prepararea (R)-N-(3-(difluorometoxi)benziliden)-2-metilpropan-2-sulfonamidei



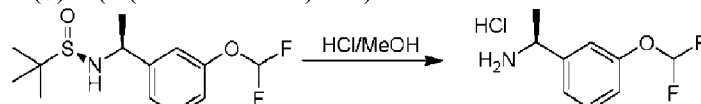
Într-un amestec de 3-(difluorometoxi)benzaldehydă (2 g, 11.6 mmol) și 2-metilpropan-2-sulfonamidă (1.7 g, 13.9 mmol) în DCE (60 mL) s-a adăugat CuSO₄ (9.3 g, 58.1 mmol) la 55°C în N₂. Amestecul s-a agitat la 55°C 12 ore, s-a filtrat și filtratul a fost concentrat. Produsul brut produs a fost purificat prin coloană de silicagel eluată cu eter de petrol/acetat de etil = 20:1-10:1 pentru a obține (R)-N-(3-(difluorometoxi)benziliden)-2-metilpropan-2-sulfonamidă (2.5 g, 70% randament).

Etapa 2: Prepararea (R)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfonamidei



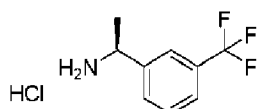
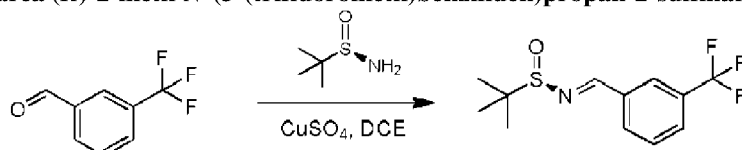
Într-o soluție de (R)-N-(3-(difluorometoxi)benziliden)-2-metilpropan-2-sulfonamidă (2 g, 7.3 mmol) în DCM (30 mL) s-a adăugat bromo(metil)magneziu (3M în Et₂O, 4.8 mL) cu picătura la 0°C. Amestecul rezultat s-a agitat la 0°C 1 oră și 20°C 16 ore. Reacția a fost stinsă cu NH₄Cl (ap. sat., 10 mL) și faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (30 mL x3). Faza organică combinată a fost spălată cu soluție salină (40 mL x2), uscată cu Na₂SO₄ anhidru, filtrată, concentrată și purificată prin cromatografie pe silicagel (eter de petrol/acetat de etil = 5:1-1:1) pentru a obține (R)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi) fenil))-2-metilpropan-2-sulfonamidă (960 mg, 45.4% randament).

Etapa 3: Prepararea (S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etanaminei clorhidrat



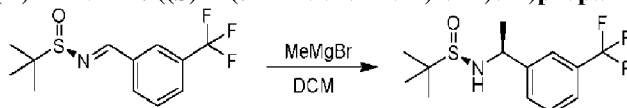
Într-o soluție de (R)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil) etil)-2-metilpropan-2-sulfonamidă (0.8 g, 2.8 mmol) în MeOH (4 mL) s-a adăugat HCl/MeOH (4M, 2 mL). Amestecul rezultat s-a agitat la 25°C 3 ore și reacția a fost concentrată pentru a obține (S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etanamina brută la 1.6 g, care s-a folosit direct fără altă purificare.

IId: (S)-1-(3-(Trifluorometil)fenil)etan-1-amina clorhidrat

**Etapă 1: Prepararea (R)-2-metil-N-(3-(trifluorometil)benziliden)propan-2-sulfinamidei**

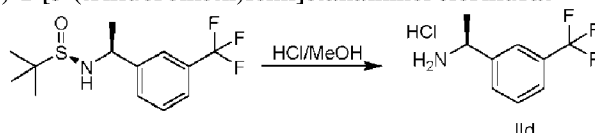
Un amestec de 3-(trifluorometil)benzaldehydă (4.5 g, 25.8 mmol), (R)-2-metilpropan-2-sulfonamidă (3.8 g, 31 mmol) și CuSO₄ (6.2 g, 38.8 mmol) în DCE (20 mL) s-a agitat la 55°C timp de 24 de ore. Amestecul a fost filtrat și filtrul a fost spălat cu DCM (100 mL). Filtratul a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie în coloană (SiO₂, eter de petrol/acetat de etil) pentru a obține produsul la 4.6 g (58%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.60 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.25 (s, 9H).

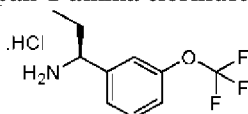
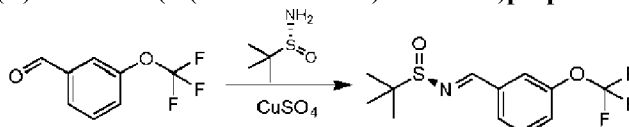
Etapă 2: Prepararea (R)-2-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)propan-2-sulfonamidei

Într-o soluție de (R)-2-metil-N-(3-(trifluorometil)benziliden)propan-2-sulfonamidă (2 g, 7.2 mmol) în DCM (50 mL) la 0°C s-a adăugat cu picătura MeMgBr (3M în Et₂O, 9.6 mL). Amestecul rezultat s-a agitat la 0°C 1 oră și 25°C 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și s-a adăugat soluție ap. sat. de NH₄Cl. Amestecul a fost extras cu DCM (50 mL × 3). Fazele organice combinate au fost spălate cu soluție salină (50 mL × 2), uscate cu Na₂SO₄ și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie în coloană (SiO₂, eter de petrol/acetat de etil) pentru a obține produsul dorit (1.3 g, 61% randament).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40-7.65 (4H), 4.11-4.06 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.17 (s, 9H). NH neobservat.

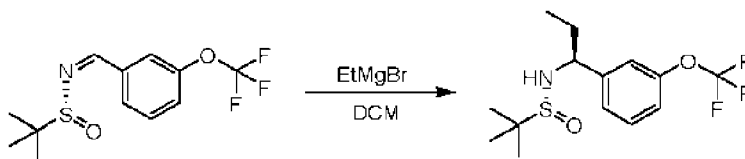
Etapă 3: Prepararea (S)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etanaminei clorhidrat

Într-o soluție de (R)-2-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)propan-2-sulfonamidă (1.3 g, 4.4 mmol) în MeOH (20 mL) s-a adăugat HCl/MeOH (4M, 20 mL). Amestecul rezultat s-a agitat la 25°C 20 de ore și apoi s-a concentrat pentru a obține produsul în randament de 850 mg. Produsul brut s-a folosit direct fără altă purificare.

IIe: (S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina clorhidrat**Etapă 1: Prepararea (R)-2-metil-N-(3-(trifluorometoxi)benziliden)propan-2-sulfonamidei:**

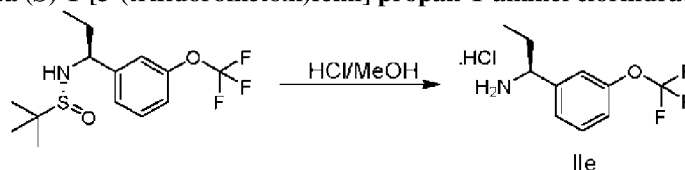
Un amestec de 3-(trifluorometoxi)benzaldehydă (10.0 g, 52.60 mmol), (R)-2-metilpropan-2-sulfonamidă (7.7 g, 63.1 mmol) și CuSO₄ (12.6 g, 78.9 mmol) în DCE (200 mL) s-a agitat la 55°C 16 ore. Amestecul a fost filtrat și turta a fost spălată cu DCM (200 mL). Filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluent gradient 0~10% acetat de etil/eter de petrol) pentru a obține (R)-2-metil-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metilen]propan-2-sulfonamidă la un randament de 12.6 g, (81.7%).

Etapă 2: Prepararea (R)-2-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)propan-2-sulfonamidei



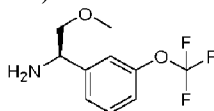
Într-o soluție de (*R*)-2-metil-*N*-(3-(trifluorometoxi)benziliden)propan-2-sulfinamidă (2.0 g, 6.8 mmol) în DCM (40 mL) la 0°C s-a adăugat cu picătura EtMgBr (3M în Et₂O, 9.1 mL). Amestecul rezultat s-a agitat la 0°C 1 oră și 20°C 3 ore. Amestecul a fost răcit la 0°C și s-a adăugat NH₄Cl ap. sat. (100 mL). Amestecul a fost extras cu DCM (100 mL × 2), fazele au fost separate și stratul organic a fost spălat cu soluție salină (200 mL), uscat cu Na₂SO₄ și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă în silicagel (eluent gradient 0~50% acetat de etil/eter de petrol) pentru a obține produsul (1.4 g, 62% randament).

Etapă 3: Prepararea (*S*)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]propan-1-aminei clorhidrat

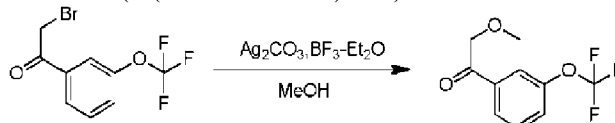


Într-o soluție de (*R*)-2-metil-*N*-((*S*)-1-(3-(trifluorometoxi) fenil)propil)propan-2-sulfinamidă (1.4 g, 4.2 mmol) în MeOH (40 mL) s-a adăugat HCl/MeOH (4M, 20 mL). Amestecul rezultat s-a agitat la 30°C 12 ore și apoi s-a concentrat pentru a obține produsul brut (*S*)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]propan-1-amină clorhidrat, care s-a folosit fără altă purificare (1 g)

II f: (*R*)-2-Metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etan-1-amina

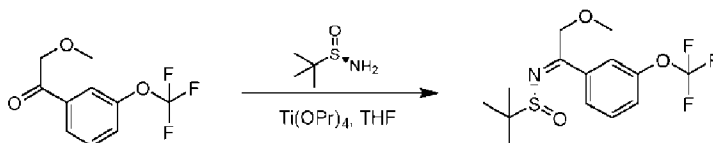


Etapă 1: Prepararea 2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etanonei



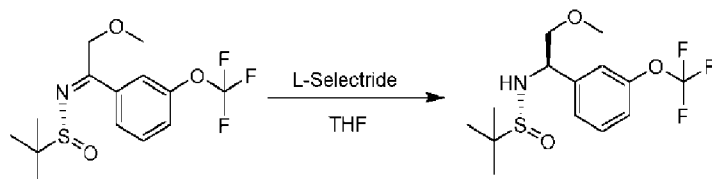
Într-o soluție de 2-bromo-1-(3-(trifluorometoxi)fenil) etanonă (3.5 g, 12.4 mmol) în MeOH (60 mL) s-au adăugat Ag₂CO₃ (3.8 g, 13.6 mmol) și BF₃·Et₂O (2.1 g, 14.8 mmol). Amestecul s-a agitat la 50°C 16 ore în N₂. Amestecul de reacție s-a filtrat și s-a concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie în coloană (SiO₂, eluent de 0~5% acetat de etil/eter de petrol) pentru a obține 2-metoxi-1-(3-(trifluoro-metoxi)fenil)etanonă (2.1 g, 64% randament). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.51 (s, 3H).

Etapă 2: Prepararea (*R*)-*N*-(2-metoxi-1-(3-(trifluoro-metoxi)fenil)etiliden)-2-metil propan-2-sulfinamidei



Într-o soluție de 2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil) etanonă (500 mg, 2.1 mmol) în THF (15 mL) s-au adăugat titanu(IV)izopropoxid (910 mg, 3.2 mmol) și (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (336 mg, 2.8 mmol). Amestecul s-a agitat la 50°C 1 oră în N₂. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție salină (40 mL) și extras cu acetat de etil (30 mL × 2). Fazele organice combinate au fost uscate cu MgSO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie în coloană (SiO₂, eluent de 0~10% acetat de etil/eter de petrol) pentru a obține (*R*)-*N*-(2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (160 mg, 20% randament).

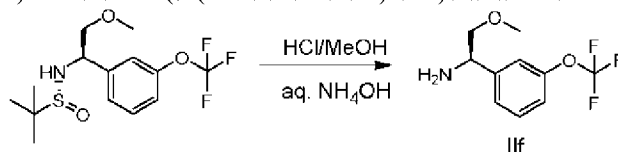
Etapă 3: Prepararea (*R*)-*N*-((*R*)-2-metoxi-1-(3-(trifluoro-metoxi)fenil)etil)-2-metil propan-2-sulfinamidei



Într-o soluție de (*R*)-*N*-(2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi) fenil)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfonamidă (160 mg, 0.5 mmol) în THF (5 mL) s-a adăugat L-selectride (1M în THF, 1.42 mmol, 1.42 mL) la 0°C. Amestecul s-a agitat la 20°C 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu metanol (20 mL), filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie în coloană (SiO₂, eluent de 0~10% acetat de etil/eter de petrol) pentru a obține produsul dorit (100 mg, 59% randament).

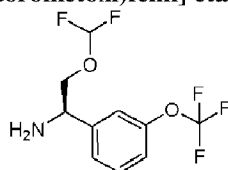
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 7.46-7.40 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 1H), 5.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.84-4.72 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.09 (s, 9H).

Etapa 4: Prepararea (*R*)-2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etanaminei

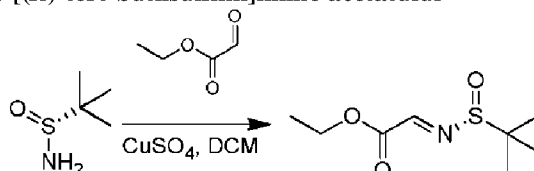


(*R*)-*N*-((*R*)-2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfonamida (280 g, 0.8 mmol) în HCl/MeOH (10 mL, 4M) s-a agitat la 20°C 14 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat și reziduul a fost diluat cu apă (30 mL), s-a adăugat hidroxid de amoniu la pH=8-9 și s-a extras cu acetat de etil (30 mL × 2). Extractele organice combinate au fost uscate cu MgSO₄, filtrate și concentrate pentru a obține produsul ca un ulei galben (170 mg, 88% randament). Produsul s-a folosit direct fără altă purificare.

IIg: (1*R*)-2-(Difluorometoxi)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil] etanamina

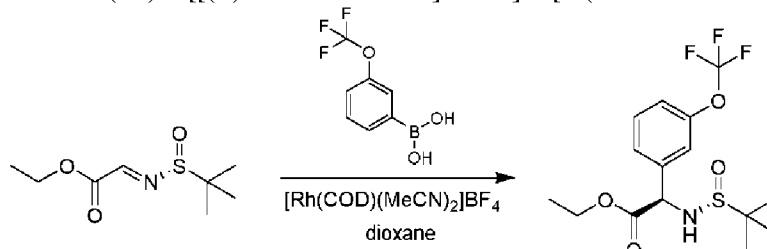


Etapa 1: Prepararea etil 2-[(*R*)-tert-butilsulfinil]imino acetatului



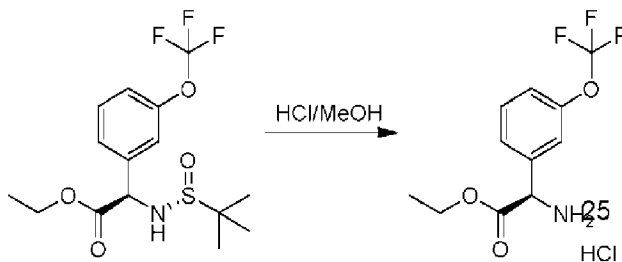
Într-o soluție de etil 2-oxoacetat (7.5 g, 36.7 mmol) și (*R*)-2-metilpropan-2-sulfonamidă (4.9 g, 40.4 mmol) în DCM (150 mL) s-a adăugat CuSO₄ (12.9 g, 80.8 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la 25°C timp de 24 de ore. Solidul a fost filtrat, spălat cu acetat de etil (50 mL) și fazele organice s-au combinat și s-au concentrat. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie în coloană (silicagel, eter de petrol/acetat de etil, 5/1) pentru a obține produsul dorit (5.1 g, 67.6% randament).

Etapa 2: Prepararea etil (2*R*)-2-[(*R*)-tert-butilsulfinil]amino]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil] acetatului



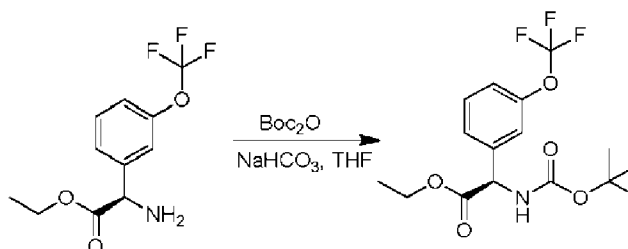
Într-o soluție de etil-2-[(*R*)-tert-butilsulfinil]iminoacetat (7 g, 34.1 mmol) și [3-(trifluorometoxi)fenil]acid boric (8.4 g, 40.9 mmol) în dioxan (100 mL) s-a adăugat [Rh(COD) (MeCN)₂]BF₄ (1.3 g, 3.4 mmol) și acest amestec s-a agitat la 80°C 16 ore. Produsul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eter de petrol: acetat de etil=5:1) pentru a obține 9.8 g (78%).

Etapa 3: Prepararea etil (2*R*)-2-amino-2-[3-(trifluoro-metoxi)fenil]acetatului clorhidrat



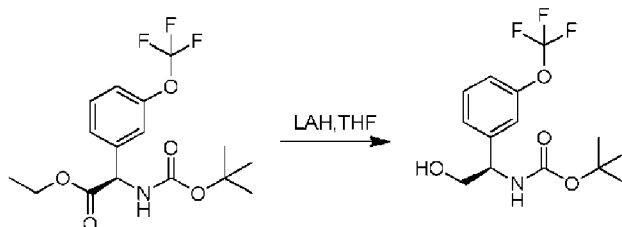
Într-o soluție de etil (2R)-2-[(R)-tert-butilsulfinil]amino-2-[3-(trifluorometoxi)fenil] acetat (9.8 g, 26.7 mmol) în MeOH (100 mL), s-a adăugat HCl/MeOH (4 M, 100 mL) și acest amestec s-a agitat la 25°C 2 ore și apoi s-a concentrat pentru a obține etil (2R)-2-amino-2-[3-(trifluorometoxi)fenil] acetat (7.8 g, brut).

Etapa 4: Prepararea etil (2R)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-2-[3-(trifluorometoxi)fenil] acetatului



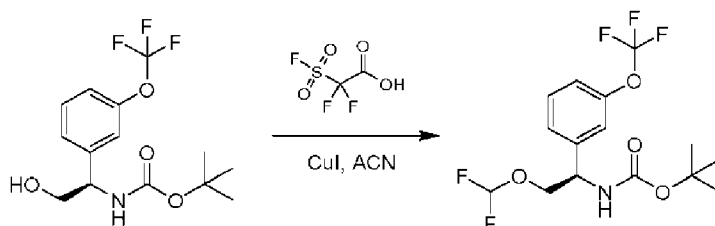
Într-un amestec de etil (2R)-2-amino-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetat clorhidrat (6 g, 20 mmol) în THF (150 mL), s-a adăugat Boc₂O (8.7 g, 40 mmol). Apoi în această soluție s-a adăugat NaHCO₃ (1.7 g, 20 mmol) și s-a agitat la 25°C 16 ore. Acest amestec a fost concentrat și purificat prin cromatografie pe silica (eter de petrol:acetat de etil=10:1) pentru a obține produsul (7.2 g, 99% randament).

Etapa 5: Prepararea tert-butil N-[(1R)-2-hidroxi-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil] carbamatului



Într-o suspensie de LiAlH₄ (1.7 g, 44 mmol) în THF (200 mL) s-a adăugat etil (2R)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-2-[3-(trifluoro-metoxi)fenil]acetat (4 g, 11 mmol) în THF (25 mL), cu răcire cu gheață. După adăugare, reacția a fost lăsată să se încălzească la 25°C și s-a agitat 2 ore. S-a adăugat sulfat de magneziu anhidru și apoi s-au adăugat succesiv o picătură de apă și acetat de etil. Substanțele insolubile s-au filtrat printr-un strat de celite. Filtratul a fost concentrat și purificat prin cromatografie pe silica (SiO₂; eter de petrol:acetat de etil=5:1) (2.1 g, 59% randament).

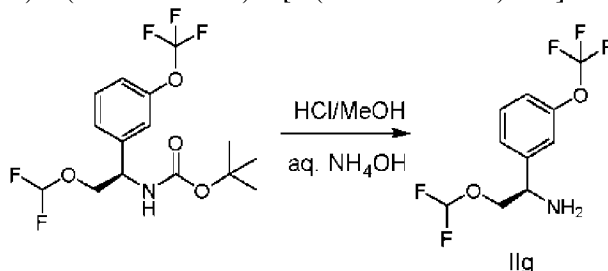
Etapa 6: Prepararea tert-butil N-[(1R)-2-(difluorometoxi)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil] carbamatului



Într-o soluție de tert-butil N-[(1R)-2-hidroxi-1-[3-(trifluoro-metoxi)fenil]etil] carbamat (1.5 g, 4.7 mmol) în MeCN (20 mL), s-a adăugat CuI (360 mg, 1.9 mmol) și s-a agitat la 25°C în atmosferă de N₂ 30 de minute. S-a adăugat apoi o soluție de 2,2-difluoro-2-fluorosulfonyl-acid acetic (1.7 g, 9.3 mmol) în MeCN (5 mL) la 45°C în 30 de minute și reacția s-a agitat la 45°C 1 oră. Acest amestec a fost

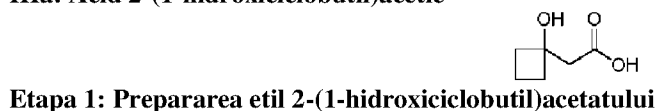
concentrat și diluat apoi cu acetat de etil (100 mL), filtrat și concentrat pentru a obține produsul dorit (1.5 g, brut).

Etapa 7: Prepararea (1R)-2-(difluorometoxi)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etanaminei



Într-o soluție de *tert*-butil *N*-[(1R)-2-(difluorometoxi)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil] carbamat (1.5 g, 4 mmol) în MeOH (15 mL), s-a adăugat HCl/MeOH (4M în MeOH, 30 mL) la 25°C și reacția s-a agitat la 25°C 30 de minute. S-a adăugat hidroxid de amoniu (30%) la pH=9 și această soluție a fost concentrată și purificată prin cromatografie pe silica (SiO₂; eter de petrol: acetat de etil = 2:1) pentru a obține (1R)-2-(difluorometoxi)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etanamina (700 mg, 64% randament).

IIIa: Acid 2-(1-hidroxiciclobutil)acetic

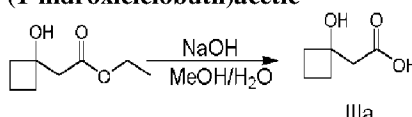


Etapa 1: Prepararea etil 2-(1-hidroxiciclobutil)acetatului

În Zn (14.9 g, 228.3 mmol) în THF (20 mL) s-a adăugat TMSCl (1.9 g, 17.1 mmol) în porții. Amestecul rezultat s-a agitat la 20°C 15 min și apoi în reflux. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și s-a adăugat etil 2-bromoacetat (28.6 g, 171.2 mmol) cu picătura la o astfel de viteză încât reacția a clocotit ușor. Amestecul rezultat s-a agitat la 70°C 1 oră și apoi la 20°C 1 oră, apoi s-a adăugat o soluție de ciclobutanonă (10 g, 142.7 mmol) în THF (5 mL). Amestecul s-a agitat la 20°C alte 2 ore. Amestecul s-a turnat în NH₃·H₂O (150 mL, 25%) pe gheață și s-a extras cu acetat de etil (100 mL x2). Stratul organic a fost spălat cu apă (200 mL x2) și soluție salină (100 mL x2), uscat cu Na₂SO₄ și concentrat pentru a obține produsul (12 g, brut).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 4.20-4.14 (m, 2 H), 3.69 (s, 1 H), 2.65 (s, 2 H), 2.17-2.12 (m, 2 H), 2.03-2.00 (m, 2 H), 1.78 (m, 1 H), 1.58 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3H) .

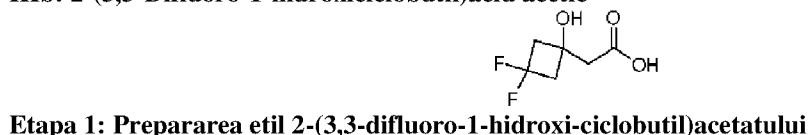
Etapa 2: Prepararea acidului 2-(1-hidroxiciclobutil)acetic



NaOH (6.3 g, 158.05 mmol) s-a dizolvat în MeOH (150 mL) și H₂O (50 mL) și s-a adăugat etil 2-(1-hidroxiciclobutil)acetat (10 g, 63.2 mmol). Amestecul s-a agitat la 20°C 16 ore și apoi s-a concentrat și reziduul a fost acidificat cu 2N soluție de HCl la pH = 2-3 și extras cu acetat de etil (200 mL x2). Extractul organic a fost spălat cu apă (100 mL x2) și soluție salină (100 mL x2), uscat cu Na₂SO₄ și concentrat pentru a obține produsul brut (6 g, brut).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 2.74 (s, 2 H), 2.23-2.05 (m, 4 H), 1.81 (m, 1 H), 1.63-1.58 (m, 1 H).

IIIb: 2-(3,3-Difluoro-1-hidroxiciclobutil)acid acetic

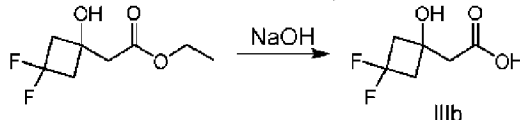


Etapa 1: Prepararea etil 2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)acetatului

Într-o soluție de 3,3-difluorociclobutanonă (0.2 g, 1.9 mmol), Zn (198 mg, 3 mmol) și I₂ (10 mg, 0.04 mmol) în THF (13 mL) în N₂, s-a adăugat cu picătura etil 2-bromoacetat (378 mg, 2.3 mmol).

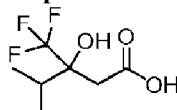
Amestecul s-a agitat la 55°C 6 ore. H₂SO₄ (10%, 10 mL) s-a adăugat cu grijă în amestecul de reacție la 0°C și amestecul a fost extras cu acetat de etil (20 mL × 3). Extractul organic a fost spălat cu NaHCO₃ (sat.ap, 10 mL), uscat cu Na₂SO₄ și concentrat. Produsul brut (0.26 g) s-a folosit direct fără altă purificare.

5 **Etapa 2: Prepararea 2-(3,3-difluoro-1-hidroxi-ciclobutil) acidului acetic**

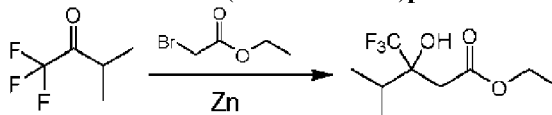


Într-o soluție de etil 2-(3,3-difluoro-1-hidroxi-ciclobutil) acetat (0.26 g, 1.3 mmol) în MeOH (10 mL) și H₂O (2 mL), s-a adăugat NaOH (107 mg, 2.7 mmol) la 0°C. Amestecul s-a agitat la 20°C 8 ore. Soluția de reacție a fost răcită la 0°C și în soluție s-a adăugat 1N HCl până când pH a ajuns la 1-2. Reziduul a fost diluat cu soluție salină (10 mL) și extras cu metil-*tert*-butil eter (30 mL × 5). Extractele organice combinate au fost uscate cu Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Produsul brut (0.24 g) s-a folosit fără altă purificare.

IIIc: 3-Hidroxi-4-metil-3-(trifluorometil)acid pentanoic

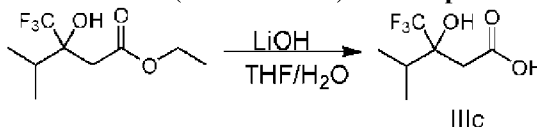


15 **Etapa 1: Prepararea etil 3-hidroxi-4-metil-3-(trifluoro-metil)pentanoatului**



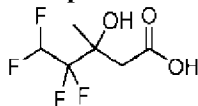
Într-un amestec de Zn (560 mg, 8.6 mmol), I₂ (7 mg, 0.03 mmol) în THF (5 mL) s-au adăugat etil 2-bromoacetat (524 mg, 3.1 mmol) și 1,1,1-trifluoro-3-metil-butan-2-onă (0.4 g, 2.9 mmol) la 15°C. Amestecul s-a agitat la 60°C 6 ore. S-a adăugat H₂SO₄ (10% ap, 4 mL) și amestecul a fost extras cu acetat de etil (10 mL x4). Fazele organice combinate au fost spălate cu soluție salină (30 mL), uscate cu Na₂SO₄, filtrate și concentrate pentru a obține etil 3-hidroxi-4-metil-3-(trifluorometil)pentanoat (1 g, brut).

Etapa 2: Prepararea 3-hidroxi-4-metil-3-(trifluorometil)acidului pentanoic

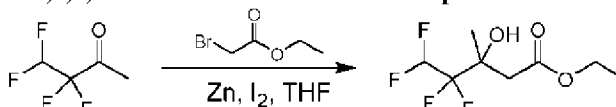


Un amestec de etil 3-hidroxi-4-metil-3-(trifluorometil)pentanoat (1.5 g, brut) și LiOH·H₂O (552 mg, 13.2 mmol) în THF (20 mL) și H₂O (10 mL) s-a agitat la 15°C 16 ore. pH-ul a fost ajustat la ~3 cu 2M HCl și amestecul a fost extras cu acetat de etil (5 mL x4). Extractul organic combinat a fost spălat cu soluție salină (15 mL), uscat cu Na₂SO₄, filtrat și concentrat pentru a obține 3-hidroxi-4-metil-3-(trifluorometil) acid pentanoic (1.1 g, brut) ca un solid galben, care s-a folosit direct în etapa următoare fără purificare.

30 **IIId: Acid 4,4,5,5-tetrafluoro-3-hidroxi-3-metilpentanoic**

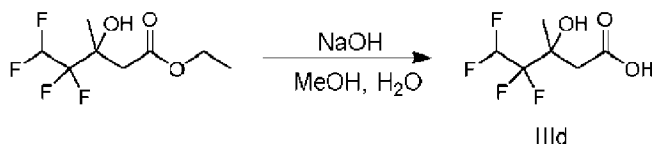


Etapa 1: Prepararea etil 4,4,5,5-tetrafluoro-3-hidroxi-3-metilpentanoatului



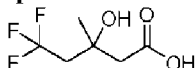
Într-o soluție de 3,3,4,4-tetrafluorobutan-2-onă (2.00 g, 13.88 mmol), Zn (1.0 g, 15.7 mmol) și I₂ (35.2 mg, 0.14 mmol) în THF (20 mL), s-a adăugat etil 2-bromoacetat (2.4 g, 14.3 mmol) cu picătura în N₂ la 20°C. Amestecul s-a agitat la 60°C 6 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și s-a adăugat cu grijă H₂SO₄ (15 mL, 10% ap.). Amestecul a fost extras cu acetat de etil (80 mL × 3) și extractul organic combinat a fost spălat cu NaHCO₃ sat.ap. (30 mL), uscat cu Na₂SO₄ și concentrat. Compusul de mai sus (2.5 g, brut) s-a obținut și s-a folosit în etapa următoare fără purificare.

40 **Etapa 2: Prepararea acidului 4,4,5,5-tetrafluoro-3-hidroxi-3-metilpentanoic**

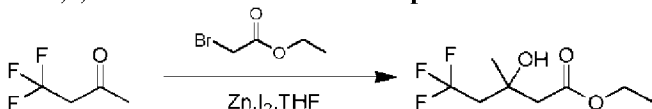


Într-o soluție de etil 4,4,5,5-tetrafluoro-3-hidroxi-3-metil-pentanoat (2.5 g, 10.8 mmol) în MeOH (80 mL) și H₂O (25 mL), s-a adăugat NaOH (1.1 g, 26.9 mmol) la 0°C. Amestecul s-a agitat la 20°C 8 ore și s-a concentrat. Stratul apos a fost acidificat cu 1N HCl ap. la pH = 1 - 2 și extras cu metil-tert-butil eter (30 mL × 5). Extractul organic combinat a fost uscat cu Na₂SO₄ și concentrat. S-a obținut compusul de mai sus (2.10 g, brut) și s-a folosit fără purificare.

IIIe: Acid 5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-3-metilpentanoic

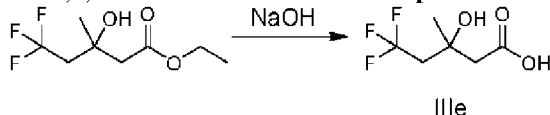


Etapa 1: Prepararea etil 5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-3-metilpentanoatului



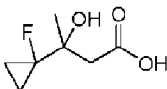
Într-un amestec de Zn (6.9 g, 104.7 mmol) și I₂ (89 mg, 0.35 mmol) în THF (80 mL) s-au adăugat 4,4,4-trifluorobutan-2-onă (4.4 g, 34.9 mmol) și etil 2-bromoacetat (6.4 g, 38.4 mmol) la 15°C. Amestecul s-a agitat la 60°C 6 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și stins cu H₂SO₄ (100 mL, 10% ap). Amestecul a fost extras cu acetat de etil (15 mL × 3). Extractul organic combinat a fost spălat cu soluție salină (15 mL) și uscat cu Na₂SO₄, filtrat și concentrat. S-a obținut produsul (11.00 g, brut), care s-a folosit direct fără altă purificare.

Etapa 2: Prepararea acidului 5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-3-metilpentanoic

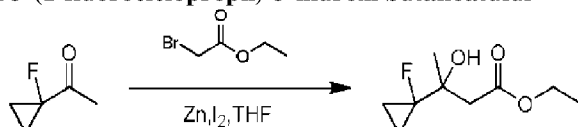


Un amestec de etil 5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-3-metil-pentanoat (11 g, brut) și NaOH (4.1 g, 102.7 mmol) în H₂O (150 mL) s-a agitat la 15°C 16 ore. pH-ul a fost ajustat la ~2 cu KHSO₄ sat. la 0°C și amestecul a fost extras cu acetat de etil (200 mL × 3). Extractul organic combinat a fost spălat cu soluție salină (300 mL), uscat cu Na₂SO₄, filtrat și concentrat pentru a obține produsul (10 g, brut)

IIIf: Acid 3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxibutanoic

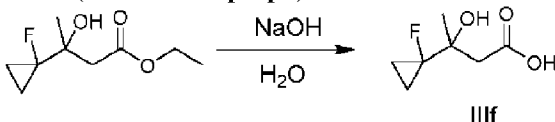


Etapa 1: Prepararea etil 3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxi butanoatului



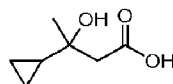
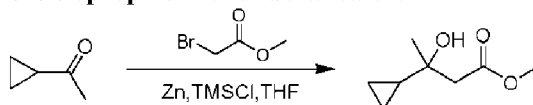
Într-un amestec de 1-(1-fluorociclopropil)etanonă (0.8 g, 7.8 mmol), Zn (1.5 g, 23.5 mmol) și I₂ (20 mg, 0.8 mmol) în THF (15 mL) s-a adăugat etil 2-bromoacetat (1.4 g, 8.6 mmol) cu picătura la 15°C. Amestecul s-a agitat la 65°C 6 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și s-a adăugat H₂SO₄ (10% ap, 10 mL) cu picătura. În amestec s-a adăugat apă (30 mL) și a fost extras cu acetat de etil (20 mL × 3). Extractul organic combinat a fost spălat cu soluție salină (30 mL), uscat cu Na₂SO₄, filtrat și concentrat. Produsul obținut s-a folosit fără altă purificare. Randament: 1.6 g, brut.

Etapa 2: Prepararea acidului 3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxi butanoic

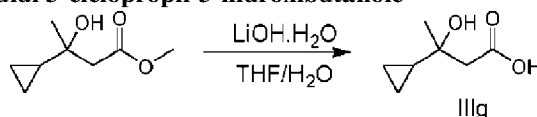


Un amestec de etil 3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxibutanoat (1.6 g, brut) și NaOH (670 mg, 16.8 mmol) în H₂O (30 mL) s-a agitat la 15°C 16 ore. pH-ul a fost ajustat cu 10% HCl (ap) la ~2. Amestecul a fost extras cu acetat de etil (20 mL × 4) și extractul organic combinat a fost spălat cu soluție salină (40 mL), uscat cu Na₂SO₄, filtrat și concentrat pentru a obține produsul brut, care s-a folosit direct fără altă purificare. (1.50 g, brut).

IIIf: Acid 3-ciclopropil-3-hidroxibutanoic

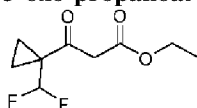
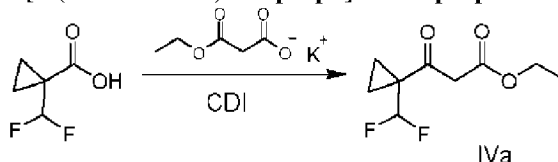
**Etapă 1: Prepararea metil 3-ciclopropil-3-hidroxiutanoatului**

În Zn (12.4 g, 190.2 mmol) în THF (150 mL) s-a adăugat TMSCl (1.3 g, 11.9 mmol) și amestecul rezultat s-a agitat la 20°C 15 minute și apoi s-a încălzit la 70°C. Încălzirea s-a oprit și s-a adăugat metil 2-bromoacetat (21.8 g, 142.7 mmol) cu picătura la o astfel de viteză încât eterul a clocotit ușor. Amestecul rezultat s-a agitat la 70°C 1 oră și 20°C 1 oră, apoi s-a adăugat o soluție de 1-ciclopropiletanonă (10 g, 118.9 mmol) în THF (50 mL). Reacția s-a agitat la 20°C 16 ore. Amestecul a fost turnat pe NH₃·H₂O pe gheață (100 mL, 28%) și extras cu acetat de etil (150 mL x2). Extractul organic a fost spălat cu apă (150 mL) și soluție salină (150 mL), uscat cu Na₂SO₄ și concentrat pentru a obține produsul dorit (8.9 g, brut).

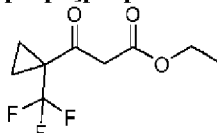
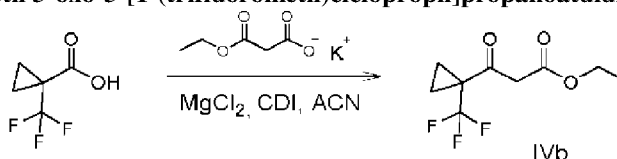
Etapă 2: Prepararea acidului 3-ciclopropil-3-hidroxiutanoic

Un amestec de metil 3-ciclopropil-3-hidroxiutanoat brut (8.9 g, 56.3 mmol) și LiOH·H₂O (11.8 g, 281.3 mmol) în THF (100 mL) și H₂O (50 mL) s-a agitat la 20°C 16 ore. S-a adăugat H₂O (50 mL) și s-a extras cu acetat de etil (100 mL x2). Extractele organice au fost eliminate. pH-ul stratului apos a fost ajustat la ~5 cu 2N HCl, a fost extras cu acetat de etil (100 mL x3) și fracțiunile organice combinate au fost spălate cu soluție salină (100 mLx10), uscate cu Na₂SO₄, filtrate și concentrate pentru a obține produsul dorit în randament total de 30% (5.1 g)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.67-2.51 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 0.90-1.00 (m, 1H), 0.33-0.50 (m, 4H).

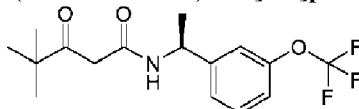
IVa: Etil 3-[1-(difluorometil)ciclopropil]-3-oxo-propanoat**Etapă 1: Prepararea etil 3-[1-(difluorometil)ciclopropil]-3-oxo-propanoatului**

Et₃N (2.34 g, 23.5 mmol) și MgCl₂ (1.8 g, 18.4 mmol) s-au adăugat într-o suspensie de (3-etoxi-3-oxo-propanoil)oxi sare potasiu (2.6 g, 15.4 mmol) în MeCN (30 mL) și s-au agitat la 20°C 2 ore. Un amestec agitat în prealabil de CDI (carbonil-diimidazol) (1.4 g, 8.8 mmol) și 1-(difluorometil)ciclopropan acid carboxilic (1 g, 7.4 mmol) în MeCN (20 mL) s-a adăugat la 0°C și s-a agitat la 20°C 14 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (30 mL) și extras cu acetat de etil (80 mL × 2). Extractele organice combinate au fost spălate cu soluție salină (30 mL), uscate cu Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluent în gradient de 0~10% acetat de etil/eter de petrol). Produsul s-a obținut în randament de 0.98 g (65%).

IVb: Etil 3-oxo-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoat**Etapă 1: Prepararea etil 3-oxo-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoatului**

Et₃N (6.3 g, 62.3 mmol) și MgCl₂ (4.6 g, 48.7 mmol) s-au adăugat într-o suspensie de potasiu 3-etoxi-3-oxo-propanoat (6.9 g, 40.5 mmol) în CH₃CN (25 mL) și s-au agitat la 20°C 2 ore. Un amestec agitat în prealabil de carbonil diimidazol (CDI) (3.8 g, 23.3 mmol) și 1-(trifluorometil)ciclopropan acid carboxilic (3 g, 19.5 mmol) în CH₃CN (25 mL) s-a adăugat la 0°C și s-a agitat la 20°C 14 ore. Amestecul s-a turnat în apă (20 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (30 mL×3). Faza organică combinată a fost spălată cu soluție salină (40 mL×2), uscată cu Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie în coloană pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil = 30:1-10:1) pentru a obține produsul în randament de 3.5 g (80%).

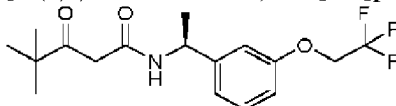
Va: 4,4-dimetil-3-oxo-N-[(1S)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil]pentanamida



O soluție de (1S)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etanamină clorhidrat (**IIa**) (5 g, 20.69 mmol), 4,4-dimetil-3-oxo-acid pentanoic (3.28 g, 22.76 mmol), HATU (9.44 g, 24.83 mmol) și DIPEA (8 g, 62.1 mmol) în DCM (250 mL) s-a agitat la 25°C 16 ore. Amestecul rezultat a fost spălat cu apă (500 mL) și extras cu DCM (500 mL ×2). Stratul organic a fost spălat cu soluție salină (350 mL ×2), uscat cu Na₂SO₄ și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie (SiO₂, eter de petrol/acetat de etil = 1:0 până la 3:1) pentru a obține 4,4-dimetil-3-oxo-N-[(1S)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil] etil]pentanamida (11.2 g, brut).

Următorii intermediari s-au preparat prin metodologie similară cu **Va**, folosind intermediarii relevanți:

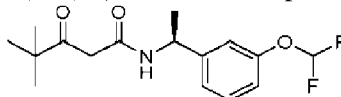
Vb: 4,4-Dimetil-3-oxo-N-[(1S)-1-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil]pentanamida



Preparată din **IIb** (2.6 g, 10.1 mmol) și 4,4-dimetil-3-oxo-acid pentanoic (1.6 g, 11.1 mmol).

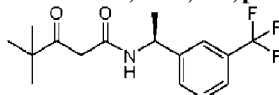
Randament: 2.6 g (75%).

Vc: (S)-N-(1-(3-(Difluorometoxi)fenil)etil)-4,4-dimetil-3-oxopentanamida



Preparată din **IIc** (0.8 g, 4.3 mmol) și 4,4-dimetil-3-oxo-acid pentanoic (616 mg, 4.3 mmol)
Randament: 1.3 g brut

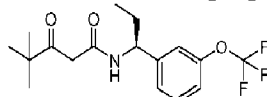
Vd: (S)-4,4-Dimetil-3-oxo-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pentanamida



Preparată din **IIId** (850 mg, 3.77 mmol) și 4,4-dimetil-3-oxo-acid pentanoic (597 mg, 4.14 mmol).

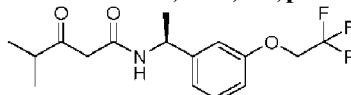
Randament: 1.12 g (94%)

Ve: (S)-4,4-Dimetil-3-oxo-N-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)pentanamida



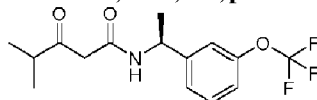
Preparată din **IIe** (1.04 g, 4.07 mmol) și 4,4-dimetil-3-oxo-acid pentanoic (645 mg, 4.47 mmol).
Randament: 1.28 g (91%).

Vf: (S)-4-metil-3-oxo-N-(1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)pentanamida



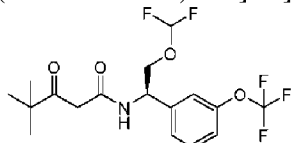
Preparată din **IIb** (2.89 g, 11.32 mmol) și 4-metil-3-oxo-acid pentanoic (1.62 g).
Randament: 2.6 g (69%).

Vi: (S)-4-Metil-3-oxo-N-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamida



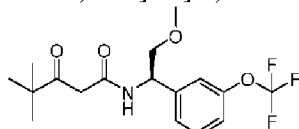
Preparată din **IIa** (2.7 g, 13.16 mmol) și 4-metil-3-oxo-acid pentanoic (1.60 g)
 Randament: 2.00 g (47%).

Vj: N-[(1R)-2-(Difluorometoxi)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil]-4,4-dimetil-3-oxo-pentanamida



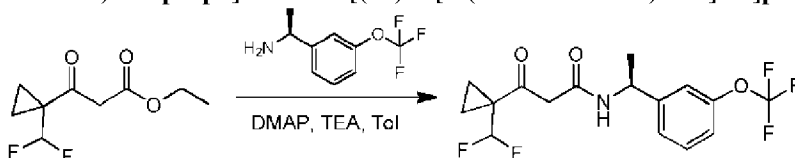
5 Preparată din **IIg** (600 mg, 2.21 mmol) și 4,4-dimetil-3-oxo-acid pentanoic (382 mg, 2.66 mmol)
 Randament: 520 mg (51%).

Vk: N-[(1R)-2-Metoxi-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil]-4,4-dimetil-3-oxo-pentanamida



10 Preparată din **IIf** (40 mg, 0.15 mmol) și 4,4-dimetil-3-oxo-acid pentanoic (25 mg, 0.17 mmol)
 Randament: 100 mg, (94%).

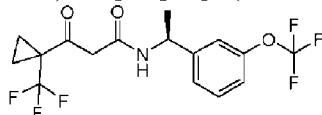
Vg: 3-[1-(Difluorometil)ciclopropil]-3-oxo-N-[(1S)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil]propanamida



15 Un amestec de **IIa** (557 mg, 2.30 mmol), **IVa** (0.95 g, 4.61 mmol), DMAP (57 mg, 0.46 mmol) și Et₃N (2.33 g, 23.04 mmol) în toluen (30 mL) a fost degazificat și purjat cu N₂ de 3 ori, apoi amestecul s-a agitat la 110°C 12 ore în N₂. Amestecul a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluent în gradient de 0~35% acetat de etil/eter de petrol) pentru a obține produsul dorit (0.61 g, 72% randament).

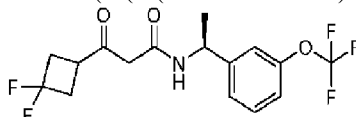
20 Următorii intermediari s-au preparat prin metodologie similară cu cea descrisă pentru **Vg**, folosind intermediarii relevanți:

Vh: 3-Oxo-N-[(1S)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil]-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanamida



Preparată din **IVb** (2 g, 8.9 mmol) și **IIa** (915.3 mg, 4.5 mmol)
 Randament: 1.7 g (97%).

25 **VI: (S)-3-(3,3-Difluorociclobutil)-3-oxo-N-[(1S)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil]propanamida**



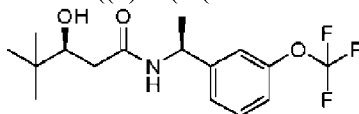
Preparată din metil 3-(3,3-difluorociclobutil)-3-oxopropanoat (600 mg, 3.12 mmol) și **IIa** (377 mg, 1.56 mmol).

Randament: 470 mg, (82%).

30 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.39-7.35 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 2H), 5.16 - 5.08 (m, 1H), 3.44 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.86 - 2.71 (m, 5H), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

Example:

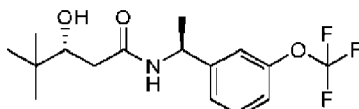
Exemplul 1a: (S)-3-Hidroxi-4,4-dimetil-N-[(1S)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil]pentanamida



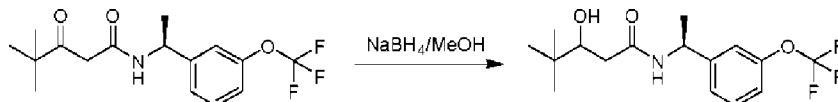
35

și

Exemplul 1b: (R)-3-Hidroxi-4,4-dimetil-N-[(1S)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil]pentanamida



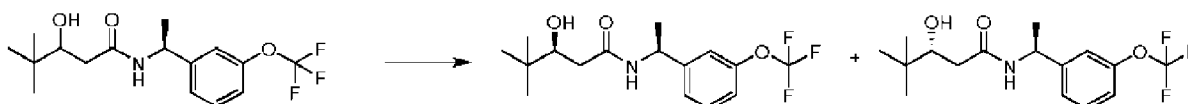
Eta 1: Prepararea 3-hidroxi-4,4-dimetil-N-[(1S)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil]pentanamidei



Într-un amestec de 4,4-dimetil-3-oxo-N-[(1S)-1-[3-(trifluoro metoxi)fenil]etil] pentanamidă (**Va**) (5.6 g, 16.90 mmol) în MeOH (50 mL) s-a adăugat NaBH₄ (1.28 g, 33.8 mmol) în porții la 0°C. Amestecul s-a agitat la 0°C 1 oră. S-a adăugat apă (50 mL) cu porția la 0°C. Această reacție s-a repetat la aceeași scară de două ori și produșii bruți din cele trei reacții separate au fost combinați și prelucrați după cum urmează:

Amestecul a fost concentrat pentru a îndepărta MeOH și apoi extras cu acetat de etil (100 mL ×4). Extractele organice combinate au fost spălate cu soluție salină (50 mL ×3), uscate cu Na₂SO₄, filtrate și concentrate pentru a obține 3-hidroxi-4,4-dimetil-N-[(1S)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil] pentanamida (16.5 g, brut).

Eta 2: Separarea (S)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-[(1S)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil] pentanamidei și (R)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-[(1S)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil] pentanamidei



3-Hidroxi-4,4-dimetil-N-[(1S)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil]pentanamida (27 g, 83 mmol) s-a separat prin cromatografie.

Exemplul 1a:

Randament: 10.5 g

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05-7.20 (2H), 6.40 (br, 1H), 5.15(m, 1H), 3.64 (dd, *J* = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.05 (br, 1H), 2.15-2.40 (m, 2H), 1.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H).

LC-MS: *t*_R = 2.548 min (Metoda LCMS 1), *m/z* = 334.0 [M + H]⁺.

SFC: *t*_R = 1.89 min (Metoda SFC 4), de = 95%, [α]_D²⁰ = - 71.7 (c = 0.72 g/100 mL, MeOH).

Exemplul 1b:

Randament: 10.5 g

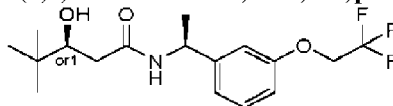
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10-7.07(m, 1H), 6.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 3.62 (dd, *J* = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.45-3.33 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H). LC-MS: *t*_R = 2.553 min (Metoda LCMS 1), *m/z* = 334.0 [M + H]⁺.

SFC: *t*_R = 1.87 min (Metoda SFC 5), de = 100%, [α]_D²⁰ = - 42.3 (c = 0.61 g/100 mL, MeOH).

Următoarele exemple s-au preparat prin metodologie similară cu cea descrisă pentru **1a** și **1b**, folosind intermediarii relevanți:

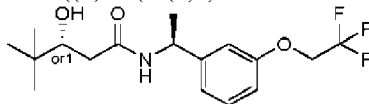
Exemplul 2a:

3-Hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)pentanamida

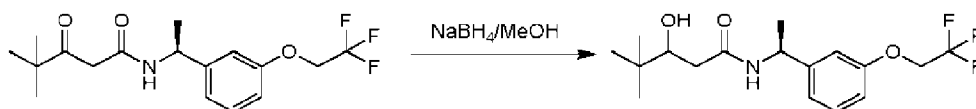


și

Exemplul 2b: 3-Hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)pentanamida

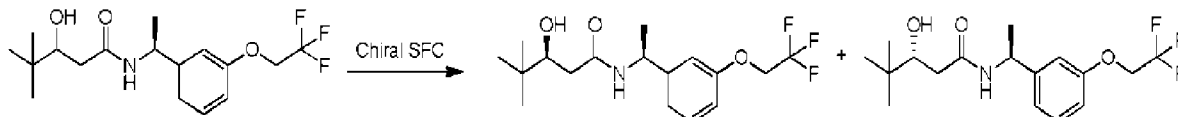


Eta 1: Prepararea 3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil) pentanamidei



3-Hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)pentanamida a fost preparată din Vb, în randament de 84%.

Etapă 2: Separarea (S)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)pentanamidei și (R)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)pentanamidei



3-Hidroxi-4,4-dimetil-N-[(1S)-1-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil]pentanamida (0.84 g, 2.52 mmol) s-a separat prin SFC chirală.

Exemplul 2a:

Randament: 0.25 g

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.08 (br d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.36 (q, $J = 16.0$ Hz, 8.0 Hz, 2H), 3.68 (dd, $J = 10.4$ Hz, 3.0 Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.39 - 2.23 (m, 2H), 1.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.93 (s, 9H) LC-MS: $t_R = 2.68$ min (Metoda LCMS 2), $m/z = 348.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

SFC: $t_R = 1.78$ min (Metoda SFC 1), de = 98.3%, $[\alpha]_D^{20} = -68.0$ ($c = 0.25$, MeOH).

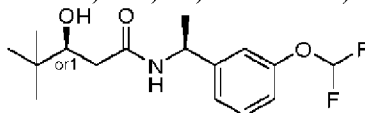
Exemplul 2b:

Randament: 0.37 g

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.0$, 2.4 Hz, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.36 (q, $J = 16.0$ Hz, 8.0 Hz, 2H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.15 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.40-1.96 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.93 (s, 9H) LC-MS: $t_R = 2.543$ min (Metoda LCMS 2), $m/z = 348.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

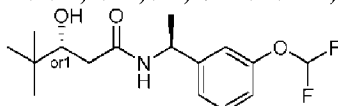
SFC: $t_R = 1.87$ min (Metoda SFC 1), de = 92.0%, $[\alpha]_D^{20} = -53.3$ ($c = 0.21$, MeOH).

Exemplul 3a: N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida

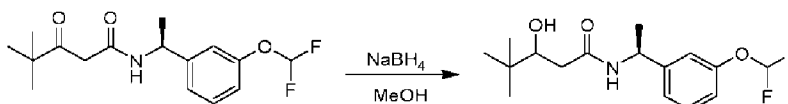


și

Exemplul 3b: N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida

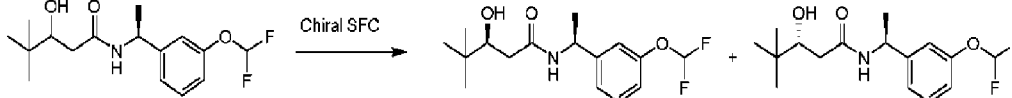


Etapă 1: Prepararea N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamidei



Preparată din Vc, randament de 84%.

Etapă 2: Separarea (S)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamidei și (R)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamidei



N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida (450 mg) s-a separat prin SFC chirală.

Exemplul 3a:

Randament: 168 mg

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.31-7.29 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.10-6.98 (m, 1H), 6.49 (t, J = 76 Hz, 1H), 6.14 (brs, 1H), 5.14-5.07 (m, 1H), 3.66 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.47-1.40 (m, 3H), 0.98 (s, 9H). LC-MS: t_R = 2.161 min (Metoda LCMS 3), m/z = 316.1 [M + H]⁺.

5 SFC: t_R = 2.15 min (Metoda SFC 2), de = 96.6%, $[\alpha]_D^{20}$ = -16 (c = 0.25, MeOH).

Exemplul 3b:

Randament: 126 mg

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.34-7.30 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.31 (t, J = 76 Hz, 1H), 6.14 (brs, 1H), 5.12-5.06 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.26-

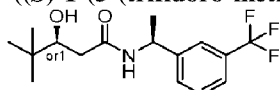
10

2.19 (m, 1H), 1.47-1.43 (m, 3H), 0.98 (s, 9H).

LC-MS: t_R = 2.16 min (Metoda LCMS 3), m/z = 316.1 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 2.42 min (Metoda SFC 2), de = 100%, $[\alpha]_D^{20}$ = -57.6 (c = 0.5, MeOH).

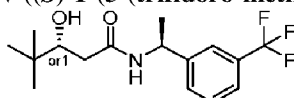
Exemplul 4a: 3-Hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pentanamida



15

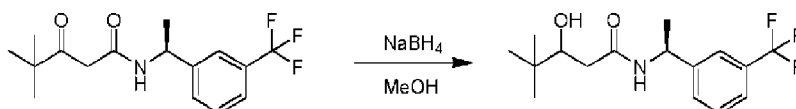
și

Exemplul 4b: 3-Hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pentanamida



Etapă 1: Prepararea 3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pentanamidei

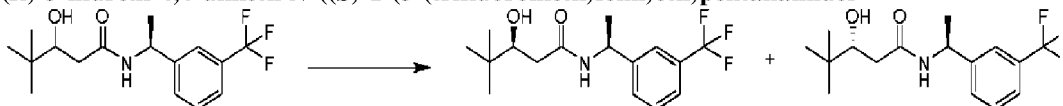
20



Preparată din Vd (980 mg, 87% randament).

Etapă 2: Separarea (S)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pentanamidei și (R)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pentanamidei

25



3-Hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pentanamida s-a separat prin cromatografie pe silica (eter de petrol: acetat de etil = 3:1).

Exemplul 4a:

30

Randament: 220 mg

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.56 (s, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 6.22-6.21 (m, 1H), 5.21-5.14 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.14 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.40-2.36 (m, 1H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H).

LC-MS: t_R = 2.48 min (Metoda LCMS 1), m/z = 318.0 [M + H]⁺.

35

SFC: t_R = 1.56 min (Metoda SFC 3), de = 100%, $[\alpha]_D^{20}$ = -25.5 (c = 0.19 g/100 mL, MeOH).

Exemplul 4b:

Randament: 270 mg

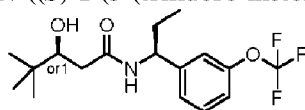
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.54-7.45 (m, 4H), 6.25-6.23 (m, 1H), 5.20-5.13 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.27-2.21 (m, 1H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H).

40

LC-MS: t_R = 2.48 min (Metoda LCMS 1), m/z = 318.0 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 1.93 min (Metoda SFC 3), de = 100%, $[\alpha]_D^{20}$ = -61.4 (c = 0.57 g/100 mL, MeOH).

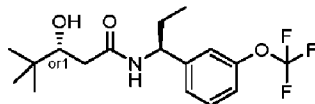
Exemplul 8a: 3-Hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)pentanamida



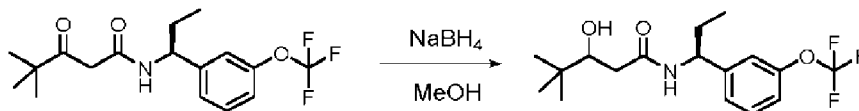
45

și

Exemplul 8b: 3-Hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)pentanamida

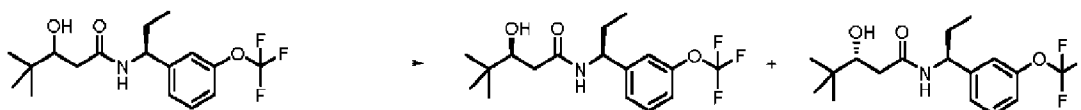


Etapă 1: Prepararea 3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)pentanamidei



Preparată din Ve, randament: 1.22 g

Etapă 2: Separarea (S)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)pentanamidei și (R)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)pentanamidei



3-Hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)pentanamida s-a separat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluent în gradient de 0~30% acetat de etil/eter de petrol).

Exemplul 8a:

Randament: 0.51 g

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.40-7.34 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.22-6.15 (m, 1H), 4.92 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.21 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.40-2.23 (m, 2H), 1.82 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.94-0.90 (m, 12H).

LC-MS: $t_R = 2.486$ min (Metoda LCMS 5), $m/z = 348.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

SFC: $t_R = 1.775$ min. (Metoda SFC 3), $de = 98.7\%$, $[\alpha]_D^{20} = -80.0$ ($c = 0.31$ g/100mL, MeOH).

Exemplul 8b:

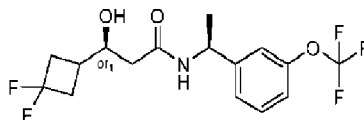
Randament: 0.59 g

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.39-7.33 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.24 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.92 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.15 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.40-2.25 (m, 2H), 1.81 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.94-0.90 (m, 12H).

LC-MS: $t_R = 2.506$ min (Metoda LCMS 5), $m/z = 348.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

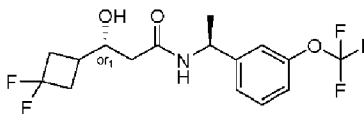
SFC: $t_R = 1.609$ min. (Metoda SFC 3) $de = 98.7\%$, $[\alpha]_D^{20} = -40.0$ ($c = 0.27$ g/100mL, MeOH).

Exemplul 11a: 3-(3,3-Difluorociclobutil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propanamida

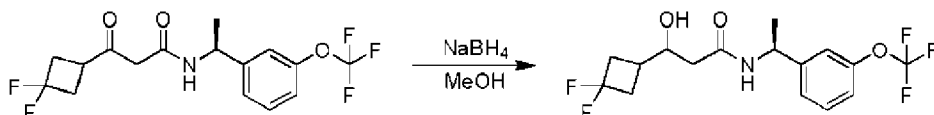


și

Exemplul 11b: 3-(3,3-Difluorociclobutil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propanamida

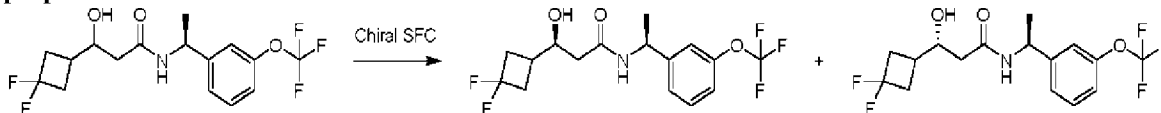


Etapă 1: Prepararea 3-(3,3-difluorociclobutil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propanamidei



Preparată din VI. Randament: 300 mg, (60.7%).

Etapă 2: Separarea (S)-3-(3,3-difluorociclobutil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propanamidei și (R)-3-(3,3-difluorociclobutil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propanamidei



Separare prin SFC chirală.

Exemplul 11a:

Randament 90 mg

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 5.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.19 - 5.09 (m, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.86 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.62 - 2.48 (m, 3H), 2.46 - 2.13 (m, 4H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

LC-MS: t_R = 2.513 min (Metoda LCMS 2), m/z = 368.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

SFC: t_R = 2.169 min. (Metoda SFC 3), de = 97.4%, $[\alpha]_D^{20}$ = -42.0 (c = 2.0 mg/mL, MeOH).

Exemplul 11b:

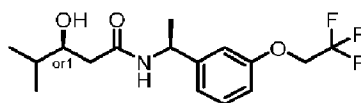
Randament 90 mg

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 5.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.18 - 5.09 (m, 1H), 3.98 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.83 (br s, 1H), 2.61 - 2.49 (m, 3H), 2.45 - 2.12 (m, 4H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

LC-MS: t_R = 2.235 min (Metoda LCMS 3), m/z = 368.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

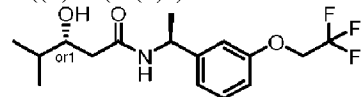
SFC: t_R = 2.013 min. (Metoda SFC 3), de = 99.6%, $[\alpha]_D^{20}$ = -17.0 (c = 2.0 mg/mL, MeOH).

Exemplul 12a: 3-Hidroxi-4-metil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)fenil)etil)pentanamida

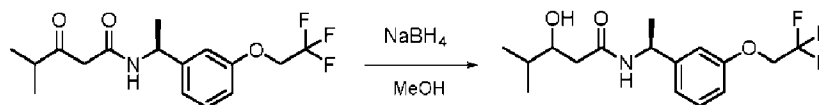


și

Exemplul 12b: 3-Hidroxi-4-metil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)fenil)etil)pentanamida



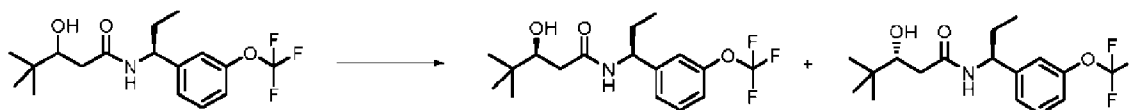
Etapă 1: Prepararea 3-Hidroxi-4-metil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)pentanamidei



Preparată din Vf.

Randament: 0.88 g (87%)

Etapă 2: Separarea (S)-3-hidroxi-4-metil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)pentanamidei și (R)-3-hidroxi-4-metil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)pentanamidei



3-Hidroxi-4-metil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)pentanamida s-a separat prin SFC chirală.

Exemplul 12a:

Randament: 0.362 g

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.31 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.08 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.36 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.36 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.94 (dd, $J = 10.4, 6.8$ Hz, 6H);

5 LC-MS: $t_R = 2.531$ min (Metoda LCMS 2), $m/z = 334.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

SFC: $t_R = 2.864$ min (Metoda SFC 3), de = 99.2%, $[\alpha]_D^{20} = -74.0$ ($c = 0.20$, MeOH).

Exemplul 12b:

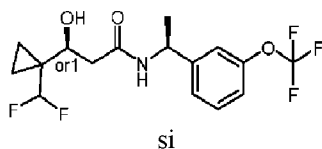
Randament: 0.245 g

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.14 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.36 (q, $J = 16.4, 8.0$ Hz, 2H), 3.79 - 3.75 (m, 1H), 3.34 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.38- 2.25 (m, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.94 (dd, $J = 10.0, 6.8$ Hz, 6H);

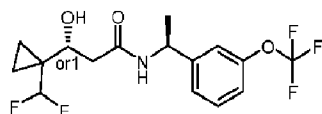
LC-MS: $t_R = 2.543$ min (Metoda LCMS 2), $m/z = 334.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

SFC: $t_R = 3.071$ min (Metoda SFC 3), de = 99.7%, $[\alpha]_D^{20} = -47.0$ ($c = 0.20$, MeOH).

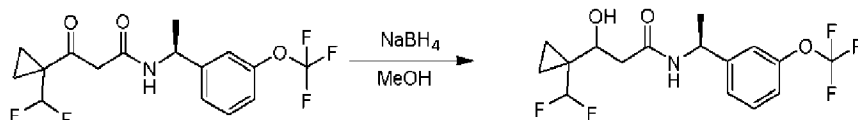
Exemplul 14a: 3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3-hidroxi-*N*-((*S*)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propanamida



Exemplul 14b: 3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3-hidroxi-*N*-((*S*)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propanamida



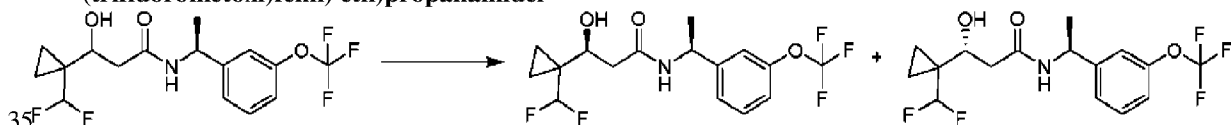
Etapă 1: Prepararea 3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3-hidroxi-*N*-((*S*)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propanamidei



Preparată din Vg.

Randament: 0.58 g

Etapă 2: Separarea (*S*)-3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3-hidroxi-*N*-((*S*)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propanamidei și (*R*)-3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3-hidroxi-*N*-((*S*)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propanamidei



3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3-hidroxi-*N*-((*S*)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propanamida s-a separat prin cromatografie rapidă în silicagel (eluent în gradient de 0-41% acetat de etil/eter de petrol).

Exemplul 14a: 0.2 g

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.40-7.34 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.11 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.88 (t, $J = 58.4$ Hz, 1H), 5.12 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 2.62-2.48 (m, 2H), 1.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.87-0.76 (m, 2H), 0.76-0.62 (m, 2H).

LC-MS: $t_R = 2.448$ min (Metoda LCMS 1), $m/z = 368.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

SFC: $t_R = 2.282$ min. (Metoda SFC 3), de = 97.9%, $[\alpha]_D^{20} = -62.0$ ($c = 0.27$ g/100mL, MeOH).

Exemplul 14b:

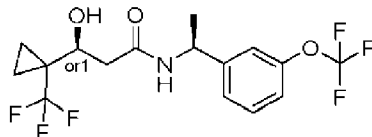
Randament: 0.18 g

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.40-7.34 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 6.06 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.84 (t, $J = 58.4$ Hz, 1H), 5.12 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.86-3.79 (m, 2H), 2.55 (d, $J =$

5.6 Hz, 2H), 1.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.83-0.75 (m, 2H), 0.74-0.66 (m, 2H). LC-MS: $t_R = 2.467$ min (Metoda LCMS 1), $m/z = 368.0$ $[M + H]^+$.

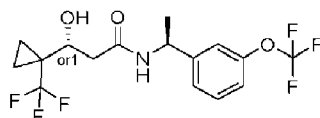
SFC $t_R = 1.960$ min. (Metoda SFC 3), de = 96.3%, $[\alpha]_D^{20} = -54.4$ ($c = 0.25$ g/100 mL, MeOH).

Exemplul 16a: 3-Hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamida

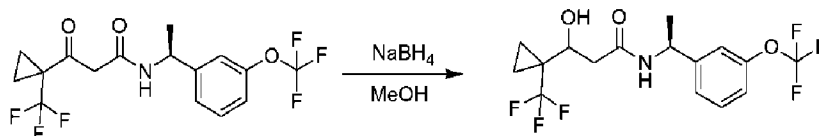


și

Exemplul 16b: 3-Hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamida

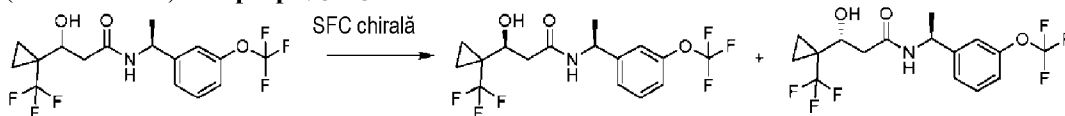


Etapă 1: Prepararea 3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluoro-metoxi)fenil)etil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamidei



Preparată din Vh și utilizată direct în etapa următoare.

Etapă 2: Separarea (R)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluoro-metoxi)fenil)etil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamidei și (S)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanamidei



Produsul brut din etapa 1 s-a separat prin SFC chirală pentru a obține produșii doriți.

Exemplul 16a:

Randament: 556 mg

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz): δ 8.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 5.21 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 2H), 1.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.85-0.77 (m, 4H).

LC-MS: $t_R = 2.626$ min (Metoda LCMS 2), $m/z = 386.0$ $[M + H]^+$.

SFC: $t_R = 2.010$ min. (Metoda SFC 3), de = 99.9%, $[\alpha]_D^{20} = -56.0$ ($c = 0.01$ g/100 mL, MeOH).

Exemplul 16b:

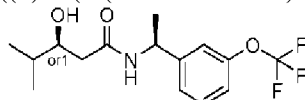
Randament: 692 mg

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz): δ 8.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 5.20 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.95-4.91 (m, 1H), 3.75-3.85 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 2H), 1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.80-0.79 (m, 4H).

LC-MS: $t_R = 2.649$ min (Metoda LCMS 2), $m/z = 386.0$ $[M + H]^+$.

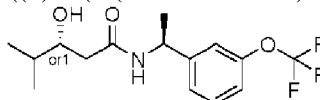
SFC: $t_R = 1.615$ min. (Metoda SFC 3), de = 95.7%, $[\alpha]_D^{20} = -46.0$ ($c = 0.01$ g/100 mL, MeOH).

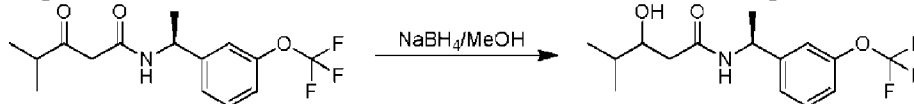
Exemplul 20a: 3-Hidroxi-4-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamida



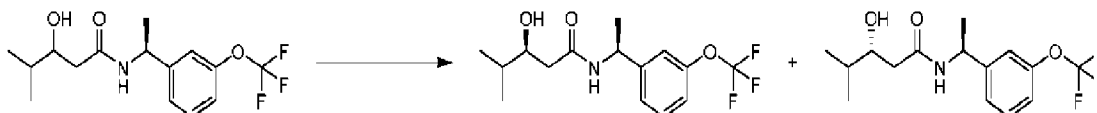
și

Exemplul 20b: 3-Hidroxi-4-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamida



Etapa 1: Prepararea 3-hidroxi-4-metil-*N*-((*S*)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamidei

Preparată din **Vi**. Randament: 1.80 g (72%)

Etapa 2: Separarea (*S*)-3-hidroxi-4-metil-*N*-((*S*)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamidei și (*R*)-3-hidroxi-4-metil-*N*-((*S*)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamidei

3-Hidroxi-4-metil-*N*-((*S*)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil) pentanamida s-a separat prin cromatografie (SiO₂, eter de petrol/acetat de etil = 0:1 până la 1:1)

Exemplul 20a: 250 mg

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.27-7.21 (m, 1 H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.15 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.16 (quin, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.83-3.74 (m, 1 H), 3.26 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 2.37 (dd, J = 15.2, 3.2 Hz, 1 H), 2.31 (dd, J = 15.2, 8.8 Hz, 1 H), 1.74-1.68 (m, 1 H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).

LC-MS: t_R = 2.629 min (Metoda LCMS 2), m/z = 320.0 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 2.404 min (Metoda SFC 13), de = 98.6%, $[\alpha]_D^{20}$ = -80.0 (c = 0.475 g/100 mL, MeOH).

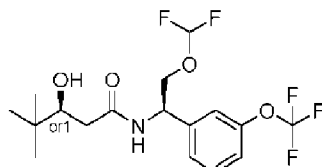
Exemplul 20b:

Randament 470 mg

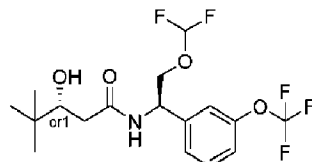
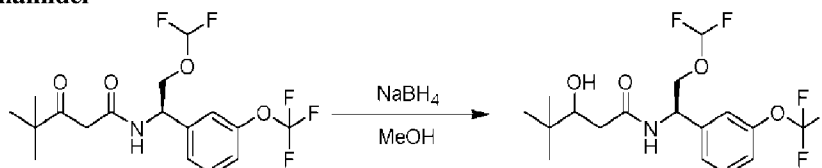
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.28-7.23 (m, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.19 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.15 (quin, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.80-3.74 (m, 1 H), 3.20 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 2.38 (dd, J = 14.8, 2.4 Hz, 1 H), 2.30 (dd, J = 14.8, 9.2 Hz, 1 H), 1.73-1.66 (m, 1 H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).

LC-MS: t_R = 2.654 min (Metoda LCMS 2), m/z = 320.0 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 1.979 min (Metoda SFC 13), de = 100%, $[\alpha]_D^{20}$ = -52.0 (c = 0.53 g/100 mL, MeOH).

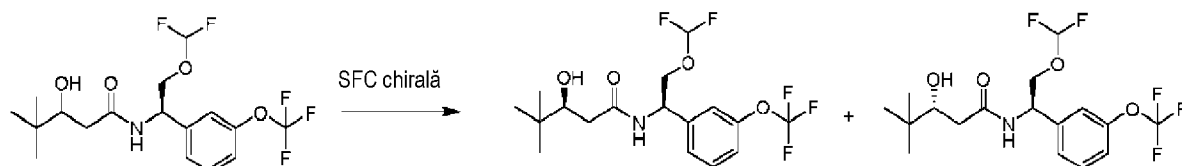
Exemplul 21a: *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida

și

Exemplul 21b: *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida**Etapa 1: Prepararea *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamidei**

Preparată din **Vj**. Randament = 350 mg, (96%)

Etapa 2: Separarea *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(*R*)-hidroxi-4,4-dimetilpentanamidei și *N*-((*R*)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(*S*)-hidroxi-4,4-dimetilpentanamidei



N-((*R*)-2-(Difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil) etil)-3-hidroxi-4,4-dimetil pentanamida s-a separat prin SFC chirală.

Exemplul 21a:

Randament: 98 mg

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.39 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.22 (t, $J = 74.0$ Hz, 1H), 5.34-5.30 (m, 1H), 4.18-4.09 (m, 2H), 3.69 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.45-2.43 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 0.93 (s, 9H).

LC-MS: $t_R = 2.471$ min (Metoda LCMS 5), $m/z = 400.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

SFC: $t_R = 1.935$ min (Metoda SFC 14), de = 98.2%, $[\alpha]_D^{20} = -2.4$ ($c = 1.0$ g/100 mL, MeCN).

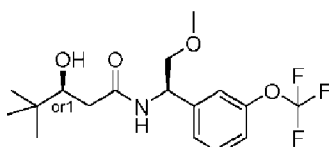
Exemplul 21b: 160 mg

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 400 MHz): δ 8.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J = 76.0$ Hz, 1H), 5.21-5.18 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.04-3.98 (m, 2H), 3.53 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 0.82 (s, 9H).

LC-MS: $t_R = 2.496$ min (Metoda LCMS 5), $m/z = 400.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

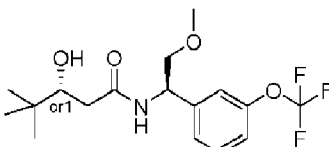
SFC: $t_R = 2.461$ min (Metoda SFC 14), de = 97.1%, $[\alpha]_D^{20} = -11.2$ ($c = 1.0$ g/100 mL, MeCN).

Exemplul 22a: 3-Hidroxi-*N*-[(1*R*)-2-metoxi-1-[3-(trifluoro-metoxi)fenil]etil]-4,4-dimetil-pentanamida

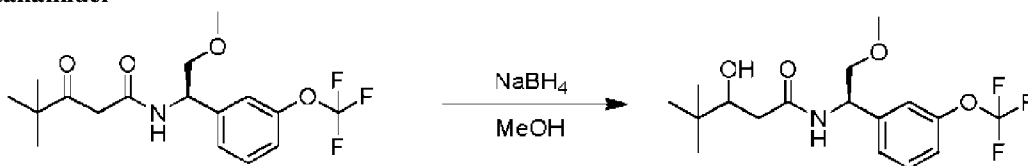


și

Exemplul 22b: 3-Hidroxi-*N*-[(1*R*)-2-metoxi-1-[3-(trifluoro-metoxi)fenil]etil]-4,4-dimetil-pentanamida

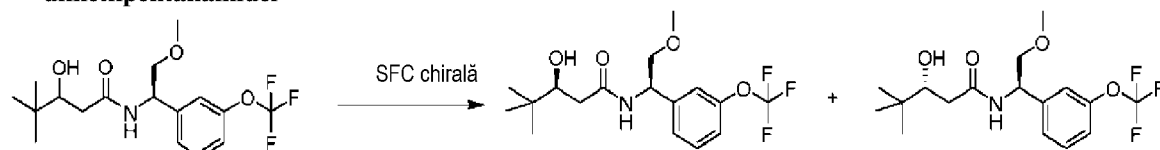


Etapă 1: Prepararea 3-hidroxi-*N*-[(1*R*)-2-metoxi-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil]-4,4-dimetil-pentanamidei



Preparată din **Vk**. Randament: 84 mg, (60%).

Etapă 2: Separarea (*S*)-3-hidroxi-*N*-[(*R*)-2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil]-4,4-dimetilpentanamidei și (*R*)-3-hidroxi-*N*-[(*R*)-2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil]-4,4-dimetilpentanamidei



3-Hidroxi-*N*-[(1*R*)-2-metoxi-1-[3-(trifluorometoxi)fenil] etil]-4,4-dimetil-pentanamida s-a separat prin SFC chirală.

Exemplul 22a:

Randament: 40 mg

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.35 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.18-5.14 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.44 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.25-2.33 (m, 1H), 0.93 (s, 9H).

5 LC-MS: $t_R = 2.410$ min (Metoda LCMS 3), $m/z = 364.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

SFC: $t_R = 1.889$ min (Metoda SFC 16), $de = 100\%$, $[\alpha]_D^{20} = -0.4$ ($c = 1.0$ g/100 mL, MeCN).

Exemplul 22b:

Randament: 38 mg

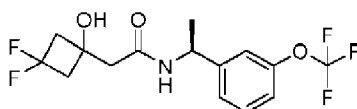
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 7.6$ Hz,

1H), 6.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.20-5.15 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 3H), 3.40 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.44 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.25-2.33 (m, 1H), 0.93 (s, 9H).

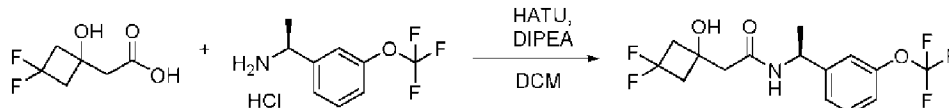
LC-MS: $t_R = 2.523$ min (Metoda LCMS 1), $m/z = 364.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

SFC: $t_R = 2.106$ min (Metoda SFC 16), $de = 98.2\%$, $[\alpha]_D^{20} = -2.7$ ($c = 1.0$ g/100 mL, MeCN).

Exemplul 5: (S)-2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)-N-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida



Etapă 1:



Un amestec de (15)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etanamina clorhidrat (**IIa**) (291 mg, 1.20 mmol), 2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)acid acetic (**IIIb**) (0.22 g, 1.32 mmol), HATU (549 mg, 1.44 mmol) și DIPEA (467 mg, 3.6 mmol) în DCM (15 mL) s-a agitat la 20°C 16 ore. Amestecul a fost spălat cu apă (40 mL $\times$ 2) și extras cu DCM (40 mL). Stratul organic a fost spălat cu soluție salină (10 mL $\times$ 2), uscat cu Na_2SO_4 și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluent în gradient de 0~35% acetat de etil/eter de petrol) pentru a obține produsul (0.2 g, 47% randament).

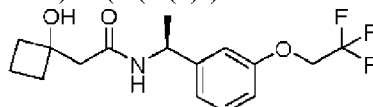
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.41-7.37 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 5.93 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.15 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.01 (br s, 1H), 2.84-2.42 (m, 6H), 1.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 2.53$ min (Metoda LCMS 2), $m/z = 354.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

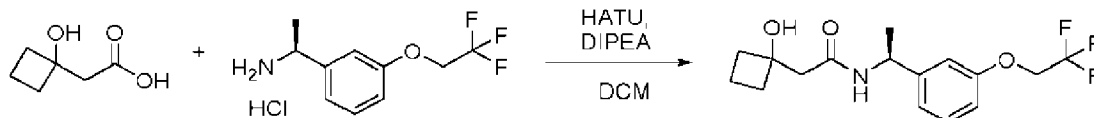
HPLC: $t_R = 13.3$ min. (Metoda HPLC chirală 1), $de = 100\%$, $[\alpha]_D^{20} = -51.1$ ($c = 0.23$ g/100 mL, MeOH).

Următoarele exemple s-au preparat prin metodologie similară cu Exemplul 5, folosind materiile prime relevante:

Exemplul 6: (S)-2-(1-Hidroxiciclobutil)-N-(1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)acetamida



Etapă 1: Prepararea (S)-2-(1-hidroxiciclobutil)-N-(1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)acetamidei



Preparată din **IIb** (5.0 g, 22.81 mmol) și **IIIa** (3.3 g, 25.09 mmol).

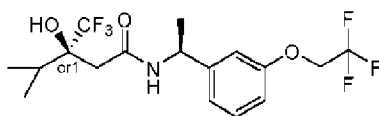
Randament: 5.2 g, (45%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.14-5.07 (m, 1H), 4.35 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.15-1.99 (m, 4H), 1.76 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 2.49$ min (Metoda LCMS 2), $m/z = 332.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

SFC: $t_R = 2.67$ min (Metoda SFC 3), $de = 96.9\%$, $[\alpha]_D^{20} = -69.0$ ($c = 0.1$, MeOH).

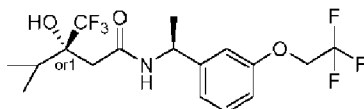
Exemplul 7a: 3-Hidroxi-4-metil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)fenil)etil)-3-(trifluorometil)pentanamida



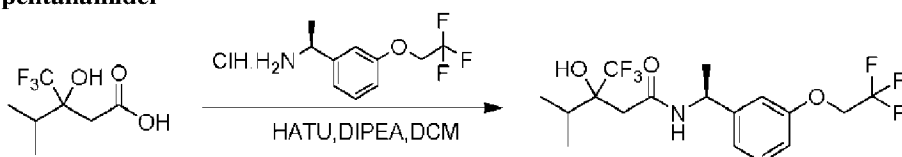
și

5

Exemplul 7b: 3-Hidroxi-4-metil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)fenil)etil)-3-(trifluorometil) pentanamida

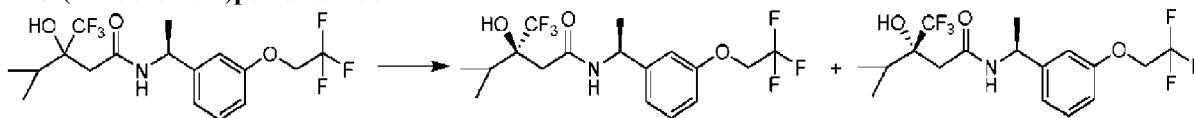


10 **Etapă 1: Prepararea 3-Hidroxi-4-metil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)-3-(trifluorometil) pentanamidei**



Preparată din **IIb** și **IIIc**. Randament: 0.65 g (brut). Produsul brut s-a folosit direct fără purificare.

15 **Etapă 2: Separarea (3R)-3-hidroxi-4-metil-N-[(1S)-1-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil]-3-(trifluorometil) pentanamidei și (3S)-3-hidroxi-4-metil-N-[(1S)-1-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil]-3-(trifluorometil)pentanamidei**



Separare prin cromatografie rapidă în silicagel (eluent în gradient de 0~15% acetat de etil/eter de petrol).

20

Exemplul 7a:

Randament: 0.29 g

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 5.99 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 5.15 - 5.07 (m, 1 H), 4.36 (q, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.45 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 2.34 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 2.13-2.06 (m, 1 H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).

25

LC-MS: t_R = 2.883 min (Metoda LCMS 4), m/z = 402.0 [M + H]⁺.

SFC: t_R = 2.454 min. (Metoda SFC 6), de = 100%, [α]_D²⁰ = -43.5 (c = 0.0058 g/mL, MeOH).

Exemplul 7b:

30

Randament: 0.23 g

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.91 - 6.84 (m, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 5.90 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 5.19 - 5.10 (m, 1 H), 4.35 (q, J = 8.4 Hz, 2 H), 2.51 (d, J = 14.8 Hz, 1 H), 2.35 (d, J = 14.8 Hz, 1 H), 2.15 - 2.06 (m, 1 H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.98

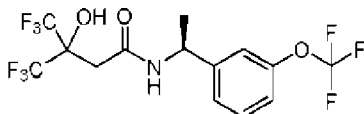
35

(d, J = 6.8 Hz, 3 H).

LC-MS: t_R = 2.834 min (Metoda LCMS 6), m/z = 402.0 [M + H]⁺.

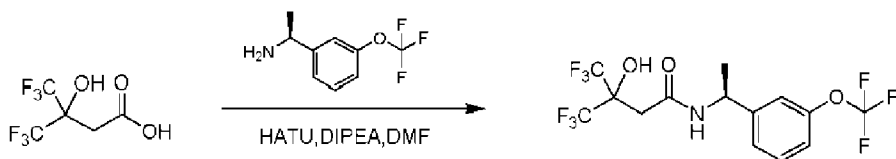
SFC: t_R = 2.262 min. (Metoda SFC 7) de = 99.8%, [α]_D²⁰ = -37.1 (c = 0.0034 g/mL, MeOH).

Exemplul 9: 4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-N-[(1S)-1-[3-(trifluoro-metoxi)fenil]etil]-3-(trifluorometil) butanamida



40

Etapă 1:



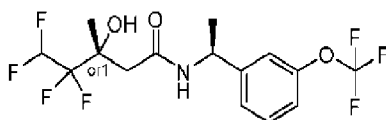
Preparată din **IIa** și 4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(trifluorometil)acid butanoic. Randament: 650 mg (63%)

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) : δ 9.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.01-4.93 (m, 1H), 2.89 (s, 2H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H) .

LC-MS: t_R = 2.850 min (Metoda LCMS 4), m/z = 413.9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

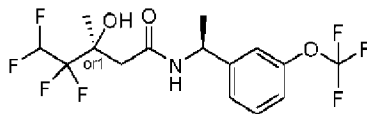
HPLC chirală: t_R = 15.61 min, (Metoda HPLC 2), de = 98.4%, $[\alpha]_D^{20}$ = -41.1 (c = 0.185 g/100 mL, MeOH).

Exemplul 10a: 4,4,5,5-Tetrafluoro-3-hidroxi-3-metil-*N*-((*S*)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamida

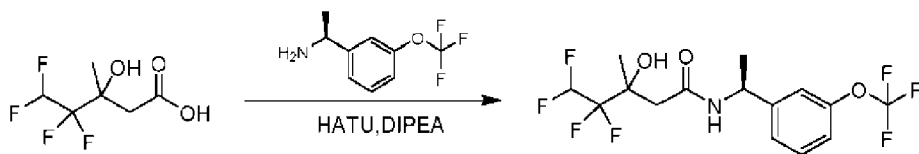


și

Exemplul 10b: 4,4,5,5-Tetrafluoro-3-hidroxi-3-metil-*N*-((*S*)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamida

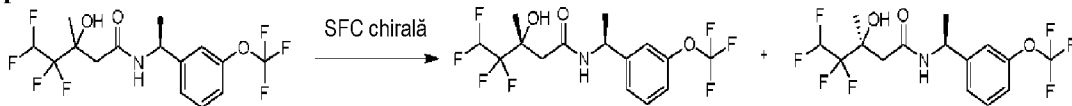


Etapă 1: Prepararea 4,4,5,5-tetrafluoro-3-hidroxi-3-metil-*N*-((*S*)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamidei



Preparată din **IIa** și **IIIId**. Randament: 1 g (53%)

Etapă 2: Separarea (*R*)-4,4,5,5-tetrafluoro-3-hidroxi-3-metil-*N*-((*S*)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamidei și (*S*)-4,4,5,5-tetrafluoro-3-hidroxi-3-metil-*N*-((*S*)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamidei



Diastereomerii au fost separați prin SFC chirală.

Exemplul 10a:

Randament = 0.268 g

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 6.28 - 5.97 (m, 2H), 5.93 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.16 (quin, J = 6.8 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.37 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.40 (s, 3H).

LC-MS: t_R = 2.759 min (Metoda LCMS 2), m/z = 392.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

SFC: t_R = 1.550 min. (Metoda SFC 15), de = 100%, $[\alpha]_D^{20}$ = -50.5 (c = 0.19 g/100 mL, MeOH).

Exemplul 10b:

Randament = 0.148 g

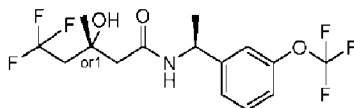
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 6.33 - 6.01 (m, 2H), 5.91 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.16 (quin, J = 6.8 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H).

LC-MS: $t_R = 2.782$ min (Metoda LCMS 2), $m/z = 392.0$ $[M + H]^+$.

SFC: $t_R = 1.329$ min. (Metoda SFC 15), $de = 100\%$, $[\alpha]_D^{20} = -48.6$ ($c = 0.21$ g/100 mL, MeOH).

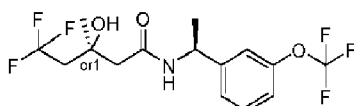
Exemplul 13a: 5,5,5-Trifluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxifenil)etil)pentanamida

5



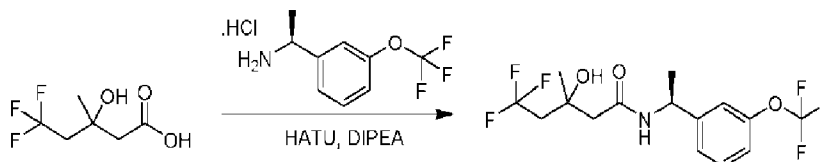
și

Exemplul 13b: 5,5,5-Trifluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamida



Etapă 1: Prepararea 5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamidei

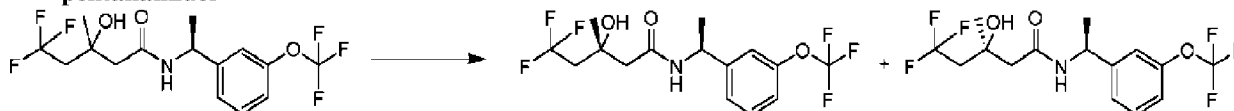
15



Preparată din **IIa** și **IIIe**. Randament: 1g, (43%)

Etapă 2: Separarea (R)-5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamidei și (S)-5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamidei

20



Separare prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluent în gradient de 0 ~ 31% acetat de etil/eter de petrol).

25

Exemplul 13a:

Randament = 0.421 g

1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 5.98 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.15 (quin, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 2.54 - 2.44 (m, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 2H), 1.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.38 (s, 3H).

30

LC-MS: $t_R = 2.666$ min (Metoda LCMS 2), $m/z = 374.0$ $[M + H]^+$.

SFC: $t_R = 1.277$ min. (Metoda SFC 8), $de = 100\%$, $[\alpha]_D^{20} = -51.3$ ($c = 0.23$ g/100mL, MeOH).

Exemplul 13b: 0.261 g

1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 5.96 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.16 (quin, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 2.57 - 2.36 (m, 4H), 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.36 (s, 3H).

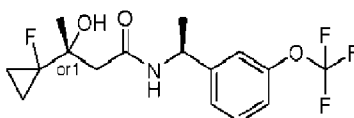
35

LC-MS: $t_R = 2.674$ min (Metoda LCMS 2), $m/z = 374.0$ $[M + H]^+$.

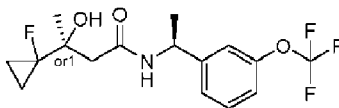
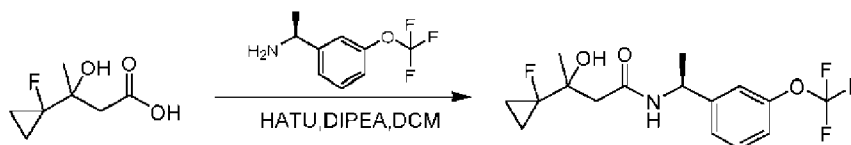
SFC: $t_R = 1.197$ min. (Metoda SFC 8), $de = 93.4\%$, $[\alpha]_D^{20} = -43.2$ ($c = 0.19$ g/100mL, MeOH).

Exemplul 15a: 3-(1-Fluorociclopropil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)butanamida

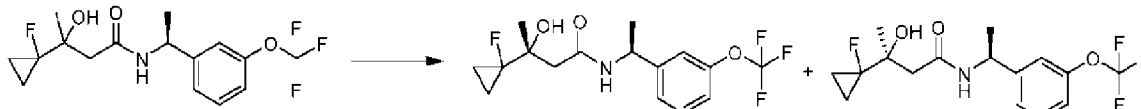
40



și

Exemplul 15b: 3-(1-Fluorociclopil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)butanamida**5 Etapa 1: Prepararea 3-(1-fluorociclopil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)butanamidei**

Preparată din **IIa** și **IIIc**. Produsul brut s-a utilizat direct în etapa următoare

10 Etapa 2: Separarea (R)-3-(1-fluorociclopil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)butanamidei și (S)-3-(1-fluorociclopil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)butanamidei

Separare prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluent în gradient de 0~30% acetat de etil/eter de petrol).

Exemplul 15a:

Randament = 1.05 g

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.27-7.24 (m, 1 H), 7.17-7.12 (m, 2 H), 6.11 (br s, 1 H), 5.18-5.10 (m, 1 H), 5.02 (s, 1 H), 2.61 (dd, $J = 14.4, 2.4$ Hz, 1 H), 2.46 (dd, $J = 14.4, 1.6$ Hz, 1 H), 1.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 0.78-0.68 (m, 3 H), 0.52-0.50 (m, 1 H).

LC-MS: $t_R = 2.359$ min (Metoda LCMS 3), $m/z = 350.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

SFC: $t_R = 2.027$ min. (Metoda SFC 9), de = 93.9%, $[\alpha]_D^{20} = -48.3$ ($c = 0.24$ g/100mL, MeOH).

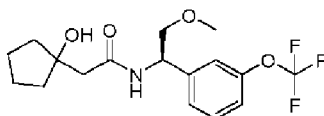
Exemplul 15b:

Randament: 0.80 g

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.27-7.23 (m, 1 H), 7.15-7.12 (m, 2 H), 6.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 5.19-5.11 (m, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 2.62 (dd, $J = 14.4, 2.0$ Hz, 1 H), 2.47 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 2.43 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 1.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 0.97-0.87 (m, 1 H), 0.85-0.81 (m, 3 H).

LC-MS: $t_R = 2.655$ min (Metoda LCMS 2), $m/z = 350.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

SFC: $t_R = 1.937$ min. (Metoda SFC 9), de = 98.7%, $[\alpha]_D^{20} = -64.4$ ($c = 0.27$ g/100mL, MeOH).

Exemplul 17: (R)-2-(1-Hidroxiciclopentil)-N-(2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida

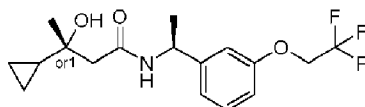
Preparată din **IIa** și 2-(1-hidroxiciclopentil)acid acetic. Randament: 30 mg, (12.8%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.66 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.21-5.15 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.59-2.49 (m, 2H), 1.86-1.81 (m, 4H), 1.59-1.56 (m, 4H).

LC-MS: $t_R = 2.481$ min (Metoda LCMS 2), $m/z = 362.0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$,

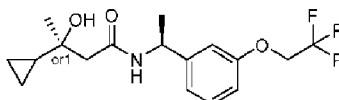
SFC: $t_R = 2.33$ min. (Metoda SFC 10), de = 100%, $[\alpha]_D^{20} = -44.0$, ($c = 1$ mg/mL, MeOH).

Exemplul 18a: 3-Ciclopil-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)butanamida

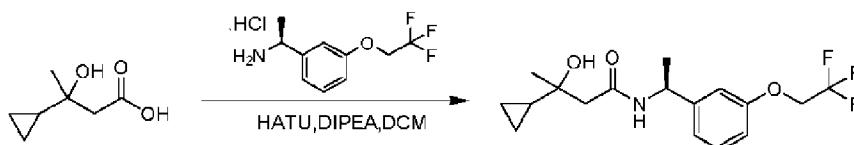


și

5 **Exemplul 18b: 3-Ciclopropil-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)butanamida**

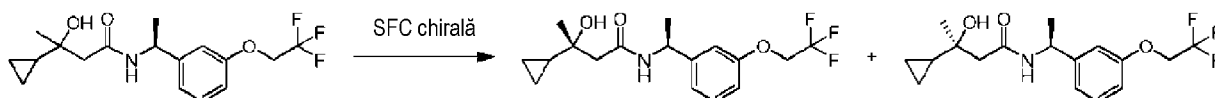


10 **Etaapa 1: Prepararea 3-ciclopropil-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)butanamidei**



Preparată din IIb și IIIg. Randament: 3.7 g, (30.9%)

15 **Etaapa 2: Separarea (R)-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)butanamidei și (S)-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)butanamidei**



Separare prin SFC chirală.

20 **Exemplul 18a:**

Randament: 1.59 g

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.93-6.90 (m, 1H), 4.97-4.91 (m, 1H), 4.73 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.61 (s, 1H), 2.37-2.25 (m, 2H), 1.34 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.87-0.84 (m, 1H), 0.30-0.09 (m, 4H).

LC-MS: t_R = 2.629 min (Metoda LCMS 2), m/z = 328.0 [M + H-18]⁺.

SFC: t_R = 3.154 min (Metoda SFC 11), de = 99.7%, [α]_D²⁰ = -62.0 (c = 2 mg/mL, MeOH)

25 **Exemplul 18b:**

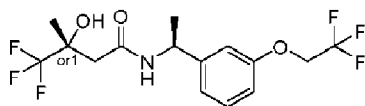
Randament: 1.44 g

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87-6.79 (m, 2H), 6.77-6.74 (m, 1H), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.57 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.42 (s, 1H), 2.19-2.08 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.73-0.64 (m, 1H), 0.19-0.00 (m, 4H).

LC-MS: t_R = 2.643 min (Metoda LCMS 2), m/z = 328.0 [M + H-18]⁺.

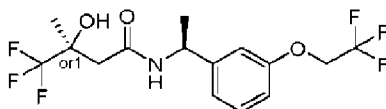
SFC: t_R = 2.570 min. (Metoda SFC 11), de = 97.0%, [α]_D²⁰ = -58.0 (c = 2 mg/mL, MeOH)

35 **Exemplul 19a: 4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)butanamida**

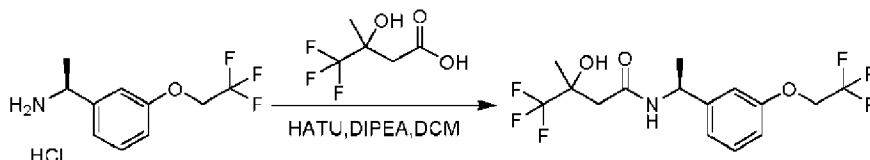


și

45 **Exemplul 19b: 4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)butanamida**



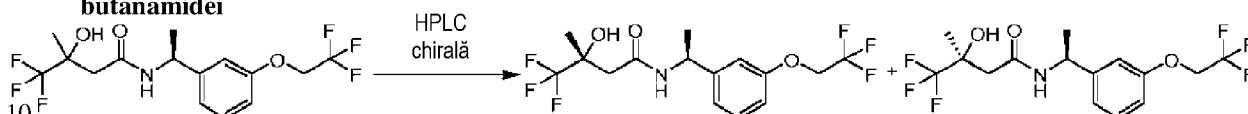
Etapă 1: Prepararea 4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil) butanamidei



5

Preparată din IIb și 4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metil-acid butanoic. Randament: 6.67 g, (73%)

Etapă 2: Separarea (R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil) butanamidei și (S)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil) butanamidei



10

Exemplul 19a: 2.3 g

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.32 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.92 - 6.88 (m, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 5.99 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.12 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.51 (dd, $J = 53.2, 15.2$ Hz, 2H), 1.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.41 (s, 3H); LC-MS: $t_R = 2.732$ min (Metoda LCMS 2), $m/z = 374.0$ [$M + H$] $^+$.

15

SFC: $t_R = 1.721$ min (Metoda SFC 12), de = 99.6%, $[\alpha]_D^{20} = -51.0$ ($c = 0.20$, MeOH).

Exemplul 19b: 0.86 g

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.33 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.93 - 6.90 (m, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 5.98 - 5.91 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.12 (quin, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.36 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.50 (dd, $J = 57.6, 14.8$ Hz, 2H), 1.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.39 (s, 3H); LC-MS: $t_R = 2.737$ min (Metoda LCMS 2), $m/z = 374.0$ [$M + H$] $^+$.

20

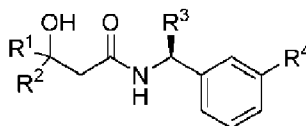
SFC: $t_R = 1.904$ min (Metoda SFC 12), de = 100%, $[\alpha]_D^{20} = -57.1$ ($c = 0.21$, MeOH).

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2007/104717
- WO-A1-2010/060955
- WO-A2-2014/145852
- CN-A- 105 663 136
- US-A1- 2016 075 663

(57) Revendicări:

1. Un compus din Formula I



Formula I;

unde

R1 este selectat din grupul constând din C₁-C₆ alchil, CF₃, CH₂CF₃, CF₂CHF₂, C₃-C₈ cicloalchil, unde C₃-C₈ cicloalchil poate fi substituit cu 1 sau 2 F, CHF₂ sau CF₃, și R2 este H, C₁-C₆ alchil sau CF₃; sau

R1 și R2 se combină pentru a forma C₃-C₅ cicloalchil opțional substituit cu 1 sau 2 F, CHF₂ sau CF₃;

R3 este C₁-C₃ alchil sau CH₂O-C₁₋₃ alchil, C₁-C₃ alchil sau CH₂O-C₁₋₃ alchil poate fi opțional substituit cu 1 sau 2 F;

R4 este selectat din grupul constând din OCF₃, OCH₂CF₃ sau OCHF₂.

2. Compusul conform revendicării 1, unde R4 este OCF₃ sau OCHF₂.

3. Compusul conform oricăreia din revendicările anterioare, unde R2 este H sau CH₃

4. Compusul conform oricăreia din revendicările anterioare, unde R3 este CH₂O-C₁₋₃ alchil.

5. Compusul conform oricăreia din revendicările anterioare, unde R1 este C₃-C₄ cicloalchil opțional substituit cu 1 sau 2 F, CHF₂ sau CF₃.

6. Compusul conform oricăreia din revendicările anterioare, unde R1 este t-butil, R2 este H și R4 este OCF₃, OCH₂CF₃, OCHF₂ sau CF₃.

7. Compusul conform oricăreia din revendicările anterioare, unde R1 și R2 se combină pentru a forma ciclobutil opțional substituit cu 1 sau 2 F și R4 este OCF₃, OCH₂CF₃, OCHF₂ sau CF₃.

8. Compusul conform revendicării 1, unde compusul este selectat din grupul constând din:

(S)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-[(1S)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil]pentanamida,
 (R)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-[(1S)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil]pentanamida,
 (S)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)pentanamida,
 (R)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)pentanamida,
 (S)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida,
 (R)-N-((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanamida,
 (S)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pentanamida
 (R)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pentanamida,
 (S)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)pentanamida,
 (R)-3-hidroxi-4,4-dimetil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)pentanamida,
 (S)-3-(3,3-difluorociclobutil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propanamida,
 (R)-3-(3,3-difluorociclobutil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propanamida,
 (S)-3-hidroxi-4-metil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)pentanamida,
 (R)-3-hidroxi-4-metil-N-((S)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)pentanamida,
 (S)-3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluoro-metoxi)fenil)etil)
 propanamida,
 (R)-3-(1-(difluorometil)ciclopropil)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)
 propanamida,
 (R)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)
 propanamida,
 (S)-3-hidroxi-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)
 propanamida,
 (S)-3-hidroxi-4-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamida,
 (R)-3-hidroxi-4-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamida,
 N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(R)-hidroxi-4,4-
 dimetilpentanamida,
 N-((R)-2-(difluorometoxi)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(S)-hidroxi-4,4-
 dimetilpentanamida,
 (S)-3-hidroxi-N-((R)-2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-4,4-dimetilpentanamida,
 (R)-3-hidroxi-N-((R)-2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-4,4-dimetilpentanamida,
 (S)-2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)-N-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida,
 (S)-2-(1-hidroxiciclobutil)-N-(1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)acetamida,
 (3R)-3-hidroxi-4-metil-N-[(1S)-1-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil]-3-(trifluorometil)
 pentanamida,
 (3S)-3-hidroxi-4-metil-N-[(1S)-1-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil]-3-(trifluorometil)
 pentanamida,
 4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-N-[(1S)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil]-3-(trifluorometil)
 butanamida,
 (R)-4,4,5,5-tetrafluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamida,
 (S)-4,4,5,5-tetrafluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamida,
 (R)-5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pentanamida,
 (S)-5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-3-metil-N-((S)-1-(3-(trifluoro metoxi)fenil)etil)pentanamida,

(*R*)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxi-*N*-((*S*)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)butanamida,
(*S*)-3-(1-fluorociclopropil)-3-hidroxi-*N*-((*S*)-1-(3-(trifluoro-metoxi)fenil)etil)butanamida,
(*R*)-2-(1-hidroxiciclopentil)-*N*-(2-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida,
(*R*)-3-ciclopropil-3-hidroxi-*N*-((*S*)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)butanamida,
(*S*)-3-ciclopropil-3-hidroxi-*N*-((*S*)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)butanamida,
(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metil-*N*-((*S*)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)butanamida și
(*S*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metil-*N*-((*S*)-1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)butanamida.