

RU 2471781 C2



(19) RU (11) 2 471 781 (13) C2

(51) МПК  
*C07D 207/12* (2006.01)  
*C07D 403/04* (2006.01)  
*C07D 405/04* (2006.01)  
*C07D 409/04* (2006.01)  
*C07D 411/04* (2006.01)  
*C07D 413/04* (2006.01)  
*A61K 31/40* (2006.01)  
*A61K 31/4025* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2009143104/04, 04.06.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
04.06.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
05.06.2007 SE 0701387-3

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2011 Бюл. № 20

(45) Опубликовано: 10.01.2013 Бюл. № 1

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 3118907 A, 21.01.1964. *J. of Medicinal Chemistry*, v.7, №1, 1964, 60-67. WO 92/18475 A, 29.10.1992. *J. Med. Chem. Am. Chem. Soc.*, v.37, №17, 1994, 2735-2753. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v.7, №3, 1997, 241-246. WO 2005/121092 A, 22.12.2005. RU 2024506 C1, 15.12.1994.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 11.01.2010

(86) Заявка РСТ:  
EP 2008/056915 (04.06.2008)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2008/148801 (11.12.2008)

Адрес для переписки:  
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,  
"НЕВИНПАТ", пат.пov. А.В.Поликарпову,  
рег.№ 9

(72) Автор(ы):

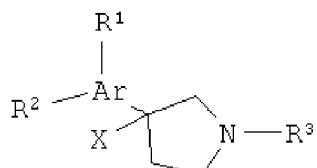
СОНЕССОН Клас (SE),  
СВАНСОН Ларс (SE),  
ПЕТТЕРССОН Фредрик (SE),  
ВАТЕРС Николас (SE),  
ВАТЕРС Сусанна (SE)

(73) Патентообладатель(и):

НСАБ, Филиаль аф НьюоСёрч Свиден АБ,  
Свериде (DK)

**(54) НОВЫЕ ДВУЗАМЕЩЕННЫЕ ФЕНИЛПИРРОЛИДИНЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ КОРТИКАЛЬНОЙ КАТЕХОЛАМИНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОТРАНСМИССИИ**

(57) Реферат:  
Изобретение относится к новым двузамещенным фенилпирролидинам формулы (2):



(2)

любым его стереоизомерам, или любым смесям его стереоизомеров, или его N-оксидам,

RU 2471781 C2

R U 2 4 7 1 7 8 1 C 2

R U 2 4 7 1 7 8 1 C 2

или их фармацевтически приемлемым солям, где Ar означает фенил; R<sup>1</sup> означает F, Cl; R<sup>2</sup> означает F и Cl; R<sup>3</sup> означает H, Me, Et, н-Pr, изо-Pr, н-Bu, изо-Bu, втор-Bu, трет-Bu, циклопропилметила, CFH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-<sup>-</sup>, CF<sub>2</sub>HCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-<sup>-</sup>, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-<sup>-</sup>, аллила и

CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-<sup>-</sup>; X означает F, OH; при условии что, когда X означает OH, R<sup>3</sup> не означает H. Соединения способны повышать уровни дофамина, норэpineфрина и серотонина, что позволяет использовать их для лечения расстройств центральной нервной системы. 4 н. и 12 з.п. ф-лы, 21 ил., 69 пр.

RU 2471781 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) RU (11) 2 471 781 (13) C2

(51) Int. Cl.

*C07D 207/12* (2006.01)  
*C07D 403/04* (2006.01)  
*C07D 405/04* (2006.01)  
*C07D 409/04* (2006.01)  
*C07D 411/04* (2006.01)  
*C07D 413/04* (2006.01)  
*A61K 31/40* (2006.01)  
*A61K 31/4025* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2009143104/04, 04.06.2008

(24) Effective date for property rights:  
04.06.2008

Priority:

(30) Convention priority:  
05.06.2007 SE 0701387-3

(43) Application published: 20.07.2011 Bull. 20

(45) Date of publication: 10.01.2013 Bull. 1

(85) Commencement of national phase: 11.01.2010

(86) PCT application:  
EP 2008/056915 (04.06.2008)(87) PCT publication:  
WO 2008/148801 (11.12.2008)

Mail address:

191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT",  
pat.pov. A.V.Polikarpovu, reg.№ 9

(72) Inventor(s):

SONESSON Klas (SE),  
SVANSON Lars (SE),  
PETTERSSON Fredrik (SE),  
VATERS Nikolas (SE),  
VATERS Susanna (SE)

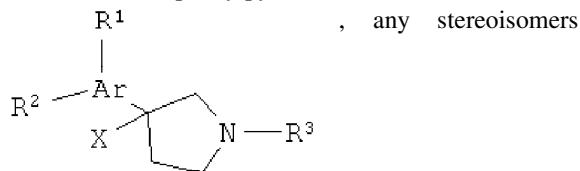
(73) Proprietor(s):

NSAB, Filial' af N'juroSerch Sviden AB, Sverije  
(DK)**(54) NOVEL DISUBSTITUTED PHENYL PYRROLIDINES AS MODULATORS OF CORTICAL CATECHOLAMINERGIC NEUROTRANSMISSION**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to novel disubstituted phenylpyrrolidines of formula



(2)

thereof or any mixtures of stereoisomers thereof, or

N-oxides thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof, where Ar denotes phenyl; R<sup>1</sup> denotes F, Cl; R<sup>2</sup> denotes F and Cl; R<sup>3</sup> denotes H, Me, Et, n-Pr, iso-Pr, n-Bu, iso-Bu, sec-Bu, tert-Bu, cyclopropylmethyl, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, CF<sub>2</sub>HCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; X denotes F, OH; under the condition that X denotes OH, R<sup>3</sup> does not denote H.

EFFECT: compounds are capable of increasing levels of dopamine, norepinephrine and serotonin, which enables their use in treating central nervous system disorders.

16 cl, 21 dwg, 69 ex

R U 2 4 7 1 7 8 1 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к новым двузамещенным фенилпирролидинам и к применению этих соединений, которые увеличивают внеклеточные уровни катехоламинов, дофамина и норэpineфрина, в областях коры головного мозга млекопитающего, и более конкретно к применению 3-двузамещенных арил-пирролидинолов в лечении расстройств центральной нервной системы.

### Предпосылки изобретения

Кора головного мозга включает несколько важнейших областей, которые вовлечены в высшие функции, такие как мышление, эмоции, память и планирование (Principles of Neural science, 2nd Edition, Elsevier Science Publishing co., Inc. 1985, pp 671 - 687). Биогенные амины, то есть дофамин, норэpineфрин и серотонин, имеют большое значение для кортикалной функции у млекопитающего. Восходящие дофаминовые и норэpineфиновые пути возбуждают кору. Серотонергические нейроны ЦНС (центральной нервной системы) распространяются до практически всех участков мозга, включая кору головного мозга (Fundamental Neuroscience, Academic press 1999, pp 207-212). Первичные или вторичные дисфункции активности этих путей приводят к нарушению активности дофаминовых и норэpineфиновых и серотониновых рецепторов в этих областях мозга и затем к проявлениям психиатрических и неврологических симптомов.

Биогенные амины коры модулируют некоторые аспекты кортикалных функций, контролирующих эмоциональную реакцию, тревогу, мотивацию, познавательную способность, внимание, пробуждение и бодрствование (Neuropsychopharmacology, 5<sup>th</sup> generation of Progress, Lippincott, Williams and

40

45

50

Wilkins 2002, Chapter 34). Таким образом, катехоламины дофамин и норэpineфрин оказывают сильное влияние на предлобные кортикальные области, целостность которых является существенной для так называемых исполнительных когнитивных функций, относящихся, например, к вниманию, планированию действий и контролю импульсов (роль катехоламинов в этих отношениях рассматривается в Arnsten and Li, 2005, Biol Psychiatry; 57: 1377-1384). Норэpineфрин является основной частью в схеме регулирования тревоги и страха и считается, таким образом, дисрегулирующим в тревожных расстройствах, таких как панические расстройства, генерализованное тревожное расстройство (GAD) и специфические фобии (Sullivan et al. 1999, Biol Psychiatry; 46:1205-121). Относительно настроения и эмоциональных функций, пригодность соединений, облегчающих в частности норэpineфриновую и серотониновую нейротрансмиссию в лечении депрессии и тревоги, убедительно способствовали широко распространенному представлению о том, что оба этих нейротрансмиттера вовлечены в регулирование эмоциональных функций (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2001).

В общем случае, соединения, специфически воздействующие на трансмиссию биогенных аминов, более точноmonoаминов, норэpineфрина, дофамина и серотонина, успешно используют для облегчения эмоциональных, когнитивных или относящихся к вниманию симптомов у пациентов, страдающих от, например, депрессии, тревоги и расстройств дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD).

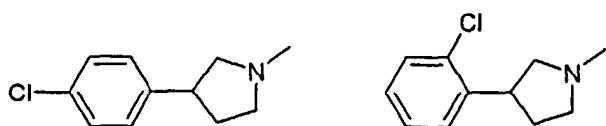
Кроме того, известно, что monoаминовые системы в коре непосредственно или косвенно вовлечены в основные симптомы шизофрении. На основании обобщения биохимических и генетических сведений вместе с 40 нейропсихологическими наблюдениями, указывающими на дисфункцию конкретных областей коры при шизофрении, предположили, что данное расстройство возникает вследствие различных патологических этиологий, сосредоточенных на кортикальной функции, что приводит к дисрегуляции кортикальной микросхемы, которая клинически проявляется в виде симптомов шизофрении (Harrison and Weinberger, 2005, Molecular Psychiatry; 10:40-68). Данная кортикальная микросхема регулируется некоторыми

50

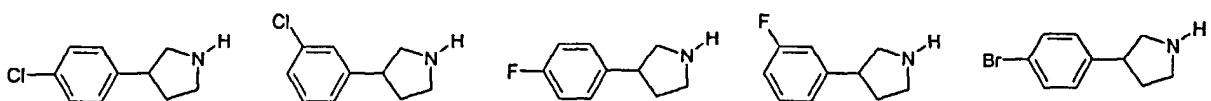
нейротрансмиттерами, включая глутамат, GABA (гамма-аминомасляную кислоту) и дофамин.

#### Предшествующий уровень техники

Ранее сообщалось о соединениях, принадлежащих к классу замещенных 3-фенилпирролидинов. Среди этих соединений одни являются неактивными в ЦНС, другие демонстрируют серотонергические или смешанные серотонергические/дофаминергические фармакологические профили, в то время как некоторые из них являются полными или частичными агонистами дофаминовых рецепторов или антагонистами с высокой аффинностью в отношении дофаминовых рецепторов.

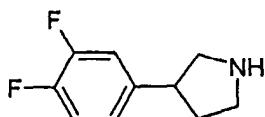


Вышеуказанные соединения были раскрыты в качестве синтетических промежуточных соединений в WO 00/05225 (Получение бифенильных производных в качестве антагонистов серотонина) и в Haglid et al. Acta Chemica Scandinavica, 1963, 17 (6), 1743-50 в качестве аналогов никотина.

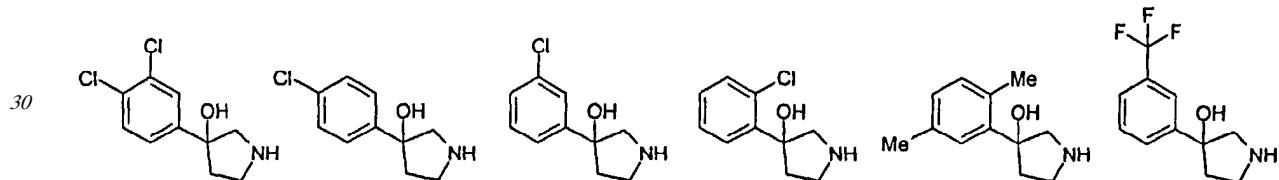


3-Хлорфенил-3-пирролидин был раскрыт в качестве синтетического промежуточного соединения в WO 2006/117669 (*Preparation of hydroxyalkylcarboxamide derivatives for treating cancer*) и WO 2006/112685 (*Preparation of triazoles and tetrazoles containing carbamoyl group as anticonvulsants*). 4-Хлорфенил-3-пирролидин был раскрыт в J. Med. Chem. (2002), 45(17) 3721-3738 (*Highly Potent Geminal Bisphosphonates. From Pamidronate Disodium (Aredia) to Zoledronic Acid (Zometa)*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1999), 9(10), 1379-1384 (*N-Substituted 3-arylpyrrolidines: potent and selective ligands at the serotonin 1A receptor*), и Journal of Medicinal Chemistry (1989), 32(6) (*Metabolism 3-(*p*-chlorophenyl)pyrrolidine. Structural effects in conversion of a prototype  $\gamma$ -aminobutyric acid prodrug to lactam and  $\gamma$ -aminobutyric acid type metabolites*). 3-Фторфенил-3-пирролидин был раскрыт в патенте США 5128362 и в европейском патенте 325963 (*Preparation of 1-(aminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalenes as  $\alpha$  2-adrenergic antagonists*). 4-Фторфенил-3-

пирролидин был раскрыт в WO 2006/117669 (Preparation of hydroxyarylcarboxamide derivatives for treating cancer), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1999), 9(10), 1379-1384 (N-Substituted 3-arylpyrrolidines: potent and selective ligands at the serotonin 1A receptor) и в патенте США 5128362 (Preparation of 1-aminomethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalenes as adrenergic  $\alpha_2$  antagonists). 4-Бромфенил-3-пирролидин был раскрыт в WO 2006/117669 (Preparation of hydroxyarylcarboxamide derivatives for treating cancer), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1999), 9(10), 1379-1384 (N-Substituted 3-arylpyrrolidines: potent and selective ligands at the serotonin 1A receptor), US 5128362 (Preparation of 1-aminomethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalenes as adrenergic  $\alpha_2$  antagonists) и WO 01/16136 (Preparation of tricyclic inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerases).

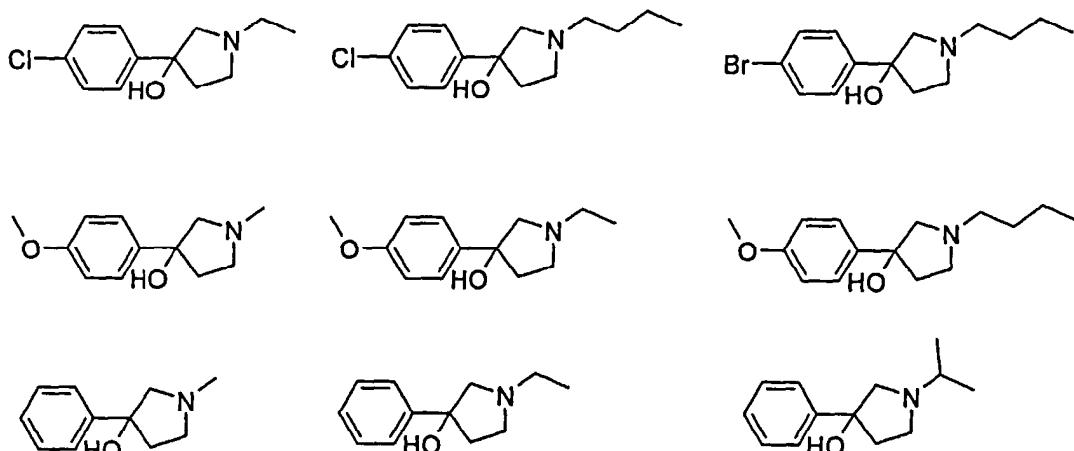


3,4-Дифторфенил-3-пирролидин был раскрыт в качестве синтетического промежуточного соединения в WO 2005/028438 (Preparation of piperidene compounds as histamine H3 antagonists or inverse agonists)



Пирролидинолы со вторичным амином, показанные выше, были раскрыты Wu et al. (3-substituted-3-pyrrolidinols, US 3118907), Gould et al. (Pyrrolidines. IX. 3-Aryl-3-pyrrolidinols; J. Med. Chem. 1964, 7, 60-7), Lunsford et al. (Substituted amino alcohols, US 2878264), Hesley et al. (1-Substituted-3-phenylpyrrolidines and their pharmacological effects on the central nervous system; DE 2017255), Lunsford et al. (Tranquilizing and analgetic 1,3-disubstituted-pyrrolidines; GB 1202747), Ablordeppey et al. (Haloperidol analogs as antipsychotic agents; WO 00/70531), Ablordeppey et al. (Evaluation of the 4-[3-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]-1(4-fluorophenyl)butan-1-one, ((+))-SYA 09), пирролидиновый аналог галоперидола; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 3219-3223), Ablordeppey et al. (Preparation of haloperidols as dopamine receptor

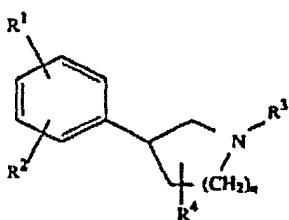
antagonists; US 2006-052363), Luly et al. (Preparation of tricyclic-substituted piperidinokls and analogs as chemokine receptor antagonists: US 2002-0169155 и 2005-0070549), Kato et al. (Heterocyclic diphenylmethane derivatives as MIP-  
 5 1a/RANTES receptor antagonists; WO 97/24325), Ablordeppey et al. (Design and synthesis of novel analogs of haloperidol incapable of forming MPP<sup>+</sup> like species: Medicinal Chemistry Research 1993, 7, 459-67), и Wu et al. (Pyrrolidines. VIII. 3-  
 10 Acyloxy-3-aryl-1-ethyl- and -1-methylpyrrolidines; J. Medicinal & Pharmaceutical Chemistry 1962, 5, 762-69)



Вышепоказанные пирролидинолы были раскрыты Lunsford et al. в качестве блокаторов симпатической нервной системы, адренергических блокирующих агентов и агентов, влияющих на кровяное давление (DE1144279B1 (1958); США 2878264 (1959))

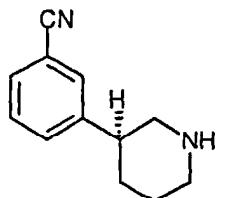
Было раскрыто, что соединения Формулы 1 (WO 92/18475) обладают свойствами дофаминергического стабилизирующего агента.

Формула 1:



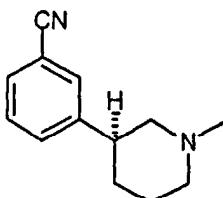
Из соединений с Формулой 1, Sonesson et al. (J. Med. Chem. 1994, 37, 2735-2753), указал в публикации ряд фенилпиперидинов с преимущественными свойствами ауторецепторных антагонистов. Авторы изобретения обнаружили, что соединения увеличивают уровни DOPAC (3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты) в полосатом телे при концентрации 100 мкмоль/кг, что является

отличительным признаком антагонистов дофамина D2. Некоторые примеры из данной публикации показаны ниже.

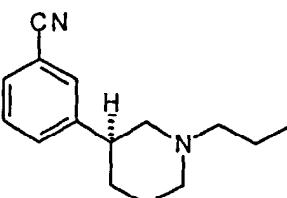


10

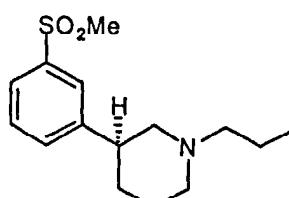
Пример 26



### Пример 27



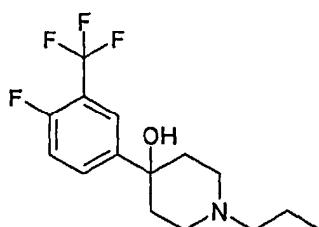
### Пример 10



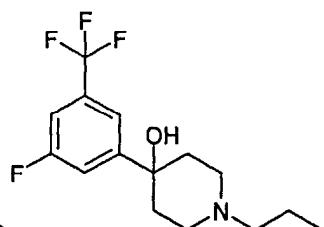
### Пример 16

Примеры из J. Med. Chem. 1994, 37, 2735-2753

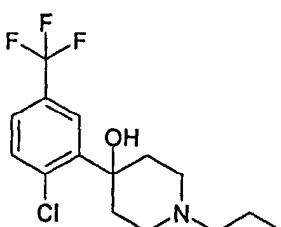
15 Следующие структуры известны в качестве синтетических промежуточных соединений в WO 01/46146.



25 Получение 10 в  
WO01/46146

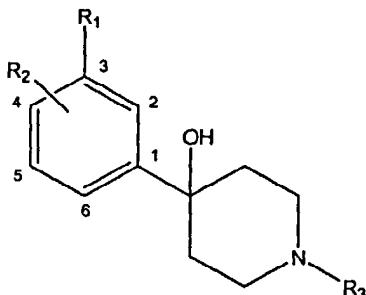


## Получение 11 в WO01/46146



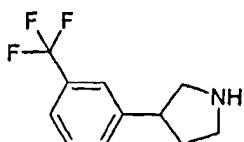
Получение 15 в  
WO01/46146

**30** WO 2005/121092 касается следующих пиперидиновых соединений:



40 некоторые из которых перечислены ниже в Таблице 1.

Кроме того, в Sonesson et al. (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7, 241-246) описано, что 3-фенилпирролидины, замещенные электроноакцепторными группами в мета-положении фенильного кольца, проявляют преимущественные свойства антагониста дофаминового ауторецептора. Один пример их этого ряда представлен ниже:



5 В предшествующем уровне техники сообщается, что 3-фенилпиперидины и 3-фенилпирролидины из J. Med. Chem. 1994, 37, 2735 или Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7, 241-246 оказывают специфический, эффективный и характерный 10 эффект на метаболизм дофамина, измеряемый как увеличения тканевого содержания DOPAC (3,4-дигидроксифенилуксусная кислота) в полосатом теле (смотри Таблицу 1). Этот эффект на субкортикальный метаболизм дофамина 15 не является целью настоящего изобретения.

Кроме того, используя методику микродиализа, показано, что соединения из J. Med. Chem. 1994, 37, 2735-2753 увеличивают внеклеточные уровни 20monoаминов (дофамина, норэpineфрина и серотонина) с одинаковыми результатами как в полосатом теле, так и в областях коры головного мозга млекопитающего (смотри Фиг. 1-10). Другими словами, регионально 25 селективные свойства соединений по настоящему изобретению между полосатым телом и в областях коры головного мозга не представлены в предшествующем уровне техники.

Таким образом, в WO 92/18475, WO 2005/121092, J. Med. Chem. 1994, 37, 30 2735 или Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7, 241-246, отсутствует указание, как получить соединения, которые увеличивают нейротрансмиссию норэpineфрина и дофамина с преимуществом в отношении любой коры.

#### **Краткое изложение сущности изобретения**

Одной задачей настоящего изобретения является предложение новых 35 соединений для терапевтического применения, и, более конкретно, соединений с модуляцией дофаминовой и норэpineфриновой нейротрансмиссии в мозге млекопитающего, включая мозг человека. Другой задачей изобретения 40 является предложение соединений с терапевтическими эффектами после перорального введения. Еще одной задачей является предложение соединений 45 с более оптимальными фармакодинамическими свойствами, такими как, например, кинетическое поведение, биодоступность, растворимость или эффективность.

Настоящее изобретение касается неожиданного обнаружения фармакологических эффектов соединений по изобретению на моноамины в коре головного мозга и применения соединений по изобретению в качестве лечения для некоторых расстройств ЦНС. С помощью фармакологического испытания *in vivo* на крысах продемонстрировано, что соединения по настоящему изобретению производят регионально-специфические 5 увеличения уровней катехоламина в лобной коре. Благодаря специфическим модулирующим эффектам катехоламинов на кортикалные функции, связанные с познавательной способностью, вниманием и эмоциями, соединения по изобретению можно использовать в лечении расстройств, 10 характеризующихся дисфункциями в данных областях. Таким образом, соединения можно использовать в лечении когнитивных расстройств, ADHD, 15 депрессии и тревоги. Соединения также можно использовать для лечения шизофрении, которая характеризуется дисфункциями коры головного мозга, 20 проявляющимися в когнитивной неспособности и психозе.

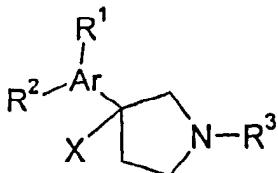
#### Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении использованы следующие сокращения:

NA: норэpinefrin, NM: норметанэфрин; DA: дофамин, DOPAC: 3,4-дигидроксифенилуксусная кислота; 3-MT: 3-метокситирамин; 5-HT: серотонин (5-гидрокситриптамин).

Настоящее изобретение относится к новым 4-(двузамещенный арил)-пирролидинолам, конкретно к 4-(ортопара-двузамещенный фенил)-1-пирролидинолам, 4-(метапара-двузамещенный фенил)-1-пирролидинолам, 4-(мета,мета-двузамещенный фенил)-1-пирролидинолам и 4-(ортомета-двузамещенный фенил)-1-пирролидинолам в форме свободного основания или их фармацевтически приемлемым солям, фармацевтическим композициям, 35 содержащим указанные соединения, и применению указанных соединений в 40 терапии.

Конкретно изобретение относится к соединению Формулы (2):



(2)

где

5 Ar выбран из группы, состоящей из фенила, тиофенила, фуранила, 2-пиридинилла, оксазоила и тиазолила;

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из F и Cl;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из F и Cl;

10 R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, Me, Et, n-Pr, изо-Pr, n-Bu, изо-Bu, втор-Bu, трет-Bu, циклопропилметил, CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- , CF<sub>2</sub>HCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- , CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- , аллила и CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- , и

15 X выбран из группы, состоящей из F или OH; при условии, что когда X представляет собой OH, то R<sup>3</sup> не является H;

любых его стереоизомеров или любой смеси его стереоизомеров,

или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли.

20 В первом воплощении изобретение относится к соединению Формулы

(2), где;

Ar выбран из группы, состоящей из фенила, тиофенила, фуранила, 2-пиридинилла, оксазоила и тиазолила;

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из F и Cl;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из F и Cl;

30 R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, Me, Et, n-Pr, n-Bu, изо-Bu, аллила и CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- , и

X выбран из группы, состоящей из F или OH; при условии, что когда X представляет собой OH, то R<sup>3</sup> не является H;

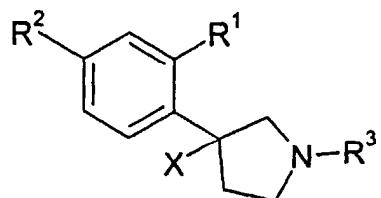
35 любых его стереоизомеров или любой смеси его стереоизомеров,

или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном воплощении Ar представляет собой 2-тиофенил, 2-фуранил,

40 2-оксазоил или 2-тиазолил.

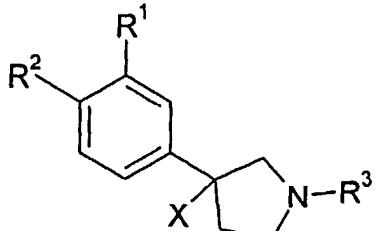
Подходящим образом Ar представляет собой фенил. В еще одном воплощении соединение по изобретению представляет собой соединение Формулы (3):



(3),

или Формулы (4):

10



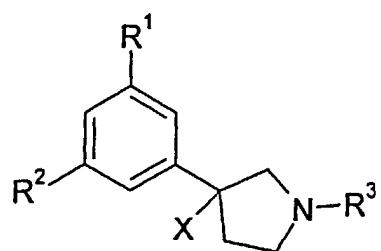
15

(4),

20

или Формулы (5):

25

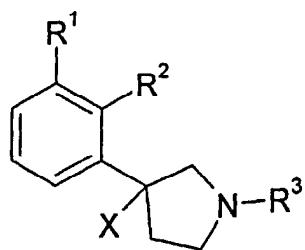


(5),

30

или Формулы (6):

35



40

(6);

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и X такие, как определено выше; или его фармацевтически приемлемая соль.

45

В одном воплощении R<sup>1</sup> представляет собой F. В еще одном воплощении R<sup>1</sup> представляет собой Cl. В еще одном воплощении R<sup>2</sup> представляет собой F. В еще одном воплощении R<sup>2</sup> представляет собой Cl. В еще одном воплощении R<sup>1</sup> представляет собой F, и R<sup>2</sup> представляет собой F. В еще одном воплощении R<sup>1</sup> представляет собой Cl, и R<sup>2</sup> представляет собой Cl. В еще одном

воплощении  $R^1$  представляет собой Cl, и  $R^2$  представляет собой F. В еще одном воплощении  $R^1$  представляет собой F, и  $R^2$  представляет собой Cl.

В еще одном воплощении  $R^3$  представляет собой Et или n-Pr. В еще одном воплощении  $R^3$  представляет собой n-Pr. В еще одном воплощении,  $R^3$  представляет собой Et. В еще одном воплощении  $R^3$  представляет собой бутил, такой как n-Vi или изо-Vi. В еще одном воплощении R3 представляет собой пропил, такой как n-Pr или изо-Pr. В еще одном воплощении  $R^3$  представляет собой H. В еще одном воплощении  $R^3$  представляет собой H или Me, и  $R^2$  представляет собой F. В еще одном воплощении  $R^3$  представляет собой Me. В еще одном воплощении  $R^3$  представляет собой аллил. В еще одном воплощении  $R^3$  представляет собой  $CH_3OCH_2CH_2-$ . В еще одном воплощении  $R^3$  представляет собой циклопропилметил. В еще одном воплощении  $R^3$  представляет собой  $CF_3CH_2CH_2-$ . Одним воплощением настоящего изобретения являются пирролидинолы, то есть где X представляет собой OH. Если X представляет собой OH, то в одном воплощении  $R^3$  представляет собой n-Pr. Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой фторпирролидины, то есть где X представляет собой F. Если X представляет собой F, то в одном воплощении  $R^3$  предпочтительно представляет собой Me.

Воплощения Формулы (3): В одном воплощении соединения Формулы (3), X представляет собой OH. В еще одном воплощении  $R^1$  представляет собой F. В еще одном воплощении  $R^2$  представляет собой F. В конкретном воплощении оба  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой F. В еще одном воплощении  $R^3$  представляет собой Me.

Воплощения Формулы (4): В одном воплощении соединения Формулы (4), X представляет собой OH. В еще одном воплощении  $R^1$  представляет собой F. В еще одном воплощении  $R^1$  представляет собой Cl. В еще одном воплощении  $R^2$  представляет собой F. В еще одном воплощении  $R^2$  представляет собой Cl. В конкретном воплощении оба  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой F. В еще одном воплощении  $R^1$  представляет собой Cl, и  $R^2$  представляет собой F. В еще одном воплощении оба  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой Cl. В еще одном воплощении  $R^3$  представляет собой Me. В еще одном воплощении  $R^3$  представляет собой Et. В еще одном воплощении  $R^3$  представляет собой n-Pr. В еще одном воплощении  $R^3$  представляет собой изо-Pr.

Воплощения Формулы (5): В одном воплощении соединения Формулы (5), X представляет собой OH. В еще одном воплощении X представляет собой F. В еще одном воплощении R<sup>1</sup> представляет собой F. В еще одном воплощении R<sup>1</sup> представляет собой Cl. В еще одном воплощении R<sup>2</sup> представляет собой F. В еще одном воплощении R<sup>2</sup> представляет собой Cl. В конкретном воплощении оба R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> представляют собой F. В еще одном воплощении R<sup>1</sup> представляет собой Cl, и R<sup>2</sup> представляет собой F. В еще одном воплощении оба R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> представляют собой Cl. В еще одном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой H. В еще одном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой Me. В еще одном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой Et. В еще одном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой n-Pr. В еще одном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой изо-Bu. В еще одном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой аллил. В еще одном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

Воплощения Формулы (6): В одном воплощении соединения Формулы (6) X представляет собой OH. В еще одном воплощении, X представляет собой F. В еще одном воплощении R<sup>1</sup> представляет собой F. В еще одном воплощении R<sup>1</sup> представляет собой Cl. В еще одном воплощении R<sup>2</sup> представляет собой F. В еще одном воплощении R<sup>2</sup> представляет собой Cl. В конкретном воплощении оба R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> представляют собой F. В еще одном воплощении R<sup>1</sup> представляет собой Cl, и R<sup>2</sup> представляет собой F. В еще одном воплощении оба R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> представляют собой Cl. В еще одном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой H. В еще одном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой Me. В еще одном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой Et. В еще одном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой n-Pr. В еще одном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой n-Bu. В еще одном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой изо-Bu. В еще одном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой аллил. В еще одном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

В еще одном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой циклопропилметил. В еще одном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

Было обнаружено, что соединения Формул 2-6 увеличивают внеклеточные уровни норэpineфрина и дофамина преимущественно в лобной коре, при отсутствии эффектов или с существенно меньшими эффектами в полосатом теле при определении с помощью методики микродиализа.

Беспрецедентное увеличение кортикального норэпинефрина и дофамина этими соединениями проиллюстрировано на Фиг. 1-10.

Соединения по изобретению представляют собой:

- 5 3-(3,4-дифторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
- 3-(3,5-дифторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;
- 3-(2,4-дифторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;
- 10 3-(3,4-дихлорфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
- 3-(3,5-дифторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;
- 3-(3,5-дифторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
- 15 3-(3,4-дифторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;
- 3-(3,5-дихлорфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
- 3-(3-хлор-5-фторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
- 3-(2,3-дифторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
- 20 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
- 3-(3,4-дифторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;
- 3-(2,3-дихлорфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
- 25 3-(2,4-дихлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;
- 3-(2,4-дихлорфенил)-1-изобутилпирролидин-3-ол;
- 3-(2,4-дихлорфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
- 30 1-аллил-3-(2,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ол;
- 3-(2,4-дихлорфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;
- 3-(2,4-дихлорфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ол;
- 1-бутил-3-(2,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ол;
- 35 3-(2,4-дифторфенил)-1-изобутилпирролидин-3-ол;
- 3-(2,4-дифторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
- 1-аллил-3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-3-ол;
- 40 3-(2,4-дифторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;
- 3-(2,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ол;
- 1-бутил-3-(2,4-дифторфенил)пирролидин-3-ол;
- 45 3-(2-хлор-4-фторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;
- 3-(2-хлор-4-фторфенил)-1-изобутилпирролидин-3-ол;
- 3-(2-хлор-4-фторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
- 1-аллил-3-(2-хлор-4-фторфенил)пирролидин-3-ол;
- 50 3-(2-хлор-4-фторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;

- 3-(2-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ол;  
 1-бутил-3-(2-хлор-4-фторфенил)пирролидин-3-ол;  
 3-(4-хлор-2-фторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
<sup>5</sup> 3-(4-хлор-2-фторфенил)-1-изобутилпирролидин-3-ол;  
 3-(4-хлор-2-фторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;  
 1-аллил-3-(4-хлор-2-фторфенил)пирролидин-3-ол;  
<sup>10</sup> 3-(4-хлор-2-фторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;  
 3-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ол;  
 1-бутил-3-(4-хлор-2-фторфенил)пирролидин-3-ол;  
<sup>15</sup> 3-(2,3-дихлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
 3-(2,3-дихлорфенил)-1-изобутилпирролидин-3-ол;  
 1-аллил-3-(2,3-дихлорфенил)пирролидин-3-ол;  
 3-(2,3-дихлорфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;  
<sup>20</sup> 3-(2,3-дихлорфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ол;  
 1-бутил-3-(2,3-дихлорфенил)пирролидин-3-ол;  
 3-(2,3-дифторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
<sup>25</sup> 3-(2,3-дифторфенил)-1-изобутилпирролидин-3-ол;  
 3-(2,3-дифторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;  
 3-(2,3-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ол;  
 1-бутил-3-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-ол;  
<sup>30</sup> 3-(3-хлор-2-фторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
 3-(3-хлор-2-фторфенил)-1-изобутилпирролидин-3-ол;  
 3-(3-хлор-2-фторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;  
<sup>35</sup> 1-аллил-3-(3-хлор-2-фторфенил)пирролидин-3-ол;  
 3-(3-хлор-2-фторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;  
 3-(3-хлор-2-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ол;  
<sup>40</sup> 1-бутил-3-(3-хлор-2-фторфенил)пирролидин-3-ол;  
 3-(2-хлор-3-фторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
 3-(2-хлор-3-фторфенил)-1-изобутилпирролидин-3-ол;  
<sup>45</sup> 3-(2-хлор-3-фторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;  
 1-аллил-3-(2-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ол;  
 3-(2-хлор-3-фторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;  
 3-(2-хлор-3-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ол;  
<sup>50</sup> 1-бутил-3-(2-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ол;

- 1-аллил-3-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-ол;  
 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изобутилпирролидин-3-ол;  
<sup>5</sup> 1-аллил-3-(3-хлор-4-фторфенил)пирролидин-3-ол;  
 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;  
 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ол;  
<sup>10</sup> 1-бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)пирролидин-3-ол;  
 3-(3,4-дифторфенил)-1-изобутилпирролидин-3-ол;  
 1-аллил-3-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ол;  
<sup>15</sup> 3-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ол;  
 1-бутил-3-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ол;  
 3-(4-хлор-3-фторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
<sup>20</sup> 3-(4-хлор-3-фторфенил)-1-изобутилпирролидин-3-ол;  
 3-(4-хлор-3-фторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;  
 1-аллил-3-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ол;  
<sup>25</sup> 3-(4-хлор-3-фторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;  
 3-(4-хлор-3-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ол;  
 1-бутил-3-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ол;  
<sup>30</sup> 3-(3,4-дихлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
 3-(3,4-дихлорфенил)-1-изобутилпирролидин-3-ол;  
 1-аллил-3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ол;  
<sup>35</sup> 3-(3,4-дихлорфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;  
 3-(3,4-дихлорфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ол;  
 1-бутил-3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ол;  
 3-(3,5-дихлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
<sup>40</sup> 3-(3,5-дихлорфенил)-1-изобутилпирролидин-3-ол;  
 1-аллил-3-(3,5-дихлорфенил)пирролидин-3-ол;  
 3-(3,5-дихлорфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;  
<sup>45</sup> 3-(3,5-дихлорфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ол;  
 1-бутил-3-(3,5-дихлорфенил)пирролидин-3-ол;  
 3-(3,5-дифторфенил)-1-изобутилпирролидин-3-ол;  
 1-аллил-3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ол;  
<sup>50</sup> 1-бутил-3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ол;  
 3-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ол;

3-(3-хлор-5-фторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
 3-(3-хлор-5-фторфенил)-1-изобутилпирролидин-3-ол;  
<sup>5</sup> 1-аллил-3-(3-хлор-5-фторфенил)пирролидин-3-ол;  
 3-(3-хлор-5-фторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;  
 3-(3-хлор-5-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ол; и  
 1-бутил-3-(3-хлор-5-фторфенил)пирролидин-3-ол.

<sup>10</sup> Дополнительными соединениями по изобретению, в которых X представляет собой F, являются:

3-(3,5-дифторфенил)-3-фторпирролидин;  
<sup>15</sup> 3-(3,5-дифторфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин;  
 3-(3,5-дихлорфенил)-3-фторпирролидин;  
 3-(3-хлор-2-фторфенил)-3-фторпирролидин;  
<sup>20</sup> 3-(3-хлор-2-фторфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин;  
 3-(2-хлор-3-фторфенил)-3-фторпирролидин;  
 3-(2-хлор-3-фторфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин;  
<sup>25</sup> 3-(2,3-дихлорфенил)-3-фторпирролидин;  
 3-(2,3-дихлорфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин;  
 3-(2,3-дифторфенил)-3-фторпирролидин;  
<sup>30</sup> 3-(4-хлор-2-фторфенил)-3-фторпирролидин;  
 3-(4-хлор-2-фторфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин;  
 3-(2-хлор-4-фторфенил)-3-фторпирролидин;  
<sup>35</sup> 3-(2-хлор-4-фторфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин;  
 3-(2,4-дихлорфенил)-3-фторпирролидин;  
 3-(2,4-дихлорфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин;  
<sup>40</sup> 3-(2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин;  
 3-(4-хлор-3-фторфенил)-3-фторпирролидин;  
 3-(4-хлор-3-фторфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин;  
<sup>45</sup> 3-(3-хлор-4-фторфенил)-3-фторпирролидин;  
 3-(3-хлор-4-фторфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин;  
 3-(3,4-дихлорфенил)-3-фторпирролидин;  
<sup>50</sup> 3-(3,4-дихлорфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин;  
 3-(3,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин;

3-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин;  
 3-(3-хлор-5-фторфенил)-3-фторпирролидин;  
<sup>5</sup> 3-(3-хлор-5-фторфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин; и  
 3-(3,5-дихлорфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин.

В конкретном воплощении соединение по изобретению представляет собой

- <sup>10</sup> (-)-3-(3,5-дифторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
- (+)-3-(3,5-дифторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
- 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
- <sup>15</sup> 3-(2,3-дифторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
- 3-(3-хлор-5-фторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
- 3-(3,5-дихлорфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
- 3-(3,4-дифторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;
- <sup>20</sup> 3-(3,5-дифторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
- 3-(3,5-дифторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;
- 3-(3,4-дихлорфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
- <sup>25</sup> 3-(3,5-дифторфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин;
- 3-(3,4-дифторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
- 3-(3,5-дифторфенил)-3-фторпирролидин;
- <sup>30</sup> 3-(3,5-дихлорфенил)-3-фторпирролидин;
- 3-(2,4-дифторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;
- 3-(3,4-дифторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;
- 3-(2,3-дихлорфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
- <sup>35</sup> 3-(3,5-дифторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;
- 3-(3-хлор-2-фторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;
- 3-(3-хлор-2-фторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
- <sup>40</sup> 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;
- 3-(3-хлор-5-фторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;
- 3-(2,3-дифторфенил)-3-фторпирролидин;
- <sup>45</sup> (+)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
- (-)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
- 3-(3-хлор-5-фторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;
- (+)-3-(3,4-дифторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;
- <sup>50</sup> (-)-3-(3,4-дифторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;

- (+)-3-(3,5-дифторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;  
 (-)-3-(3,5-дифторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;  
 (-)-3-(3-хлор-5-фторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;  
<sup>5</sup> (-)-3-(2,3-дифторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;  
 (-)-3-(2,3-дифторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;  
 (+)-3-(2,3-дифторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;  
<sup>10</sup> (+)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;  
 (+)-3-(2,3-дифторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;  
 (-)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;  
<sup>15</sup> (-)-1-бутил-3-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-ол;  
 (-)-3-(2,3-дифторфенил)-1-изобутилпирролидин-3-ол;  
 (-)-3-(2,3-дифторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
<sup>20</sup> (-)-1-аллил-3-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-ол;  
 (-)-3-(2,3-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ол;  
 (-)-1-бутил-3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ол;  
<sup>25</sup> (-)-1-аллил-3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ол;  
 (-)-3-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ол;  
 (-)-3-(3,5-дифторфенил)-1-изобутилпирролидин-3-ол;  
<sup>30</sup> (-)-3-(3,5-дифторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
 (-)-3-(2,3-дифторфенил)-1-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-3-ол;  
 (-)-1-(циклогексилметил)-3-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-ол;  
 3-(3,4-дифторфенил)-1-изопропилпирролидин-3-ол;  
<sup>35</sup> (+)-1-бутил-3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ол;  
 (+)-3-(3,5-дифторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
 (+)-3-(3,5-дифторфенил)-1-изобутилпирролидин-3-ол;  
 (+)-3-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ол;  
<sup>40</sup> (+)-1-аллил-3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ол;  
 (+)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
 (-)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
<sup>45</sup> (+)-1-бутил-3-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-ол;  
 (+)-3-(2,3-дифторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
 (+)-3-(2,3-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ол;  
 (+)-3-(2,3-дифторфенил)-1-изобутилпирролидин-3-ол;  
<sup>50</sup> (+)-1-аллил-3-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-ол;

(+)-3-(2,3-дифторфенил)-1-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-3-ол;

(+)-1-(циклогексилметил)-3-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-ол;

(-)3-(3-хлор-5-фторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;

(+)-3-(3-хлор-5-фторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;

(+)-3-(3-хлор-5-фторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;  
или его фармацевтически приемлемую соль.

Любая комбинация двух или более воплощений, которые описаны выше, рассматривается как входящая в объем настоящего изобретения.

#### Фармацевтически приемлемые соли

Химическое соединение по изобретению может быть представлено в любой форме, подходящей для предполагаемого введения. Подходящие формы включают фармацевтически (*то есть* физиологически) приемлемые соли, и пре- или пролекарственные формы химического соединения по изобретению.

Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения включают, без ограничения, нетоксичные соли присоединения неорганической и органической кислоты, такие как гидрохлорид, гидробромид, нитрат, перхлорат, фосфат, сульфат, формиат, ацетат, аконитат, аскорбат, бензолсульфонат, бензоат, циннамат, цитрат, эмбонат, энантат, фумарат, глутамат, гликолят, лактат, малеат, малонат, манделат, метансульфонат, нафталин-2-сульфонат, фталат, салицилат, сорбат, стеарат, сукцинат, тартрат, толуол-*n*-сульфонат и подобные. Такие соли могут быть образованы способами, хорошо известными и описанными в данной области техники.

Другие кислоты, такие как щавелевая кислота, которые не могут считаться фармацевтически приемлемыми, могут быть полезны в получении солей, полезных в качестве промежуточных соединений в получении химического соединения по изобретению и его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты.

Примеры фармацевтически приемлемых катионных солей химического соединения по изобретению включают, без ограничения, соли натрия, калия, кальция, магния, цинка, алюминия, лития, холина, лизина, соль аммония и тому подобные, химического соединения по изобретению, содержащего анионную группу. Такие катионные соли могут быть получены способами, хорошо известными и описанными в данной области техники.

В контексте данного изобретения "ониевые соли" N-содержащих соединений также рассматривают в качестве фармацевтически приемлемых солей. Предпочтительные "ониевые соли" включают алкил-ониевые соли, циклоалкил-ониевые соли, и циклоалкилалкил-ониевые соли.

Примеры пре- или пролекарственных форм химического соединения по изобретению включают примеры подходящих пролекарств веществ по изобретению, включают соединения, модифицированные по одной или более реакционноспособной или дериватизированной группам исходного соединения. Особый интерес представляют собой соединения, модифицированные по карбоксильной группе, гидроксильной группе или аминогруппе. Примерами подходящих производных являются сложные эфиры или амиды.

Конкретными примерами пролекарств соединений по настоящему изобретению являются N-оксиды, упоминаемые ниже, и следующие N-гидрокси- производные:

3-(3-хлор-2-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-ол;  
 3-(2-хлор-3-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-ол;  
 3-(2,3-дихлорфенил)-3-фторпирролидин-1-ол;  
 3-(2,3-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-ол;  
 3-(4-хлор-2-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-ол;  
 3-(2-хлор-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-ол;  
 3-(2,4-дихлорфенил)-3-фторпирролидин-1-ол;  
 3-(2,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-ол;  
 3-(4-хлор-3-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-ол;  
 3-(3-хлор-4-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-ол;  
 3-(3,4-дихлорфенил)-3-фторпирролидин-1-ол;  
 3-(3,4-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-ол;  
 3-(3-хлор-5-фторфенил)-3-фторпирролидин-1-ол;  
 3-(3,5-дихлорфенил)-3-фторпирролидин-1-ол;  
 3-(3,5-дифторфенил)-3-фторпирролидин-1-ол.

Химическое соединение по изобретению может быть предложено в растворимой или нерастворимой форме вместе с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как вода, этанол и тому подобное. Растворимые формы также могут включать гидратированные формы, такие как моногидрат, дигидрат, полугидрат, тригидрат, тетрагидрат и подобные. В

общем случае, для задач данного изобретения растворимые формы считаются эквивалентными нерастворимым формам.

Стереоизомеры

Специалистам в данной области техники очевидно, что соединения по настоящему изобретению могут существовать в разных стереоизомерных формах.

Данное изобретение включает все такие изомеры и любые их смеси, включая рацемические смеси.

Рацемические формы могут быть разделены на оптические антиподы известными способами и методами. Одним способом разделения энантиомерных соединений (включая энантиомерные промежуточные соединения) является - в случае соединения, являющегося хиральной кислотой - использование оптически активного амина, и выделение диастереомерной, разделенной соли с помощью обработки кислотой. Другой способ разделения рацематов на оптические антиподы основан на хроматографии на оптически активной матрице. Рацемические соединения по настоящему изобретению могут быть, таким образом, разделены на их оптические антиподы, например посредством фракционной кристаллизации, например D- или L- (тартраты, манделаты или камфор-сульфонатных) солей.

Химические соединения по настоящему изобретению также могут быть разделены при помощи образования диастереомерных амидов путем взаимодействия химических соединений по настоящему изобретению с оптически активной активированной карбоновой кислотой, например кислотой, производной от (+) или (-) фенилаланина, (+) или (-) фенилглицина, (+) или (-) камфановой кислотой или путем образования диастереомерных карbamатов с помощью взаимодействия химического соединения по настоящему изобретению с оптически активным хлорформиатом или подобным.

Дополнительные способы разделения оптических изомеров известны в данной области техники. Такие способы включают описанные в Jaques J, Collet A, & Wilen S, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981).

Оптически активные соединения также могут быть получены из оптически активных исходных веществ.

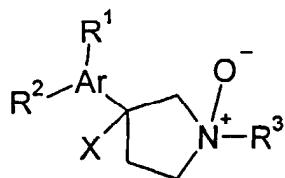
N-оксиды

В контексте данного изобретения N-оксид означает оксидное производное третичного амина, включающее атом азота ароматического N-гетероциклического соединения, неароматических N-гетероциклических соединений, триалкиламин и триалкениламин. Например, N-оксид соединения, содержащего пиридинил, может представлять собой 1-окси-пиридин-2, -3 или -4-ильное производное.

N-оксиды соединений по изобретению могут быть получены путем окисления соответствующего азотного основания с использованием общепринятого окислителя, такого как перекись водорода, в присутствие кислоты, такой как уксусная кислота, при повышенной температуре, или путем взаимодействия с перокситой, такой как перуксусная кислота, в подходящем растворителе, например дихлорметане, этилацетате или метилацетате, или в хлороформе или в дихлорметане, с 3-хлорпероксибензойной кислотой.

Следующие N-оксиды действуют в качестве пролекарств соединений по изобретению;

Формула (7):



(7)

где:

Ar выбран из группы, состоящей из фенила, тиофенила, фуранила, 2-пирамидинила, оксазоила и тиазолила;

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из F и Cl;

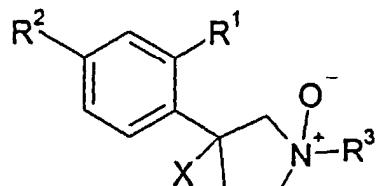
R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из F и Cl;

R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, Me, Et, n-Pr, n-Bu, изо-Bu, аллила и CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

X выбран из группы, состоящей из F или OH; при условии, что если X представляет собой OH, R<sup>3</sup> не является H;

и фармацевтически приемлемые соли.

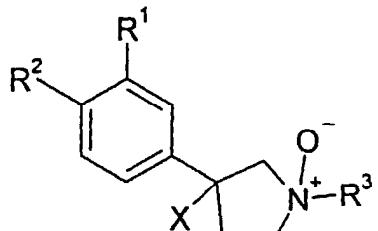
Особый интерес представляют собой пролекарства, имеющие Формулу (8):



(8),

или Формулу (9):

10

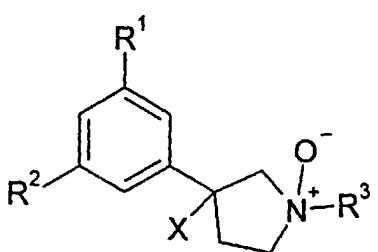


(9),

20

или Формулу (10):

25

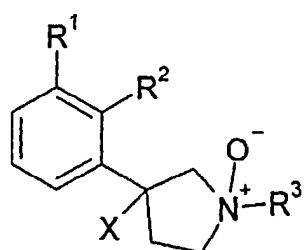


(10),

30

или Формулу (11):

35



(11);

40

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и X такие, как определено выше, и их фармацевтически приемлемые соли. Подходящим образом R<sup>1</sup> представляет собой F. R<sup>3</sup> может представлять собой Et или n-Pr, и предпочтительно представляет собой n-Pr. Если R<sup>3</sup> представляет собой H или Me, R<sup>2</sup> может представлять собой F. В одном воплощении R<sup>3</sup> представляет собой Me. Другим воплощением настоящего изобретения являются пирролидинолы, т.е. есть где X представляет собой OH.

N-оксиды по изобретению включают:

3-(3-хлор-2-фторфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин-1-оксид;

3-(2,3-дихлорфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин-1-оксид;

3-(2-хлор-3-фторфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин-1-оксид;

3-(2,3-дифторфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин-1-оксид;

3-(2,4-дихлорфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин-1-оксид;

3-(4-хлор-2-фторфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин-1-оксид;

3-(2-хлор-4-фторфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин-1-оксид;

3-(2,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин-1-оксид;

3-(4-хлор-3-фторфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин-1-оксид;

3-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин-1-оксид;

3-(3,4-дихлорфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин-1-оксид;

3-(3-хлор-4-фторфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин-1-оксид;

3-(3-хлор-5-фторфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин-1-оксид;

3-(3,5-дихлорфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин-1-оксид;

3-(3,5-дифторфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин-1-оксид;

3-(3-хлор-5-фторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол-1-оксид; и

3-(2,3-дифторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол-1-оксид.

#### Меченные соединения

Соединения по изобретению можно использовать в их меченной или немеченной форме. В контексте данного изобретения в меченном соединении один или более атомов замещены атомом с атомной массой или массовым числом, отличным от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе. Введение метки обеспечивает легкое количественное определение указанного соединения.

Меченные соединения по изобретению могут быть полезны в качестве диагностических средств, радиоактивных меток или агентов мониторинга в различных диагностических способах, и для визуализации рецептора *in vivo*.

Меченный изомер по изобретению предпочтительно содержит по меньшей мере один радионуклид в качестве метки. Все позитрон-излучающие радионуклиды являются кандидатами для использования. В контексте данного изобретения радионуклид предпочтительно выбран из  $^2\text{H}$  (дейтерия),  $^3\text{H}$  (трития),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$  и  $^{18}\text{F}$ .

Физический способ определения меченного изомера по настоящему изобретению может быть выбран из позитрон-эмиссионной томографии (PET), однофотонной визуализирующей компьютерной томографии (SPECT), магнитно-резонансной спектроскопии (MRS), магнитно-резонансной визуализации (MRI), и компьютерной аксиальной рентгеновской томографии (CAT) или их комбинаций.

#### **Биологическая активность**

Соединения по настоящему изобретению обладают норэpineфрин-, дофамин- и, в определенной степени, серотонин-модулирующими свойствами и как они, так и их фармацевтические композиции, полезны в лечении многочисленных расстройств центральной нервной системы, включая психиатрические расстройства. В частности, соединения и их фармацевтические композиции используют в лечении расстройств ЦНС, если кортикальныеmonoаминергические системы дисфункционируют из-за прямых или косвенных причин.

Соединения и композиции по изобретению можно использовать для лечения когнитивных расстройств, включая нейродегенеративные (например деменция и когнитивное нарушение, связанное с возрастом) и расстройства развития, такие как аутистические расстройства, ADHD, церебральный паралич, синдром Жиля де ла Туретта, а также когнитивные расстройства, имеющие место в виде части основных симптомов шизофрении.

Соединения и композиции по изобретению можно использовать для лечения аффективных расстройств, включая депрессию и биполярное расстройство. Их также можно использовать для лечения шизофрении и шизофеноформных расстройств.

Соединения и композиции по изобретению можно использовать для лечения тревожных расстройств, включая генерализованное тревожное расстройство (GAD), специфических фобий и панического расстройства (PD). Они также полезны для лечения расстройств сна.

Было показано, что соединения по настоящему изобретению увеличивают внеклеточные уровни дофамина и норэpineфрина, и в некоторых случаях также серотонина, в коре головного мозга.

Однако соединения по настоящему изобретению не оказывают эффекта на метаболизм дофамина в полосатом теле, что является характерным для

фармакологических действий соединений, описанных в предшествующем уровне техники. Таким образом, соединения по настоящему изобретению имеют неожиданную и отличную фармакологию (смотри Таблицу 1).

**Таблица 1:** Увеличение уровней DOPAC (3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты) в полосатом теле крыс после системного введения тестируемого соединения (100 мкмоль/кг п.к.(подкожно)). Выражено в виде %-ного увеличения от контрольного значения. Метод смотри в прилагаемом описании.

Сравнительные Примеры <sup>1</sup>	DOPAC %-ное увеличение
Пример 10 ссылки 1	+262 <sup>2</sup>
Пример 16 ссылки 1	+150 <sup>2</sup>
Пример 26 ссылки 1	+67 <sup>2</sup>
Пример 27 ссылки 1	+74 <sup>2</sup>
Пример 9d ссылки 2	+63 <sup>3</sup>
Пример 11d ссылки 2	+197 <sup>3</sup>
Пример 1 WO2005/121092	+217
Пример 3 WO2005/121092	+144
Пример 4 WO2005/121092	+107
Пример 5 WO2005/121092	+185
Пример 8 WO2005/121092	+121
Пример 2 WO2005/121092	+169

Примеры	DOPAC %-ное увеличение
Пример 1	0
Пример 2	-16

Примеры	DOPAC %-ное увеличение
Пример 3	-28
Пример 4	-10
Пример 5	-26
Пример 6	-10
Пример 7	0
Пример 8	-24
Пример 9	-5
Пример 10	-26
Пример 11	-4
Пример 12	-19
Пример 32	+8
Пример 36	-15

<sup>1</sup>Сравнительные Примеры из уровня техники; Ссылка 1: J. Med. Chem. 1994, 37, стр. 2735; Ссылка 2: Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7,стр. 241-246. Ссылка. 3; WO 2005/121092. <sup>2</sup>Данные взяты из Таблицы 2 в Ссылке 1. <sup>3</sup> Данные взяты из Таблицы 2 в Ссылке 2. Данные из этой ссылки представляют собой накопление DOPA, а не DOPAC. DOPAC и DOPA обе являются мерой непрямого изменения концентрации дофамина в мозге экспериментальных животных. Увеличение уровней DOPAC и DOPA указывает на усиленный синтез и кругооборот дофамина в системе. Накопление DOPA отражает увеличение концентрации 3,4-дигидроксифенилаланина в стриатальных участках мозга. DOPAC отражает увеличение концентрации 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты в стриатальных областях мозга. Существует сильная взаимосвязь между DOPA и DOPAC

Можно видеть, что – при введении - тестируемые соединения, описанные в WO 2005/121092, J. Med. Chem. 1994, 37, 2735 и Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, вызывают значительное увеличение уровней DOPAC в полосатом теле.

Напротив, неожиданно было показано, что соединения по настоящему изобретению оказывают слабый эффект на уровни DOPAC в полосатом теле. С другой стороны, важной характеристикой соединений по настоящему изобретению является продуцирование увеличенных кортикалых уровней катехоламинов, измеренных в виде внеклеточных уровней дофамина и норэpineфрина, определенных с помощью методики микродиализа, при отсутствии или самое большое слабых эффектах на субкортикальные катехоламины (Фиг. 1-10).

#### *Описание животных моделей, используемых в изобретении*

Определение тканевого содержания DOPAC хорошо отработано в области научных исследований с 1960-х годов. В кратком изложении, самцам крыс Спрег-Доули вводят тестируемое соединение за 60 минут до обезглавливания. Мозг быстро извлекают и рассекают. Полосатое тело быстро замораживают и затем количественно анализируют в отношении содержания в нем DOPAC с помощью ВЭЖХ и электрохимического определения. Количество животных, используемых для каждого тестируемого соединения/носителя, составляет 4 в группе.

Методика микродиализа (Ungerstedt, Herrera-Marschitz et al. 1982) является хорошо отработанной методикой измерения внеклеточных уровней нейротрансмиттеров (Ungerstedt 1991). Методику микродиализа использовали для измерения действия лекарственных средств на моноаминные трансмиттеры. Прилагаемые графики (Фиг. 20 и 21) показывают действие одного хорошо известного антидепрессанта (Миртазапин) на моноамины в полосатом теле и лобной коре, а также соединений, заявленных в настоящем изобретении (Фиг. 1-10). Количество животных (n), используемых для каждого тестируемого соединения, указано в комментарии к фигуре.

#### *Эффекты на дофамин и норэpineфрин в участках коры*

##### **Познавательная способность**

Кортикалная схема, лежащая в основе когнитивных функций, включающая память, внимание и кратковременную память, включает сеть глутаматергических и GABA-ergicеских нейронов, возбуждающую восходящими дофаминергическими и норэpineфринергическими проекциями (Harrison and Weinberger 2005, Arnsten and Li 2005). Дофамин, действуя через рецепторы DA D1, усиливает когнитивные функции, в то время как гипофункция кортикалной

трансмиссии DA продуцирует специфические когнитивные дефициты (рассмотрено в Goldman-Rakic, 2004). Аналогично было обнаружено, что норэpineфрин усиливает когнитивные функции, предположительно зависящие от стимуляции постсинаптических альфа-2-рецепторов в предлобной коре (Arnsten, 2004). Клиническими примерами результатов дефицита кортикальных DA и NE являются когнитивные расстройства, наблюдаемые при шизофрении и ADHD. При шизофрении дефицит кортикального DA рассматривают в качестве главного признака, лежащего в основе когнитивных дисфункций (Perlman et al., 2004, Goldman-Rakic, 2004). Один механизм, посредством которого, как считается, возникает такая гипофункция кортикального DA, представляет собой хорошо описанную точечную мутацию в гене, кодирующем COMT (катехол-О-метилтрансферазу), приводящую к чрезмерно увеличенной активности COMT, и, следовательно, увеличенной скорости элиминации DA, и обеспечивающей пониженные уровни DA, особенно в коре (Harrison and Weinberger 2005, Perlman et al., 2004). Данная мутация COMT генетически связана с шизофренией, а также коррелирует с когнитивной работой у здоровых индивидуумов. Предполагается, что кроме аномалий COMT, множество других патогенетических путей приводят к функционально аналогичному состоянию кортикальной дисфункции при шизофрении, проявляющейся в виде характерных аномалий когнитивных функций, наблюдаемых у шизофренических пациентов (Harrison and Weinberger, 2005). Например, полагают, что ряд генов чувствительности преимущественно воздействует на трансмиссию глутамата, опосредованную NMDA-рецепторами. Благодаря положительным действиям на когнитивные функции усиленной стимуляции рецепторов DA D1, усиление кортикальной трансмиссии DA может нормализовать кортикалную активность и улучшить когнитивные функции при шизофрении, а также при других состояниях (Goldman-Rakic, 2004). Кроме того, поскольку аномалии в кортикальной микросхеме считаются основным признаком, лежащим в основе клинического синдрома, восстановление этой микросхемы путем облегчения трансмиссии DA должно не только улучшать когнитивные функции при шизофрении, но также уменьшать психотические симптомы. Таким образом, нормализация кортикальной трансмиссии DA будет в качестве вторичного эффекта приводить к нормализации субкортикальной трансмиссии DA, и таким образом, к смягчению симптомов, связанных с

субкортикальной гипердофаминергией (Goldman-Rakic, 2004, Perlman et al., 2004). Кроме того, общей особенностью атипичных нейролептиков, гипотетически лежащей в основе их исключительной эффективности и меньших побочных эффектов по сравнению с другими нейролептическими соединениями, является их способность увеличивать кортикуальный дофамин (Moghaddam and Bunney, 1990, Deutch et al., 1991). Важно заметить, что описанный в данном изобретении принцип достижения когнитивного улучшения и нейролептических эффектов зависит от регионально-селективного кортикуального увеличения DA и NE, в то время как увеличение DA в субкортикальных зонах, например в полосатом теле, не требуется. В заключение, соединения по настоящему изобретению, которые увеличивают кортикуальную, но не субкортикуальную трансмиссию DA, будут улучшать когнитивные функции и уменьшать психотические симптомы шизофрении.

Другим клиническим примером, показывающим роль DA и NE в когнитивных функциях, являются клинические особенности ADHD, включая способ действия соединений, используемых для смягчения симптомов данного расстройства. Основными особенностями ADHD являются дефицит внимания, отсутствие способности фокусироваться на задаче в течение продолжительного времени, импульсивность и гиперактивность (Biederman 2005, Arnsten and Li 2005). В нейропсихологических тестах пациенты с ADHD слабо выполняют тесты, конкретно оценивающие предлобные кортикуальные функции (Arnsten and Li, 2005). Структура кортикуальной схемы, лежащей в основе этих функций, позволяет предположить, что недостаточная трансмиссия DA и NE может приводить к специфическим нейропсихологическим дефицитам, наблюдаемым при ADHD. Все исследования этиологии ADHD указывают на дисрегуляцию DA и NE, особенно в кортикуальных областях. Имеющиеся фармакологические средства представляют собой, главным образом, психостимуляторы, включающие дексамфетамин и метилфенидат, которые увеличивают DA и NE в большинстве участков мозга. Новейшим достижением в лечении ADHD является соединение атомоксетин (US 5658590), которое продуцирует регионально-селективные увеличения кортикуальных DA и NE, смягчая основные симптомы, и в то же время избегает побочных эффектов, связанных с увеличением субкортикуальной трансмиссии DA, таким образом подтверждая, что кортикуальные, а не субкортикуальные воздействия на

catecholamines are essential for clinical effectiveness of pharmaceutical agents for ADHD (Pliszka, 2005).

В совокупности, это является веским доказательством того, что усиленная кортикальная трансмиссия DA и NE будет улучшать симптомы ADHD, включая улучшение когнитивной способности. Кроме того, роль кортикальных DA и NE в когнитивных функциях дает основание полагать, что усиление кортикальной трансмиссии DA также улучшает когнитивную функцию в когнитивных расстройствах, вызванных причинами, отличными от шизофрении или ADHD, а также у здоровых людей. Это подтверждается корреляцией между активностью COMT и когнитивной функцией у здоровых людей (Perlman et al., 2004) и многочисленными исследованиями на грызунах, приматах и людях, касающимися влияния кортикальных DA и NE на когнитивные функции в здоровых состояниях, а также при разных расстройствах (Arnsten, 2004, Goldman-Rakic, 2004). Следовательно, соединения по настоящему изобретению будут полезны для лечения симптомов ADHD, а также когнитивных расстройств в общем, благодаря их способности обеспечивать регионально-селективные увеличения кортикальных DA и NE.

#### Анксиолитические и антидепрессивные действия

Общей чертой всех клинически эффективных классов антидепрессантов является повышение уровней дофамина и норэpineфрина в коре головного мозга (Tanda, Carboni et al. 1994; Millan, Lejeune et al. 2000). В качестве примера было доказано, что клинически эффективный антидепрессант миртазапин (Ремерон) преимущественно увеличивает внеклеточный норэpineфрин и дофамин в коре головного мозга (смотри Фиг. 21 и Devoto, Flore et al. 2004). Так как соединения, заявленные в настоящем изобретении, повышают уровни дофамина и норэpineфрина в коре, это является подтверждением заявления авторов изобретения, что они действуют в качестве антидепрессантов (смотри Фиг. 1-10). Кроме того, норэpineфрин сильно вовлечен в нейронные пути, включающие *locus ceruleus* (голубое пятно), миндалевидное тело и кору головного мозга, контролирующие страх и тревогу, и, таким образом, модуляции кортикальной норэpineфриновой трансмиссии модулирует состояния тревоги (Sullivan et al. 1999, Biol Psychiatry;46:1205-121). Соответственно, сообщается, что соединения, которые изменяют кортикальную норэpineфергическую трансмиссию, являются эффективными в лечении

тревожных расстройств. Более конкретно, NE-модулирующие соединения, такие как миртазапин (Ремерон), которые обеспечивают заметные увеличения уровней кортикоального NE с помощью механизма, отличного от ингибиования повторного захвата NE (Фиг. 21), и венлафаксин, который увеличивает кортикоальный NE посредством ингибиования обратного захвата норэпинефрина, обладают анксиолитическими свойствами в клинических исследованиях (Neuropsychopharmacology, 5<sup>th</sup> generation of Progress, Lippincott, Williams and Wilkins 2002, pp 967-980). На основании данного свидетельства благоприятных эффектов усиленной кортикоальной трансмиссии норэпинефрина на тревожные расстройства, наряду с нейробиологическими предпосылками, демонстрирующим ключевую роль норэпинефрина в контроле тревоги, делается вывод, что соединения по настоящему изобретению, которые обеспечивают заметные увеличения кортикоального NE, будут эффективны в лечении тревожных расстройств.

#### **Примеры по изобретению (Фиг. 1-10)**

Фиг. 1. Пример 1, 50 мкмоль/кг п.к.(подкожно) п.л. (предлобно)

#### кортикоальные амины

Пример 1 инъецируют (п.к.) в момент времени 0. Значения, представленные на Фиг. 1, представляют собой процент контроля относительно исходных значений. Микродиализ осуществляли у бодрствующих и свободно двигающихся крыс. Дофамин = DA; Норэпинефрин = NA; Серотонин = 5-HT; Величина ошибки = SEM (стандартная ошибка измерения)

Фиг. 2. Пример 1, 50 мкмоль/кг п.к. амины полосатого тела

Пример 1 инъецируют (п.к.) в момент времени 0. Значения, представленные на Фиг. 2, представляют собой процент контроля относительно исходных значений. Микродиализ осуществляли у бодрствующих и свободно двигающихся крыс. Дофамин = DA; Норэпинефрин = NA; Серотонин = 5-HT; Величина ошибки = SEM

Фиг. 3. Пример 2, 50 мкмоль/кг п.к. п.л. кортикоальные амины

Пример 2 инъецируют (п.к.) в момент времени 0. Значения, представленные на Фиг. 3, представляют собой процент контроля относительно исходных значений. Микродиализ осуществляли у бодрствующих и свободно двигающихся крыс. Дофамин = DA; Норэпинефрин = NA; Серотонин = 5-HT; Величина ошибки = SEM

Фиг. 4. Пример 2, 50 мкмоль/кг п.к. амины полосатого тела

Пример 2 инъецируют (п.к.) в момент времени 0. Значения, представленные на Фиг. 4, представляют собой процент контроля относительно исходных значений. Микродиализ осуществляли у бодрствующих и свободно двигающихся крыс. Дофамин = DA; Норэpineфрин = NA; Серотонин = 5-HT; Величина ошибки = SEM

Фиг. 5: Пример 9, 50 мкмоль/кг п.к. п.л. кортикальные амины

Пример 9 инъецируют (п.к.) в момент времени 0. Значения, представленные на Фиг. 5, представляют собой процент контроля относительно исходных значений. Микродиализ осуществляли у бодрствующих и свободно двигающихся крыс. Дофамин = DA; Норэpineфрин = NA; Серотонин = 5-HT; Величина ошибки = SEM

Фиг. 6. Пример 9, 50 мкмоль/кг п.к. амины полосатого тела

Пример 9 инъецируют (п.к.) в момент времени 0. Значения, представленные на Фиг. 6, представляют собой процент контроля относительно исходных значений. Микродиализ осуществляли у бодрствующих и свободно двигающихся крыс. Дофамин = DA; Норэpineфрин = NA; Серотонин = 5-HT; Величина ошибки = SEM

Фиг. 7: Пример 11, 50 мкмоль/кг п.к. п.л. кортикальные амины

Пример 11 инъецируют (п.к.) в момент времени 0. Значения, представленные на Фиг. 7, представляют собой процент контроля относительно исходных значений. Микродиализ осуществляли у бодрствующих и свободно двигающихся крыс. Дофамин = DA; Норэpineфрин = NA; Серотонин = 5-HT; Величина ошибки = SEM

Фиг. 8. Пример 11, 50 мкмоль/кг п.к. амины полосатого тела

Пример 11 инъецируют (п.к.) в момент времени 0. Значения, представленные на Фиг. 8, представляют собой процент контроля относительно исходных значений. Микродиализ осуществляли у бодрствующих и свободно двигающихся крыс. Дофамин =DA; Норэpineфрин = NA; Серотонин = 5-HT; Величина ошибки = SEM

Фиг. 9. Пример 12, 50 мкмоль/кг п.к. амины полосатого тела

Пример 12 инъецируют (п.к.) в момент времени 0. Значения, представленные на Фиг. 9, представляют собой процент контроля относительно исходных значений. Микродиализ осуществляли у бодрствующих и свободно

двигающихся крыс. Дофамин = DA; Норэpineфрин = NA; Серотонин = 5-HT;  
Величина ошибки = SEM

Фиг. 10. Пример 12, 50 мкмоль/кг п.к. п.л. кортикалные амины

Пример 12 инъецируют (п.к.) в момент времени 0. Значения, представленные на Фиг. 10, представляют собой процент контроля относительно исходных значений. Микродиализ осуществляли у бодрствующих и свободно двигающихся крыс. Дофамин = DA; Норэpineфрин = NA; Серотонин = 5-HT; Величина ошибки = SEM

**Сравнительные Примеры (Фиг. 11-21)**

Фиг. 11. (S)-(-)-3-[3-метилсульфонил]фенил]-1-пропилпиперидин (Пример 16 в J. Med. Chem. 1994, 37, 2735) 50 мкмоль/кг п.к. полосатое тело

(S)-(-)-3-[3-метилсульфонил]фенил]-1-пропилпиперидин инъецируют (п.к.) в момент времени 0. Значения, представленные на Фиг. 11, представляют собой процент контроля относительно исходных значений. Микродиализ осуществляли у бодрствующих и свободно двигающихся крыс. Дофамин = DA; Норэpineфрин = NA; Серотонин = 5-HT Величина ошибки = SEM

Фиг. 12. (S)-(-)-3-[3-метилсульфонил]фенил]-1-пропилпиперидин (Пример 16 в J. Med. Chem. 1994, 37, 2735) 50 мкмоль/кг п.к. п.л. кора головного мозга

(S)-(-)-3-[3-метилсульфонил]фенил]-1-пропилпиперидин инъецируют (п.к.) в момент времени 0. Значения, представленные на Фиг. 12, представляют собой процент контроля относительно исходных значений. Микродиализ осуществляли у бодрствующих и свободно двигающихся крыс. Дофамин = DA; Норэpineфрин = NA; Серотонин = 5-HT Величина ошибки = SEM

Фиг. 13. 4-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-1-пропилпиперидин (Пример 9 в WO01/46146) 50 мкмоль/кг п.к. амины полосатого тела

4-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-1-пропилпиперидин инъецируют (п.к.) в момент времени 0. Значения, представленные на Фиг. 13, представляют собой процент контроля относительно исходных значений. Микродиализ осуществляли у бодрствующих и свободно двигающихся крыс. Дофамин = DA; Норэpineфрин = NA; Серотонин = 5-HT; Величина ошибки = SEM

Фиг. 14. Пример 3 из WO 2005/121092 50 мкмоль/кг п.к. амины полосатого тела

Пример 3 WO 2005/121092 инъецируют (п.к.) в момент времени 0. Значения, представленные на Фиг. 14, представляют собой процент контроля

относительно исходных значений. Микродиализ осуществляли у бодрствующих и свободно двигающихся крыс. Дофамин = DA; Норэпинефрин = NA; Серотонин = 5-HT Величина ошибки = SEM

Фиг. 15. Пример 3 из WO 2005/121092 50 мкмоль/кг п.к. п.л. кора головного мозга

4-(4-фтор-3-трифторметилфенил)-1-этилпиперидин инъецируют (п.к.) в момент времени 0. Значения, представленные на Фиг. 15, представляют собой процент контроля относительно исходных значений. Микродиализ осуществляли у бодрствующих и свободно двигающихся крыс. Дофамин = DA; Норэпинефрин = NA; Серотонин = 5-HT; Величина ошибки = SEM

Фиг. 16. Пример 8 из WO 2005/121092 50 мкмоль/кг п.к. амины полосатого тела

4-(4-фтор-3-трифторметилфенил)-1-этилпиперидин инъецируют (п.к.) в момент времени 0. Значения, представленные на Фиг. 16, представляют собой процент контроля относительно исходных значений. Микродиализ осуществляли у бодрствующих и свободно двигающихся крыс. Дофамин = DA; Норэпинефрин = NA; Серотонин = 5-HT; Величина ошибки = SEM

Фиг. 17. Пример 8 из WO 2005/121092 50 мкмоль/кг п.к. п.л. кора головного мозга

Пример 8 WO 2005/121092 инъецируют (п.к.) в момент времени 0. Значения, представленные на Фиг. 17, представляют собой процент контроля относительно исходных значений. Микродиализ осуществляли у бодрствующих и свободно двигающихся крыс. Дофамин = DA; Норэпинефрин = NA; Серотонин = 5-HT; Величина ошибки = SEM

Фиг. 18. Пример 2 из WO 2005/121092 50 мкмоль/кг п.к. амины полосатого тела

Пример 2 из WO 2005/121092 инъецируют (п.к.) в момент времени 0. Значения, представленные на Фиг. 18, представляют собой процент контроля относительно исходных значений. Микродиализ осуществляли у бодрствующих и свободно двигающихся крыс. Дофамин = DA; Норэпинефрин = NA; Серотонин = 5-HT; Величина ошибки = SEM

Фиг. 19. Пример 2 из WO 2005/121092 50 мкмоль/кг п.к. п.л. кора головного мозга

Пример 2 из WO 2005/121092 инъецируют (п.к.) в момент времени 0. Значения, представленные на Фиг. 19, представляют собой процент контроля относительно исходных значений. Микродиализ осуществляли у бодрствующих и свободно двигающихся крыс. Дофамин = DA; Норэpineфрин = NA; Серотонин = 5-HT; Величина ошибки = SEM

Фиг. 20. Миртазапин (Ремерон) 10 мг/кг п.к. п.л. полосатое тело

Ремерон инъецируют (п.к.) в момент времени 0. Значения, представленные на Фиг. 20, представляют собой процент контроля относительно исходных значений. Микродиализ осуществляли у бодрствующих и свободно двигающихся крыс. Дофамин = DA; Норэpineфрин = NA; Серотонин = 5-HT; Величина ошибки = SEM

Фиг. 21. Миртазапин (Ремерон) 10 мг/кг п.к. п.л. кора головного мозга

Ремерон инъецируют (п.к.) в момент времени 0. Значения, представленные на Фиг. 21, представляют собой процент контроля относительно исходных значений. Микродиализ осуществляли у бодрствующих и свободно двигающихся крыс. Дофамин = DA; Норэpineфрин = NA; Серотонин = 5-HT; Величина ошибки = SEM

**Литература:**

Arnsten A.F.T. and Li B. (2005) Neurobiology of executive functions: Cathecholamine influences on prefrontal cortical functions BIOL PSYCHIATRY 2005;57:1377-1384

Biederman, J. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A selective overview BIOL PSYCHIATRY 2005;57:1215-1220.

Harrison, P.J. and Weinberger, D.R. (2005) Schizophrenia genes, gene expression and neuropathology. on the matter of their convergence. Molecular Psychiatry 10: 40-68.

Moghaddam, B. and Bunney, B. S. (1990) Acute effects of typical and atypical antipsychotic drugs on the release of dopamine from prefrontal cortex, nucleus accumbens, and striatum of the rat: an in vivo microdialysis study. J. Neurochem 54, 5:1755-1759.

Deutch AY, Moghaddam B, Innis RB, Krystal JH, Aghajanian GK, Bunney BS, Charney DS. (1991) Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs. Implications for novel therapeutic strategies for schizophrenia. Schizophr Res. Mar-Apr;4(2):121-56.

- Pliszka, S.R. (2005) The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1385-90. Review.
- 5 Ungerstedt, U. (1991). "Microdialysis-principles and applications for studies in animals and man." *J. Int. Med.* 230: 365-373.
- 10 Ungerstedt, U., M. Herrera-Marschitz, U. Jungnelius, L. Stahle, U. Tossman and T. Zetterström (1982). Dopamine Synaptic Mechanisms Reflected in Studies Combining Behavioural Recordings and Brain Dialysis. *Advances in Dopamine Research*. M. Kohksa. Oxford, Pergamon Press. 37: 219-231.
- 15 Devoto, P., G. Flore, L. Pira, G. Longu and G. L. Gessa (2004). "Mirtazapine-induced corelease of dopamine and norepinephrine from noradrenergic neurons in the medial prefrontal and occipital cortex." *Eur J Pharmacol* 487(1-3): 105-11.
- 20 Millan, M. J., F. Lejeune and A. Gobert (2000). "Reciprocal autoreceptor and heteroreceptor control of serotonergic, dopaminergic and noradrenergic transmission in the frontal cortex: relevance to the actions of antidepressant agents." *J Psychopharmacol* 14(2): 114-38.
- 25 Tanda, G., E. Carboni, R. Frau and G. Di Chiara (1994). "Increase of extracellular dopamine in the prefrontal cortex: a trait of drugs with antidepressant potential?" *Psychopharmacology (Berl)* 115(1-2): 285-8.
- 30 Goldman-Rakic, P. et al. (2004) Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology* 174:3-16.
- 35 Arnsten, A. (2004) Adrenergic targets for the treatment of cognitive deficits in schizophrenia. *Psychopharmacology* 174:25-31.

### СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

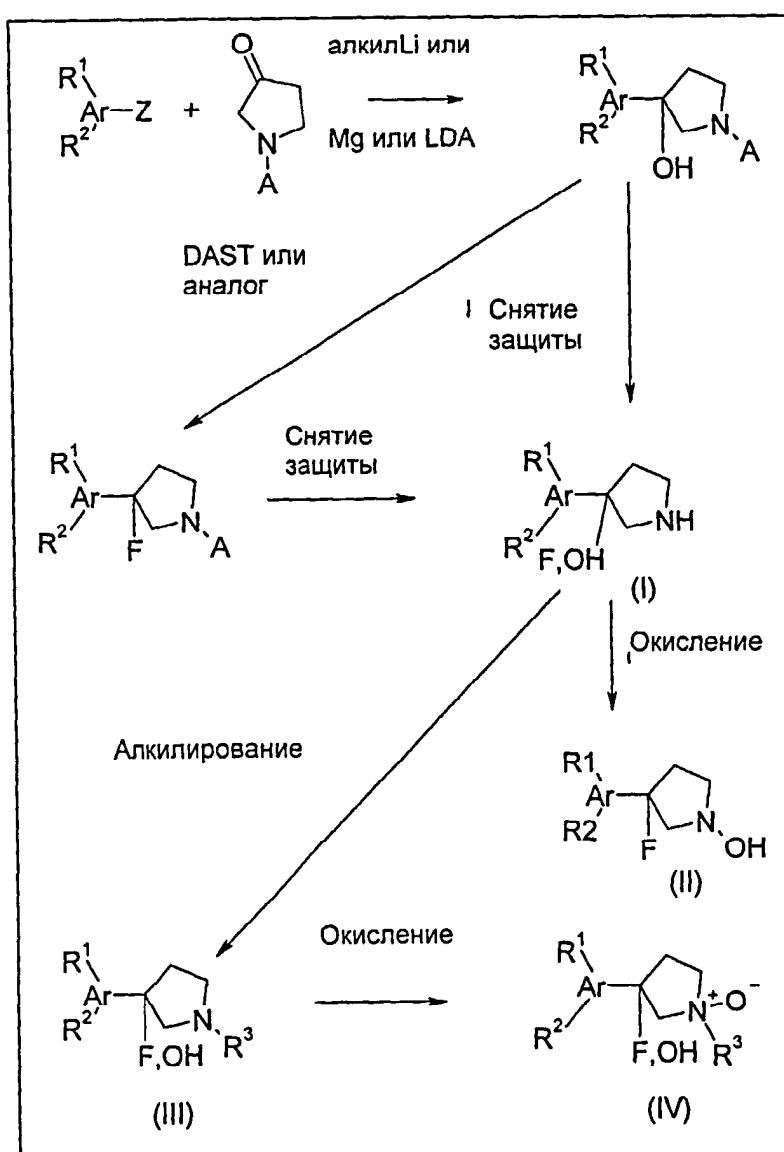
Соединения по изобретению могут быть получены, как указано ниже на Схеме 1. Однако изобретение не ограничивается этими способами. Соединения также могут быть получены, как описано для структурно-родственных соединений в уровне техники. Реакции могут быть осуществлены согласно стандартным методикам (например *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations* Richard C. Larock, 22 October, 1999 Wiley-VCH, ISBN: 0471190314; или *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th Edition*. Michael B. Smith, Jerry March, January 15, 2001 Wiley-Interscience, ISBN: 0471585890), или как описано в рабочих примерах. Исходные вещества для получений, описанных в

настоящей заявке, известны или могут быть легко получены общепринятыми способами из имеющихся в продаже химических реагентов.

Специалистам в данной области техники очевидно, что для получения соединений по изобретению альтернативно - и в некоторых случаях более удобно – конкретные стадии получения, указанные выше, могут быть осуществлены в другом порядке, и/или отдельные реакции могут быть выполнены на другой стадии общего пути (например химические превращения могут быть выполнены исходя из других промежуточных соединений, а не тех, которые связаны с конкретной реакцией выше).

Синтез соединений по изобретению представлен ниже на Схеме 1.

Схема 1



Заместители на Схеме 1 являются следующими: Z представляет собой уходящую группу, A представляет собой алкил или защитную группу, Ar, R1, R2 и R3 такие, как определено выше. Окисление (III) в (IV) может проходить с использованием обычных методик окисления и реагентов (например *Handbook of Reagents for Organic Synthesis - Oxidising and Reducing Agents.* S.D. Burke, R.L. Danheiser (Eds.); John. Wiley & Sons, Chichester, 1999, ISBN 0-471-97926-0).

Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены с любой степенью чистоты стандартными методами, и очистка может быть достигнута обычными способами, известными специалисту в данной области техники, такими как перегонка, перекристаллизация и хроматография.

### Фармацевтические композиции

В другом аспекте изобретение предложены новые фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество химического соединения по изобретению.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения по настоящему изобретению, и к их применению в лечении расстройств ЦНС. Как органические, так и неорганические кислоты можно использовать для образования нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты соединений по изобретению. Подходящие соли присоединения кислоты соединений по настоящему изобретению включают соли, образованные с фармацевтически приемлемыми солями, такими как указанные выше.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению, также может содержать вещества, используемые для облегчения получения фармацевтического препарата или введения препаратов. Такие вещества хорошо известны специалисту в данной области техники и могут, например, представлять собой фармацевтически приемлемые вспомогательные лекарственные вещества, носители и консерванты.

В клинической практике соединения по настоящему изобретению обычно вводят перорально, ректально, назально или посредством инъекции в форме фармацевтических препаратов, содержащих активный ингредиент либо в виде свободного основания, либо в виде фармацевтически приемлемой нетоксичной соли присоединения кислоты, такой как соли гидрохлорид, лактат, ацетат или сульфаматная, вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Носитель

может представлять собой твердый, полутвердый или жидкий препарат. Обычно активное вещество составляет 0,1-99% по массе препарата, более конкретно 0,5-20% по массе для препаратов, предназначенных для инъекции, и 0,2-50% по массе для препаратов, пригодных для перорального введения.

Для изготовления фармацевтических препаратов, содержащих соединение по изобретению в форме дозированных единиц для перорального применения, выбранное соединение можно смешивать с твердым эксципienteом, например лактозой, сахарозой, сорбитом, маннитом, крахмалами, такими как картофельный крахмал, кукурузный крахмал, или амилопектин, производными целлюлозы, связывающим веществом, таким как желатин или поливинилпирролидин, и смазывающим веществом, таким как стеарат магния, стеарат кальция, полиэтиленгликоль, воски, парафин и тому подобное, и затем спрессовывать в таблетки. Если требуются таблетки, покрытые оболочкой, ядра (полученные как описано выше) могут быть покрыты концентрированным сахарным раствором, который может содержать, например, аравийскую камедь, желатин, тальк, диоксид титана и тому подобное. Альтернативно, таблетка может быть покрыта полимером, известным специалисту в данной области техники, растворенном в легколетучем органическом растворителе или смеси органических растворителей. В эти покрытия могут быть добавлены красители с целью быстрого различения таблеток, содержащих разные активные вещества или разные количества активного соединения.

Для получения мягких желатиновых капсул активное вещество можно смешивать, например, с растительным маслом или полиэтиленгликолем. Твердые желатиновые капсулы могут содержать гранулы активного вещества, с использованием либо указанных эксципienteов для таблеток, например лактозы, сахарозы, сорбитола, маннита, крахмалов (например картофельного крахмала, кукурузного крахмала или амилопектина), производных целлюлозы, либо желатина. Твердые желатиновые капсулы также могут быть заполнены жидкостями или полужидкими веществами.

Примеры композиций в виде таблетки и капсулы, подходящих для перорального введения, представлены ниже:

	<b>Таблетка I</b>	<b>мг/таблетка</b>
	Соединение	100
	Лактоза Ph.Eur	
5	(Европейская фармакопея)	182,75
	Кроскармеллоза натрия	12,0
	Кукурузная крахмальная паста	
10	(5% масс./об. пасты)	2,25
	Магния стеарат	3,0
	<b>Таблетка II</b>	<b>мг/таблетка</b>
15	Соединение	50
	Лактоза Ph.Eur	223,75
	Кроскармеллоза натрия	6,0
20	Кукурузный крахмал	15,0
	Поливинилпирролидон	
	(5% масс./об. пасты)	2,25
	Магния стеарат	3,0
25	<b>Таблетка III</b>	<b>мг/таблетка</b>
	Соединение	1,0
	Лактозу Ph.Eur	93,25
30	Кроскармеллоза натрия	4,0
	Кукурузная крахмальная паста	
	(5% масс./об. пасты)	0,75
	Магния стеарат	1,0
35	<b>Капсула</b>	<b>мг/капсула</b>
	Соединение	10
	Лактоза Ph.Eur	488,5
40	Магний	1,5

Дозированные единицы для ректального применения могут представлять собой растворы или суспензии, или могут быть приготовлены в форме суппозиториев, содержащих активное вещество в смеси с нейтральным жирным основанием, или желатиновых ректальных капсул, содержащих активное вещество в смеси с растительным маслом или вазелиновым маслом. Жидкие препараты для перорального применения могут быть в форме сиропов

или сусpenзий, например растворов, содержащих от примерно 0,2% до примерно 20% по массе активного вещества, описанного в данном описании изобретения, оставшуюся часть составляют сахар и смесь этанола, воды, глицерина и пропиленгликоля. Возможно такие жидкие препараты могут содержать красители, ароматизаторы, сахарин и карбоксиметилцеллюлозу в качестве загустителя или другие эксципиенты, известные специалисту в данной области техники.

Растворы для парентеральных применений посредством инъекции могут быть приготовлены в водном растворе растворимой в воде фармацевтически приемлемой соли активного вещества, предпочтительно в концентрации от 0,5% до примерно 10% по массе. Такие растворы также могут содержать стабилизаторы и/или буферные агенты и могут быть удобно представлены в ампулах с различными дозировками. Предполагается, что применение и введение пациенту, подлежащему лечению, очевидно специалисту в данной области техники.

Для интраназального введения или введения посредством ингаляции соединения по настоящему изобретению могут быть доставлены в форме раствора, сухого порошка или сусpenзии. Введение можно осуществлять посредством контейнера с пульвиризатором, который сжимает или приводит в действие пациент, или при помощи подачи аэрозоля из контейнера, находящегося под давлением, или распылителя, с использованием подходящего пропеллента, например дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа. Соединения по изобретению также можно вводить посредством ингалятора сухого порошка, или в виде тонкоизмельченного порошка в комбинации с веществом-носителем (например сахаридом) или в виде микросфер. Ингалятор, распылитель или аэрозольный спрей могут быть одно- или многодозовыми. Дозирование можно контролировать при помощи клапана, который доставляет отмеренное количество активного соединения.

Соединения по изобретению также можно вводить в композицию с контролируемым высвобождением. Соединения высвобождаются со скоростью, требуемой для поддержания постоянной фармакологической активности в продолжение желательного периода времени. Такие дозированные формы обеспечивают доставку лекарственного средства в организм в течение заранее

определенного периода времени и таким образом поддерживают уровни лекарственного средства в терапевтическом диапазоне в течение более продолжительных периодов времени, чем обычные неконтролируемые композиции. Соединения также могут быть приготовлены в виде препаратов с контролируемым высвобождением, в которых высвобождение активного соединения является нацеленным. Например, высвобождение соединения может быть ограничено конкретным участком пищеварительной системы за счет чувствительности композиции к pH. Такие композиции хорошо известны специалистам в данной области техники.

Дополнительные подробности способов изготовления препаратов и введения можно найти в последнем издании Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA).

В зависимости от расстройства и пациента, подлежащего лечению, и пути введения, композиции могут быть введены в варьирующихся дозах. Дозирование также будет зависеть от связи возможности абсорбироваться и частоты и пути введения. Такие дозировки могут быть введены один, два или три или более раз в сутки. Соединения по данному изобретению можно вводить субъектам в дозах в диапазоне от 0,01 мг до 500 мг на кг массы тела в сутки, хотя изменения обязательно будут иметь место в зависимости от массы, пола и состояния субъекта, подлежащего лечению, стадии заболевания, подлежащего лечению, и конкретного выбранного пути введения. Однако для лечения заболеваний у человека наиболее желательно использовать уровень дозирования в диапазоне от 0,1 мг до 10 мг на кг массы тела в сутки, в однократной или разделенной дозировке. Альтернативно, уровень дозирования является таким, при котором получают концентрацию соединения в сыворотке от 0,1 нм до 10 мкм.

Изобретение далее проиллюстрировано примерами ниже, которые никоим образом не предназначены ограничивать объем изобретения.

#### **Пример 1:**

##### **(-)-3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-ЭТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

В герметично закрытой пробирке смесь энантиомера E2 3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ола (0,17 г, 0,85 ммоль), ацетонитрила (4 мл), карбоната натрия (0,11 г, 2,12 ммоль) и йодистого этила (0,13 г, 0,85 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 72 ч. Добавляли

воду (30 мл), и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x50 мл), объединенную органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ) и упаривали. После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, 1:1) получали указанное в заголовке соединение (0,11 г).  $[\alpha]_D=-21,4^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/дизопропиловый эфир: точка плавления 111-112°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 227 (M+, 19), 212 (15), 141 (15), 127 (15), 71 (bp).

### Пример 2:

#### (+)-3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-ЭТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

В герметично закрытой пробирке смесь энантиомера E1 3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ола (0,14 г, 0,70 ммоль), ацетонитрила (4 мл), карбоната калия (0,09 г, 1,75 ммоль) и йодистого этила (0,12 г, 0,77 ммоль) нагревали при микроволновом излучении при 100°C в течение 5 минут. Добавляли воду (30 мл), и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x50 мл), объединенную органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ) и упаривали. После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, от 2:1 до 1:1) получали указанное в заголовке соединение (0,11 г).  $[\alpha]_D=+18,7^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/дизопропиловый эфир: точка плавления 137-139°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 227 (M+, 19), 212 (15), 141 (15), 127 (15), 71 (bp).

### Пример 3:

#### 3-(3-ХЛОР-4-ФТОРФЕНИЛ)-1-ЭТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Получение согласно Примеру 2: 3-(3-хлор-4-фторфенил)пирролидин-3-ол (0,31 г, 1,46 ммоль), ацетонитрил (3 мл), карбонат калия (0,20 г, 1,46 ммоль), йодистый этил (0,12 мл, 1,5 ммоль). Микроволновое излучение при 100°C в течение 20 минут. Очистка с помощью ВЭЖХ на Waters OBD C18, 5 мкм ( $MeOH/33\text{ mM NH}_3$ , 55:45). Выход: 0,19 г. Амин превращали в соль фумаровой кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый эфир: точка плавления 157-158°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 243 (M+, 9), 228 (9), 157 (13), 129 (10), 71 (bp).

**Пример 4:**

**3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-ЭТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

Получение согласно Примеру 2: 3-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-ол (0,30 г, 1,50 ммоль), ацетонитрил (3 мл), карбонат калия (0,21 г, 1,50 ммоль), йодистый этил (0,12 мл, 1,50 ммоль). Микроволновое излучение при 100°C в течение 20 минут. Очистка с помощью ВЭЖХ на Waters OBD C18, 5 мкм (MeOH/33 mM NH<sub>3</sub>, 1:1). Амин превращали в соль фумаровой кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый эфир: точка плавления 119-120°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 227 (M<sup>+</sup>, 14), 212 (11), 141 (14), 127 (11), 71 (bp).

**Пример 5:**

**3-(3-ХЛОР-5-ФТОРФЕНИЛ)-1-ЭТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

Получение согласно Примере 8: 3-(3-хлор-5-фторфенил)пирролидин-3-ол (0,30 г, 1,4 ммоль), ацетонитрил (20 мл), карбонат натрия (0,19 г, 3,5 ммоль), йодистый этил (0,22 г, 1,4 ммоль). Выход: 0,17 г. Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый эфир: точка плавления 169-170°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 243 (M<sup>+</sup>, 8), 228 (7), 157 (7), 129 (7), 72 (30), 71 (bp).

**Пример 6:**

**3-(3,5-ДИХЛОРФЕНИЛ)-1-ЭТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

Получение согласно Примеру 8: 3-(3,5-дихлорфенил)пирролидин-3-ол (0,34 г, 1,46 ммоль), ацетонитрил (24 мл), карбонат натрия (0,20 г, 3,65 ммоль), йодистый этил (0,23 г, 1,46 ммоль). Нагревали при температуре дефлегмации в течение 15 минут. Выход: 0,24 г. Амин превращали в соль фумаровой кислоты и упаривали до твердого остатка. MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 259 (M<sup>+</sup>, 5), 244 (5), 173 (4), 145 (44), 71 (bp).

**Пример 7:**

**3-(3,4-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-ПРОПИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

Получение согласно Примеру 1: 3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ол (0,34 г, 1,7 ммоль), ацетонитрил (5 мл), карбонат натрия (0,33 г, 2,4 ммоль), йодистый пропил (0,17 мл, 1,7 ммоль). Перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды. Очистка на колонке Biotope Isolute SCX-3 SPE

(промывали метанолом и элюировали смесью метанол/триэтиламин, 4:1). Выход: 0,15 г. Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/диэтиловый эфир: точка плавления 131-132°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 241 (M+, 9), 212 (bp), 182 (34), 141 (19), 84 (93).

**Пример 8:**

**3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-ЭТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

К смеси 3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ола (0,50 г, 2,5 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) добавляли карбонат натрия (0,34 г, 6,25 ммоль) и йодистый этил (0,39 г, 2,5 ммоль), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Добавляли воду (50 мл), и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x50 мл), объединенную органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ) и упаривали. После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, 1:1) получали указанное в заголовке соединение (0,12 г). Амин превращали в соль фумаровой кислоты и лиофилизировали из воды. MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 227 (M+, 19), 212 (15), 141 (15), 127 (15), 71 (bp).

**Пример 9:**

**3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-ПРОПИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

Получение согласно Примеру 8: 3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ол (0,54 г, 2,7 ммоль), ацетонитрил (30 мл), карбонат натрия (0,38 г, 6,75 ммоль), йодистый пропил (0,26 мл, 2,7 ммоль). Выход: 0,22 г. Амин превращали в соль фумаровой кислоты: точка плавления 136-137°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 241 (M+, 8), 213 (13), 212 (bp), 182 (34), 84 (60).

**Пример 10:**

**3-(3,4-ДИХЛОФЕНИЛ)-1-ЭТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

Получение согласно Примеру 2: 3-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ол (0,34 г, 1,46 ммоль), ацетонитрил (3 мл), капля метанола, карбонат натрия (0,20 г, 1,46 ммоль), йодистый этил (0,12 мл, 1,46 ммоль). Выход: 0,18 г. Амин превращали в соль фумаровой кислоты и перекристаллизовывали в смеси этанол/диэтиловый эфир/дизопропиленовый эфир: точка плавления 184-185°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 259 (M+, 7), 244 (6), 239 (8), 173 (7), 71 (bp).

**Пример 11:****3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)-3-ФТОР-1-МЕТИЛПИРРОЛИДИН**

Смесь 3-(3,5-дифторфенил)-3-фторпирролидина (0,17 г, 0,85 ммоль) в муравьиной кислоте (2,45 мл) и водного формальдегида (40%, 2,2 мл) нагревали при 85°C в течение 1 ч. Добавляли воду (100 мл) и диэтиловый эфир, фазы разделяли, и водную фазу подщелачивали путем добавления водного гидроксида натрия (5 М, 20 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x50 мл), объединенную органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ) и упаривали. После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, от 1:0 до 1:1) получали указанное в заголовке соединение (0,12 г). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый эфир: точка плавления 128-129°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 215 (M+, bp), 194 (29), 193 (36), 151 (33), 57 (92).

**Пример 12:****3-(3,4-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-ЭТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

Получение согласно Примеру 8: 3-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ол (0,38 г, 1,9 ммоль), ацетонитрил (20 мл), карбонат натрия (0,26 г, 4,75 ммоль), йодистый этил (0,29 г, 1,9 ммоль). Нагревали с обратным холодильником 2 ч. Очистка с помощью ВЭЖХ на Waters OBD C18, 5 мкм (MeOH/33 mM NH<sub>3</sub>, от 35:65 до 50:50). Выход: 0,26 г. Амин превращали в соль фумаровой кислоты и перекристаллизовывали из смеси 2-пропанол/дизопропиловый эфир: точка плавления 157-158°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 227 (M+, 26), 212 (18), 141 (30), 127 (23), 113 (22), 71 (bp).

**Пример 13:****3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)-3-ФТОРПИРРОЛИДИН**

Смесь 1-бензил-3-(3,5-дифторфенил)-3-фторпирролидина (0,65 г, 2,2 ммоль) и формиата аммония (1,4 г, 22 ммоль) в метаноле (50 мл) продували азотом, и добавляли палладий на угле (65 мг). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч и добавляли палладий на угле (30 мг) в 4 ч, 6 ч и 7 ч соответственно. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через слой целита. Фильтрат упаривали, добавляли водный карбонат натрия (10%, 50 мл), и водную фазу экстрагировали дихлорметаном

(2x50 мл). После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, от 1:1 до 0:1) получали указанное в заголовке соединение (0,14 г). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/диэтиловый эфир: точка плавления 176-177°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 201 (M+, bp), 181 (20), 180 (29), 158 (21), 151 (53).

**Пример 14:**

**3-(3,5-ДИХЛОРФЕНИЛ)-3-ФТОРПИРРОЛИДИН**

Получение согласно Получению 2: *трет*-бутил-3-(3,5-дихлорфенил)-3-фтор-пирролидин-1-карбоксилат (0,45 г, 1,34 ммоль), дихлорметан (2 мл), трифтормукусная кислота (2 мл). Перемешивали в течение 4 ч при температуре окружающей среды. Очистка на колонке Biotage Isolute SCX-3 SPE (промывали метанолом и элюировали смесью метанол/триэтиламин, 4:1), затем ВЭЖХ на Waters OBD C18, 5 мкм (MeOH/33 mM NH<sub>3</sub>, от 20:80 до 60:40) и с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, от 1:0 до 1:1). Выход: 0,15 г. Амин превращали в соль соляной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: точка плавления 201-202°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 235 (M+, 64), 233 (M+, bp), 213 (28), 133 (49), 120 (32).

**Пример 15:**

**3-(2,4-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-МЕТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

Получение согласно Примеру 26: 3-(2,4-дифторфенил)-3-пирролидин-3-ол (0,44 г, 2,21 ммоль), муравьиная кислота (6,41 мл), водный формальдегид (40%, 5,75 мл). 85°C в течение 3 ч. Выход: 0,395 г. Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/этанол/диэтиловый эфир: точка плавления 117-119°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 213 (M+, 27), 194 (38), 127 (19), 58 (41), 57 (bp).

**Пример 16:**

**3-(3,4-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-МЕТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

Получение согласно Примеру 26: 3-(3,4-дифторфенил)-пирролидин-3-ол (1,32 г, 6,63 ммоль), муравьиная кислота (19,2 мл), водный формальдегид (40%, 17,2 мл). 60°C в течение 24 ч. Выход: 0,83 г. Амин превращали в соль

фумаровой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый эфир: точка плавления 164-166°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 213 (M+, 7), 141 (10), 113 (10), 58 (43), 57 (bp).

**Пример 17:**

**3-(2,3-ДИХЛОРФЕНИЛ)-1-ЭТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

В герметично закрытой пробирке смесь 3-(2,3-дихлорфенил)пирролидин-3-ола (0,35 г, 1,51 ммоль), ацетонитрила (20 мл), карбоната калия (0,019 г, 3,77 ммоль) и йодистого этила (0,24 г, 1,51 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, добавляли дополнительно йодистый этил (0,02 мл), и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли воду (50 мл), водную фазу экстрагировали трет-бутилметиловым эфиром (2x50 мл), и объединенную органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ) и упаривали. После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, от 1:0 до 1:1) получали указанное в заголовке соединение (0,13 г). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/этанол/диэтиловый эфир: точка плавления 206-207°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 259 (M+, 5), 173 (7), 145 (6), 72 (23), 71 (bp).

**Пример 18:**

**3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-МЕТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

Получение согласно Примеру 11: 3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ол (0,125 г, 0,628 ммоль), муравьиная кислота (1,82 мл), водный формальдегид (40%, 1,63 мл). 65°C; в течение ночи. Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/диэтиловый эфир (0,126 г). точка плавления 159-162°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 213 (M+, 27), 141 (13), 113 (15), 58 (32), 57 (bp).

**Пример 19:**

**3-(3-ХЛОР-2-ФТОРФЕНИЛ)-1-МЕТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

Получение согласно Примеру 26: 3-(3-хлор-2-фторфенил)-пирролидин-3-ол (0,6 г, 2,78 ммоль), муравьиная кислота (8,1 мл), водный формальдегид (40%, 7,2 мл). Очистка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, от 2:8 до 3:8) и с помощью ВЭЖХ на Waters OBD C18, 5

мкм (MeOH/33 mM NH<sub>3</sub>, от 20:80 до 100:0). Выход: 0,3 г. Амин превращали в соль фумаровой кислоты и упаривали до твердого остатка: MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 229 (M+, 10), 157 (8), 129 (5), 58 (28), 57 (bp).

**Пример 20:**

**3-(3-ХЛОР-2-ФТОРФЕНИЛ)-1-ЭТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

В герметично закрытой пробирке смесь 3-(3-хлор-2-фторфенил)пирролидин-3-ола (0,5 г, 2,32 ммоль), ацетонитрила (3 мл), карбоната калия (0,48 г, 3,48 ммоль) и йодистого этила (0,36 г, 2,32 ммоль) нагревали при микроволновом излучении при 120°C в течение 20 минут. Добавляли водный карбонат натрия (10%, 50 мл), и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенную органическую фазу сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали. После очистки с помощью ВЭЖХ на Waters OBD C18, 5 мкм (MeOH/33 mM NH<sub>3</sub>, от 20:80 до 50:50) получали указанное в заголовке соединение. Амин превращали в соль фумаровой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый эфир (0,249 г). Точка плавления 142-145,5°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 243 (M+, 24), 228 (19), 157 (15), 72 (27), 71 (bp).

**Пример 21:**

**3-(3-ХЛОР-4-ФТОРФЕНИЛ)-1-ПРОПИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

Получение согласно Примеру 22: 3-(3-хлор-4-фторфенил)пирролидин-3-ол (0,8 г, 3,72 ммоль), карбонат калия (1,03 г, 7,45 ммоль), йодистый пропил (0,83 мг, 4,86 ммоль), ацетонитрил (20 мл). Очистка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, от 1:1 до 0:1). Выход: 520 мг. Амин превращали в соль фумаровой кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: точка плавления 157,9°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 257 (M+, 8), 228 (bp), 198 (30), 157 (15), 84 (88).

**Пример 22:**

**3-(3-ХЛОР-5-ФТОРФЕНИЛ)-1-ПРОПИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

Смесь 3-(3-хлор-5-фторфенил)пирролидин-3-ола (1,10 г, 5 ммоль), ацетонитрила (20 мл), карбоната калия (1,4 г, 10,1 ммоль) и йодистого пропила (1,13 мг, 6,65 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в

течение 2 ч. Температуру быстро повышали до 40 °С дважды в течение этого периода. Добавляли воду и водную фазу экстрагировали этилацетатом, объединенную органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ) и упаривали. После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, от 1:0 до 1:1) получали указанное в заголовке соединение (0,57 г). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диизопропиловый эфир: точка плавления 157,2 °C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 257 (M+, 8), 228 (bp), 198 (46), 129 (36), 84 (59).

#### **ПРИМЕР 23:**

##### **3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)-3-ФТОРПИРРОЛИДИН**

К раствору 1-бензил-3-(2,3-дифторфенил)-3-фторпирролидина (1,6 г, 5,5 ммоль) в обезвоженном 1,2-дихлорэтане (10 мл) в атмосфере азота добавляли 1-хлорэтилхлорформат (600 мкл, 5,5 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 7 ч, затем добавляли метанол, и смесь упаривали. Добавляли метанол (10 мл), и смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение 4 ч. Смесь упаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, от 1:0 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (214 мг). Амин превращали в соль соляной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: точка плавления 136 °C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 201 (M+, 35), 151 (bp), 158 (69), 138 (45), 133 (42).

#### **Пример 24:**

##### **(+)-3-(3,4-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-ЭТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

В герметично закрытой пробирке смесь энантиомера E1 3-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ола (0,26 г, 1,3 ммоль), ацетонитрила (3 мл), карбоната калия (0,269 г, 1,95 ммоль) и йодистого этила (0,20 г, 1,3 ммоль) нагревали при микроволновом излучении при 80 °C в течение 25 минут. Добавляли водный карбонат натрия (10%, 50 мл), и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x50 мл), объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили ( $Na_2SO_4$ ) и упаривали. После очистки с помощью ВЭЖХ на Waters OBD C18, 5 мкм ( $MeOH/33\text{ mM NH}_3$ , от 35:65 до 50:50) получали указанное в заголовке соединение (0,117 г).  $[\alpha]_D=+19,4^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль фумаровой кислоты и перекристаллизовывали из

смеси метанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый эфир: точка плавления 136-137°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 227 (M+, 10), 207, (19), 141 (20), 72 (42), 71 (bp).

**Пример 25:**

**(-)3-(3,4-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-ЭТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

Получение согласно Примеру 24: Энантиомер E2 3-(3,4-дифторфенил)-пирролидин-3-ола (0,27 г, 1,35 ммоль), ацетонитрил (3 мл), карбонат калия (0,279 г, 2,02 ммоль) и йодистый этил (0,21 г, 1,35 ммоль). Очистка с помощью ВЭЖХ на Waters OBD C18, 5 мкм (MeOH/33 mM NH<sub>3</sub>, от 35:65 до 50:50). Выход 0,14 г. [α]<sub>D</sub>=-18,8° (метанол). Амин превращали в соль фумаровой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый эфир: точка плавления 136-137°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 227 (M+, 11), 141, (20), 113 (17), 72 (43), 71 (bp).

**Пример 26:**

**3-(3-ХЛОР-5-ФТОРФЕНИЛ)-1-МЕТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

Смесь 3-(3-хлор-5-фторфенил)пирролидин-3-ола (0,4 г, 1,85 ммоль) в муравьиной кислоте (5,4 мл) и водном формальдегиде (40%, 4,8 мл) нагревали при 85°C в течение 2,5 ч. Добавляли водный карбонат натрия (10%, 50 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x70 мл), объединенную органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>) и упаривали. Очистка с помощью ВЭЖХ на Waters OBD C18, 5 мкм (MeOH/33 mM NH<sub>3</sub>, от 20:80 до 100:0) получали указанное в заголовке соединение (0,131 г). Амин превращали в соль фумаровой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый эфир: Точка плавления 129-131°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 229 (M+, 7), 157 (5), 129 (6), 58 (30), 57 (bp).

**Пример 27:**

**(+)-3-(3,4-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-ПРОПИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

Получение согласно Примеру 24: Энантиомер E1 3-(3,4-дифторфенил)-пирролидин-3-ола (0,26 г, 1,3 ммоль), ацетонитрил (3 мл), карбонат калия (0,269 г, 1,95 ммоль) и йодистый пропил (0,22 г, 1,3 ммоль). Очистка с помощью ВЭЖХ на Waters OBD C18, 5 мкм (MeOH/33 mM NH<sub>3</sub>, от 45:55 до 60:40). Выход: 0,156 г. [α]<sub>D</sub>=+19,0° (метанол). Амин превращали в соль фумаровой кислоты и

перекристаллизовывали из смеси метанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый эфир: Точка плавления 127-129°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 241 (M+, 9), 212, (bp), 182 (32), 141 (17), 84 (58).

**Пример 28:**

(-)3-(3,4-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-ПРОПИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Получение согласно Примеру 24: Энантиомер E2 3-(3,4-дифторфенил)-пирролидин-3-ола (0,27 г, 1,35 ммоль), ацетонитрил (3 мл), карбонат калия (0,279 г, 2,02 ммоль) и йодистый пропил (137 мкл, 1,35 ммоль). Очистка с помощью ВЭЖХ на Waters OBD C18, 5 мкм (МеОН/33 мМ NH<sub>3</sub>, от 45:55 до 60:40). Выход: 0,125 г. [α]<sub>D</sub>=-21,1° (метанол). Амин превращали в соль фумаровой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый эфир: Точка плавления 128-129°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 241 (M+, 9), 212, (bp), 182 (32), 141 (17), 84 (62).

**Пример 29:**

(+)-3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-ПРОПИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Получение согласно Примеру 24: Энантиомер E1 3-(3,5-дифторфенил)-пирролидин-3-ола (0,53 г, 2,66 ммоль), ацетонитрил (3 мл), карбонат калия (0,55 г, 3,99 ммоль) и йодистый пропил (260 мкл, 2,66 ммоль). Очистка с помощью ВЭЖХ на Waters OBD C18, 5 мкм (МеОН/33 мМ NH<sub>3</sub>, от 40:60 до 60:40). Выход: 0,274 г. [α]<sub>D</sub>=+21,2° (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/диэтиловый эфир: Точка плавления 117-118°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 241 (M+, 8), 212, (bp), 182 (35), 127 (12), 84 (45).

**Пример 30:**

(-)3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-ПРОПИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Получение согласно Примеру 24: Энантиомер E2 3-(3,5-дифторфенил)-пирролидин-3-ола (0,53 г, 2,66 ммоль), ацетонитрил (3 мл), карбонат калия (0,55 г, 3,99 ммоль) и йодистый пропил (260 мкл, 2,66 ммоль). Очистка с помощью ВЭЖХ на Waters OBD C18, 5 мкм (МеОН/33 мМ NH<sub>3</sub>, от 40:60 до 60:40). Выход: 0,295 г. [α]<sub>D</sub>=-22,7° (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/диэтиловый

эфир: Точка плавления 118-119°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 241 (M+, 9), 213, (12), 212 (bp), 182 (32), 84 (36).

**Пример 31:**

(-)3-(3-ХЛОР-5-ФТОРФЕНИЛ)-1-ЭТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Смесь (-)-1-бензил-3-(3-хлор-5-фторфенил)пирролидин-3-ола (0,66 г, 2,16 ммоль) и йодистого этила (4 мл, 50,2 ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь упаривали, и добавляли *трет*-бутилметиловый эфир (20 мл). Растворитель декантировали, добавляли морфолин (5 мл), и смесь нагревали при микроволновом излучении при 120°C в течение 30 минут. Смесь упаривали и дважды очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат, от 7:3 до 3:7 и изократически 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,26 г).  $[\alpha]_D=-21,4^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый эфир: Точка плавления 117-118°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 243 (M+, 23), 157, (78), 130 (82), 129 (95), 71 (bp).

**Пример 32:**

(-)3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-ЭТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

В герметично закрытой пробирке смесь (-)-1-бензил-3-(2,3-дифторфенил-3-ол-пирролидина (0,3 г, 1,04 ммоль) и йодистого этила (3 мл, 30,6 ммоль) нагревали при микроволновом излучении при 70°C в течение 4 ч. Полученную смесь упаривали, добавляли морфолин (2 мл) и ацетонитрил (2 мл), и смесь нагревали при микроволновом излучении при 130°C в течение 30 минут. Смесь упаривали и очищали с помощью ВЭЖХ на Waters OBD C18, 5 мкм (МeОН/33 mM NH<sub>3</sub>, от 20:80 до 45:55) с получением указанного в заголовке соединения:  $[\alpha]_D=-18,7^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/диэтиловый эфир. Точка плавления 118-120°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 227 (M+, 15), 141, (17), 127 (15), 72 (26), 71 (bp).

**Пример 33:**

(-)3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-ПРОПИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Получение согласно Примеру 34: (-)-1-бензил-3-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-ол (0,40 г, 1,38 ммоль), диметилформамид (3 мл),

йодистый пропил (1,35 мл, 13.8 ммоль) и морфолин (2 мл). Очистка с помощью ВЭЖХ на Waters OBD C18, 5 мкм (MeOH/33 mM NH<sub>3</sub>, от 40:60 до 60:40). Выход: 0,174 г. [α]<sub>D</sub>=-22,1° (метанол). Амин превращали в соль фумаровой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый эфир: Точка плавления 97-100°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 241 (M+, 10), 212, (bp), 182 (34), 84 (53), 57 (14).

**Пример 34:**

(+)-3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-ПРОПИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

В герметично закрытой пробирке смесь (+)-1-бензил-3-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-ола (0,40 г, 1,38 ммоль), диметилформамида (3 мл) и йодистого пропила (1,35 мл, 13,8 ммоль) нагревали при микроволновом излучении при 80°C в течение 45 минут. Полученную смесь упаривали, добавляли морфолин (2 мл), и смесь нагревали при микроволновом излучении при 130°C в течение 30 минут. Добавляли водный карбонат натрия (10%, 50 мл), и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x50 мл), объединенную органическую фазу промывали водным LiCl (5%, 50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали. После очистки с помощью ВЭЖХ на Waters OBD C18, 5 мкм (MeOH/33 mM NH<sub>3</sub>, от 40:60 до 60:40) получали указанное в заголовке соединение (0,115 г). [α]<sub>D</sub>=+22,8° (метанол). Амин превращали в соль фумаровой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый эфир: Точка плавления 95-98°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 241 (M+, 8), 212, (bp), 182 (41), 84 (88), 57 (24).

**Пример 35:**

(+)-3-(3-ХЛОР-2-ФТОРФЕНИЛ)-1-ЭТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

В герметично закрытой пробирке смесь (+)-1-бензил-3-(3-хлор-2-фторфенил)пирролидин-3-ола (0,31 г, 1,01 ммоль), диметилформамида (3 мл) и йодистого этила (0,16 мл, 2,02 ммоль) нагревали при микроволновом излучении при 80°C в течение 2x15 минут. Полученную смесь упаривали, добавляли морфолин (2 мл), и смесь нагревали при микроволновом излучении при 130°C в течение 30 минут. Добавляли водный LiCl (5%, 50 мл), и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x50 мл, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали. После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, от 1:0 до 1:1) получали указанное в заголовке соединение (0,131 г). [α]<sub>D</sub>=+27,2°

(метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый эфир: Точка плавления 71-74°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 243 (M+, 13), 228, (10), 157 (12), 72 (26), 71 (bp).

**Пример 36:**

**(+)-3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-ЭТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

Получение согласно Примеру 34: (+)-1-бензил-3-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-ол (0,40 г, 1,38 ммоль), диметилформамид (3 мл), йодистый этил (1,1 мл, 13,8 ммоль) и морфолин (2 мл). Очистка с помощью ВЭЖХ на Waters OBD C18, 5 мкм (MeOH/33 mM NH<sub>3</sub>, от 20:80 до 45:55). Выход: 0,11 г. [α]<sub>D</sub>=+19,8° (метанол). Амин превращали в соль фумаровой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый эфир: Точка плавления 118-120°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 228 (M+, 14), 141, (16), 127 (14), 72 (26), 71 (bp).

**Пример 37:**

**(-)-3-(3-ХЛОР-2-ФТОРФЕНИЛ)-1-ЭТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

В герметично закрытой пробирке смесь (-)-1-бензил-3-(2-фтор-3-хлорфенил-3-ол-пирролидина (0,31 г, 1,01 ммоль), диметилформамида (3 мл) и йодистого этила (1,35 мл, 13,8 ммоль) нагревали при микроволновом излучении при 80°C в течение 45 минут. Полученную смесь упаривали, добавляли морфолин (2 мл), и смесь нагревали при микроволновом излучении при 130°C в течение 30 минут. Добавляли водный LiCl (5%, 50 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали. После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, от 1:0 дл 1:1) получали указанное в заголовке соединение (0,128 г). [α]<sub>D</sub>=-27,8° (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый эфир: точка плавления 72-74°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 243 (M+, 11), 228, (9), 157 (12), 72 (27), 71 (bp).

**Пример 38:**

**(-)-1-БУТИЛ-3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

В герметично закрытой пробирке смесь энантиомер E2 3-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-ола (0,5 г, 2,5 ммоль), ацетонитрила (20 мл),

карбоната калия (0,69 г, 5 ммоль) и *n*-бутилбромида (0,25 мл, 2,6 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, после чего добавляли дополнительное количество *n*-бутилбромида (0,12 мл, 1,25 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли воду, и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали. После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, 1:1) получали указанное в заголовке соединение (0,35 г).  $[\alpha]_D=-26^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: Точка плавления 155,3°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 255 (M+, 8), 182 (30), 98 (25), 57 (16), 212 (bp).

#### Пример 39:

(*-*)-3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-ИЗОБУТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Получение согласно Примеру 38: Энантиомер E2 3-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-ола (0,5 г, 2,5 ммоль), ацетонитрил (20 мл), карбонат калия (0,69 г, 5 ммоль), 1-бром-2-метилпропан (0,32 мл, 2,97 ммоль). Перемешивали 4 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, 2:1). Выход: 0,16 г.  $[\alpha]_D=-16,1^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: Точка плавления 176°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 255 (M+ 3), 182 (45), 213 (12), 127 (6) 212 (bp).

#### Пример 40:

(*-*)-3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-МЕТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Получение согласно Примеру 11: Энантиомер E2 3-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-ола (0,5 г, 2,5 ммоль) в муравьиной кислоте (7,2 мл) и водный формальдегид (40%, 6,5 мл). 65°C в течение 5 ч. Добавляли воду (50 мл), и смесь промывали диэтиловым эфиром. Водную фазу подщелачивали NaOH (5 M), экстрагировали этилацетатом, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и упаривали. Неочищенное соединение опять обрабатывали таким же количеством муравьиной кислоты и водного формальдегида, как указано выше, в течение 5 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, от 4:1 до 2:1). Выход: 0,7 г.  $[\alpha]_D=-21,5^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси

этанол/диэтиловый эфир: Точка плавления 134,3°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 213 (M+, 20), 58 (27), 141 (16), 127 (11), 57 (bp).

**Пример 41:**

(*-*)-1-АЛЛИЛ-3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Получение согласно Примеру 8: Энантиомер Е2 3-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-ола (0,5 г, 2,5 ммоль), ацетонитрил (20 мл), карбонат калия (0,69 г, 5 ммоль) и 3-бром-1-пропен (0,23 мл, 2,78 ммоль). Нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, 5:1). Выход: 0,33 г.  $[\alpha]_D=-26,6^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/дизопропиловый эфир: точка плавления 120°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) (239 (M+, 25), 198 (48), 141 (35), 127 (23), 83 (bp)).

**Пример 42:**

(*-*)-3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)-1- (2-МЕТОКСИЭТИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Получение согласно Примеру 43: Энантиомер Е2 3-(2,3-дифторфенил)-пирролидин-3-ола (0,5 г, 2,5 ммоль), ацетонитрил (20 мл), карбонат калия (0,69 г, 5 ммоль), 1-бром-2-метоксиэтан (0,255 мл, 2,7 ммоль). Перемешивали 1 ч при температуре окружающей среды. Добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (0,05 мл, 0,53 ммоль), перемешивали при 40°C в течение 2 мин. Очистка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, 4:1). Выход: 0,32 г.  $[\alpha]_D=-20,8^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/дизопропиловый эфир: точка плавления 146,7°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 257 (M+, 2), 212 (bp), 182 (56), 141 (9), 127 (12).

**Пример 43:**

(*-*)-1-БУТИЛ-3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

В герметично закрытой пробирке смесь энантиомер Е2 3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ола (0,29 г, 1,45 ммоль), ацетонитрила (15 мл), карбоната калия (0,4 г, 2,9 ммоль) и н-бутилбромида (0,15 мл, 1,59 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 ч, и затем при 60°C в течение 2 ч. Добавляли водный карбонат натрия (10%, 5 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенную органическую

фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали. После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, 7:1) получали указанное в заголовке соединение (0,175 г).  $[\alpha]_D=-19,8^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/дизопропиловый эфир: точка плавления 146-147°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 255 (M+, 6), 212 (bp), 98 (46), 182 (35), 57 (29), 127 (13).

**Пример 44:**

**(-)1-АЛЛИЛ-3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

В герметично закрытой пробирке энантиомер E2 3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ола (0,29 г, 1,45 ммоль), ацетонитрил (15 мл), карбонат калия (0,4 г, 2,9 ммоль) и аллилбромид (0,13 мл, 1,59 ммоль) нагревали при 60°C в течение 2 ч. Добавляли водный карбонат натрия (10%, 5 мл), и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенную органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали. После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, 7:1) получали указанное в заголовке соединение (0,08 г).  $[\alpha]_D=-20,3^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/дизопропиловый эфир: точка плавления 102-103°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 239 (M+, 22), 83 (bp), 198 (52), 82 (33), 84 (29), 113 (27).

**Пример 45:**

**(-)3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)-1- (2-МЕТОКСИЭТИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

В герметично закрытой пробирке смесь энантиомера E2 3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ола (0,29 г, 1,45 ммоль), ацетонитрила (15 мл), карбоната калия (0,4 г, 2,9 ммоль) и 2-бромэтилметилового эфира (0,145 мл, 1,55 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч и затем при 80°C в течение 1 ч. Добавляли водный карбонат натрия (10%, 5 мл), и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенную органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали. После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, 10:1) получали указанное в заголовке соединение (0,157 г).  $[\alpha]_D=-18,9^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/дизопропиловый эфир: точка плавления 130-131°C; MS m/z

(относительная интенсивность, 70 эВ) 257 (M+, 2), 212 (bp), 182 (52), 127 (12), 213 (12), 58 (8).

**Пример 46:**

(-)-3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-ИЗОБУТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

В герметично закрытой пробирке смесь энантиомера E2 3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ола (0,28 г, 1,45 ммоль), ацетонитрила (15 мл), карбоната калия (0,4 г, 2,9 ммоль) и 1-бром-2-метилпропана (0,15 мл, 1,59 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 ч и затем при 60°C в течение 2 ч. Добавляли водный карбонат натрия (10%, 5 мл), и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенную органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали. После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, 10:1) получали указанное в заголовке соединение (0,193 г).  $[\alpha]_D=-22,9^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/дизопропиловый эфир: точка плавления 162-163°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 255 (M+, 2), 212 (bp), 182 (46), 213 (13), 57 (10), 127 (10).

**Пример 47:**

(-)-3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-МЕТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Получение согласно Примеру 11: Энантиомер E2 3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ола (0,29 г, 1,45 ммоль), муравьиная кислота (3,8 мл), водный формальдегид (40%, 3,4 мл). 65°C в течение 5 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, 10:1). Выход: 0,19 г.  $[\alpha]_D=-22,8^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый эфир: точка плавления 134-135°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 213 (M+, 15), 57.1 (bp), 58.1 (31), 113 (13), 127 (11), 141 (11).

**Пример 48:**

(-)-3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-(3,3,3-ТРИФТОРПРОПИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-

ОЛ

Получение согласно Примеру 43: Энантиомер E2 3-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-ола (0,5 г, 2,5 ммоль), ацетонитрил (20 мл), карбонат калия (0,69 г, 5 ммоль), 1,1,1-трифтор-3-йодпропан (0,32 мл, 3,1 ммоль).

Перемешивали 2 ч при температуре окружающей среды и 2 х 5 мин при 40°C. Очистка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, 4:1) Выход: 0,2 г.  $[\alpha]_D=-14,6^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: Точка плавления 144°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 295 (M+, 24), 212 (31), 182 (12), 139 (bp), 127 (20).

**Пример 49:**

(-)1-(ЦИКЛОПРОПИЛМЕТИЛ)-3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Получение согласно Примеру 43: Энантиомер Е2 3-(2,3-дифторфенил)-пирролидин-3-ола (0,58 г, 2,9 ммоль), ацетонитрила (20 мл), карбонат калия (0,69 г, 5 ммоль), циклопропилметилбромил (0,308 мл, 3,18 ммоль). Перемешивали 2 ч при температуре окружающей среды и 2 х 5 мин при 40°C. Очистка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, 4:1) Выход: 0,28 г.  $[\alpha]_D=-14,3^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: Точка плавления 172,8°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 253 (M+, 4) 55 (50), 141 (18), 127 (14), 96 (bp).

**Пример 50:**

3-(3,4-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-ИЗОПРОПИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

В герметично закрытой пробирке смесь 3-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ола (0,192 г, 0,963 ммоль), ацетонитрила (3 мл), карбоната калия (0,133 г, 0,963 ммоль) и изопропилбромида (0,118 г, 0,963 ммоль) нагревали при микроволновом излучении при 120°C в течение 25 минут. Смесь фильтровали и упаривали. После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, от 4:1 до 1:1) и с помощью ВЭЖХ на Waters OBD C18, 5 мкм (MeOH/33 mM NH<sub>3</sub>, от 20:80 до 55:45) получали указанное в заголовке соединение (0,092 г). Амин превращали в соль фумаровой кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый эфир: Точка плавления 143-147°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 241 (M+, 11), 226 (bp), 182 (46), 85 (53), 84 (31).

**Пример 51:**

(+)-1-БУТИЛ-3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

В герметично закрытой пробирке смесь энантиомера E1 3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ола (0,18 г, 0,92 ммоль), ацетонитрила (5 мл), карбоната калия (0,25 г, 1,84 ммоль) и *n*-бутилбромида (0,1 мл, 1,01 ммоль) нагревали при микроволновом излучении при 120° в течение 45 мин. Добавляли водный карбонат натрия (10%, 5 мл), и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x50 мл), объединенную органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали. После очистки на колонке Biotage Isolute SCX-3 SPE (промывали метанолом и элюировали смесью метанол/триэтиламин, 4:1) и флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, 7:1) получали указанное в заголовке соединение (0,13 г).  $[\alpha]_D=+21,9^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/дизопропиловый эфир: Точка плавления 146-147°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 255 (M+, 5), 212 (bp), 98 (66), 57 (51), 182 (39), 127 (18).

### Пример 52:

#### (+)-3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-МЕТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Получение согласно Примеру 11: Энантиомер E1 3-(3,5-дифторфенил)-пирролидин-3-ола (0,18 г, 0,92 ммоль), муравьиная кислота (2,6 мл), водный формальдегид (40%, 2,45 мл). Очистка на колонке Biotage Isolute SCX-3 SPE (промывали метанолом и элюировали смесью метанол/триэтиламин, 4:1) и с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, 10:1). Выход: 0,125 г.  $[\alpha]_D=+19,8^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый эфир: Точка плавления 150°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 213 (M+, 14), 57 (bp), 58 (31), 113 (13), 127 (11), 141 (10).

### Пример 53:

#### (+)-3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-ИЗОБУТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Получение согласно Примеру 51. Энантиомер E1 3-(3,5-дифторфенил)-пирролидин-3-ола (0,18 г, 0,92 ммоль), ацетонитрил (6 мл), карбонат калия (0,25 г, 1,84 ммоль), 1-бром-2-метилпропан (0,1 мл, 0,92 ммоль). Флэш-хроматография на силикагеле (этилацетат/метанол, 9:1). Выход: 0,18 г.  $[\alpha]_D=+22,6^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/дизопропиловый эфир: Точка

плавления 164-165°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 255 (M+, 2), 212 (bp), 182 (46), 213 (12), 127 (8), 98 (6) 1-бром-2-метилпропан.

**Пример 54:**

(+)-3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)-1- (2-МЕТОКСИЭТИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Получение согласно Примеру 51: Энантиомер E1 3-(3,5-дифторфенил)-пирролидин-3-ола (0,18 г, 0,92 ммоль), ацетонитрил (6 мл), карбонат калия (0,25 г, 1,84 ммоль) и 2-бромэтилметиловый эфир (0,09 мл, 0,92 ммоль). С помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, 10:1). Выход: 0,118 г.  $[\alpha]_D=+22,3^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/дизопропиловый эфир: Точка плавления 131-132°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 257 (M+, 2), 212 (bp), 182 (52), 213 (13), 127 (13), 58 (9).

**Пример 55:**

(+)-1-АЛЛИЛ-3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Получение согласно Примеру 51: Энантиомер E1 3-(3,5-дифторфенил)-пирролидин-3-ола (0,18 г, 0,92 ммоль), ацетонитрил (6 мл), карбонат калия (0,25 г, 1,84 ммоль) и аллилбромид (0,077 мл, 0,92 ммоль). С помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, 10:1). Выход: 0,1 г.  $[\alpha]_D=+22,4^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/дизопропиловый эфир: Точка плавления 104-105°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 239 (M+, 40), 83 (bp), 198 (84), 82 (13), 14 (33), 127 (31).

**Пример 56:**

(+)-3-(3-ХЛОР-2-ФТОРФЕНИЛ)-1-МЕТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Получение согласно Примеру 34: (+)-1-бензил-3-(3-хлор-2-фторфенил)-пирролидин-3-ол (0,93 г, 3,05 ммоль) и йодистый метил (1 мл, 15,9 ммоль), диметилформамид (3 мл), морфолин (2 мл). Очистка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, от 1:0 до 1:1). Выход: 0,289 г.  $[\alpha]_D=+25,9^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси метанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый эфир: Точка плавления 123-125°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 229 (M+, 7), 157 (8), 129 (6), 58 (29), 57 (bp).

**Пример 57:**

(-)-3-(3-ХЛОР-2-ФТОРФЕНИЛ)-1-МЕТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Получение согласно Примеру 34: (-)-1-бензил-3-(3-хлор-2-

фторфенил)пирролидин-3-ол (0,748 г, 2,45 ммоль), йодистый метил (1 мл, 15,9  
ммоль), диметилформамид (3 мл), морфолин (2 мл). Очистка с помощью флэш-  
хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, от 1:0 до 1:1). Выход: 0,193  
г.  $[\alpha]_D=-25,7^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и  
перекристаллизовывали из смеси метанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый  
эфир: Точка плавления 123-125°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70  
эВ) 229 (M+, 14), 157 (11), 129 (7), 58 (27), 57 (bp).

**Пример 58:**

(+)-1-БУТИЛ-3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Получение согласно Примеру 51. Энантиомер Е1 3-(2,3-дифторфенил)-

пирролидин-3-ола (0,15 г, 0,77 ммоль), ацетонитрил (6 мл), карбонат калия  
(0,21 г, 1,55 ммоль), н-бутилбромид (0,08 мл, 0,77). Флэш-хроматография на  
силикагеле (этилацетат/метанол, 7:1). Выход: 0,085 г.  $[\alpha]_D=+24,8^\circ$ ; амин  
превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовали из смеси  
этанол/дизопропиловый эфир; точка плавления 157-158°C; MS m/z  
(относительная интенсивность, 70 эВ) 255 (M+, 7), 212 (bp), 98 (52), 57 (40), 182  
(37), 127 (16).

**Пример 59:**

(+)-3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-МЕТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Получение согласно Примеру 11: Энантиомер Е1 3-(2,3-дифторфенил)-

пирролидин-3-ола (0,15 г, 0,72 ммоль), муравьиная кислота (1,95 мл), водный  
раствор формальдегида (40%, 2,17 мл). Смесь перемешивали в течение 5 ч,  
после чего дополнительно добавляли водный формальдегид (1,5 мл), и смесь  
нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Очистка с помощью  
флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, 10:1). Выход: 0,09 г.  
 $[\alpha]_D=+19,1^\circ$ ; амин превращали в соль щавелевой кислоты и  
перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый  
эфир; точка плавления 131-132°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70  
эВ) 213 (M+, 15), 57 (bp), 58 (28), 141 (15), 127 (10), 113 (10).

**Пример 60:**

(+)-3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)-1- (2-МЕТОКСИЭТИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Получение согласно Примеру 51: Энантиомер Е1 3-(2,3-дифторфенил)-  
 5 пирролидин-3-ола (0,15 г, 0,75 ммоль), ацетонитрил (6 мл), карбонат калия  
 (0,208 г, 1,5 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтан (0,07 мл, 0,75 ммоль). Флэш-  
 хроматография на силикагеле (этилацетат/метанол, 10:1). Выход: 0,07 г.  
 10 [α]<sub>D</sub>=+22,5°; амин превращали в соль щавелевой кислоты и  
 15 перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый  
 эфир; точка плавления 149-150°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70  
 эВ) 257 (M+, 1), 212 (bp), 182 (65), 127 (22), 141 (16), 213 (12).

**Пример 61:**

(+)-3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-ИЗОБУТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Получение согласно Примеру 51. Энантиомер Е1 3-(2,3-дифторфенил)-  
 20 пирролидин-3-ола (0,15 г, 0,75 ммоль), ацетонитрил (6 мл), карбонат калия  
 (0,208 г, 1,5 ммоль) 1-бром-2-метилпропан (0,08 мл, 0,75 ммоль). Флэш-  
 хроматография на силикагеле (этилацетат/метанол, 9:1). Выход: 0,09 г.  
 25 [α]<sub>D</sub>=+17,9°; амин превращали в соль щавелевой кислоты и  
 30 перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый  
 эфир; точка плавления 168-169°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70  
 эВ) 255 (M+, 2), 212 (bp), 182 (56), 127 (15), 141 (12), 213 (12).

**Пример 62:**

(+)-1-АЛЛИЛ-3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Получение согласно Примеру 51. Энантиомер Е1 3-(2,3-дифторфенил)-  
 35 пирролидин-3-ола (0,15 г, 0,75 ммоль), ацетонитрил (6 мл), карбонат калия  
 (0,208 г, 1,5 ммоль), аллилбромид (0,065 мл, 0,76 ммоль). Флэш-хроматография  
 на силикагеле (этилацетат/метанол, 10:1). Выход 0,1 г. [α]<sub>D</sub>=+23,4°; амин  
 40 превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси  
 этанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый эфир; точка плавления 119-120 °C ;  
 MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 239 (M+, 13), 83 (bp), 141 (41), 82  
 45 (39), 198 (35), 84 (32).

**Пример 63:**

(+)-3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)-1- (3,3,3-ТРИФТОРПРОПИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-

ол

50

Получение согласно Примеру 51. Энантиомер Е1 3-(2,3-дифторфенил)-  
 5 пирролидин-3-ола (0,15 г, 0,75 ммоль), ацетонитрил (6 мл), карбонат калия  
 (0,208 г, 1,5 ммоль), 1,1,1-трифтор-3-йодопропан (0,09 мл, 0,76 ммоль). Флэш-  
 хроматография на силикагеле (этилацетат/изооктан, от 1:1 до 1:2). Выход 0,1 г.  
 10 [α]<sub>D</sub>=+16,5°; амин превращали в соль щавелевой кислоты и  
 15 перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый  
 эфир; точка плавления 144-145°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70  
 эВ) 295 (M+, 12), 139 (bp), 140 (70), 141 (46), 127 (36), 212 (30).

**Пример 64:**

15 (+)-1- (ЦИКЛОСИДЕРФЕНИЛ)-3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-  
 ОЛ

Получение согласно Примеру 51. Энантиомер Е1 3-(2,3-дифторфенил)-  
 20 пирролидин-3-ола (0,11 г, 0,55 ммоль), ацетонитрил (6 мл), карбонат калия  
 (0,140 г, 1 ммоль), циклопропилметилбромид (0,05 мл, 0,51 ммоль). Флэш-  
 хроматография на силикагеле (этилацетат/метанол, 10:1). Выход: 0,045 г.  
 25 [α]<sub>D</sub>=+12,5°; амин превращали в соль щавелевой кислоты и  
 30 перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый  
 эфир; точка плавления 170-171°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70  
 эВ) 253 (M+, 27), 96 (bp), 97 (60), 55 (44), 141 (32), 98 (2).

**Пример 65:**

(-)-3-(3-ХЛОР-5-ФТОРФЕНИЛ)-1-МЕТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Получение согласно Примеру 34: (-)-1-бензил-3-(3-хлор-5-  
 35 фторфенил)пирролидин-3-ол (0,115 г, 0,38 ммоль) и йодистый метил (1 мл, 15,9  
 ммоль), диметилформамид (2 мл), морфолин (2 мл). Очистка с помощью флэш-  
 хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, от 1:0 до 1:1). Выход: 0,1 г.  
 40 [α]<sub>D</sub>=-21,7° (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и  
 45 перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый  
 эфир; точка плавления 117-118°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70  
 эВ) 229 (M+, 6), 129 (7), 109 (6), 58 (28), 57 (bp).

**Пример 66:**

(+)-3-(3-ХЛОР-5-ФТОРФЕНИЛ)-1-МЕТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Получение согласно Примеру 34: (+)-1-бензил-3-(3-хлор-5-фторфенил)-  
 50 пирролидин-3-ол (0,1 г, 0,33 ммоль) и йодистый метил (1 мл, 15,9 ммоль),

диметилформамид (2 мл), морфолин (2 мл). Очистка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, от 1:0 до 1:1). Выход: 0,05 г.  $[\alpha]_D=+21^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир/дизопропиловый эфир: точка плавления 114-115°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 229 (M+, 7), 129 (9), 109 (7), 58 (30), 57 (бр).

**Пример 67:**

**(+)-3-(3-ХЛОР-5-ФТОРФЕНИЛ)-1-ЭТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

Получение согласно Примеру 34: (+)-1-бензил-3-(3-хлор-5-фторфенил)-пириллидин-3-ол (0,1 г, 0,33 ммоль), йодистый этил (1 мл, 12,37 ммоль), диметилформамид (2 мл), морфолин (2 мл). Очистка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол, от 1:0 до 1:1). Выход: 0,05 г.  $[\alpha]_D=+16,7^\circ$  (метанол). Амин превращали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/дизопропиловый эфир: точка плавления 113-114°C; MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 243 (M+, 6), 157 (7), 129 (11), 72 (33), 71 (бр).

**Пример 68:**

**3-(3-ХЛОР-5-ФТОРФЕНИЛ)-1-ЭТИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ 1-ОКСИД**

3-(3-хлор-5-фторфенил)-1-этилпириллидин-3-ол (0,65 г, 2,67 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл) и добавляли по частям мета-хлорбензойную кислоту (1,38 г, 8,01 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч, после чего примерно 75% растворителя выпаривали. Полученную суспензию очищали с помощью флэш-хроматографии на основном  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , элюировали метанолом. Метанол выпаривали, и добавляли дихлорметан (50 мл) и водный карбонат натрия (10%, 50 мл). Органическую фазу сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,45 г). Амин превращали в соль соляной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: точка плавления 158-160°C.

**Пример 69:**

**3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)-1-ПРОПИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ-1-ОКСИД**

Получение согласно Примеру 68: (-)-3-(2,3-дифторфенил)-1-пропилпириллидин-3-ол (1,3 г, 5,4 ммоль), дихлорметан (60 мл), мета-

хлорбензойная кислота (2,7 г, 16,2 ммоль). Выход: 1,15 г.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta$  млн $^{-1}$  1,06 (*t*,  $J=7,41$  Гц, 3 Н) 1.96 - 2.16 (*m*, 2 Н) 2.69 - 2.83 (*m*, 1 Н) 2.84 - 3.00 (*m*, 1 Н) 3.35 (*dt*,  $J=10.92, 5,46$  Гц, 2 Н) 3.50 (*br. s.*, 2 Н) 3.67 (*d*,  $J=9,75$  Гц, 1 Н) 3.77 (*d*,  $J=10,92$  Гц, 1 Н) 3.89 - 3.99 (*m*, 1 Н) 7.18 (*d*,  $J=1,56$  Гц, 1 Н) 7.13 - 7.20 (*m*, 1 Н) 7.62 (*td*,  $J=6,63, 5,46$  Гц, 1 Н)

Следующие Получения используют в синтезе указанных выше Примеров.

#### Получение 1:

##### ТРЕТ-БУТИЛ-3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)-3-ГИДРОКСИПИРРОЛИДИН-1-КАРБОКСИЛАТ

К раствору 1-бром-3,5-дифторбензола (3,13 г, 16,2 ммоль) в обезвоженном тетрагидрофуране (40 мл) в атмосфере азота добавляли магниевые стружки (0,39 г, 16,2 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли по каплям раствор 1-*N*-бес-3-пирролидинона (2,0 г, 10,8 ммоль) в обезвоженном тетрагидрофуране (10 мл). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником 1 ч, охлаждали до температуры окружающей среды, добавляли водный насыщенный раствор хлорида аммония (40 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (3x50 мл). Объединенную органическую фазу сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (3,38 г). MS *m/z* (отн. интенсивность, 70 эВ) 299 (*M<sup>+</sup>*, 1), 243 (42), 198 (49), 168 (31), 127 (28), 57 (bp).

#### Получение 2:

##### 3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

К раствору *трет*-бутил-3-(3,5-дифторфенил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (3,38 г, 11,3 ммоль) в дихлорметане (100 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды, после чего растворитель выпаривали. После очистки на колонке *Biotage Isolute SCX-3 SPE* (промывали метанолом и элюировали смесью метанол/триэтиламин, 4:1) получали указанное в заголовке соединение (1,04 г). MS *m/z* (отн. интенсивность, 70 эВ) 199 (*M<sup>+</sup>*, bp), 141 (52), 127 (52), 114 (36), 113 (63).

#### Получение 3:

##### (+)-и (-)-1-БЕНЗИЛ-3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Получение согласно Получению 1: 1-Бром-3,5-дифторбензол (2,0 г, 10,3 ммоль), магниевая стружка (0,25 г, 10,3 ммоль), 1-бензилпирролидин-3-он (1,65 г, 9,3 ммоль). Очистка с использованием флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/изооктан, от 1:4 до 1:1). Выход: 0,81 г. MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 289 (M+, 2), 198 (26), 133 (32), 132 (23), 91 (bp). Энантиомеры разделяли с помощью ВЭЖХ на Kromasil 5-Cellucoat (гептан/2-пропанол/диэтиламин, 99:1:0,1): (+)-Энантиомер (0,23 г).  $[\alpha]_D=+28,3^\circ$  (метанол). MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 289 (M+, 5), 198 (48), 133 (48), 132 (37), 91 (bp). (-)-Энантиомер (0,35 г).  $[\alpha]_D=-28,1^\circ$  (метанол). MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 289 (M+, 9), 198 (58), 133 (48), 132 (40), 91 (bp).

#### Получение 4:

##### 3-(3,4-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

К смеси 1-бензил-3-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ола (0,55 г, 1,9 ммоль) и формиата аммония (0,36 г, 5,7 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли палладий на угле (0,11 г), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через слой целита. Фильтрат упаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,4 г). MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 199 (M+, bp), 180 (51), 150 (60), 141 (90), 113 (75).

#### Получение 5:

##### ТРЕТЬ-БУТИЛ-3-(3-ХЛОР-5-ФТОРФЕНИЛ)-3-ГИДРОКСИПИРРОЛИДИН-1-КАРБОКСИЛАТ

К раствору 1-бром-3-хлор-5-фторбензола (4,0 г, 19,1 ммоль) в обезвоженном тетрагидрофуране (40 мл) в атмосфере азота добавляли магниевые стружки (0,47 г, 21,0 ммоль) и небольшой кусочек йода. Смесь нагревали с помощью тепловой пушки вплоть до исчезновения окраски и затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 ч, после чего добавляли по каплям раствор 1-N-бис-3-пирролидинона (2,8 г, 15,3 ммоль) в обезвоженном тетрагидрофуране (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при температуре окружающей среды и затем гасили водой (70 мл). Добавляли водный насыщенный хлорид аммония (20 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединенную органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ), фильтровали и упаривали. После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/изооктан, 1:1) получали указанное в

заголовке соединение (2,43 г). MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 315 (M+, 1), 259 (14), 214 (22), 184 (13), 143 (11), 57 (bp).

**Получение 6:**

*ТРЕТ-БУТИЛ-3-(3-ХЛОР-4-ФТОРФЕНИЛ)-3-ГИДРОКСИПИРРОЛИДИН-1-КАРБОКСИЛАТ*

Получение согласно Получению 5: 4-бром-2-хлор-1-фторбензол (4,0 г, 19,1 ммоль), обезвоженный тетрагидрофуран (50 мл), магниевые стружки (0,5 г, 21,0 ммоль) и 1-N-бос-3-пирролидинон (3,89 г, 21,0 ммоль). Выход: 1,65 г. MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 315 (M+, 1), 259 (50), 214 (63), 157 (44), 57 (bp).

**Получение 7:**

*3-(3-ХЛОР-4-ФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ*

Получение согласно Получению 2: *трет*-Бутил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (0,87 г, 2,77 ммоль), дихлорметан (3 мл) и трифторуксусная кислота (3 мл). Перемешивали в течение 5 ч. Выход: 0,31 г. MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 215 (M+, 72), 157 (bp), 133 (53), 130 (62), 129 (98).

**Получение 8:**

*ТРЕТ-БУТИЛ-3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)-3-ГИДРОКСИПИРРОЛИДИН-1-КАРБОКСИЛАТ*

Получение согласно Получению 23: 1-бром-2,3-дифторбензол (3,12 г, 16,2 ммоль), обезвоженный диэтиловый эфир (30 мл), N-бутиллитий (2,5 М, 6,5 мл, 16,2 ммоль), 1-N-бос-3-пирролидинон (2,0 г, 10,8 ммоль). Перемешивали 2 ч при -78°C до добавления и 1 ч при температуре окружающей среды после добавления 1-N-бос-3-пирролидинона. Выход: 1,72 г. MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 299 (M+, 1), 243 (46), 226 (38), 198 (68), 57 (bp).

**Получение 9:**

*3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ*

Получение согласно Получению 2: *трет*-бутил-3-(2,3-дифторфенил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (1,72 г, 5,75 ммоль), дихлорметан (3 мл) и трифторуксусная кислота (3 мл). Перемешивали в течение 3 ч. Выход: 0,31 г. MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 199 (M+, bp), 141 (87), 127 (60), 114 (38), 113 (63).

**Получение 10:**

*ТРЕТ-БУТИЛ-3-(3,5-ДИХЛОРФЕНИЛ)-3-ГИДРОКСИПИРРОЛИДИН-1-КАРБОКСИЛАТ*

Получение согласно Получению 5: 1-бром-3,5-дихлорбензол (5,0 г, 22,1 ммоль), обезвоженный тетрагидрофуран (100 мл), магниевые стружки (0,54 г, 24,3 ммоль) и 1-N-бос-3-пирролидинон (3,25 г, 17,7 ммоль). Выход: 2,1 г. MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 332 (M+, 1), 232 (17), 231 (23), 230 (22), 57 (bp).

**Получение 11:**

**3-(3,5-ДИХЛОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

Получение согласно Получению 2: *трет*-бутил-3-(3,5-дихлорфенил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (1,3 г, 3,9 ммоль), дихлорметан (10 мл) и трифторуксусная кислота (3 мл). Перемешивали в течение 1 ч. Очистка с помощью ВЭЖХ на Waters OBD C18, 5 мкм (МеОН/33 mM NH<sub>3</sub>, от 20:80 до 40:60). Выход: 0,57 г. MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 233 (M+, 64), 231 (M+, bp), 145 (56), 111 (55), 75 (72).

**Получение 12:**

*ТРЕТ-БУТИЛ-3-(3,4-ДИХЛОРФЕНИЛ)-3-ГИДРОКСИПИРРОЛИДИН-1-КАРБОКСИЛАТ*

Получение согласно Получению 1: 4-бром-1,2-дихлорбензол (2,0 г, 8,85 ммоль), обезвоженный тетрагидрофуран (35 мл), магниевые стружки (0,21 г, 8,85 ммоль) и 1-N-бос-3-пирролидинон (1,63 г, 8,85 ммоль). Нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч до добавления 1-N-бос-3-пирролидиона и 2 ч после добавления. Выход: 1,0 г. MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 332 (M+, 1), 275 (41), 232 (37), 231 (28), 230 (52), 57 (bp).

**Получение 13:**

**3-(3,4-ДИХЛОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

Получение согласно Получению 2: *трет*-бутил-3-(3,4-дихлорфенил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (1,0 г, 3,0 ммоль), дихлорметан (2 мл) и трифторуксусная кислота (1 мл). Перемешивали в течение 12 ч. Выход: 0,34 г. MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 233 (M+, 66), 231 (M+, bp), 173 (59), 145 (47), 75 (40).

**Получение 14:**

**1-БЕНЗИЛ-3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)-3-ФТОРПИРРОЛИДИН**

К охлажденному ( $0^{\circ}\text{C}$ ) раствору 1-бензил-3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ола (1,9 г, 6,6 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли по каплям диэтиламиносульфотрифторид (1,05 мл, 7,26 ммоль), растворенный в дихлорметане (5 мл), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Дополнительно добавляли диэтиламиносульфотрифторид (0,1 мл, 0,69 ммоль), и перемешивание продолжали 0,5 ч. Добавили водный карбонат натрия (10%, 50 мл), и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (50 мл) и объединенную органическую фазу сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и упаривали. После очистки с помощью флэш-хроматографии получали указанное в заголовке соединение (0,65 г). MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 291 ( $\text{M}^+$ , 44), 200 (17), 133 (51), 132 (45), 91 (bp).

#### Получение 15:

#### *ТРЕТ-БУТИЛ-3-(3,5-ДИХЛОФЕНИЛ)-3-ФТОРПИРРОЛИДИН-1-КАРБОКСИЛАТ*

К охлажденному ( $0^{\circ}\text{C}$ ) раствору *трет*-бутил-3-(3,5-дихлорфенил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (0,88 г, 2,65 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли по каплям диэтиламиносульфотрифторид (0,35 мл, 2,65 ммоль), растворенный в дихлорметане (20 мл), и смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 20 минут и при температуре окружающей среды в течение 10 минут. Добавляли водный карбонат натрия (10%, 50 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2x50 мл), и объединенную органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали. После очистки с помощью флэш-хроматографии получали указанное в заголовке соединение (0,45 г). MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 334 ( $\text{M}^+$ , 1), 278 (8), 277 (6), 260 (8), 57 (bp).

#### Получение 16:

#### 3-(2,4-ДИФОРФЕНИЛ)-3-ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Смесь 1-бензил-3-(2,4-дифторфенил)-3-пирролидин-3-ола (1,5 г, 5,2 ммоль) и формиата аммония (3,26 г, 52 ммоль) в метаноле (50 мл) продували азотом, и добавляли палладий на угле (150 мг). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат упаривали. Добавляли водный карбонат натрия (10%), и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенную органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,740 г). MS m/z

(относительная интенсивность, 70 эВ) 199 (M+, 80), 151 (30), 141 (bp), 127 (44), 113 (41).

**Получение 17:**

**5 1-БЕНЗИЛ-3-(2,4-ДИФТОРФЕНИЛ)-3-ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

К раствору 1-бром-2,4-дифторбензола (7,49 г, 38,5 ммоль) в обезвоженном диэтиловом эфире (30 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям при -78°C н-гексиллитий (2,3 М в гексане, 16,77 мл, 38,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 мин, после чего добавляли по каплям раствор 1-бензилпирролидин-3-она (4,5 г, 25,7 ммоль) в обезвоженном диэтиловом эфире (30 мл). Полученную смесь доводили до температуры окружающей среды, добавляли воду (50 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали. После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/изооктан, 1:1) получали указанное в заголовке соединение (5,7 г). MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 289 (M+, 5), 198 (60), 133 (47), 132 (38), 91 (bp).

**Получение 18:**

**ЭНАНТИОМЕР Е1 3-(3,4-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛА**

Смесь энантиомера Е1 1-бензил-3-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ола (0,81 г, 2,8 ммоль), метанола (15 мл) и палладия на угле (160 мг) продували азотом. Триэтилсилан (6,5 г, 56 ммоль) добавляли по каплям, и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч, после чего смесь фильтровали через целик и упаривали. Добавляли метанол (15 мл) и палладий на угле (160 мг), и смесь продували азотом. Триэтилсилан (6,5 г, 56 ммоль) добавляли 5 равными порциями в течение 1,5 ч, и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 11,5 ч. Смесь фильтровали через целик, упаривали и очищали на колонке Biotage Isolute SCX-3 SPE (промывали метанолом и элюировали смесью метанол/триэтиламин, 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,52 г). MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 199 (M+, bp), 141, (97), 127 (54), 114 (48), 113 (85).

**Получение 19:**

**ЭНАНТИОМЕР Е2 3-(3,4-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛА**

Получение согласно Получению 18: Энантиомер Е2 1-бензил-3-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ола (0,835 г, 2,89 ммоль), метанол (15 мл), палладий на угле (165 мг), триэтилсилан (6,7 г, 57,7 ммоль). Повторение 5 реакции: Метанол (15 мл), палладий на угле (165 мг), триэтилсилан (6,7 г, 57,7 ммоль). Очистка на колонке Biotage Isolute SCX-3 SPE (промывали метанолом и элюировали смесью метанол/триэтиламин 4:1). Выход: 0,54 г. MS m/z 10 (относительная интенсивность, 70 эВ) 199 (M+, 85), 141, (bp), 127 (58), 114 (53), 113 (98).

#### **Получение 20:**

##### **ЭНАНТИОМЕР Е1 3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛА**

Смесь (+)-1-бензил-3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ола (0,853 г, 2,95 15 ммоль), метанола (15 мл) и палладия на угле (170 мг) продували азотом. Добавляли триэтилсилан (3,42 г, 29,5 ммоль) 7 равными порциями в течение 20 3,5 ч, и полученную смесь перемешивали температуре при окружающей среды в течение 3 ч. Смесь фильтровали через целик, упаривали, и после очистки на колонке Biotage Isolute SCX-3 SPE (промывали метанолом и элюировали 25 смесью метанол/триэтиламин, 4:1) получали указанное в заголовке соединение (0,53 г). MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 199 (M+, bp), 141, (61), 127 (73), 114 (59), 113 (88).

#### **Получение 21:**

##### **ЭНАНТИОМЕР Е2 3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛА**

Получение согласно Примеру 18: (-)-1-бензил-3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ол (0,81 г, 2,8 ммоль), метанол (15 мл), палладий на угле (165 мг) и триэтилсилан (3,25 г, 28 ммоль). Выход 0,53 г. MS m/z 35 (относительная интенсивность, 70 эВ) 199 (M+, bp), 141, (48), 127 (56), 114 (43), 113 (62).

#### **Получение 22:**

##### **(+) и (-)-1-БЕНЗИЛ-3-(3-ХЛОР-2-ФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

К раствору 1-бром-3-хлор-2-фторбензола (6 г, 28,7 ммоль) в обезвоженном тетрагидрофуране (40 мл) в атмосфере азота добавляли 45 магниевые стружки (0,82 г, 25,8 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин, охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли по каплям раствор 1-бензилпирролидин-3-она (4,5 г, 25,8 50 г).

ммоль) в обезвоженном тетрагидрофуране (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 55°C в течение 3 ч, после чего добавляли насыщенный водный хлорид аммония (50 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (3x50 мл). Объединенную органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали. Очистка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (изооктан/этил ацетат, 1:1). Выход: 0,9 г. Энантиомеры разделяли с помощью ВЭЖХ на Kromasil 5-Cellucoat (гептан/2-пропанол/диэтиламин, 99:1:0,1): (+)-Энантиомер (0,315 г).  $[\alpha]_D=+59,3^\circ$  (метанол). MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 305 (M+, 8), 214 (40), 133 (72), 132 (51), 91 (bp). (-)-Энантиомер (0,33 г).  $[\alpha]_D=-60,4^\circ$  (метанол). MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 305 (M+, 23), 214 (89), 133 (93), 132 (66), 91 (bp).

Энантиомеры также можно разделять следующим способом: 1,0 экв. (+) и (-)-1-бензил-3-(3-хлор-2-фторфенил)пирролидин-3-ола и 2,0 экв. (-)-дibenзоил-L-винной кислоты растворяли в теплом метаноле (2 л на моль) и охлаждали до -20°C. Образовавшаяся соль содержала (+)-1-бензил-3-(3-хлор-2-фторфенил)пирролидин-3-ол в большом энантиомерном избытке.

### Получение 23:

#### (+) И (-)-1-БЕНЗИЛ-3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

К раствору 1-бром-2,3-дифторбензола (5,79 г, 30 ммоль) в обезвоженном диэтиловом эфире (50 мл) в атмосфере азота при -78°C добавляли по каплям н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 13,2 мл, 33 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C, после чего добавляли по каплям раствор 1-бензилпирролидин-3-она (5,25 г, 30 ммоль) в обезвоженном диэтиловом эфире (15 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч и при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный хлорид аммония (50 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенную органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали. Очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/изооктан/триэтиламин, 10:85:5). Выход: 3,7 г. Энантиомеры разделяли с помощью ВЭЖХ на Kromasil 5-Cellucoat (гептан/2-пропанол/диэтиламин, 99:1:0,1): (+)-Энантиomer (1,69 г).  $[\alpha]_D=+47,0^\circ$  (метанол). MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 289 (M+, 38), 198 (76), 133 (64), 132 (47), 91 (bp). (-)-Энантиомер (1,54 г).  $[\alpha]_D=-46,2^\circ$  (метанол). MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 289 (M+, 11), 198 (43), 133 (56), 132 (40), 91 (bp).

**Получение 24:****3-(3-ХЛОР-5-ФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

К раствору *тремт*-бутил-3-(3-хлор-5-фторфенил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (2,43 г, 7,7 ммоль) в дихлорметане (80 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч, после чего смесь подщелачивали водным карбонатом натрия (10%, 50 мл) и упаривали. Добавляли этилацетат (100 мл), смесь промывали рассолом и органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ) и упаривали. После очистки на колонке Biotage Isolute SCX-3 SPE (промывали метанолом и элюировали смесью метанол/триэтиламин, 4:1) и с помощью ВЭЖХ на Waters OBD C18, 5 мкм ( $MeOH/33\text{ mM NH}_3$ , с 20:80 до 0:100) получали указанное в заголовке соединение (1,07 г). MS  $m/z$  (отн. интенсивность, 70 эВ) 215 ( $M^+$ , bp), 157 (47), 129 (65), 109 (61), 95 (43).

**Получение 25:****3-(3-ХЛОР-2-ФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

Получение согласно Получению 2: *тремт*-бутил-3-(3-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (4,42 г, 14 ммоль), дихлорметан (100 мл), трифторуксусная кислота (10 мл). Перемешивали в течение 1 ч. Выход: 2,24 г.

**Получение 26:****ТРЕТ-БУТИЛ-3-(3-ХЛОР-2-ФТОРФЕНИЛ)-3-ГИДРОКСИПИРРОЛИДИН-1-КАРБОКСИЛАТ**

К раствору 1-бром-3-хлор-2-фторбензола (5,0 г, 23,8 ммоль) в обезвоженном тетрагидрофуране (50 мл) в атмосфере азота при -78°C добавляли по каплям н-бутиллитий (2,5 М в тетрагидрофуране, 9,5 мл, 23,8 ммоль). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при -78°C, после чего добавляли по каплям раствор 1-N-бос-3-пирролидинона (4,37 г, 23.8 ммоль) в обезвоженном тетрагидрофуране (20 мл). Полученную смесь приводили к температуре окружающей среды, добавляли водный насыщенный хлорид аммония (50 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (3x50 мл). Объединенную органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ), фильтровали и упаривали. После очистки с помощью Флэш-хроматография на силикагеле (этилацетат/метанол, от 4:1 до 1:1) получали указанное в заголовке соединение

(4,42 г). MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 315 (M+, 1), 259 (16), 214 (31), 157 (17), 57 (bp).

**Получение 27:**

**3-(2,3-ДИХЛОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

Получение согласно Получению 2: *трет*-бутил-3-(2,3-дихлорфенил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (1,23 г, 3,7 ммоль), дихлорметан (20 мл), трифтторуксусная кислота (3 мл). Перемешивали в течение 0,5 ч. Очистка с помощью ВЭЖХ на Waters OBD C18, 5 мкм (МеОН/33 мМ NH<sub>3</sub>, от 20:80 до 0:100). Выход: 0,35 г. MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 233 (M+, 6), 231 (M+, 10), 198 (32), 196 (bp), 75 (37), 56 (27).

**Получение 28:**

**ТРЕТ-БУТИЛ-3-(2,3-ДИХЛОРФЕНИЛ)-3-ГИДРОКСИПИРРОЛИДИН-1-КАРБОКСИЛАТ**

Получение согласно Примеру 23: 1-бром-2,3-дихлорбензол (2,1 г, 9.23 ммоль) в обезвоженном тетрагидрофуране (40 мл), н-бутиллитий (2,5 М в тетрагидрофуране, 3,7 мл, 9,23 ммоль), 1-N-*boc*-3-пирролидинон (1,13 г, 6,15 ммоль) в обезвоженном тетрагидрофуране (10 мл). Очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (изооктан/этилацетат, от 4:1 до 1:1). Выход: 1,23 г. MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 230 (25), 196 (46), 172 (19), 57 (bp), 56 (29).

**Получение 29:**

**3-(3,4-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

Получение согласно Получению 2: *трет*-бутил-3-(3,4-дифторфенил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (2,6 г, 8,69 ммоль), дихлорметан (3 мл) и трифтторуксусная кислота (3 мл). Перемешивали в течение 4 ч. Выход: 1,32 г. MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 199 (M+, 876), 141 (bp), 127 (58), 113 (99), 63 (55).

**Получение 30:**

**ТРЕТ-БУТИЛ-3-(3,4-ДИФТОРФЕНИЛ)-3-ГИДРОКСИПИРРОЛИДИН-1-КАРБОКСИЛАТ**

К раствору 1-бром-3,4-дифторбензола (3,5 г, 18,13 ммоль) в обезвоженном диэтиловом эфире (25 мл) в атмосфере азота при -78°C добавляли по каплям н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 7,25 мл, 18,13 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C, после чего по каплям

добавляли раствор 1-N-бензил-3-пирролидинона (3,35 г, 18,13 ммоль) в обезвоженном диэтиловом эфире (25 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин и затем приводили к температуре окружающей среды в течение 2 ч. Добавляли водный карбонат натрия (10%), и смесь экстрагировали этилацетатом (3x50 мл). Объединенную органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали. После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (изооктан/этилацетат, от 4:1 до 1:1) получали указанное в заголовке соединение (2,6 г). MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 243 (18), 198 (23), 141 (18), 127 (21), 57 (bp).

### **Получение 31:**

Энантиомер Е2 3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛА

Смесь (-)-1-бензил-3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ола (2,73 г, 9,44 ммоль), метанола (20 мл) и палладия на угле (500 мг) продували азотом. Триэтилсилан (15,09 мл, 94,4 ммоль) добавляли по каплям в течение 3 ч, и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Смесь фильтровали через целит, упаривали и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол/триэтиламин, от 1:0 до 0:4:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г). MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 199 (M+, bp), 141, (50), 127 (58), 114 (50), 113 (71).

### **Получение 32:**

Энантиомер Е1 3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛА

Получение согласно Получению 18: (+)-1-бензил-3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ол (2,89 г, 10 ммоль), метанол (20 мл), палладий на угле (500 мг), триэтилсилан (15,97 мл, 100 ммоль). Выход 0,92 г. MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 199 (M+, bp), 141, (61), 127 (72), 114 (57), 113 (84).

### **Получение 33:**

(+) и (-)-1-БЕНЗИЛ-3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Энантиомеры 1-бензил-3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ола (7,2 г, 24,9 ммоль) разделяли с помощью ВЭЖХ на Kromasil 10-Cellucoat (гептан/2-пропанол/диэтиловый амин, 97,5:2,5:0,1). (+)-Энантиомер (2,89 г).  $[\alpha]_D=+28,3^\circ$  (метанол). MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 289 (M+, 5), 198, (48),

133 (48), 132 (37), 91 (bp). (-)-Энантиомер (2,89 г).  $[\alpha]_D=-28,1^\circ$  (метанол). MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 289 (M+, 9), 198 (58), 133 (48), 132 (40), 91 (bp).

5

#### **Получение 34:**

##### **1-БЕНЗИЛ-3-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

К раствору 1-бром-3,5-дифторбензола (10 г, 57,14 ммоль) в обезвоженном тетрагидрофуране (60 мл) в атмосфере азота добавляли стружки магния (1,37 г, 57,14 ммоль) и один кристалл йода. Смесь начинала дефлегмировать спонтанно, и когда весь магний был израсходован, добавляли по каплям раствор 1-бензилпирролидин-3-она (10 г, 57,14 ммоль) в обезвоженном тетрагидрофуране (40 мл). Полученную смесь нагревали до 60°C в течение 2 ч, после чего добавляли водный насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2x50 мл), и объединенную органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали. После очистки два раза с помощью фланш-хроматографии на силикагеле (изооктан/этил ацетат, 1:1 и 6:4) получали указанное в заголовке соединение (5,5 г). MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 289 (M+, 9), 198 (61), 133 (51), 132 (41), 91 (bp).

10

15

20

25

30

35

40

45

50

#### **Получение 35:**

##### **1-БЕНЗИЛ-3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

К раствору 1-бром-2,3-дифторбензола (25 г, 129,5 ммоль) в обезвоженном диэтиловом эфире (150 мл) в атмосфере азота при -78°C добавляли по каплям н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 51,8 мл, 129,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего добавляли по каплям раствор 1-бензилпирролидин-3-она (20,4 г, 116,5 ммоль) в обезвоженном диэтиловом эфире (50 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Добавляли водный насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенную органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали. После очистки с помощью фланш-хроматографии на силикагеле (изооктан/этилацетат/триэтиламин, 75:20:5) получали указанное в заголовке соединение (19,5 г). MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 289 (M+, 20), 198 (69), 133 (72), 132 (51), 91 (bp).

**Получение 36:**

(+) и (-)-1-БЕНЗИЛ-3-ТИЕН-2-ИЛПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

Энантиомеры 1-бензил-3-тиен-2-илпирролидин-3-ола (2,9 г, 11,2 ммоль)

разделяли с помощью ВЭЖХ на Kromasil 10-Cellucoat (гептан/2-пропанол/диэтиламин, 92,5:7,5:0,1). (+)-Энантиомер (0,137 г).  $[\alpha]_D=+26,3^\circ$  (метанол). MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 259 (M+, 4), 168 (42), 133 (24), 132 (28), 91 (bp). (-)-Энантиомер (0,102 г).  $[\alpha]_D=-25,0^\circ$  (метанол). MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 259 (M+, 6), 168 (51), 133 (31), 132 (31), 91 (bp).

**Получение 37:**

(+) и (-)-1-бензил-3-(3-хлор-5-фторфенил)пирролидин-3-ол

Энантиомеры 1-бензил-3-(3-хлор-5-фторфенил)пирролидин-3-ола (0,92 г, 3 ммоль) разделяли с помощью ВЭЖХ на Kromasil 10-Cellucoat (гептан/2-пропанол/диэтиламин, 95:5:0,1). (+)-Энантиомер (0,2 г).  $[\alpha]_D=+31,9^\circ$  (метанол). MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 305 (M+, 10), 214 (80), 133 (75), 132 (57), 91 (bp). (-)-Энантиомер (2,89 г).  $[\alpha]_D=-30,2^\circ$  (метанол). MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 305 (M+, 16), 214 (bp), 133 (67), 132 (51), 91 (81).

**Получение 38:**

1-БЕНЗИЛ-3-(3-ХЛОР-5-ФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ

К раствору 1-бром-3-хлор-5-фторбензола (5 г, 23,9 ммоль) в обезвоженном тетрагидрофуране (50 мл) в атмосфере азота добавляли магниевые стружки (0,58 г, 26,2 ммоль) и один кристалл йода. Смесь нагревали вплоть до начала самоподдерживающейся дефлегмации. После того как дефлегмация прекратилась, добавляли по каплям раствор 1-N-бензил-3-пирролидона (4,17 г, 23,9 ммоль) в обезвоженном тетрагидрофуране (50 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин, после чего добавляли водный насыщенный раствор хлорида аммония (40 мл). Водную фазу экстрагировали *трет*-бутилметиловым эфиром, объединенные органические фазы экстрагировали водным раствором HCl (10%, 200 мл), водную фазу подщелачивали с помощью водного раствора NaOH (5 M), и смесь экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенную органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ), фильтровали и упаривали. После очистки

на силикагеле (изооктан/этилацетат, от 1:1 до 0:1) получали указанное в заголовке соединение (0,92 г).

**Получение 39:**

(+) и (-)-1-БЕНЗИЛ-3-(3-ХЛОР-2-ФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ  
 Энантиомеры 1-бензил-3-(3-хлор-2-фторфенил)пирролидин-3-ола (5 г, 16,4 ммоль) разделяли с помощью ВЭЖХ на Kromasil 10-Celluscoat (гептан/2-пропанол/диэтиламин, 95:5:0,1). (+)-Энантиомер (1,63 г).  $[\alpha]_D=+59,3^\circ$  (метанол). MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 305 (M+, 8), 214 (40), 133 (72), 132 (51), 91 (bp). (-)-Энантиомер (1,48 г).  $[\alpha]_D=-60,4^\circ$  (метанол). MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 305 (M+, 7), 214 (38), 133 (70), 132 (50), 91 (bp).

**Получение 40:**

1-БЕНЗИЛ-3-(3-ХЛОР-2-ФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ  
 К раствору 1-бром-3-хлор-2-фторбензола (11,8 г, 56,3 ммоль) в обезвоженном диэтиловом эфире (100 мл) в атмосфере азота при -78°C добавляли по каплям н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 22,5 мл, 56,3 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин, после чего добавляли по каплям раствор 1-бензилпирролидин-3-она (10 г, 56,3 ммоль) в обезвоженном диэтиловом эфире (50 мл). Полученную смесь приводили к температуре окружающей среды, добавляли водный раствор хлорида аммония (50%, 50 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенную органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ), фильтровали и упаривали. После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (изооктан/этилацетат, 1:1) получали указанное в заголовке соединение (16 г). MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 305 (M+, 9), 214 (41), 133 (71), 132 (50), 91 (bp).

**Получение 41:**

ЭНАНТИОМЕР E1 И E2 1-БЕНЗИЛ-3-(3,4-ДИФТОРФЕНИЛ)-ПИРРОЛИДИН-3-ОЛА

К раствору 1-бром-3,4-дифторбензола (4 г, 20,7 ммоль) в обезвоженном диэтиловом эфире (25 мл) в атмосфере азота при -78°C добавляли по каплям н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 8,3 мл, 20,7 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, после чего добавляли по каплям раствор 1-бензилпирролидин-3-она (3,62 г, 20,7 ммоль) в обезвоженном диэтиловом

5 эфире (15 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин и при температуре окружающей среды в течение 1 ч, после чего добавляли водный насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенную органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали. После очистки два раза с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (изооктан/этилацетат, от 4:1 до 1:1 и 3:2 изократическое) получали указанное в заголовке соединение (2,32 г). MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 289 (M+, 4), 198 (23), 133 (29), 132 (23), 91 (bp). Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (Kromasil 5-Cellucoat, гептан/2-пропанол/диэтиламин, 99:1:0,1). Выход: Энантиомер E1, 0,81 г, Энантиомер E2 0,835 г.

10 **Получение 42:**

20 **1-БЕНЗИЛ-3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)-3-ФТОРПИРРОЛИДИН**

25 К раствору 1-бензил-3-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-ола (5,3 г, 18,3 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор диэтиламиносульфотрифторида (2,93 мл, 22,4 ммоль) в дихлорметане. Охлаждение прекращали, и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, после чего добавляли дополнительное количество диэтиламиносульфотрифторида (0,1 мл, 0,76 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды, после чего добавляли водный гидрокарбонат натрия (10%), и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали. Очистка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (изооктан/этилацетат, от 1:0 до 1:1) получали указанное в заголовке соединение (2 г). MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 291 (M+, 32), 200 (18), 133 (54), 91 (bp), 65 (20).

30 **Получение 43:**

35 **ТРЕТ-БУТИЛ-3-(3-ХЛОР-5-ФТОРФЕНИЛ)-3-ГИДРОКСИПИРРОЛИДИН-1-КАРБОКСИЛАТ**

40 К суспензии магниевой стружки (0,38 г, 14.4 ммоль), небольшого кристалла йода и нескольких капель дигромметана в обезвоженном тетрагидрофуране (30 мл) в атмосфере азота добавляли раствор 1-бром-3-хлор-5-фторбензола (3 г, 14,4 ммоль) в обезвоженном тетрагидрофуране (30 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин и затем

охлаждали до температуры окружающей среды, после чего добавляли раствор 1-N-бокс-3-пирролидона (2,9 г, 15,8 ммоль) в небольшом количестве обезвоженного тетрагидрофурана. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, после чего добавляли водный карбонат натрия (10%), и смесь экстрагировали этилацетатом (3x50 мл). Объединенную органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали.

После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (изооктан/этилацетат, от 1:0 до 1:1) получали указанное в заголовке соединение (1,6 г). MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 315 (M+, 1), 259 (99), 214 (99), 143 (65), 57 (bp).

#### **Получение 44:**

##### **3-(3-ХЛОР-5-ФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

Получение согласно Получению 2: *трет*-бутил-3-(3-Хлор-5-фторфенил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (1,6 г, 5,08 ммоль), дихлорметан (3 мл) и трифторуксусная кислота (3 мл). Перемешивали в течение 4 ч. Очистка на колонке Biotage Isolute SCX-3 SPE (промывали метанолом и элюировали смесью метанол/триэтиламин, 4:1) и с помощью ВЭЖХ на Waters OBD C18, 5 мкм ( $\text{MeOH}/33 \text{ mM NH}_3$ , от 20:80 до 100:0). Выход: 1,1 г. MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 215 (M+, bp), 129 (65), 109 (52), 157 (46), 95 (44).

#### **Получение 45:**

##### **3-(3,4-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

К раствору *трет*-бутил-3-(3,4-дифторфенил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (0,34 г, 1,13 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали в течение 4 ч при температуре окружающей среды. Смесь очищали на колонке Biotage Isolute SCX-3 SPE (промывали метанолом и элюировали смесью метанол/триэтиламин, 4:1) получая указанное в заголовке соединение (0,19 г). MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 199 (M+, 44), 151 (82), 141 (98), 113 (bp), 63 (99).

#### **Получение 46:**

##### **ТРЕТ-БУТИЛ-3-(3,4-ДИФТОРФЕНИЛ)-3-ГИДРОКСИПИРРОЛИДИН-1-КАРБОКСИЛАТ**

К смеси 1-бензил-3-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ола (2,83 г, 9,8 ммоль), полиметилгидросилоксана (1,8 г, 30 ммоль) и гидроксида палладия на угле (150 мг) в этаноле (100 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,4 г, 10,77 ммоль). Смесь перемешивали в течение 24 ч при температуре окружающей среды, фильтровали через целик и упаривали. После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (изооктан/этилацетат, 1:2) получали указанное в заголовке соединение (2,79 г). MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 299 (M+, 1), 243 (30), 198 (37), 127 (26), 57 (bp).

#### **Получение 47:**

##### **1-БЕНЗИЛ-3-(3,4-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛ**

К раствору 1-бром-3,4-дифторбензола (5,0 г, 25,9 ммоль) в обезвоженном диэтиловом эфире (40 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям при -78°C н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 10,36 мл, 25,9 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, после чего добавляли по каплям раствор 1-бензилпирролидин-3-она (3,63 г, 20,7 ммоль) в обезвоженном диэтиловом эфире (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C и затем приводили к температуре окружающей среды. Добавляли водный карбонат натрия (10%, 50 мл), и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3x50 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили ( $MgSO_4$ ) и упаривали. После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/изооктан, 1:1) получали указанное в заголовке соединение (3,6 г). MS m/z (отн. интенсивность, 70 эВ) 289 (M+, 3), 198 (74), 133 (44), 132 (38), 91 (bp).

#### **Получение 48:**

##### **ЭНАНТИОМЕР Е1 3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛА**

Получение согласно Получению 4: (+)-1-бензил-3-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-ол (2,86 г, 9,88 ммоль), формиат аммония (1,25 г, 19,76 ммоль), этанол (50 мл) и палладий на угле (130 мг). Нагревали с обратным холодильником в течение 90 мин. Добавляли дихлорметан/метил-*трет*-бутиловый эфир (1:1, 50 мл), и смесь фильтровали через целик, фильтрат упаривали и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (триэтиламин/метанол, от 0:1 до 1:4) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г). MS m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 199 (M+, bp), 141 (84), 113 (65), 127 (64), 63 (48).

**Получение 49:**

**ЭНАНТИОМЕР Е2 3-(2,3-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ОЛА**

Получение согласно Получению 4: (-)-1-бензил-3-(2,3-дифторфенил)-  
 5 пирролидин-3-ол (5,5 г, 19 ммоль), формиат аммония (3 г, 48 ммоль), этанол  
 (100 мл) и палладий на угле (300 мг). Нагревали с обратным холодильником в  
 10 течение 35 мин. Добавляли дихлорметан-*трет*-бутилметиловый эфир (1:1, 100  
 15 мл), и смесь фильтровали через целит, фильтрат упаривали с получением  
 указанного в заголовке соединения (4,5 г). MS m/z (относительная  
 интенсивность, 70 эВ) 199 (M+ 100) 141 (82), 113 (61), 124 (59), 63 (45).

Следующие испытания использовали для оценки соединений по  
 15 изобретению.

**Испытание *in vivo*: нейрохимия**

В экспериментах использовали самцов крыс Спрег-Доули массой 220-320  
 20 г. Через шестьдесят (60) минут после введения тестируемого вещества крыс  
 обезглавливали. Сразу после обезглавливания мозг извлекали из черепа и  
 25 помещали в стеклянную чашку Петри, наполненную льдом. Лимбическую  
 систему (содержащую прилежащее ядро - как ядро, так и оболочку, большую  
 часть обонятельных узелков и центрального паллидума) разрезали, используя  
 30 два тонких угловых пинцета, и помещали непосредственно на фольгу на сухой  
 лед (диоксид углерода -78°C). Полосатое тело и кору затем разрезали и также  
 35 помещали на сухой лед. Время от обезглавливания до разрезания последней  
 ткани варьируется от четырех до шести минут. Ткань взвешивали, используя  
 весы Sartorius BP3105, соединенные с компьютером, и упаковывали в  
 40 маркированную оловянную фольгу, затем хранили в морозильной камере при -  
 80°C. Предпринимают повышенную предосторожность с целью сохранить  
 замороженную ткань вплоть до времени нейрохимического анализа. Каждую  
 45 часть мозга впоследствии анализировали на содержание в нейmonoаминов и  
 их метаболитов.

Моноаминовые трансмиттерные вещества (NE (норэpineфрин), DA  
 45 (дофамин), 5-HT (серотонин)) а также их аминные (NM (норметанэфрин), 3-MT  
 (3-метокситирамин)) и кислотные (DOPAC (3,4-дигидроксифенилуксусная  
 кислота), 5-HIAA (5-гидроксииндолуксусная кислота), HVA (гомованилиновая

кислота)) метаболиты определяли количественно в гомогенатах ткани мозга с помощью разделений ВЭЖХ и электрохимического определения.

Аналитический способ основан на двух хроматографических разделениях, предназначенных для аминов или кислот. Две хроматографические системы используют общий автоинжектор с 10-ходовым клапаном и двумя пробоотборными петлями для одновременной инъекции в две системы. Обе системы снабжены колонкой с обращенной фазой (Luna C18(2), dp 3 мкм, i.d. (внутренний диаметр) 50\*2мМ, Phenomenex), и электрохимическое определение выполняют при двух потенциалах на стеклоуглеродных электродах (MF-1000, Bioanalytical Systems, Inc.). Элюат с колонки пропускают посредством Т-соединения в детекторный блок или в выход стоков. Это осуществляют с помощью двух соленоидных клапанов, которые блокируют или сток или выход детектора. Предупреждая попадание хроматографического фронта на детектор, достигают лучших условий определения. Водная подвижная фаза (0,4 мл/мин) для кислой системы содержит лимонную кислоту 14 мМ, натрия цитрат 10 мМ, MeOH 15% (об./об.) и EDTA 0,1 мМ. Детекторные потенциалы относительно эталона Ag/AgCl составляют 0,45 и 0,60 В. Водная подвижная фаза для образования ионных пар (0,5 мл/мин) для аминной системы содержит лимонную кислоту 5 мМ, натрия цитрат 10 мМ, MeOH 9% (об./об.), MeCN 10,5% (об./об.), декансульфоновую кислоту 0,45 мМ и EDTA 0,1 мМ. Детекторные потенциалы относительно эталона Ag/AgCl составляют 0,45 и 0,65 в.

#### Испытание *In vivo*: Микродиализ

В экспериментах использовали самцов крыс Спрег-Доули массой 220-320 г. Перед экспериментом животных содержали в клетке группами, по пять животных в каждой клетке, со свободным доступом к воде и пище. Животных содержали в течение по меньшей мере 5 дней после поступления перед операцией и использованием в экспериментах. Каждую крысу использовали для микродиализа только один раз.

Авторы использовали модифицированный вариант (Waters, Lofberg et al. 1994) двутаврового зонда (Santiago and Westerink 1990). Мембрана для диализа, которую использовали авторы, представляет собой AN69 полиакрилонитрил/сополимер натрия металлилсульфоната (HOSPAL; наружн.диам./внутр.диам. 310/220 мкм: Gambro, Lund, Sweden). В дорсальном

полосатом теле авторы использовали зонды с доступной длиной 3 мм диализной мембранны, и в предлобной коре соответствующая длина составляет 2,5 мм. Крыс оперировали под ингаляционной анестезией изофлураном, вмонтированной в стереотаксический инструмент Корфа. Координаты рассчитывали относительно брегмы; дорсальное полосатое тело AP +1, ML ± 2,6, DV -6,2; Pf коры, AP +3,2, 8° ML ±1,2, DV -4,0 соответственно (Paxinos and Watson 1986). Диализный зонд устанавливали в трепанационное отверстие под стереотаксическим наблюдением и цементировали фосфатиновым зубным цементом.

Крыс содержали в клетках по отдельности в течение 40 ч перед экспериментами по диализу, позволяя им восстановиться после операции и снижая до минимума риск лекарственных взаимодействий с анестетиком во время следующих экспериментов. В продолжение этого периода крысы имели свободный доступ к пище и воде. В день эксперимента крыс подсоединяли к микроперфузионному насосу посредством шарнирного соединения и возвращали в клетку, где они могли свободно двигаться в границах их места содержания. Перфузионная среда представляла собой раствор Рингера, содержащий в ммоль/л: NaCl 140, CaCl<sub>2</sub> 1,2, KC 3,0, MgCl<sub>2</sub> 1,0 и аскорбиновую кислоту 0,04 соответственно (Moghaddam and Bunney 1989). Насос устанавливали на скорость перфузии 2 мкл/мин, и каждые 20 мин отбирали пробы 40 мкл.

Моноаминовые трансмиттерные вещества (NE (норэpineфрин), DA (дофамин), 5-HT (серотонин)) а также их аминные (NM (норметанэфрин), 3-MT (3-метокситирамин)) и кислые (DOPAC (3,4-дигидроксифенилуксусная кислота), 5-HIAA (5-гидроксииндолуксусная кислота), HVA (гомованилиновая кислота)) метаболиты определяют количественно в гомогенатах тканей мозга с помощью разделений ВЭЖХ и электрохимического определения.

Моноаминовые трансмиттерные вещества (NA, DA, 5-HT) а также их аминные (NM, 3-MT) и кислые (DOPAC, 5-HIAA, HVA) метаболиты определяют количественно в микродиализных образцах с помощью разделений ВЭЖХ и электрохимического определения.

Аналитический способ основан на двух хроматографических разделениях, предназначенных для аминов или кислот. Две хроматографические системы используют общий автоинжектор с 10-ходовым

клапаном и двумя пробоотборными петлями (5 мкл для кислот, 20 мкл для аминов) для одновременной инъекции в две системы. Кислоты разделяют с помощью обращенно-фазной хроматографии, в то время как амины разделяют с помощью обращенно-фазного образования ионных пар с предшествующим обращенно-фазным разделением в конфигурации переключения колонки.

Использовали три разделительные колонки (Luna C18(2), диаметр частиц 3 мкм, внутр. диам. 2мм, Phenomenex) разной длины. Электрохимическое определение выполняли на стеклоуглеродных электродах (MF-1000, Bioanalytical Systems, Inc.).

Водная подвижная фаза (0,6 мл/мин) для кислотной системы содержит лимонную кислоту 40 мМ, гидрофосфат калия 10 мМ, MeOH8% (об./об.) и EDTA 0,1 мМ. Длина колонки составляет 30 мм. Детекторный потенциал относительно эталона Ag/AgCl составляет 0,70 В.

Водная подвижная фаза для образования ионных пар (0,4 мл/мин) для аминной системы содержит лимонную кислоту 5 мМ, натрия цитрат 10 мМ, MeCN 10% (об./об.), THF 4% (об./об.), додекансульфоновую кислоту 0,05 мМ и EDTA 0,1 мМ. Длина колонки составляет 50 мм. Детекторные потенциалы относительно эталона Ag/AgCl составляют 0,45 и 0,65 В.

Водная подвижная фаза (0,4 мл/мин) для спаренного обращено-фазного разделения идентична подвижной фазе для образования ионных пар, только исключена додекансульфоновая кислота. Длина колонки составляет 20 мм. Незначительные модификации в аналитических условиях могут иметь место со временем для оптимизации.

После эксперимента крыс отключали от перфузионного насоса и обезглавливали. Их мозг быстро извлекают и фиксируют в растворе Accustain (Sigma, Sweden) для последующей проверки локализации зонда. Комитет по этичному отношению к животным (AEC) в Гетеборге, Швеция, утвердил методики, используемые в данных экспериментах.

Для сравнительного Примера 16 ссылки 1 использовали более раннюю аналитическую методику. В этом способе амины разделяют без переключения колонки, и условия образования ионных пар оптимизируют немного иначе. Для сравнительного Примера 16 в ссылке 1 анестезию вызывали посредством инъекции кетамина и ксилазина, и мозг фиксировали в растворе Neo-fix (Kebolab, Sweden) для последующей проверки локализации зонда.

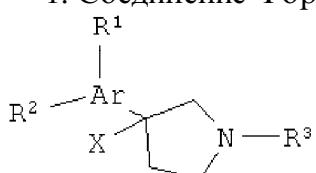
**Ссылки:**

Moghaddam, B. and B. S. Bunney (1989). "Ionic Composition of Microdialysis Perfusing Solution Alters the Pharmacological Responsiveness and Basal Outflow of Striatal Dopamine." *J. Neurochem.* 53: 652-654.

Paxinos, G. and C. Watson (1986). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates.* New York, Academic Press.

Santiago, M. and B. H. C. Westerink (1990). "Characterization of the *in vivo* release of dopamine as recorded by different types of intracerebral microdialysis probes." *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 342: 407-414.

Waters, N., L. Lofberg, S. Haadsma-Svensson, K. Svensson, C. Sonesson and A. Carlsson (1994). "Differential effects of dopamine D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub> receptor antagonists in regard to dopamine release, *in vivo* receptor displacement and behaviour." *J Neural Transm Gen Sect* 98(1): 39-55.

**Формула изобретения****1. Соединение Формулы (2):**

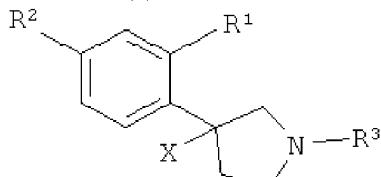
(2)

любые его стереоизомеры или любая смесь его стереоизомеров, или его N-оксид, или их фармацевтически приемлемая соль, где

Ar представляет собой фенил; R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из F и Cl; R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из F и Cl;

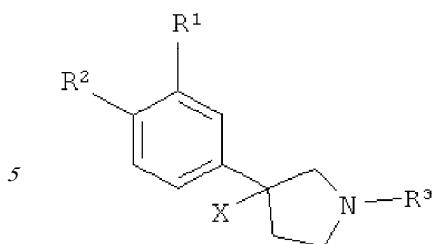
R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, Me, Et, n-Pr, изо-Pr, n-Bu, изо-Bu, втор-Bu, трет-Bu, циклопропилметила, CFH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; CF<sub>2</sub>HCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; аллила и CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; и

X выбран из группы, состоящей из F или OH; при условии что, когда X представляет собой OH, R<sup>3</sup> не является H;

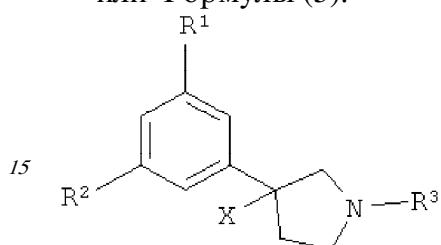
**2. Соединение по п.1 Формулы (3):**

(3)

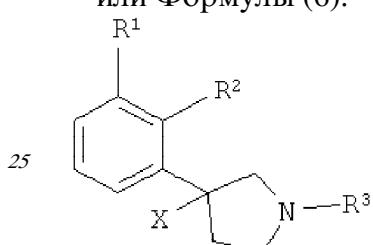
или Формулы (4):



10 или Формулы (5):



20 или Формулы (6):



30 где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и X такие, как определено в п.1.

3. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup> представляет собой F.
4. Соединение по п.1, где R<sup>2</sup> представляет собой F, и R<sup>3</sup> представляет собой H или Me.
- 35 5. Соединение по п.1, где R<sup>3</sup> представляет собой Et или n-Pr.
6. Соединение по п.1, где R<sup>3</sup> представляет собой Me.
7. Соединение по п.1 в (+)-энантиомерной форме.
8. Соединение по п.1 в (-)-энантиомерной форме.
- 40 9. Соединение по п.1, которое представляет собой
  - (-) -3-(3,5-дифторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
  - (+) -3-(3,5-дифторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
  - 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
  - 3-(2,3-дифторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
  - 3-(3-хлор-5-фторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
  - 3-(3,5-дихлорфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
  - 3-(3,4-дифторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;
  - 3-(3,5-дифторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
  - 50 3-(3,5-дифторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;
  - 3-(3,4-дихлорфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;
  - 3-(3,5-дифторфенил)-3-фтор-1-метилпирролидин;
  - 3-(3,4-дифторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;

- 3-(3,5-дифторфенил)-3-фторпирролидин;  
 3-(3,5-дихлорфенил)-3-фторпирролидин;  
 3-(2,4-дифторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
<sup>5</sup> 3-(3,4-дифторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
 3-(2,3-дихлорфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;  
 3-(3,5-дифторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
 3-(3-хлор-2-фторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
<sup>10</sup> 3-(3-хлор-2-фторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;  
 3-(3-хлор-4-фторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;  
 3-(3-хлор-5-фторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;  
 3-(2,3-дифторфенил)-3-фторпирролидин;  
 (+)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;  
<sup>15</sup> (-)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;  
 3-(3-хлор-5-фторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
 (+)-3-(3,4-дифторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;  
 (-)-3-(3,4-дифторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;  
 (+)-3-(3,5-дифторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;  
<sup>20</sup> (-)-3-(3,5-дифторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;  
 (-)-3-(3-хлор-5-фторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;  
 (-)-3-(2,3-дифторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;  
 (-)-3-(2,3-дифторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;  
<sup>25</sup> (+)-3-(2,3-дифторфенил)-1-пропилпирролидин-3-ол;  
 (+)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;  
 (+)-3-(2,3-дифторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;  
 (-)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;  
 (-)-1-бутил-3-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-ол;  
<sup>30</sup> (-)-3-(2,3-дифторфенил)-1-изобутилпирролидин-3-ол;  
 (-)-3-(2,3-дифторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
 (-)-1-аллил-3-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-ол;  
 (-)-3-(2,3-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ол;  
<sup>35</sup> (-)-1-бутил-3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ол;  
 (-)-1-аллил-3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ол;  
 (-)-3-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ол;  
 (-)-3-(3,5-дифторфенил)-1-изобутилпирролидин-3-ол;  
 (-)-3-(3,5-дифторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
<sup>40</sup> (-)-3-(2,3-дифторфенил)-1-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-3-ол;  
 (-)-1-(циклогексилпропил)-3-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-ол;  
 3-(3,4-дифторфенил)-1-изопропилпирролидин-3-ол;  
 (+)-1-бутил-3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ол;  
<sup>45</sup> (+)-3-(3,5-дифторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
 (+)-3-(3,5-дифторфенил)-1-изобутилпирролидин-3-ол;  
 (+)-1-аллил-3-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ол;  
 (+)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
<sup>50</sup> (-)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
 (+)-1-бутил-3-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-ол;  
 (+)-3-(2,3-дифторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
 (+)-3-(2,3-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ол;

(+)-3-(2,3-дифторфенил)-1-изобутилпирролидин-3-ол;  
(+)-1-аллил-3-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-ол;  
(+)-3-(2,3-дифторфенил)-1-(3,3,3-трифторметил)пирролидин-3-ол;  
(+)-1-(циклогексилметил)-3-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-ол;  
<sup>5</sup> (-)-3-(3-хлор-5-фторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол;  
(+)-3-(3-хлор-5-фторфенил)-1-метилпирролидин-3-ол или  
(+)-3-(3-хлор-5-фторфенил)-1-этилпирролидин-3-ол;  
или его фармацевтически приемлемая соль.

<sup>10</sup> 10. Фармацевтическая композиция, способная повышать уровни дофамина, норэpineфрина и серотонина, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-9, любых его стереоизомеров или любой смеси его стереоизомеров, или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или <sup>15</sup> разбавителями.

<sup>20</sup> 11. Применение соединения по любому из пп.1-9, любого его стереоизомера или любой смеси его стереоизомеров, или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства, способного повышать уровни дофамина, норэpineфрина и серотонина.

<sup>25</sup> 12. Применение по п.11, где лекарственное средство предназначено для изготовления фармацевтической композиции, способной повышать уровни дофамина, норэpineфрина и серотонина, для лечения, предупреждения или облегчения заболевания или расстройства центральной нервной системы млекопитающего.

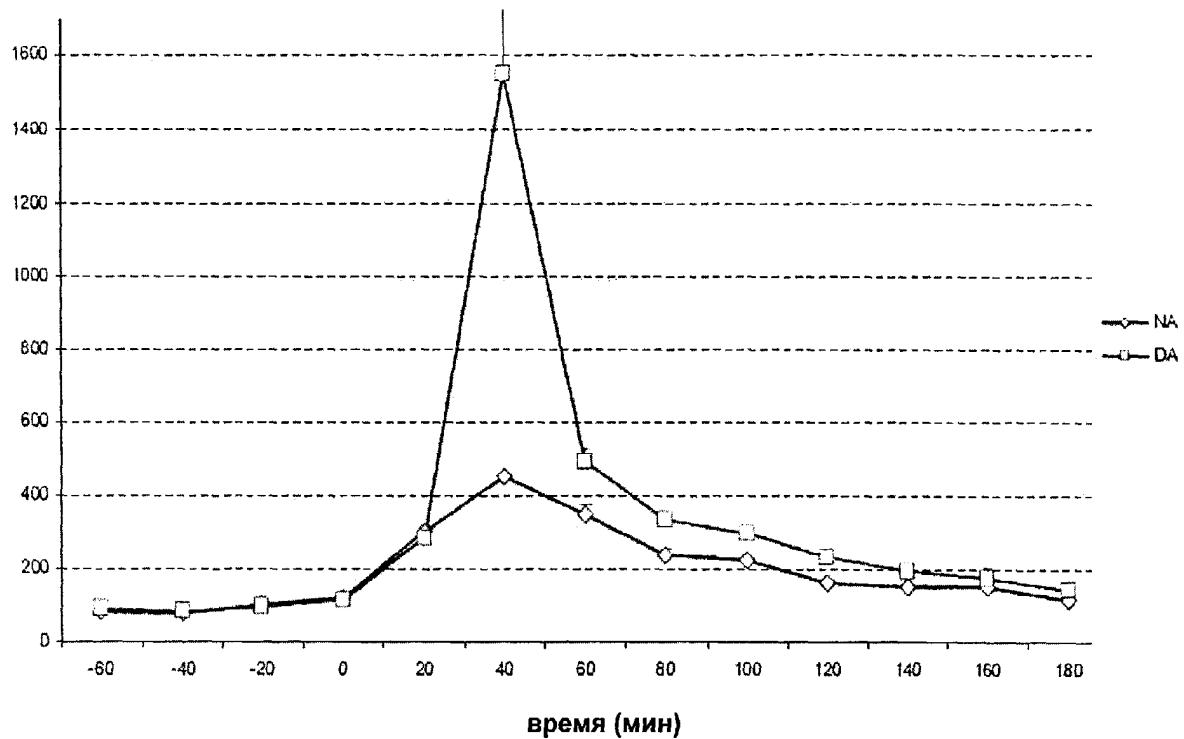
<sup>30</sup> 13. Применение по п.12, где расстройство центральной нервной системы представляет собой когнитивное расстройство, нейродегенеративное расстройство, деменцию, возрастное когнитивное нарушение, нарушение развития, расстройство аутистического спектра, ADHD (синдром дефицита внимания с гиперактивностью), <sup>35</sup> когнитивное расстройство, встречающееся в виде части основных симптомов шизофрении или шизофрению.

<sup>35</sup> 14. Способ повышения уровней дофамина, норэpineфрина и серотонина при лечении, предупреждении или облегчении расстройства центральной нервной системы живого животного организма, включающий стадию введения такому живому животному организму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-9, или любых его стереоизомеров или любой смеси его стереоизомеров, или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли.

<sup>40</sup> 15. Соединение по любому из пп.1-9, любые его стереоизомеры или любая смесь его стереоизомеров, или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства, способного повышать уровни дофамина, норэpineфрина и серотонина.

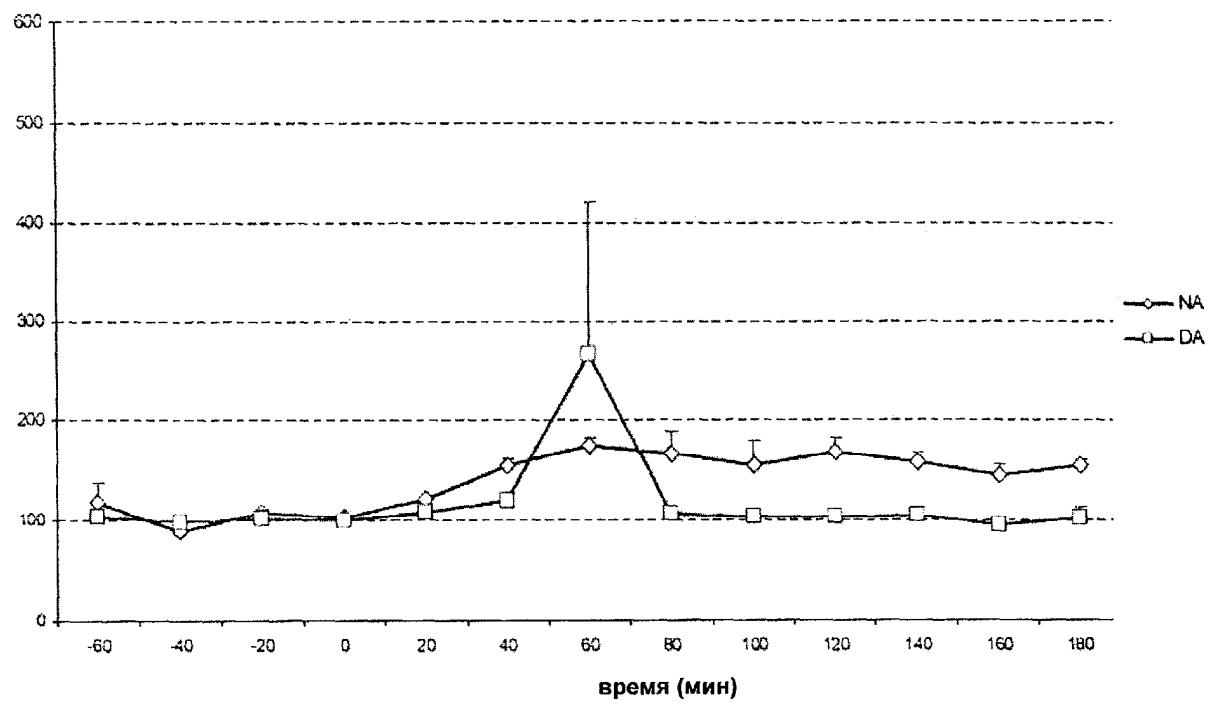
<sup>45</sup> 16. Соединение по любому из пп.1-9, любые его стереоизомеры или любая смесь его стереоизомеров, или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемая соль, способные повышать уровни дофамина, норэpineфрина и серотонина, для применения в лечении, предупреждении или облегчении заболевания, или расстройства, или состояния млекопитающего, где заболевание, расстройство или <sup>50</sup> состояние является чувствительным к усилению дофаминергической функции центральной нервной системы.

% от контроля



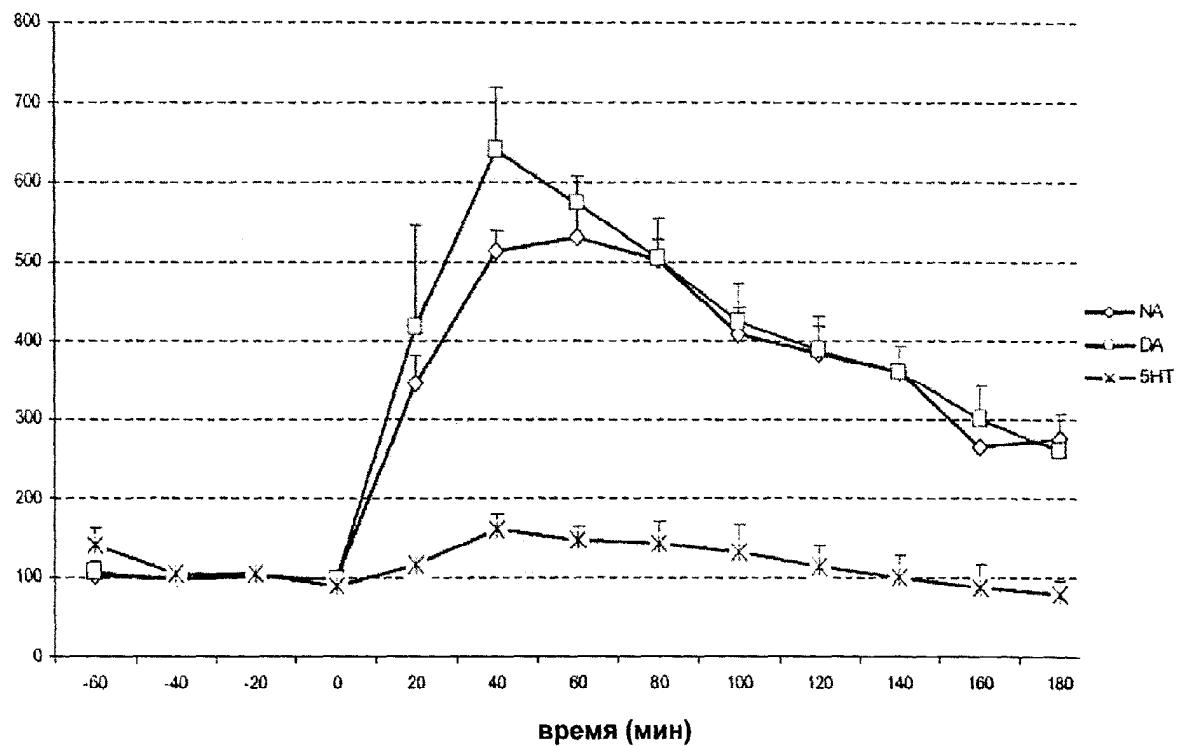
Фиг. 1

% от контроля



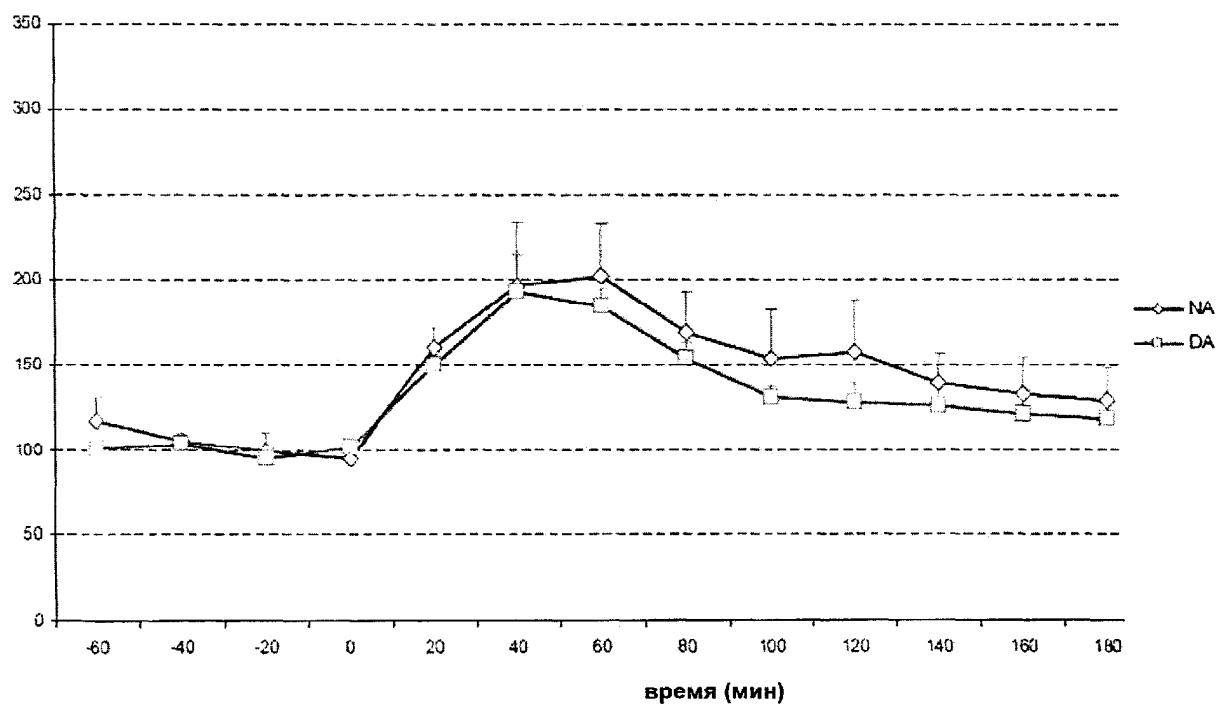
Фиг. 2

% от контроля



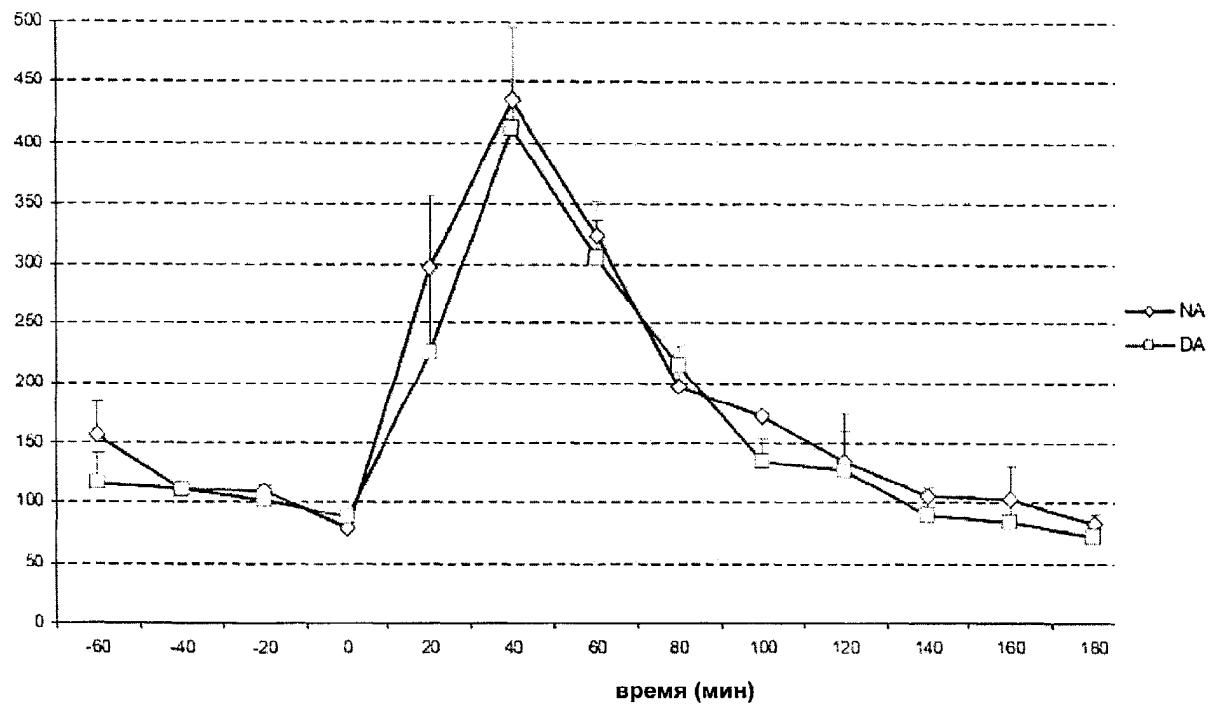
Фиг. 3

% от контроля



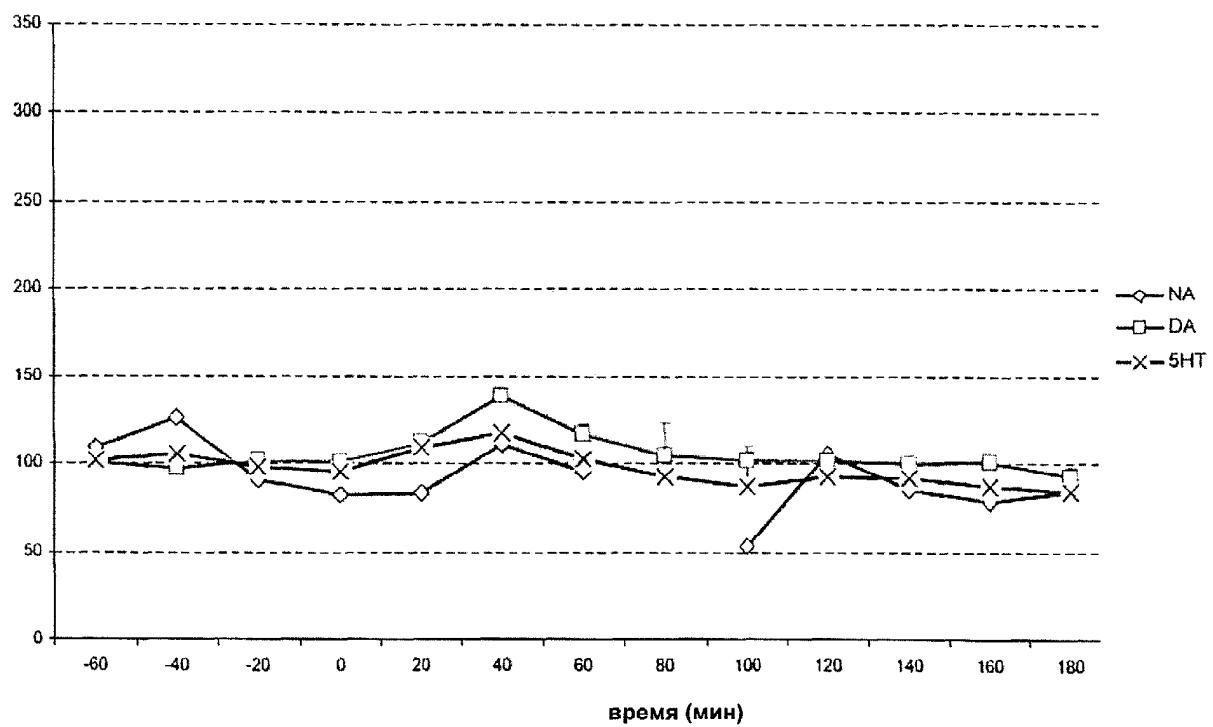
Фиг. 4

% от контроля



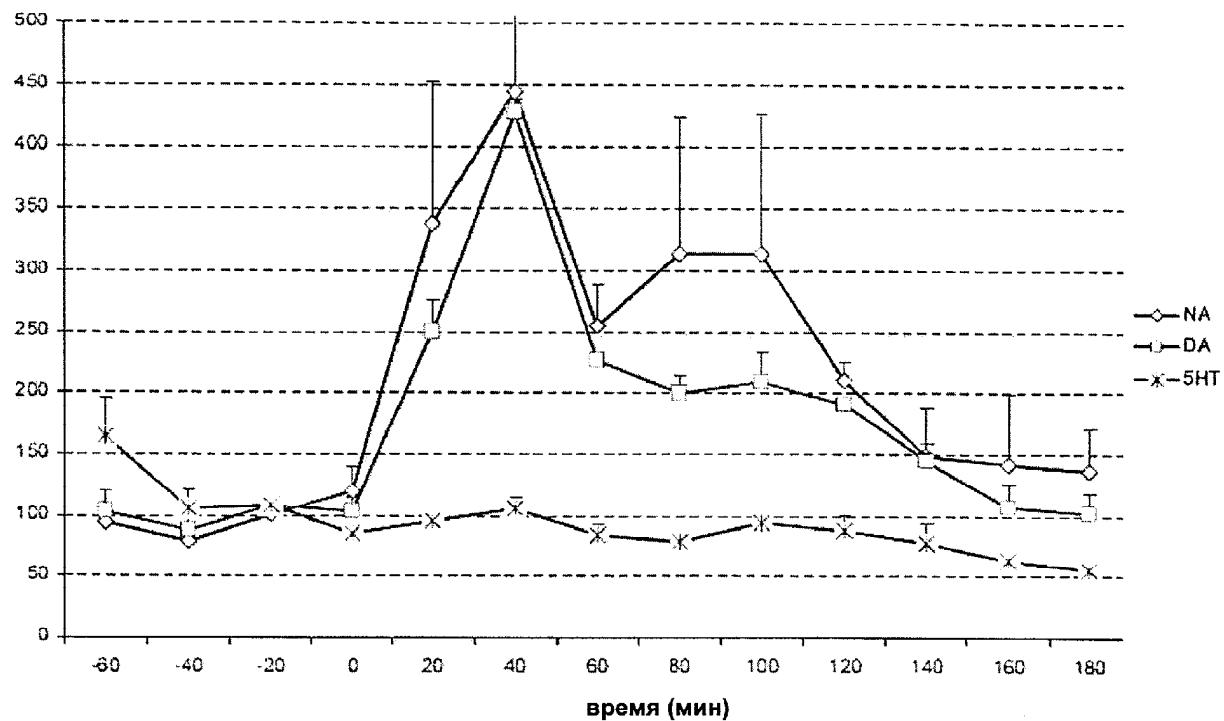
Фиг. 5

% от контроля



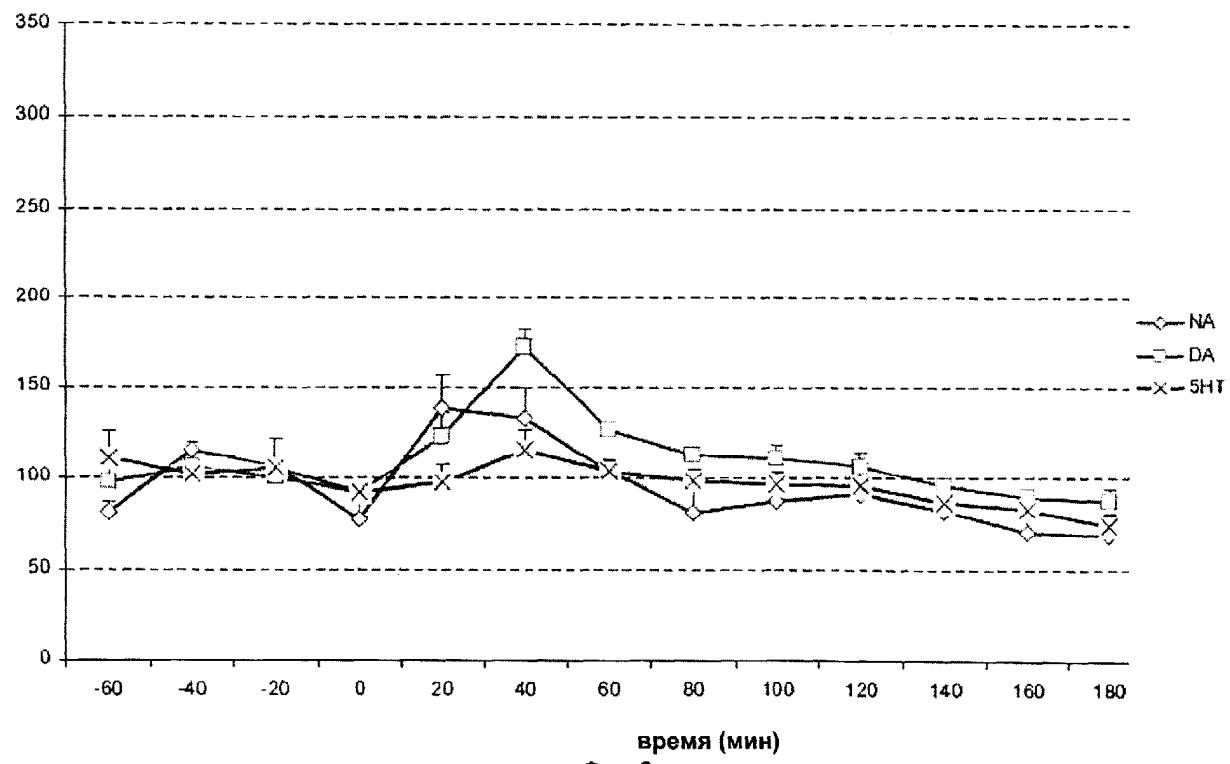
Фиг. 6

% от контроля



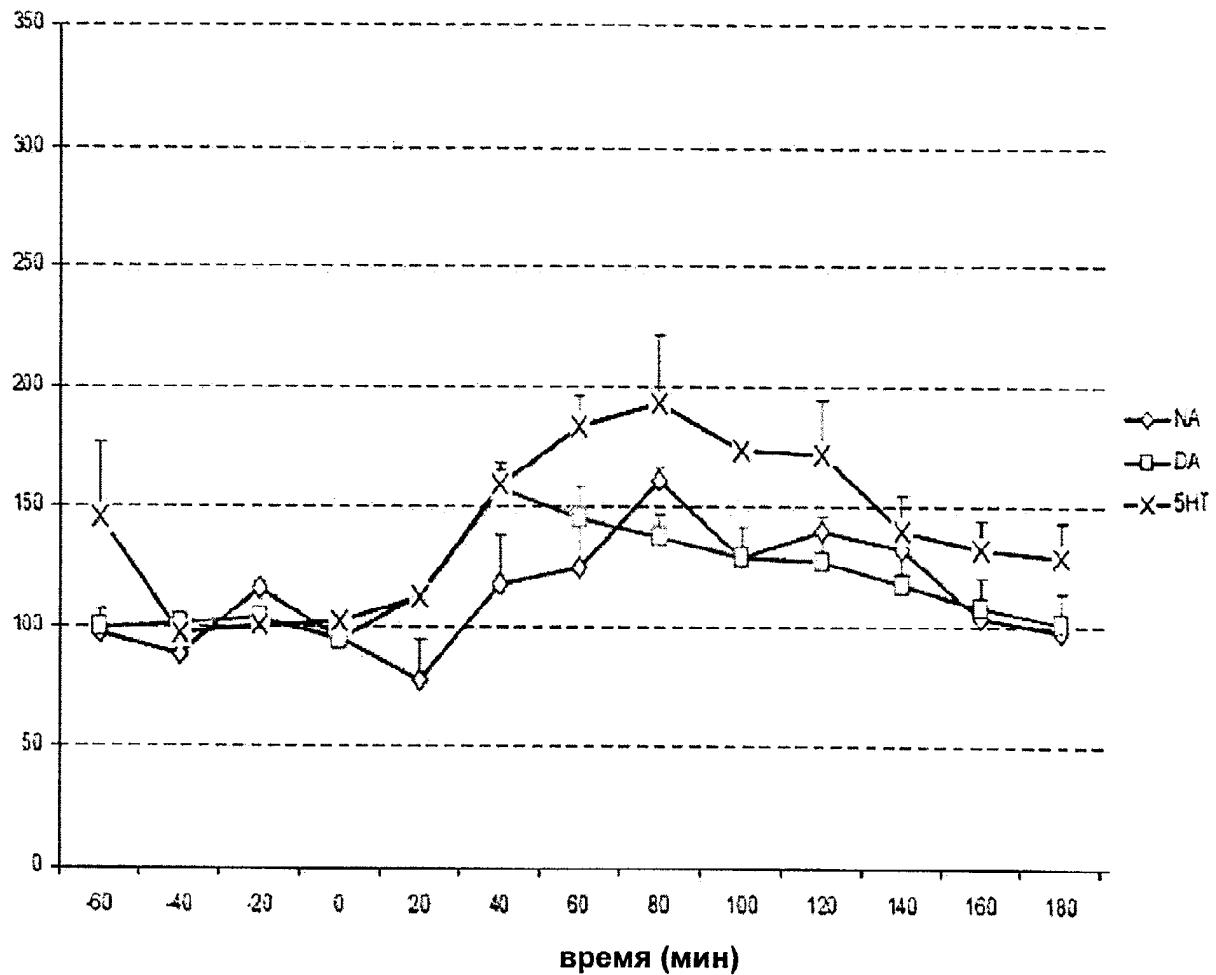
Фиг. 7

% от контроля



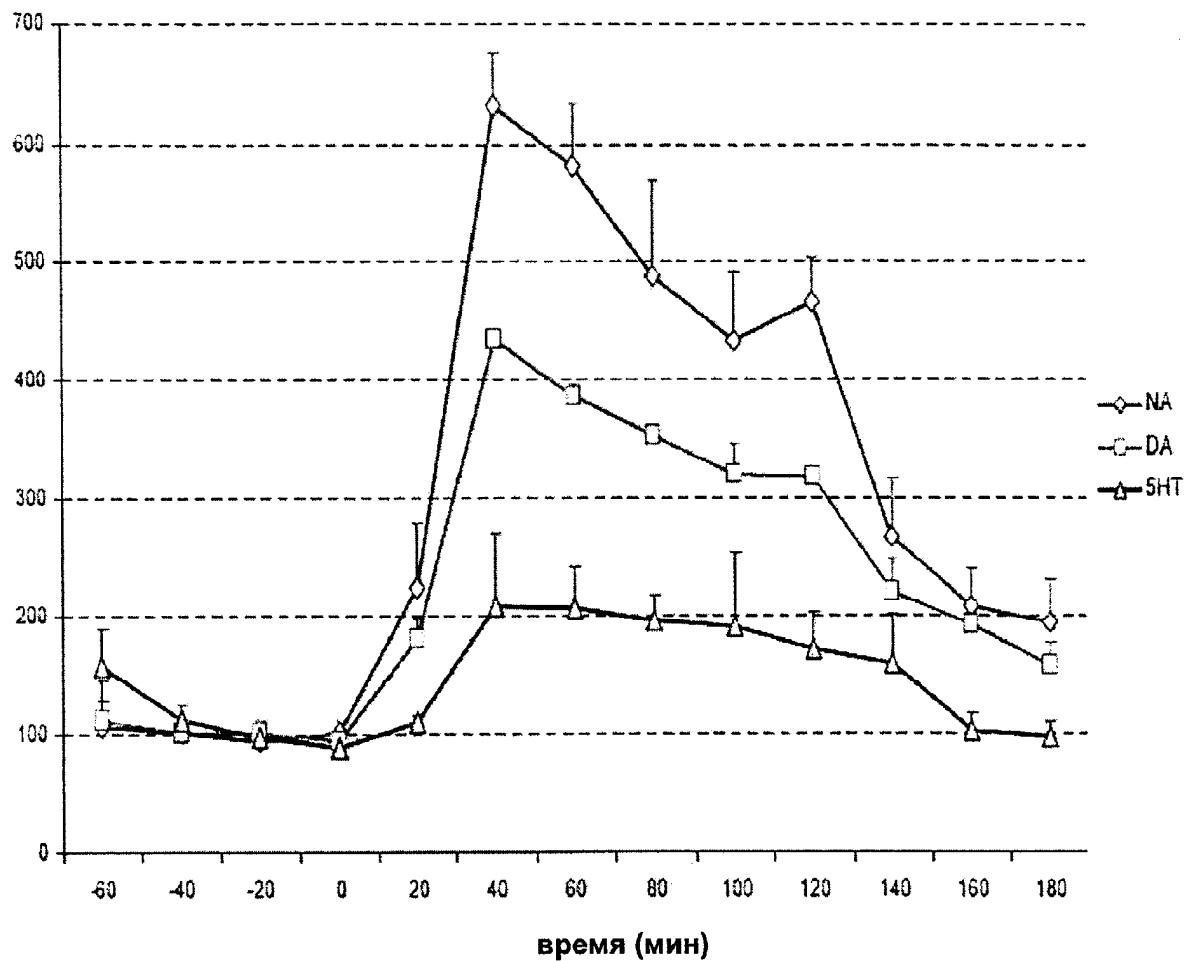
Фиг. 8

% от контроля



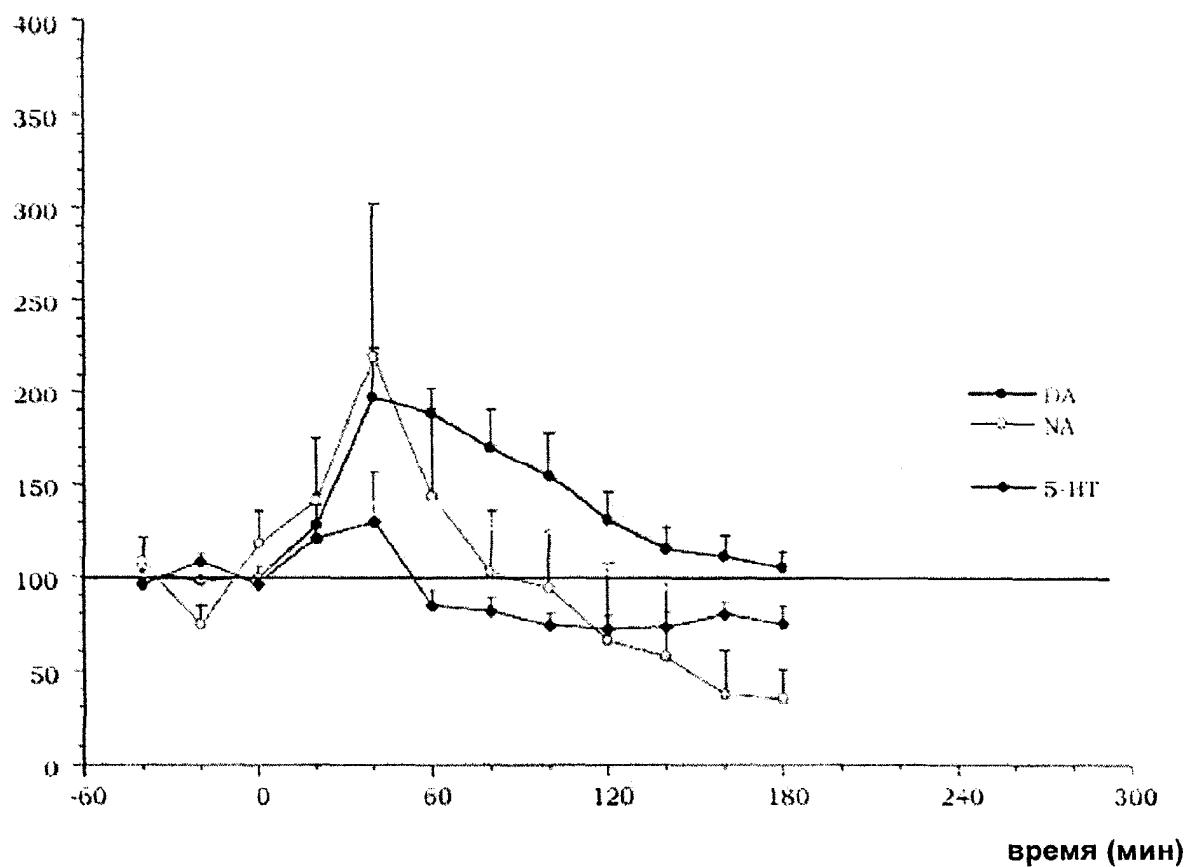
Фиг. 9

% от контроля



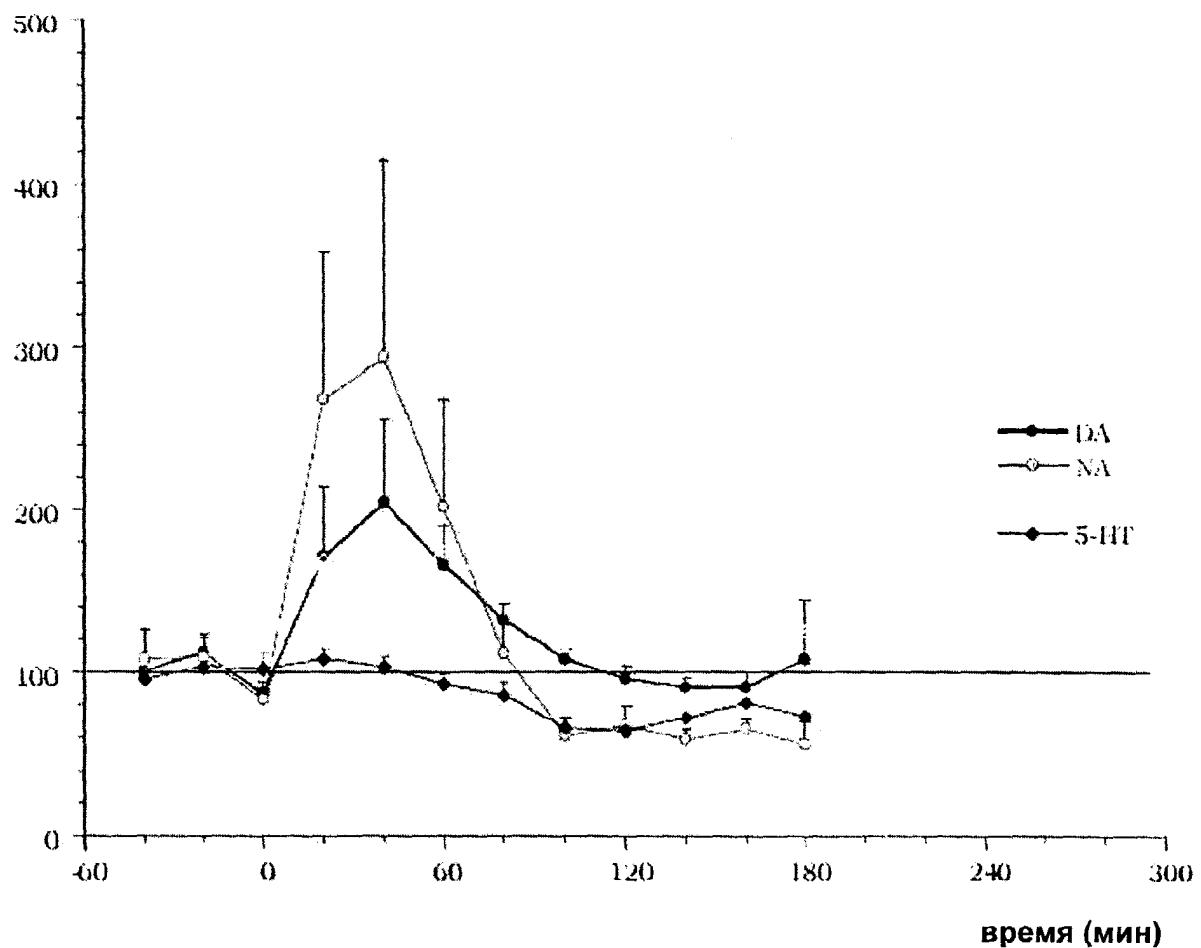
Фиг. 10

% от контроля



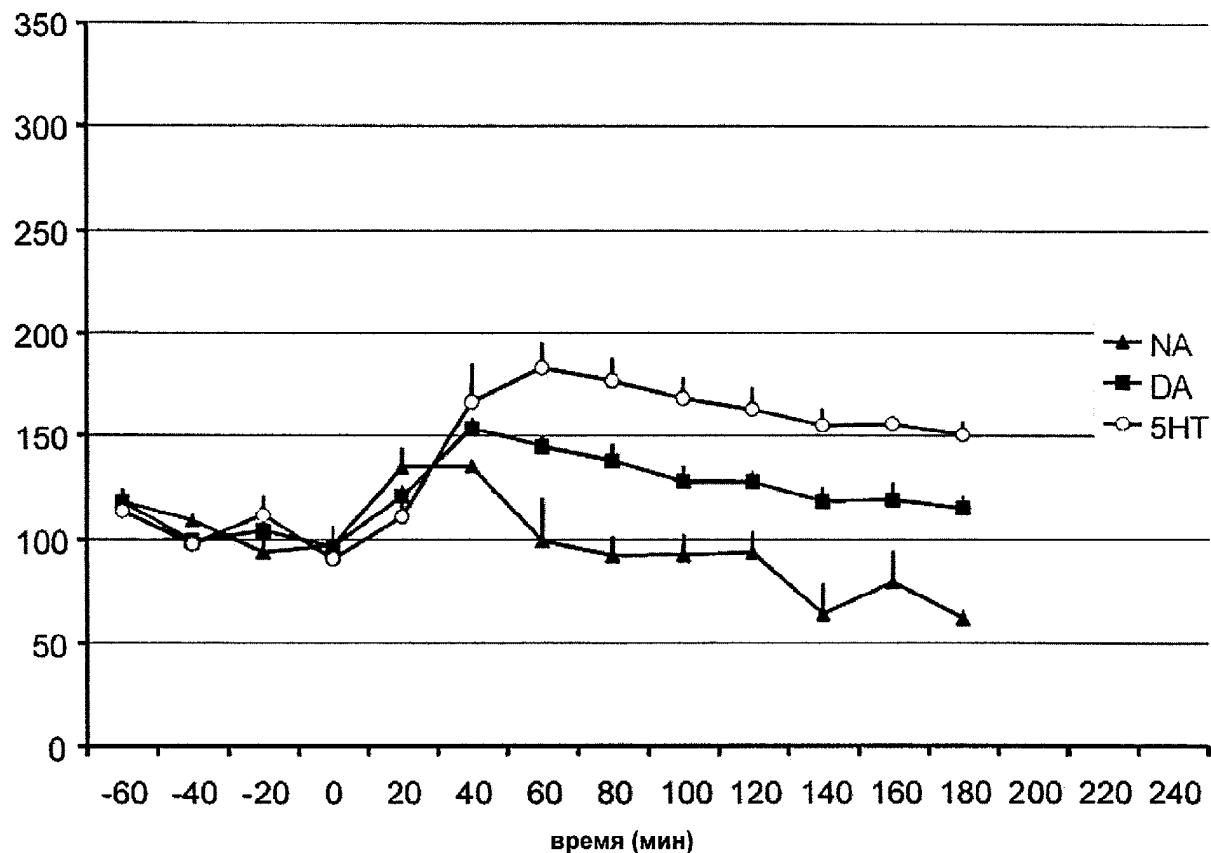
Фиг. 11

% от контроля



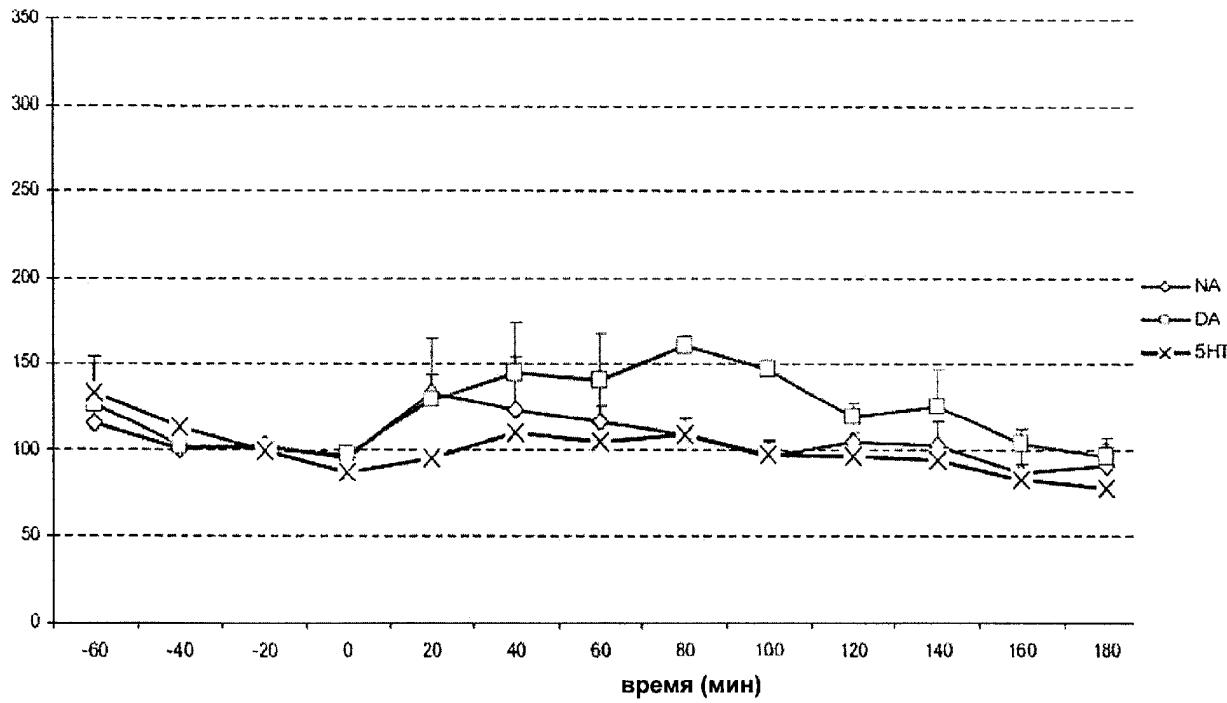
Фиг. 12

% от контроля

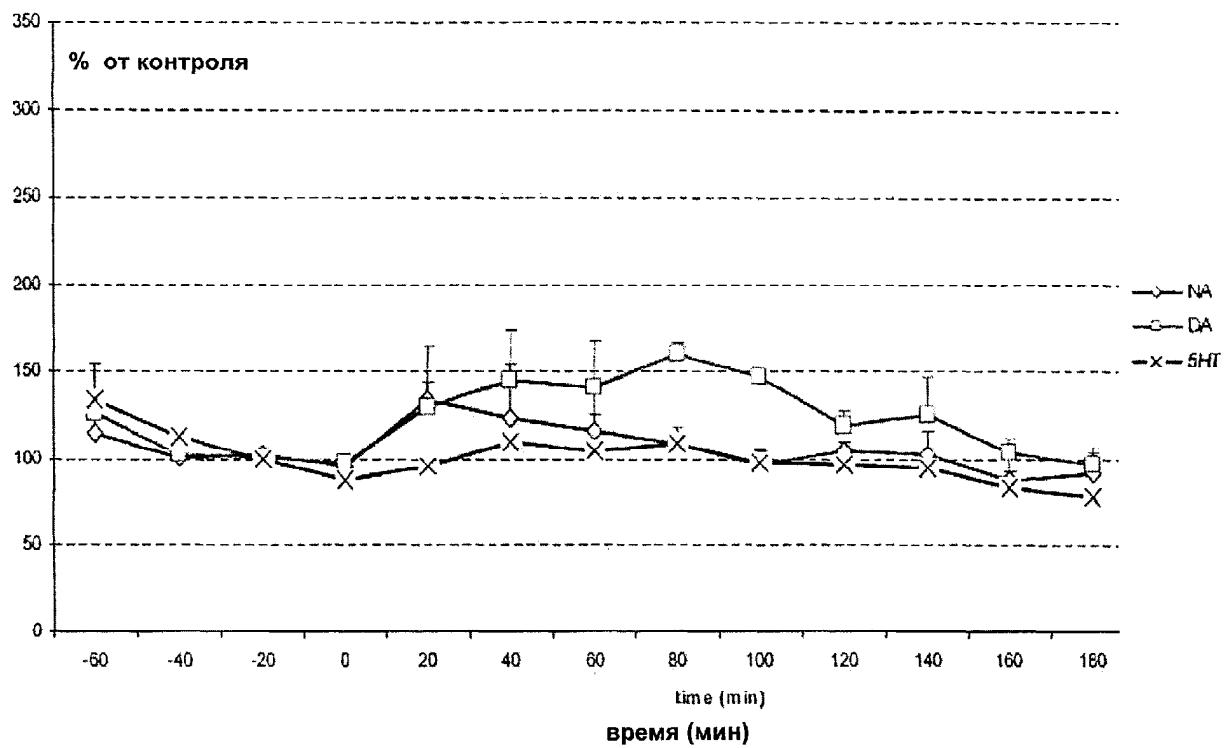


Фиг. 13

% от контроля

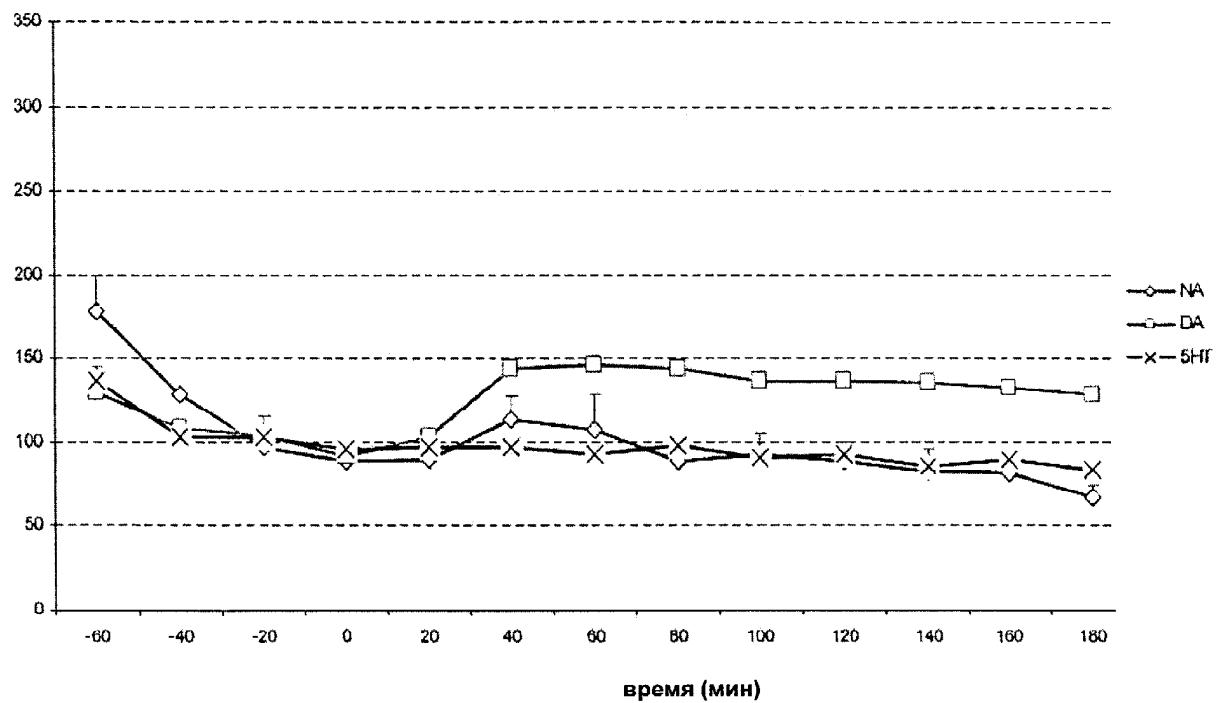


Фиг. 14



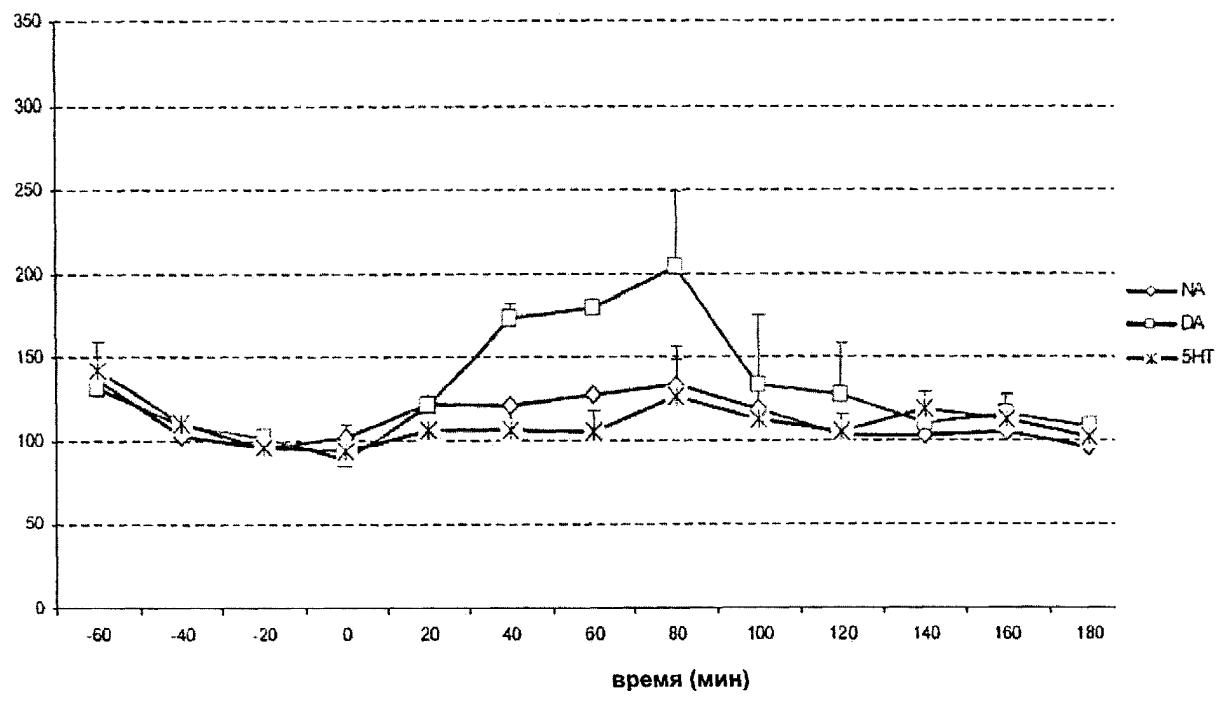
Фиг. 15

% от контроля



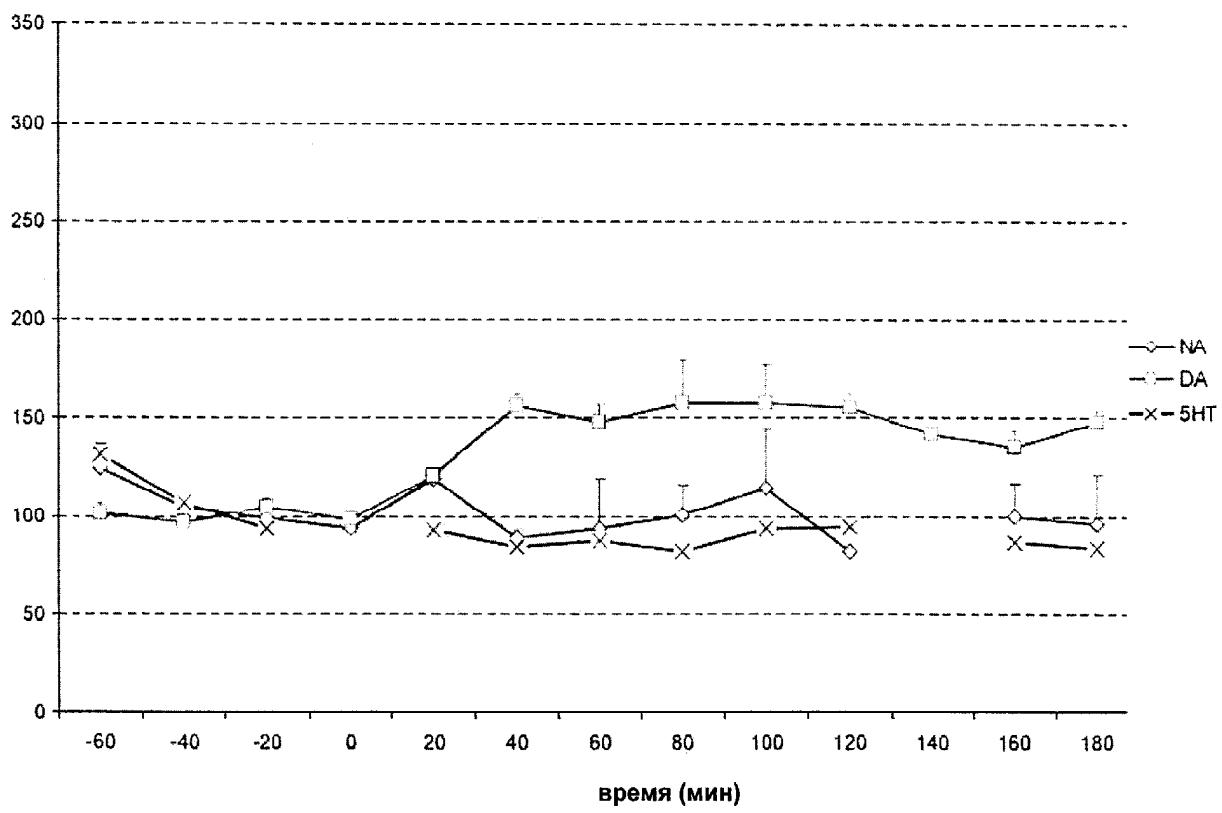
Фиг. 16

% от контроля



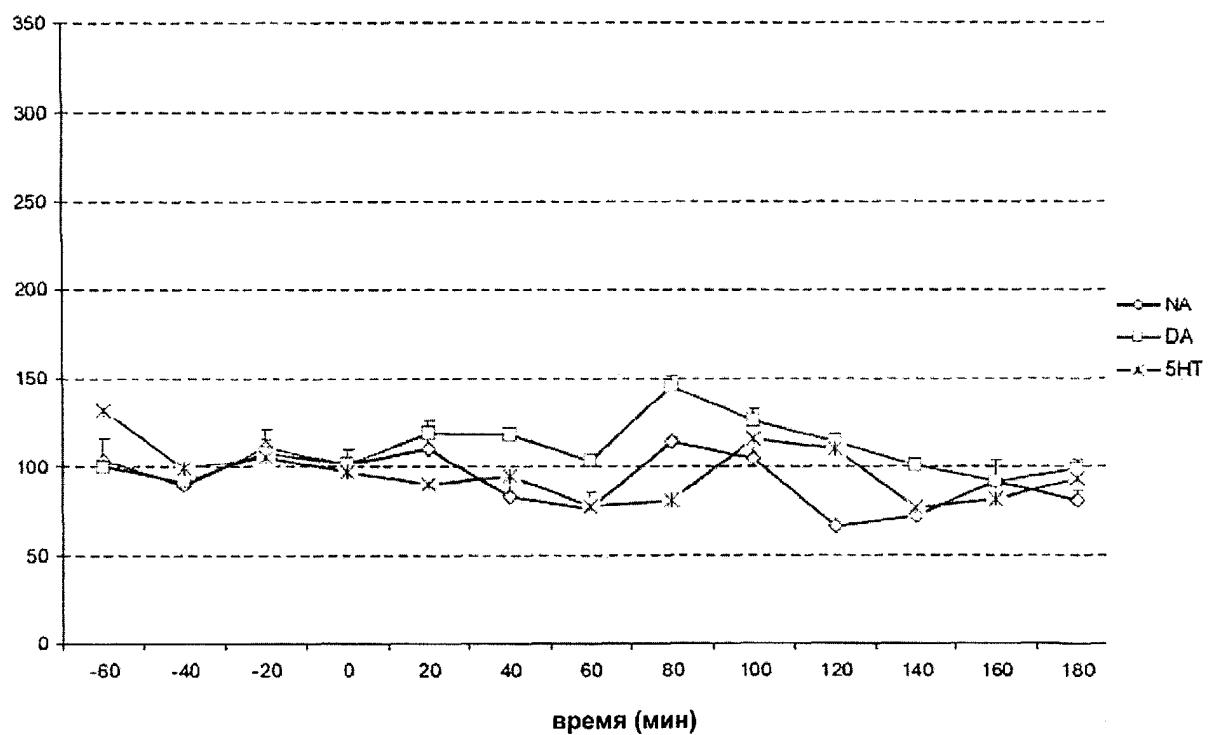
Фиг. 17

% от контроля



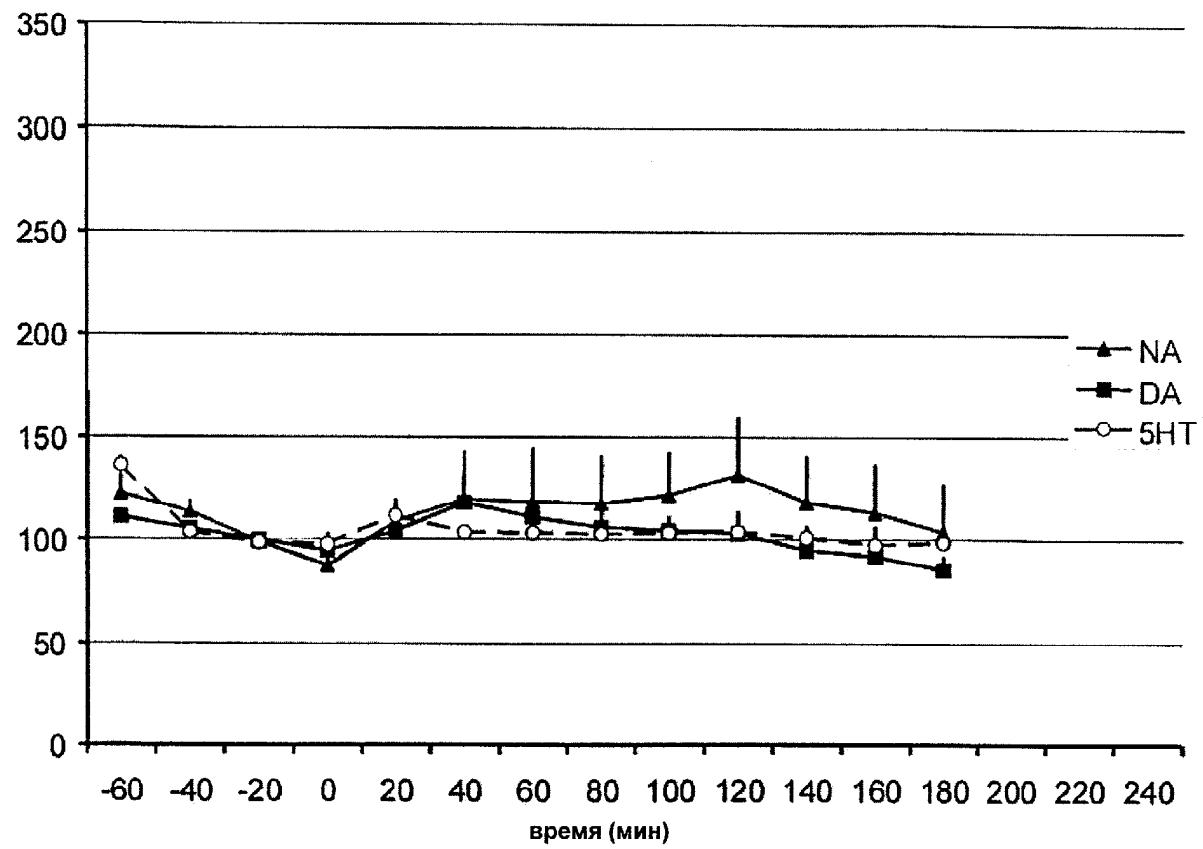
Фиг. 18

% от контроля



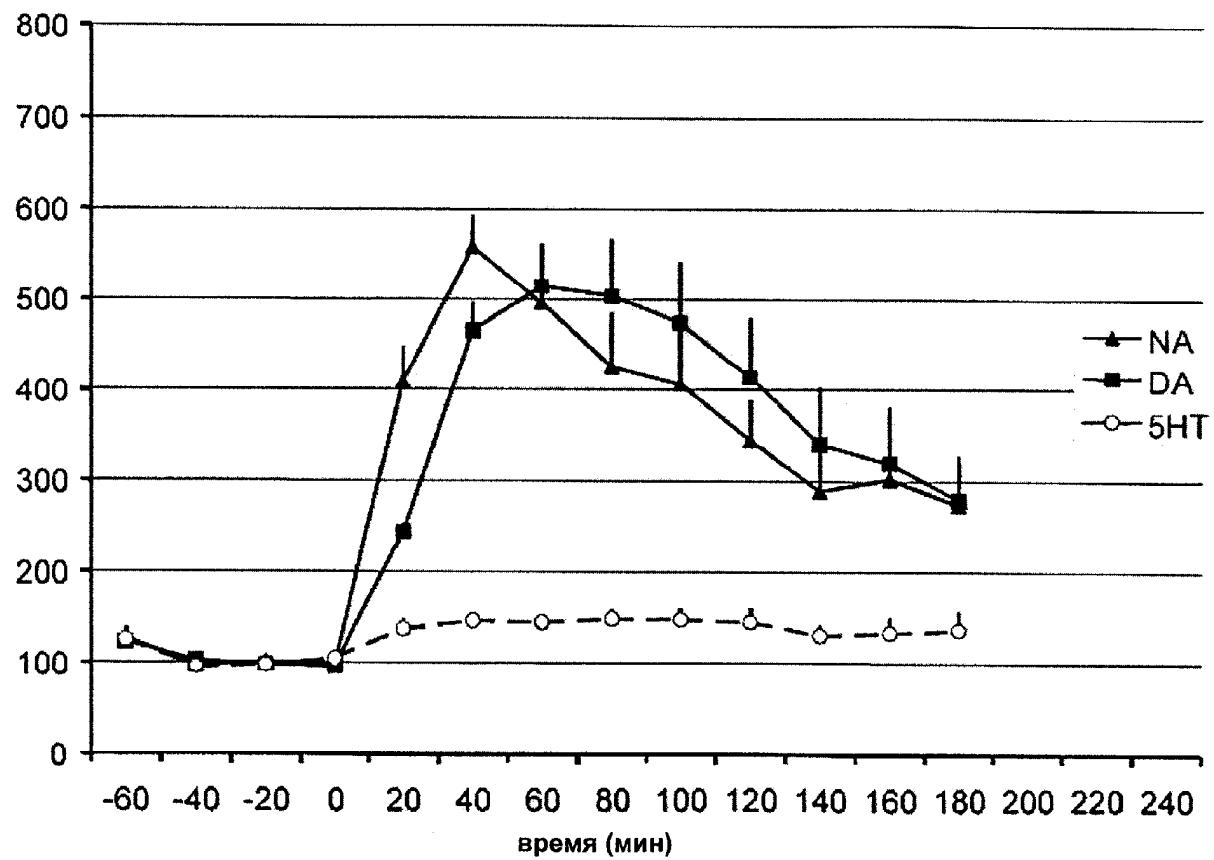
Фиг. 19

% от контроля



Фиг. 20

% от контроля



Фиг. 21