

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ ІМ. В. П. КУХАРЯ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

АГУНОВИЧ ВОЛОДИМИР АНДРІЙОВИЧ

УДК 547.221+547.512+547.513+547.53.024+547.771+547.82

ДИСЕРТАЦІЯ

**РОЗРОБКА НОВИХ ПІДХОДІВ ДО СИНТЕЗУ 1-ТРИФЛУОРОМЕТИЛ-
1-АРИЛ/ГЕТАРИЛ-ДИЗАМІЩЕНИХ ЦИКЛОПРОПАНІВ ТА
ЦИКЛОБУТАНІВ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ ВЛАСТИВОСТЕЙ**

102 — Хімія

10 — Природничі науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів, текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ (Агунович В.А.)

Науковий керівник
Герус Ігор Іванович
доктор хімічних наук

КИЇВ – 2025

АНОТАЦІЯ

Агунович В.А. Розробка нових підходів до синтезу 1-трифлуорометил-1-арил/гетарил-дизаміщених циклопропанів та циклобутанів та дослідження їх властивостей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія» (10 – Природничі науки) – Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, Київ, 2025.

Дисертація присвячена розробці ефективних методик препаративного синтезу нових 1-трифлуорометил-1-арил/гетарил-дизаміщених циклопропанів та циклобутанів, а також дослідженню можливостей функціоналізації та біомедичного застосування синтезованих сполук.

Літературні джерела свідчать, що розробка та валідація методик синтезу флуоровмісних сполук є перспективним напрямком органічної хімії. Включення атомів Флуору до структури органічних молекул змінює їхню метаболічну стабільність, ліпофільність і біодоступність, що робить такі сполуки перспективними для застосування в біоорганічній та медичній хімії.

Флуоровмісні структурні фрагменти відіграють важливу роль у сучасній медичній хімії, зокрема у дизайні біоізостерів — замісників, що здатні функціонально імітувати класичні фармакофори або замінювати певні фрагменти молекул без втрати їх біологічної активності. Одним із часто використовуваних у медичній хімії алкільних фрагментів є трет-бутильна група (t-Bu), яка завдяки своїй об'ємній природі та високій ліпофільності широко застосовується для заповнення гідрофобних кишень у білках-мішенях. Проте ця група часто виявляється метаболічно вразливою і може бути піддана біотрансформації за участю ферментів окисного метаболізму. У зв'язку з цим актуальним завданням є пошук альтернативних замісників, що могли б імітувати властивості t-Bu-групи, водночас забезпечуючи покращену метаболічну стабільність та збереження або підвищення біологічної активності.

Метою дисертаційної роботи стало систематичне дослідження CF₃-вмісних трьох- і чотиричленних циклоалкільних фрагментів — зокрема 1-(CF₃)-1-

арил/гетарилдизаміщених циклопропанів і циклобутанів — як потенційних біоізостерів трет-бутильної групи, а також розробка нових універсальних і масштабованих методів їх синтезу. Дослідження було зосереджено на оптимізації умов деоксофлуорування відповідних карбонових кислот з використанням тетрафлуориду сульфуру (SF_4) у поєднанні з HF або генерацією HF *in situ*. Особливу увагу приділено труднощам деоксофлуорування гетероароматичних кислот, чия реакційна здатність значно залежить від природи гетероатома, його розташування та електронних властивостей.

У рамках роботи вперше було показано, що використання солей лужних металів замість вільних кислот значно знижує ймовірність побічної декарбоксилювання при дії SF_4/HF , особливо у випадках α -піридиніл-оцтових кислот. Запропонований підхід дозволив масштабно та з хорошими виходами синтезувати понад 40 представників CF_3 -циклопропанів і циклобутанів, включно з фрагментами на основі піридину, піразолу, триазолу та бензену. Демонстровано придатність методів до грамового масштабу, зокрема отримання сполук без необхідності хроматографічного очищення.

Отримані CF_3 -циклопропани та CF_3 -циклобутани були піддані репрезентативній функціоналізації з метою демонстрації їхньої придатності як будівельних блоків для потреб медичної хімії. Зокрема, було здійснено Pd-каталізоване карбонілювання, відновлення, реакції Курціуса, гідрування гетероциклів та інші трансформації, що призвели до утворення широкої бібліотеки похідних.

Додатково були проведені розширені фізико-хімічні дослідження отриманих CF_3 -циклобутанів: аналіз їх кристалічної структури за допомогою рентгеноструктурного аналізу, обчислення молекулярного об'єму, вимірювання експериментальних pK_a значень карбонових кислот та амінів, а також визначення констант Гамметта методами ^{19}F ЯМР-спектроскопії. Показано, що CF_3 -циклобутановий замісник є слабшим електроноакцептором, ніж CF_3 -циклопропановий, але більшим за обсягом ($171 \text{ \AA}^3$ проти $155 \text{ \AA}^3$), обидва наближаються за розміром до трет-бутильної групи ($150 \text{ \AA}^3$).

У наступній частині дослідження CF₃-циклобутанові фрагменти були введені в структури біологічно активних сполук з різним механізмом дії: антигістамінний препарат буклізин, протигрибковий бутенафін, антидепресант пивгідразин, гербіциди піноксаден і тебутам. Для всіх прикладів також були синтезовані відповідні CF₃-циклопропанові аналоги для порівняння. Вивчено фізико-хімічні властивості одержаних сполук, зокрема водну розчинність, logD та метаболічну стабільність у мікросомах печінки людини. Показано, що заміна t-Bu на CF₃-циклобутан зазвичай підвищує ліпофільність (на 0.4–0.5 одиниці logD), незначно впливає на розчинність, а вплив на метаболічну стабільність виявився варіативним і залежним від біохімічного контексту.

Крім того, було оцінено біологічну активність синтезованих сполук у відповідних тестах. Антигрибкова активність бутенафіну та його аналогів була досліджена щодо *Trichophyton rubrum* і *Trichophyton mentagrophytes*. Показано, що CF₃-циклобутановий аналог зберігає високу активність порівняно з вихідним препаратом. Антигістамінний препарат буклізин, який зараз репозиціонується як протираковий препарат, і його аналоги були протестовані на цитостатичну активність проти клітинної лінії MCF-7 та здатність індукувати утворення ліпідних крапель. Було встановлено, що CF₃-циклобутановий аналог демонструє активність у мікромольному діапазоні та найшвидше індукує диференціацію клітин, що робить його потенційним аналогом t-Bu у цільових молекулах для терапії раку.

Таким чином, результати дослідження не лише розширюють хімічний інструментарій медичних хіміків, але й демонструють ефективність 1-(CF₃)-1-дизаміщених циклопропанів і циклобутанів як функціональних біоізостерів трет-бутильної групи. Розроблені синтетичні методики є масштабованими, відтворюваними та придатними до використання в прикладній розробці нових біоактивних сполук, зокрема у фармацевтичній та агрохімічній галузях.

Ключові слова: флуоровмісні сполуки, трифлуорометил, деоксофлуорування, циклопропани, циклобутани, гетероцикли, функціоналізація, біоізостери, біологічна активність.

SUMMARY

Ahunovych, V. A. Development of new approaches to the synthesis of 1-trifluoromethyl-1-aryl/heteroaryl-disubstituted cyclopropanes and cyclobutanes and the study of their properties. – Qualification scientific work on manuscript rights.

Dissertation for Doctor of Philosophy degree by specialty 102 “Chemistry (10 – Natural Sciences) – V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, NAS of Ukraine, Kyiv, 2025.

This dissertation is devoted to the development of efficient preparative methods for the synthesis of novel 1-trifluoromethyl-1-aryl/heteroaryl-disubstituted cyclopropanes and cyclobutanes, as well as to the study of their functionalization potential and biomedical applications.

According to literature sources, the development and validation of synthetic methodologies for fluorinated compounds is a promising area of organic chemistry. The incorporation of fluorine atoms into organic molecules significantly affects their metabolic stability, lipophilicity, and bioavailability, making such compounds highly attractive for use in bioorganic and medicinal chemistry.

Fluorinated structural fragments play a pivotal role in modern medicinal chemistry, particularly in the design of bioisosteres—substituents capable of functionally mimicking classical pharmacophores or replacing specific molecular fragments without compromising biological activity. One of the most commonly used alkyl fragments in drug design is the tert-butyl group (t-Bu), which, due to its bulky nature and high lipophilicity, is widely employed to fill hydrophobic pockets within protein targets. However, this group is often metabolically labile and susceptible to biotransformation via oxidative metabolism. Consequently, the search for alternative substituents that could imitate the properties of the t-Bu group while enhancing metabolic stability and retaining or improving biological activity is of significant interest.

The objective of this dissertation was the systematic investigation of CF₃-substituted three- and four-membered cycloalkyl fragments—specifically, 1-(CF₃)-1-aryl/heteroaryl-substituted cyclopropanes and cyclobutanes—as potential bioisosteres of the tert-butyl group, along with the development of novel, scalable, and general synthetic methods for their preparation. The study focused on optimizing deoxofluorination conditions for the corresponding carboxylic acids using sulfur tetrafluoride (SF₄) in combination with HF or in situ generation of HF. Special attention was given to the challenges of deoxofluorination of heteroaromatic acids, where reactivity is greatly influenced by the nature, position, and electronic properties of the heteroatom.

For the first time, it was demonstrated that replacing free acids with alkali metal salts significantly reduces the risk of undesired decarboxylation under SF₄/HF conditions, particularly for α -pyridylacetic acids. The proposed approach enabled the efficient and scalable synthesis of more than 40 CF₃-cyclopropanes and CF₃-cyclobutanes, including derivatives based on pyridine, pyrazole, triazole, and benzene. The synthetic methods were successfully applied on a gram scale, with several compounds isolated without the need for chromatographic purification.

The resulting CF₃-cyclopropanes and CF₃-cyclobutanes underwent representative downstream functionalizations to demonstrate their utility as building blocks in medicinal chemistry. These transformations included Pd-catalyzed carbonylation, hydrogenation, Curtius rearrangement, and heterocycle reduction, resulting in a broad library of functionalized derivatives.

In addition, detailed physicochemical studies were carried out on selected CF₃-cyclobutanes, including crystallographic structure determination by X-ray diffraction, calculation of molecular volumes, experimental determination of pK_a values for carboxylic acids and amines, and Hammett constant measurements via ¹⁹F NMR spectroscopy. The CF₃-cyclobutyl group was shown to be a weaker electron-withdrawing substituent than CF₃-cyclopropane but sterically larger (171 Å³ vs. 155 Å³), with both being close in size to the t-Bu group (150 Å³).

In the second part of the study, CF₃-cyclobutane fragments were introduced into the structures of bioactive molecules with diverse mechanisms of action: the antihistamine

Bucizine, the antifungal agent Butenafine, the antidepressant Pivhydrazine, and the herbicides Pinoxaden and Tebutam. For each case, the corresponding CF₃-cyclopropane analogs were synthesized for comparative evaluation. The physicochemical properties of the resulting compounds—including aqueous solubility, logD values, and metabolic stability in human liver microsomes—were measured. It was shown that replacing t-Bu with CF₃-cyclobutane typically led to increased lipophilicity (by 0.4–0.5 logD units), minimal changes in solubility, and variable effects on metabolic stability depending on the biochemical context.

Furthermore, the biological activity of selected compounds was assessed in relevant assays. The antifungal activity of Butenafine and its fluoroalkyl-substituted analogs was tested against *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes*, demonstrating that the CF₃-cyclobutane analog retained significant activity compared to the parent drug. The antihistamine Bucizine, which has recently been explored for repurposing as an anticancer agent, and its analogs were evaluated for cytostatic activity in the MCF-7 human breast cancer cell line, as well as for their ability to induce lipid droplet formation. The CF₃-cyclobutane analog showed micromolar activity and the earliest onset of cell differentiation, highlighting its promise as a t-Bu surrogate in therapeutic candidates.

In conclusion, the results of this study not only expand the chemical toolbox available to medicinal chemists but also clearly demonstrate the effectiveness of 1-(CF₃)-1-aryl/heteroaryl-substituted cyclopropanes and cyclobutanes as functional bioisosteres of the tert-butyl group. The developed synthetic methods are scalable, reproducible, and well-suited for use in the applied development of novel bioactive compounds, particularly in pharmaceutical and agrochemical research.

Keywords: fluorinated compounds, trifluoromethyl, deoxofluorination, cyclopropanes, cyclobutanes, heterocycles, functionalization, bioisosteres, biological activity.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. **Volodymyr Ahunovych**, Anton A. Klipkov, Maksym Bugera, Karen Tarasenko, Serhii Trofymchuk, Oleh Stanko, Andrii Boretskyi, Mykola Zheludenko, Iryna V. Sadkova, and Pavel K. Mykhailiuk. General and Scalable Approach to Trifluoromethyl-Substituted Cyclopropanes. *The Journal of Organic Chemistry* **2023**, 88 (6), 3859-3870. *Особистий внесок здобувача: літературний пошук, хімічний синтез, аналіз спектральних даних та підготовка статті.*
2. **Volodymyr Ahunovych**, Anton A. Klipkov, Maksym Bugera, Karen Tarasenko, Serhii Trofymchuk, Bohdan Razhyk, Andrii Boretskyi, Oleh Stanko, Yaroslav Panasiuk, Oleh Shablykin, Galeb Al-Maali, Dmytro Lesyk, Oleksii Klymenko-Ulianov, Kateryna Horbatok, Iryna Bodenchuk, Viktoriia Kosach, Petro Borysko, Vladimir Kubyshkin, and Pavel K. Mykhailiuk. CF₃-Cyclobutanes: Synthesis, Properties, and Evaluation as a Unique *tert*-Butyl Group Analogue. *JACS Au* **2024**, 4 (11), 4507-4517. *Особистий внесок здобувача: літературний пошук, хімічний синтез, аналіз спектральних даних та підготовка статті.*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ЗМІСТ	9
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	11
ВСТУП	13
РОЗДІЛ 1. ФЛУОРОВАНІ ЗАМІСНИКИ В ДИЗАЙНІ ТА ЗАСТОСУВАННІ БІОІЗОСТЕРІВ ДЛЯ ДИЗАЙНУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК. ПІДХОДИ ДО ЇХ СИНТЕЗУ (літературний огляд)	17
1.1. CF ₃ -циклопропан – метаболічно стійкий біоізостер трет-бутильної групи	19
1.2. Дифлуорометилєнвмісна ланка як біоізостер оксигєновмісних функціональних груп	23
1.3. Способи синтезу (гєтеро)ароматичних сполук із 1,1-дифлуорєстильним замісником	29
1.4. Способи синтезу 1,1-дизаміщєних CF ₃ -циклопропанів та циклобутанів	33
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ 1-(CF₃)-1-АРИЛ/ГЄТАРИЛДИЗАМІЩЄНИХ ЦИКЛОПРОПАНІВ	40
РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ 1-(CF₃)-1-АРИЛ/ГЄТАРИЛДИЗАМІЩЄНИХ ЦИКЛОБУТАНІВ – ПЄРСПЄКТИВНИХ БІОІЗОСТЕРІВ ТРЕТ-БУТИЛЬНОЇ ГРУПИ	49
РОЗДІЛ 4. ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ТА БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СИНТЕЗОВАНИХ БІОІЗОСТЕРІВ ТРЕТ-БУТИЛЬНОЇ ГРУПИ	55
4.1. Фізико-хімічні властивості	55
4.2. Синтез та дослідження CF ₃ -циклопропано-циклобутановмісних аналогів біологічно активних речовин	59
РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	65
5.1. Загальна частина	65
5.2. Експериментальна частина до розділу 2	66

	10
5.3. Експериментальна частина до розділу 3	81
5.4. Експериментальна частина до розділу 4	104
ВИСНОВКИ	152
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	153
ДОДАТКИ	166

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Ac – ацетил

aq., водн. – водний

Bn – бензил

Boc – трет-бутилоксикарбоніл

CP – циклопропан/циклопропіл

DAST – діетиламіносульфуртрифлуорид

DBU - 1,8-Діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен

DMSO, ДМСО – диметилсульфоксид

DMF, ДМФА – диметилформамід

DIPEA – N,N-диізопропілетиламін

Et – етил

Eq, екв - еквіваленти

i-Pr – ізопропіл

FDA – Food and drug administration

HFIP - гексафлуороізопропанол

HLM – мікросоми печінки людини

HPLC, ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

HRMS – мас-спектрометрія високої роздільної здатності

LG – відхідна група

LiHMDS – Біс(триметилсиліл)амід літія

Me – метил

morph-DAST– морфоліносульфуртрифлуорид

MTBE, МТБЕ – трет-бутил метиловий етер

NaHMDS – біс(триметилсиліл)амід натрія

n.d. – не зафіксовано/не спостерігається

n-BuLi – н-бутиллітій

PBS, ФБР - фосфатно-буферний розчин

Pf - пентафлуоробензенсульфонат

Ph – феніл

Py – піридин

RLM – мікросоми печінки щура

rt – кімнатна температура

TBHP – трет-бутилгідропероксид

Tf - трифлат

THF, ТГФ – тетрагідрофуран

Ts - тозил

KCCB – константа спін-спінової взаємодії

ТШХ – тонкошарова хроматографія

ЯМР – ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Сучасна органічна хімія дедалі більше орієнтується на розробку нових ефективних методів синтезу сполук із заданими властивостями для подальшого застосування в медичній, біоорганічній та агрохімії. Особливу увагу в цьому контексті привертають флуоровмісні сполуки, зокрема ті, що містять трифлуорометильну ($-\text{CF}_3$) та дифлуорометиленову ($-\text{CF}_2-$) групи, завдяки їхній здатності суттєво змінювати фізико-хімічні та біологічні властивості молекул. Введення атомів Флуору до структури органічних молекул часто покращує метаболічну стабільність, ліпофільність і біодоступність сполук, що робить його незамінним у структурному дизайні лікарських засобів.

Попри значну увагу до цієї тематики, методи введення флуоровмісних фрагментів часто мають істотні обмеження: низьку конверсію, утворення побічних продуктів, необхідність багатостадійного синтезу та чутливість до наявності певних функціональних груп. Саме тому актуальною є розробка універсальних і селективних методик синтезу таких фрагментів, які можна було б легко масштабувати та адаптувати до широкого спектру субстратів.

Обрана тема дисертаційного дослідження спрямована на вирішення цих завдань — шляхом розробки та оптимізації нових підходів до синтезу 1-трифлуорометил-1-арил/гетарил-дизаміщених циклопропанів та циклобутанів із подальшою їх функціоналізацією. Застосування тетрафлуориду сульфуру (SF_4) у поєднанні з рідким HF дозволило досягти високої ефективності деоксофлуорування відповідних циклопропан-/циклобутанкарбонових кислот та масштабування синтезу.

Окрема увага приділена дослідженню фізико-хімічних та біологічних властивостей CF_3 -циклопропанів і CF_3 -циклобутанів як перспективних біоізомерів трет-бутильної групи. Це важливо з огляду на потребу в створенні нових фармакофорних фрагментів із покращеними метаболічними та фармакокінетичними характеристиками.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Робота виконувалась в рамках бюджетних науково-дослідних тем Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України в 2020-2025: “Синтез нових флуоро- і фосфоровмісних ациклічних та гетероциклічних аналогів природних сполук” (2019-2021 рр., тема 2.1.10.19-19, № держреєстрації 0119U100611), “Розробка нових підходів до синтезу флуоровмісних поліфункціоналізованих природних сполук та їх структурних аналогів” (2022-2024 рр., тема 2.1.10.19-22, № держреєстрації 0122U000443).

Мета і завдання дослідження

Метою дисертаційної роботи є розробка ефективних, зручних і масштабованих методик препаративного синтезу 1-трифлуорометил-1-арил/гетарил-дизаміщених циклопропанів та циклобутанів, вивчення їх хімічної поведінки, можливостей подальшої функціоналізації, а також оцінка перспектив застосування одержаних сполук у біоорганічній та медичній хімії як потенційних фармакофорно активних фрагментів.

Завдання дослідження:

1. Оптимізувати умови реакції деоксофлуорування 1-арил/гетарил-заміщених циклопропан-циклобутанкарбонових кислот із застосуванням комбінації SF_4/HF або $\text{SF}_4/\text{H}_2\text{O}$ для синтезу нових CF_3 -циклопропанів і циклобутанів.
2. Валідувати метод на широкому спектрі різноманітних сполук.
3. Провести модифікації отриманих флуоровмісних речовин для демонстрації їхньої придатності як будівельних блоків (карбонові кислоти, аміни, сульфонілхлориди тощо).
4. Вивчити фізико-хімічні властивості (розчинність, ліпофільність, кислотність, константи Гамметта) синтезованих флуоровмісних фрагментів у порівнянні з трет-бутильною групою.
5. Дослідити біологічну активність CF_3 -циклопропанів та циклобутанів у структурі реальних лікарських препаратів.

6. Оцінити потенціал 1-CF₃-1-дизаміщеного циклобутанового фрагмента як ефективного замітника трет-бутильної групи в контексті дизайну нових лікарських молекул.

Об'єкти дослідження: органічні сполуки, що містять трифлуорометильні фрагменти, зокрема (гетеро)ароматичні цикли із CF₃-циклопропановим та CF₃-циклобутановим замісником.

Предмет дослідження: методи синтезу, фізико-хімічні та біологічні властивості нових CF₃-вмісних сполук.

Методи дослідження: органічний синтез; інструментальні методи визначення структури та індивідуальності синтезованих сполук (ЯМР-спектроскопія на ядрах ¹H, ¹³C та ¹⁹F, 2D ЯМР-спектроскопія (COSY, NOESY, HMBC), мас-спектрометрія (MS), HRMS, елементний аналіз, рентгеноструктурний аналіз); дослідження біологічних властивостей; аналіз отриманих результатів та їх узагальнення.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше систематично досліджено реакцію деоксофлуорування циклопропанкарбонових та циклобутанкарбонових кислот та розроблено препаративний метод синтезу нових речовин із CF₃-циклопропановим та CF₃-циклобутановим фрагментом. Продемонстровано здатність солей лужних металів карбонових кислот тяж вступати в реакцію деоксофлуорування. Систематично досліджено можливі шляхи модифікації даних речовин. Продемонстровано, що дані фрагменти можуть бути перспективними мотивами для медичної хімії як біоізостери трет-бутильною групи.

Практичне значення отриманих результатів

Розроблено препаративні методики деоксофлуорування 1-арил/гетарил-заміщених циклопропан-циклобутанкарбонових кислот для отримання флуоровмісних речовин у мультиграмових кількостях, цікавих для дослідження в галузі медичної хімії. Розроблено препаративні методики модифікації даних речовин для розширення заданого ними хімічного простору. Експериментально показано, що CF₃-циклопропанові та CF₃-циклобутанові фрагменти демонструють біологічну активність як біоізостери трет-бутильної групи.

Особистий внесок здобувача

Систематизація та аналіз літературних даних, основний обсяг експериментальної роботи, оформлення та узагальнення отриманих результатів, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук проведені здобувачем особисто. Визначення напрямку роботи, обговорення результатів та корекція матеріалів для публікації проведені з науковим керівником д.х.н. І.І. Герусом та д.х.н. П.К. Михайлюком. Рентгеноструктурні дослідження сполук виконані у співробітництві з с.н.с., к.х.н. С.В. Шишкіною, двовимірні ЯМР-експерименти з к.х.н. А.В. Козицьким; HRMS-вимірювання з к.х.н. Д.В. Биліною, дослідження ADME з к.х.н. Ю.В. Голотою, вимірювання $\log P$ з А.Д. Скремницьким, вимірювання pK_a з М.С. Болговою.

Апробація результатів дисертації

Результати роботи доповідались і обговорювались на 23rd International Symposium on Fluorine Chemistry and the 9th International Symposium on Fluorous Technologies (2023).

Публікації

За матеріалами роботи опубліковано 2 наукові статті у фахових журналах.

Структура та обсяг роботи

Дисертація викладена на 166 сторінках і складається з вступу, 5 розділів, висновків, переліку використаних джерел (96 найменувань), містить 25 рисунків, 32 схеми та 17 таблиць.

РОЗДІЛ 1

ФЛУОРОВАНІ ЗАМІСНИКИ В ДИЗАЙНІ ТА ЗАСТОСУВАННІ БІОІЗОСТЕРІВ ДЛЯ ДИЗАЙНУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК. ПІДХОДИ ДО ЇХ СИНТЕЗУ (літературний огляд)

Дизайн біоізостерів — це корисний принцип у медичній хімії, який, хоча й широко застосовується, є контекстним за своєю природою. Таким чином, розробка біоізостерів вимагає детального розуміння фізико-хімічних властивостей елементів, гетероциклів або функціональних груп для ефективної імітації — і, в ідеалі, супроводжується подібним рівнем розуміння особливостей зв'язування у відповідному сайті мішені молекули [1]. Поняття біоізостеризму бере свій початок із концепції ізостеризму між відносно простими функціональними групами та малими молекулами, яку ще століття тому запропонували Мойр та Ленгмюр. Проте сучасні уявлення про структурні метафори у біологічному контексті охоплюють значно ширший спектр біоізостерних структурних мотивів, що можуть істотно відрізнятися за розмірами та формою від функціональностей, які вони імітують [1,2]. Таким чином, сучасні біоізостерні заміщення значною мірою базуються на відтворенні функціональних біохімічних та фармакологічних властивостей, які відображають особливості молекулярного розпізнавання, часто унікальні для певного біологічного середовища [1]. Через це зв'язок між формою та/або фізико-хімічними характеристиками біоізоостеру може бути опосередкованим.

Флуор відіграє важливу роль у дизайні лікарських засобів починаючи з моменту затвердження першого флуорованого препарату — синтетичного 9 α -флуорвмісного кортикостероїду флудрокортизону (**1.1**) — 1955 року [3].

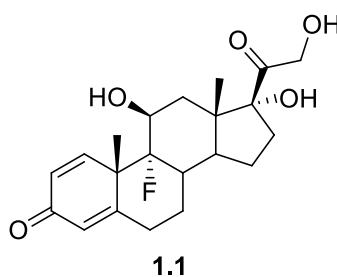


Рисунок 1.1 Флудрокортизон

Застосування Флуору у створенні лікарських засобів та агрохімікатів продовжує зростати, паралельно з поглибленням наших знань і розуміння того, як повною мірою використовувати унікальні властивості цього елемента [4-6]. Цьому сприяє розвиток інноваційних методів синтезу, що забезпечують доступ до нових флуорованих структур із цікавою топологією та фізико-хімічними характеристиками [7]. Ефективне застосування Флуору в медичній хімії потребує розуміння його ключових фізико-хімічних властивостей, і ті з них, що мають значення для дизайну біоізостерів, узагальнені в *таблиці 1.1* [4,8]

Зв'язок	Довжина зв'язку (Å)	Вандерваальсський радіус (Å)	Вандерваальсський об'єм атома (Å ³)	Загальний розмір (Å ³)	Електро негативність елемента	Дипольний момент μ (D)	π	Енергія дисоціації зв'язку (ккал/моль)
C-H	1.09	1.20	7.24	2.29	2.20	~0.4	0	98.8
C-F	1.35	1.47	13.31	2.82	3.98	1.41	0.14	105.4
C-Cl	1.77	1.75	22.45		3.16	1.87 (CH ₂ Cl)	0.71	78.5
C=O	1.23	1.52	14.71	2.73	3.44	2.33 (H ₂ C=O)	CHO -0.65	85 (π-зв'язок)
C-OH	1.43 (MeOH) 1.48 (EtOH)	1.52			3.44	2.87 (MeOH) 1.66 (EtOH)	-0.67	84.0
C≡N	2.22 (HCN)					3.92 (MeCN)	-0.57	
S=O	1.44 (MeSO ₂ Me)	1.52	14.71		3.44	4.44 (MeSO ₂ Me)	CH ₃ S O ₂ -1.58 MeS O ₂ -1.63	

Таблиця 1.1

Хоча перші застосування Флуору як біоізостеру здебільшого полягали в простій заміні атомів Гідрогену в молекулах лікарських засобів (переважно для впливу на метаболізм), останні 20 років відзначилися значно ширшим використанням Флуору та флуорованих фрагментів для побудови складніших структур, здатних імітувати та впливати на низку класичних функціональностей.

Флуор приблизно на 20% більший за Гідроген за порівнянням ван-дер-ваальсових радіусів, тоді як довжина і розмір зв'язку C–F більше відповідають зв'язку C=O, ніж коротшому C–H або довшим C–OH, C–C≡N чи S=O. Електронегативність Флуору ближча до електронегативності Оксигену, що відображається в дипольному моменті зв'язку C–F: він більший і спрямований у протилежний бік від C–H, але менший, ніж у груп C=O, S=O, C–OH та C≡N. Флуор є дещо більш ліпофільним за Гідроген і значно більш ліпофільним за OH, C=O, C≡N або сульфоксидні й сульфонні замісники.

На відміну від атомів Хлору, Брому та Йоду, Флуор не бере участі в галогенному зв'язуванні і є неполяризовним — властивістю, яка лежить в основі сильних електростатичних взаємодій, що можуть бути як притягуючими, так і відштовхувальними [4].

Ці характеристики надають Флуору значної універсальності, і саме тому він досліджується як потенційний біоізостер атому Гідрогену, карбонільної та сульфонільної карбінільної, нітрильної групи, причому ефективне функціональне імітування значною мірою залежить від біохімічного контексту.

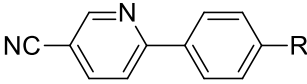
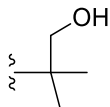
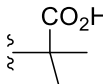
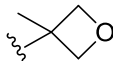
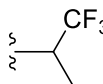
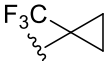
1.1. CF₃-циклопропан – метаболічно стійкий біоізостер трет-бутильної групи

Оскільки введення Флуору може забезпечити стійкість до окисного метаболізму, флуорування стало популярним підходом до вирішення проблеми низької фармакокінетичної ефективності сполук як *in vitro*, так і *in vivo* [9,10].

У деяких випадках замісник CH₃ може бути безпосередньо замінений атомом Флуору, незважаючи на те, що Флуор на 40–50% менший за об'ємом. Однак метаболічно нестійкі алкільні групи частіше заміщуються складнішими фрагментами, де важливу роль відіграє трифлуорометильна група (CF₃). Хоча

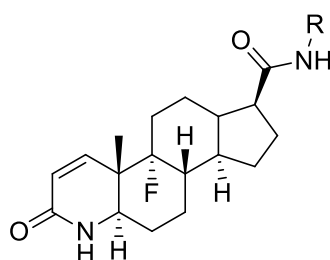
введення Флуору часто орієнтоване безпосередньо на так звану «метаболічну вразливу ділянку» (*metabolic soft spot*), ефекти флуорування можуть бути непрямими і складними. У результаті дія Флуору може варіюватися — від негативного або нульового ефекту (можливо, через перенаправлення метаболізму на іншу ділянку молекули) до загального захисту від метаболічної модифікації. При цьому вплив флуорування на метаболічну стабільність сусідніх функціональних груп може бути як позитивним, так і негативним — залежно від контексту [11-14].

У межах дослідження, спрямованого на пошук заміників трет-бутильної групи з покращеною метаболічною стабільністю, було проведено систематичну модифікацію трьох метильних груп у контексті простої біпофенільної похідної — 6-(4-(трет-бутил)феніл)нікотинонітрилу (**1.2**) (табл. 1.2) [15,16]. Ефекти структурних змін порівнювали за ступенем стабільності сполук при інкубації в мікросомах печінки щурів (RLM) та людини (HLM). Хоча деякі позитивні результати були досягнуті з полярними замісниками, представленими у сполуках **1.3-1.6**, вони розглядалися як потенційно небажані з погляду дизайну ліків, особливо в ситуаціях, коли трет-бутильна група взаємодіє з гідрофобною кишенею в білку-мішені. Оптимальним ліпофільним замісником виявився фрагмент циклопропіл- CF_3 (Cp- CF_3), представлений у сполуці **1.10**. Він продемонстрував вищу метаболічну стабільність як у мікросомах печінки щурів, так і людини, порівняно зі сполуками **1.7-1.9**.

									
	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	1.10
R									
RLM $t_{1/2}$ (хв)	30	125	70	135	37	7	25	11	>400
HLM $t_{1/2}$ (хв)	51	202	122	274	38	9	66	35	150

Таблиця 1.2

Також було проведено порівняння даних щодо стабільності в мікросомах печінки для шести парних похідних біфенілових амідів, у яких Cr-CF_3 замінював метаболічно нестійкий трет-бутильний замісник (*рис 1.2*). У кожному випадку результати були позитивними. Cr-CF_3 також було протестовано як заміну трет-бутильної групи в стероїдному інгібіторі 5α -редуктази фінастериді (**1.11**) [16]. Аналог з Cr-CF_3 -групою (сполука **1.12**) показав період напіврозпаду в мікросомах печінки людини (HLM) 114 хв, у той час як для фінастериду цей показник становив 63 хв.

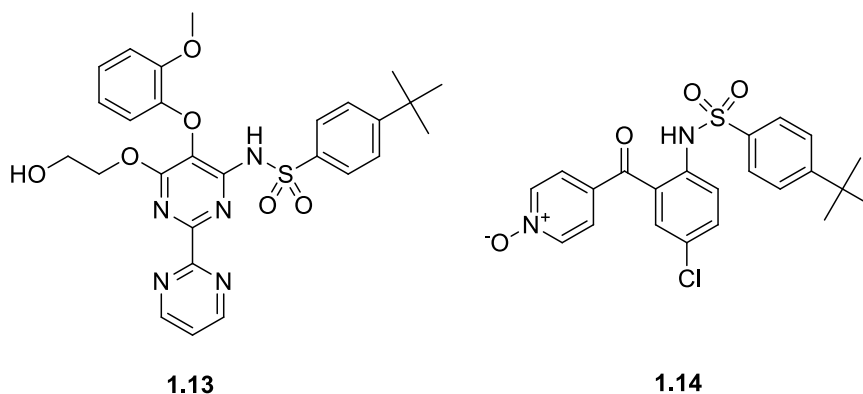


1.11 R = t-Bu

1.12 R = Cr-CF_3

Рисунок 1.2

Фрагмент Cr-CF_3 відіграв помітну роль у дослідженні, в якому серію ізостерів трет-бутильного замісника було піддано детальному *in vitro* профілюванню в структурі подвійного антагоніста ендотелінових рецепторів А і В — бозентану (**1.13**), а також антагоніста CCR9 -рецепторів верцирнону (**1.14**) (*рис 1.3*), які обидва містять фрагмент 4-(трет-бутил)бензенсульфонаміду [17].

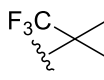


1.13

1.14

Рисунок 1.3

У цьому аналізі профілі вихідних сполук з трет-бутильною групою порівнювали з їхніми аналогами, що містили замісники Cr-CF_3 , CF_3 , SF_5 та [1.1.1]-біциклопентан (BCP). Обчислені відносні розміри цих замісників зведено в *таблицю 1.3*.

Замісник	$-\text{CF}_3$	$-\text{SF}_5$			
Відносний розмір, нормалізований до t- Bu групи, Å ³	-34,9	-11,1	-4,1	0	+4,14

Таблиця 1.3

За винятком Cr-CF_3 , усі замісники були меншими за трет-бутил. Вимірювання Log D показали, що ліпофільність зростає в такому порядку: $\text{CF}_3 < \text{SF}_5 < \text{Cr-CF}_3 < \text{t-Bu} < \text{BCP}$, у той час як pK_a сульфонамідного N–H зростає в порядку: $\text{SF}_5 < \text{CF}_3 < \text{Cr-CF}_3 < \text{t-Bu} \approx \text{BCP}$. У контексті сполуки **1.13**, аналоги з заміщенням на Cr-CF_3 та BCP проявили подібну антагоністичну активність до вихідної молекули щодо ендотелінових рецепторів A та B, тоді як похідні з CF_3 та SF_5 були приблизно в 10 разів менш активними [17]. При заміщенні трет-бутильної групи в сполуці **1.14**, усі ці замісники продемонстрували подібну активність до прототипу у функціональному тесті на CCR9. В обох серіях сполук спостерігалася тенденція до підвищеної метаболічної стабільності в мікросомах печінки для замісників у порівнянні з трет-бутильною групою, при цьому CF_3 та SF_5 були найефективнішими.

Ці загальні спостереження підтверджуються прикладами, зібраними в рамках досліджень, що охоплюють широкий спектр структур сполук із різними біохімічними механізмами дії, хоча в окремих випадках спостерігаються унікальні контекстуальні відмінності у властивостях.

Наприклад, інгібітор FMS-подібної тирозинкінази 3 (FLT3) — квізартиніб (**1.15**), який перебуває на III фазі клінічних випробувань для лікування гострого

мієлоїдного лейкозу (AML), у людини метаболізується по трет-бутильній групі з утворенням спирту **1.16** [18,19]. Цю лабільність вдалося подолати в спорідненій серії сполук шляхом заміни трет-бутильного замісника на Cr-CF_3 , при цьому сполука **1.17** була охарактеризована як сильний інгібітор FLT3 із покращеною метаболічною стабільністю порівняно з її трет-бутильним попередником (рис 1.4) [20].

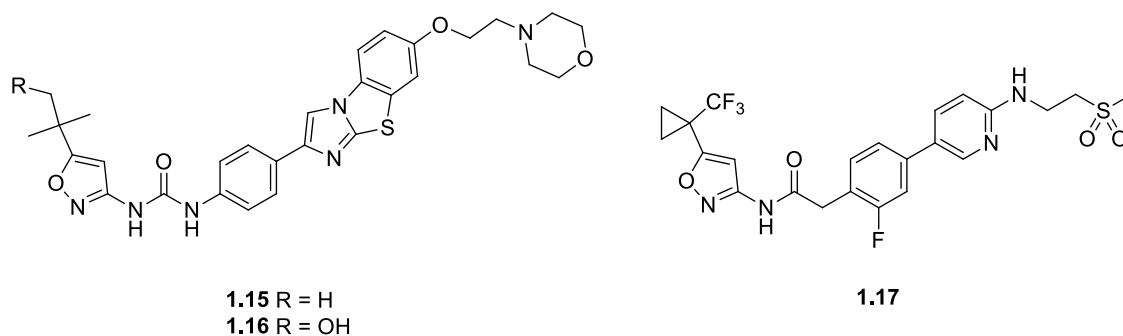


Рисунок 1.4

Фрагмент Cr-CF_3 у агоністі рецептора бомбезину людини субтипу 3 (hBRS-3) (**1.19**) частково вирішив проблему високої швидкості метаболічного розпаду, яка спостерігалася у прототипу **1.18**, а подальша модифікація шляхом введення CF_3 -фрагмента замість метилу дозволила отримати більш просунуту сполуку (**1.20**) (рис. 1.5) [21].

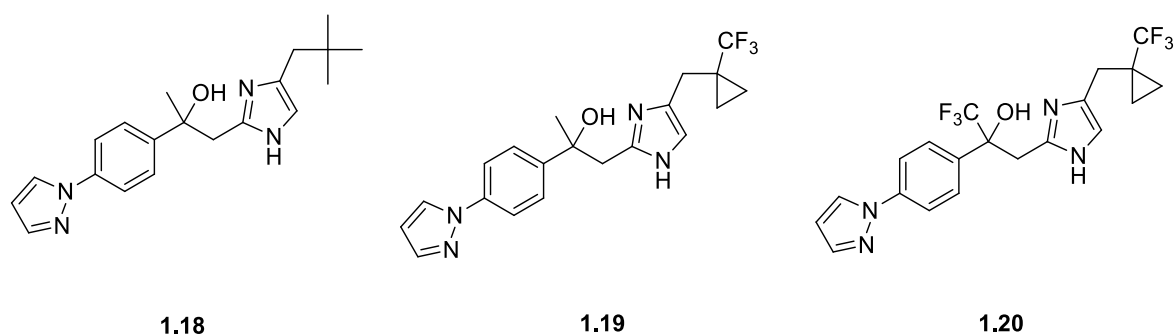


Рисунок 1.5

1.2. Дифлуорометилєнвмісна ланка як біоізоєтер оксигєновмієних функціональних груп

Фрагмент $-\text{CF}_2-$ продемонстрував ефективність як біоізоєтер карбонільної групи кетонів у серії аналогів несупресивних інгібіторів FK506-зв'язувальних білків (FKBPs), що належать до класу імунофілієнових шаперонів [22,23]. Відомо, що імунофілін FK506 (такролімус, **1.21**) виявляє нейротрофну активність *in vitro* та

in vivo, і цю дію можна відтворити за допомогою несупресивних сполук, які імітують зв'язувальну ділянку FKBP12 у макролідному лактоні.

У рамках проведених досліджень було запропоновано замінити карбоніл кетону у вихідній сполуці **1.22** на CF₂-групу, що дозволило отримати сполуку **1.23**, яка показала дещо вищу інгібуючу активність щодо ротамази FKBP12, ніж початкова молекула. Важливість групи -CF₂- була підтверджена відсутністю активності у відповідного CH₂-гомологу **1.24** (рис 1.6).

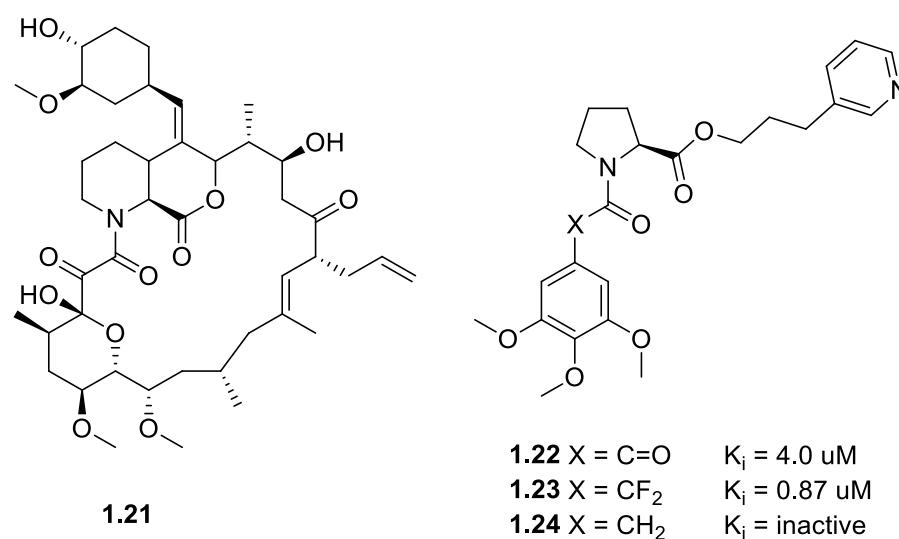


Рисунок 1.6

Оптимізована сполука **1.26**, побудована як аналог **1.25**, інгібувала активність ротамази FKBP12 із значенням K_i = 19 нМ, що є достатньо високим показником на фоні 0.3 нМ для **1.25** в аналогічних умовах (рис 1.7) [22,23].

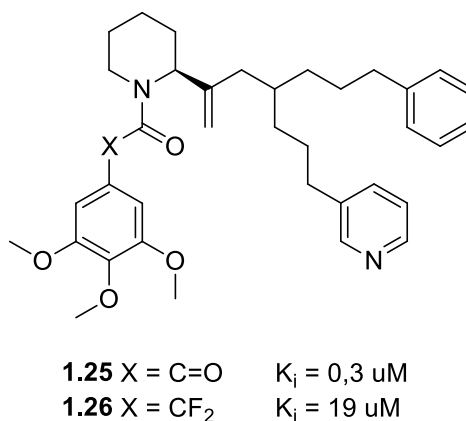


Рисунок 1.7

Піразоло[4,3-с]піридин **1.27** був охарактеризований як потентний інгібітор γ-секретази, що проявляє біологічну активність in vivo у моделі на мишах лінії FVB

дикого типу, зменшуючи рівень амілоїда A β 40 у мозку на 25% після перорального введення у дозі 5 мг/кг, незважаючи на низьку пероральну біодоступність (2.5%) цієї сполуки (рис 1.8) [24]

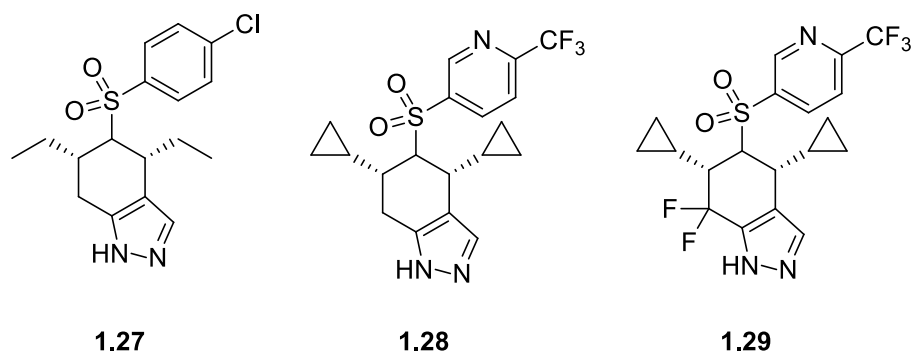


Рисунок 1.8

Ітеративна оптимізація структури привела до підбору кетовмісного аналога **1.28**, який виявився кращим інгібітором, однак демонстрував слабку біологічну активність у клітинному тесті, незважаючи на високу здатність до інгібування ферменту *in vitro*. Подальші дослідження дозволили отримати серію нових сполук, серед яких після додаткових структурних модифікацій, спрямованих на усунення нестабільності в мікросомах печінки людини (HLM), була виокремлена сполука **1.29**. Вона зменшувала рівень A β 40 у мозку мишей на 27% після перорального введення у дозі 1 мг/кг.

У серії атипових антипсихотиків, у яких прагнули поєднати антагоністичну активність до дофамінових D2- та серотонінових 5HT2A-рецепторів із агоністичним впливом на серотоніновий рецептор 5HT1A, фрагмент CF₂ у сполуці **1.31** продемонстрував подібну активність до кетону **1.30** (рис. 1.9) [25-28]. Таке відношення «структура-активність» зберігалось і в аналогах із модифікованим бензотіофеновим фрагментом.

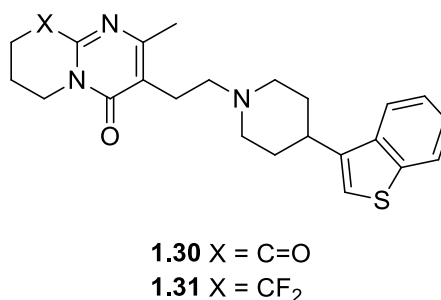
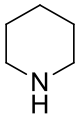
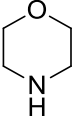
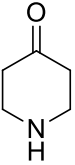
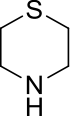
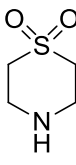
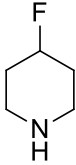
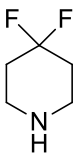


Рисунок 1.9

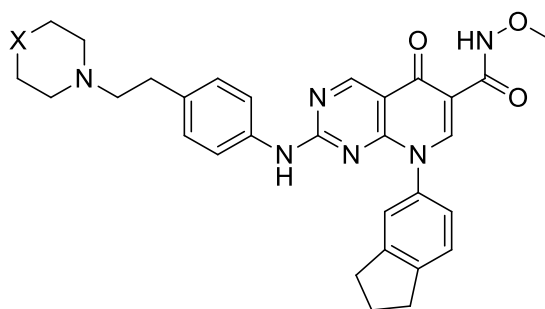
Насичений нітрогеновмісний гетероцикл морфолін вже давно використовується у медичній хімії як помірно основна циклічна система, оскільки введення атома Оксигену до піперидинового кільця знижує значення pK_a на 2.6 одиниці порівняно з піперидином (табл. 1.4) [29].

							
pK_a	11.1	8.5	8.6	9.0	5.4	9.4	8.5

Таблиця 1.4

Інші електронно-акцепторні елементи, які справляють подібний вплив, але водночас забезпечують ширший діапазон ліпофільності, включають сірковмісні похідні, серед яких діоксид тіоморфоліну є найсильнішим — він знижує pK_a піперидину на 5.7 одиниць [30-32]. $-CF_2$ -ланка в 4-положенні піперидину змінює pK_a аналогічно до морфоліну, але забезпечує підвищення ліпофільності на ~2.5 одиниці та зменшення площі полярної поверхні (PSA) на 70%, що робить цю структуру особливо корисною під час оптимізації фізико-хімічних властивостей молекул. У зв'язку з цим 4,4-дифлуорпіперидин як представник насичених гетероциклічних сполук із $-CF_2$ -фрагментом активно досліджується в медичній хімії.

Похідна морфоліну **1.32** є інгібітором тирозинкінази класу 3, зокрема рецептора колонієстимулювального фактора макрофагів (FMS), однак вона виявилася нестабільною в мікросомах печінки людини (HLM) — лише 5,2% початкової речовини залишалося після 10 хв інкубації (рис 1.10) [33].



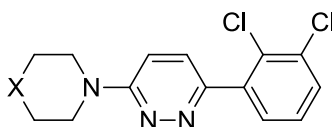
1.32 X = C=O

1.33 X = CF₂

Рисунок 1.10

На противагу цьому, дифлуорпіперидиновий аналог **1.33** повністю зберіг інгібуючі властивості сполуки **1.32**, продемонструвавши значно кращу метаболічну стабільність у HLM — 83% речовини залишалося незміненою через 10 хв інкубації при практично ідентичній константі інгібування (1.3 нмоль проти 1.7 відповідно).

У серії селективних агоністів канабіноїдного рецептора CB₂, представлений сполуками **1.34-1.37**, сполука **1.34** та її дифлуоровмісний аналог **1.36** продемонстрували вищу активність ($K_i = 6$ нмоль та 15 відповідно), ніж більш полярні морфолін **1.35** та, особливо, тіоморфоліндіоксид **1.37**, що відображає ліпофільну природу сайту зв'язування рецептора (рис 1.11) [34].



1.34 X = C=O

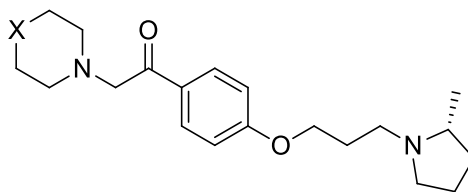
1.35 X = O

1.36 X = CF₂

1.37 X = SO₂

Рисунок 1.11

Фрагмент 4,4-дифлуорпіперидину в сполуці **1.39** виявився ефективною заміною морфолінового гетероциклу в сполуці **1.38** в серії інверсних агоністів гістамінового H₃-рецептора, при цьому обидві сполуки продемонстрували подібну спорідненість до людського рецептора H₃ (рис 1.12) [35,36].



1.38 X = O

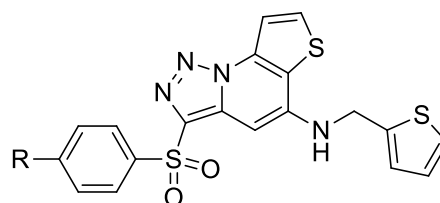
1.39 X = CF₂

Рисунок 1.12

Дифлуороетильна група може розглядатися розглядається як біоізостер ароматичної метокси-групи (CH₃OAr) на основі структурної аналогії, хоча при цьому конформаційні переваги цих двох замісників можуть суттєво відрізнятись,

навіть якщо дифлуороалкільний замісник потенційно має більшу конформаційну гнучкість [37,38].

Прикладом, де 1,1-дифлуороетильний замісник виявився перевагою, є серія інгібіторів сечового транспортера UT-B у нирках, представлена сполуками **1.40-1.43** у таблиці 1.5 [39].

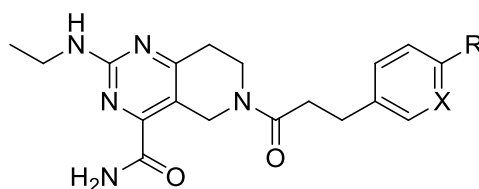


	R	IC ₅₀ (нмоль)	% залишку у RLM
1.40	CH ₃ O	104	6
1.41	CF ₃ O	1110	95
1.42	CH ₃ CH ₂	11	<5
1.43	CH ₃ CF ₂	14	96

Таблиця 1.5

Хоча сполука **1.40** з метокси-групою мала хорошу активність, її метаболічна стабільність у мікросомах печінки щурів була дуже низькою. Флуорування метильної групи не вирішило проблему: речовина **1.41** мало у 10 разів меншу активність, хоча стабільність помітно зросла. Заміна на етильну групу (**1.42**) відновила активність, але знову ж таки виявився недостатньо стабільною метаболічно. Остаточної рівноваги між активністю та стабільністю вдалося досягти лише введенням 1,1-дифлуороетильного фрагмента, як у сполуці **1.43**, що забезпечив оптимальне поєднання цільових властивостей.

У серії агоністів рецептора TGR5, пов'язаного з G-білком, (сполуки **1.44-1.48**, табл. 1.6), замісник CF₂CH₃ забезпечив вищу метаболічну стабільність у мікросомах печінки людини, коли був поєднаний із гетероциклом піридину, як у конфігурації сполуки **1.48** [40].



	R	X	EC ₅₀ (нмоль)	CL _{int} (мкл/хв/мг)
1.44	CH ₃ O	CH	137	96
1.45	CF ₃ O	CH	2.3	184
1.46	CH ₃ CH ₂	CH	9.2	238
1.47	CH ₃ CF ₂	CH	2.7	211
1.48	CH ₃ CF ₂	N	43	18

Таблиця 1.6

Похідні з CH₃O-групою (**1.44**) виявилися малоефективними агоністами, однак введення замісників, які зменшували схильність до копланарності, таких як -OCF₃ (**1.45**), -CH₂CH₃ (**1.46**) і -CF₂CH₃ (**1.47**), суттєво підвищило активність. Проте всі ці сполуки (**1.44-1.47**) мали проблеми з метаболічною стабільністю в HLM, яку вдалося вирішити у випадку піридинового аналога **1.48**, який проте мав дещо меншу активність як агоніст рецептора.

1.3. Способи синтезу (гетеро)ароматичних сполук із 1,1-дифлуороетильним замісником

В літературі відомо небагато відомостей про розробку універсальних препаративних методик для отримання сполук із -CF₂Me-фрагментом.

У 2013 році Qianghui Zhou et al.[37] повідомили про розробку нового методу прямого введення дифлуороетильних (-CF₂CH₃) груп як біоізостерів метоксигруп у різноманітні гетероароматичні структури. Основна інновація полягає у створенні нового реагенту — натрієвої солі дифлуороетилсульфінової кислоти (DFES-Na, **1.52**), яка забезпечує радикальне функціоналізування C–H-зв'язків у гетероароматичних сполуках (схеми 1.1 та 1.2).

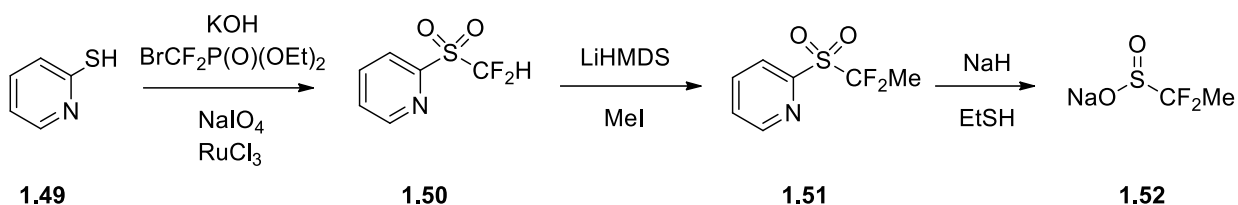


Схема 1.1. Синтез DFES-Na

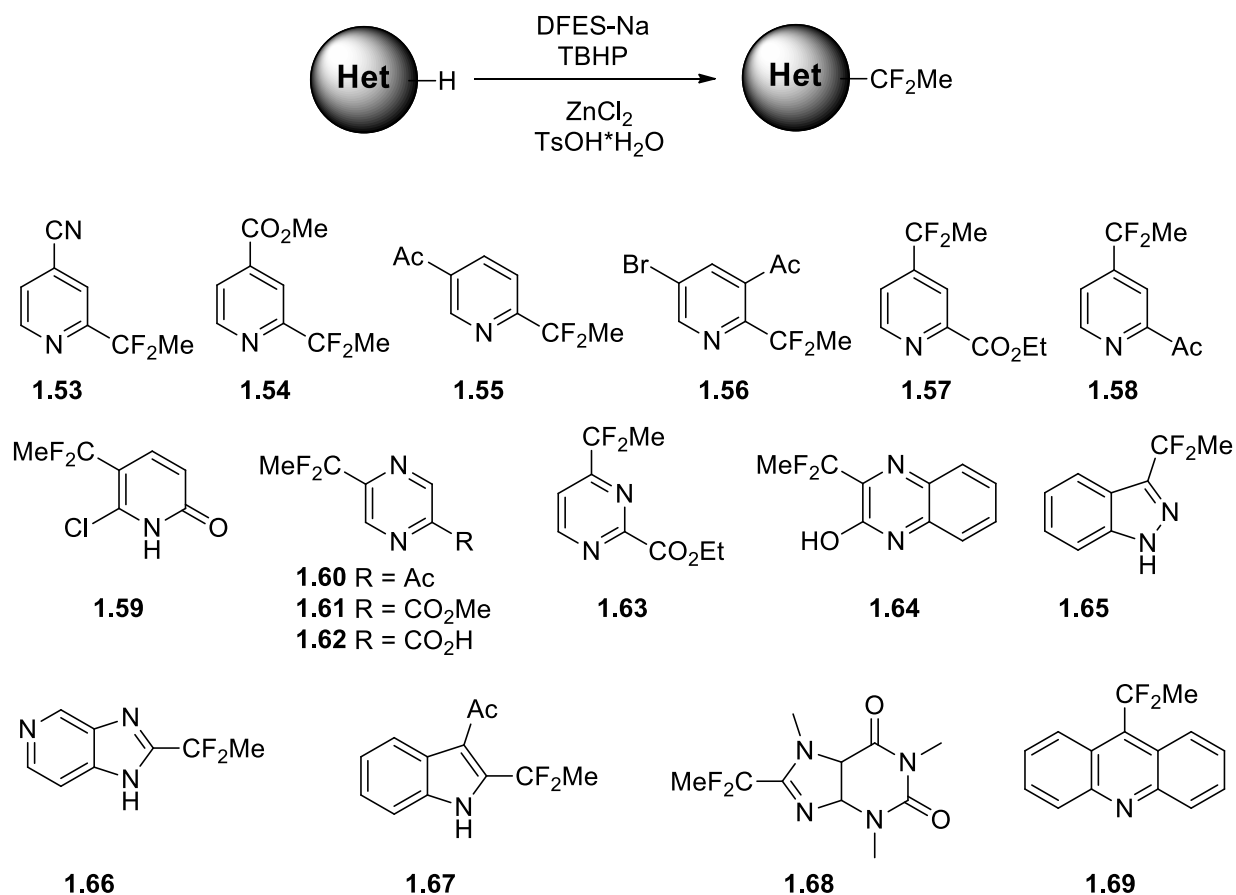
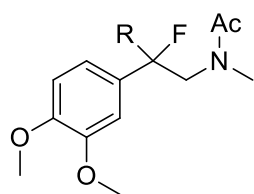
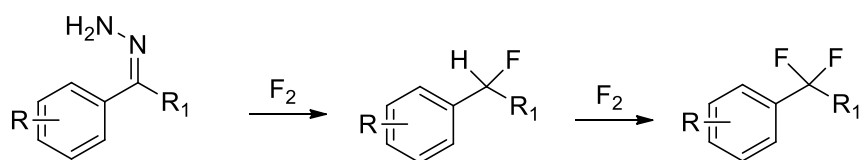


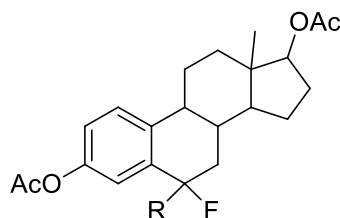
Схема 1.2. Синтез гетероциклів із 1,1-дифлуороетильною ланкою

Дана реакція виглядає перспективним методом синтезу речовин із 1,1-дифлуороетильним замісником, проте валідована лише на нітрогенвмісних гетероциклах, та не у всіх прикладах демонструвала абсолютну регіоселективність через радикальний механізм перебігу реакції.

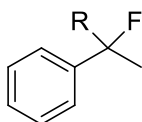
У статті Patrick, T. B., & Flory, P. A. [41] автори досліджують спосіб конвертації арилгідразонів у -CF₂-вмісні сполуки шляхом прямого флуорування (схема 1.3).



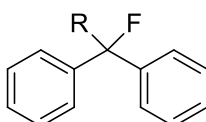
1.70 R = H (100%)
1.71 R = F (0%)



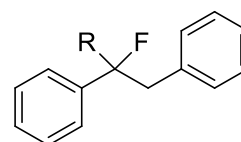
1.72 R = H (100%)
1.73 R = F (0%)



1.74 R = H (45%)
1.75 R = F (34%)



1.76 R = H (11%)
1.77 R = F (69%)



1.78 R = H (45%)
1.79 R = F (38%)

Схема 1.3

Дане хімічне перетворення вимагає роботи із надзвичайно сильним окисником (F_2), не забезпечує повну конверсію вихідної сполуки та було валідоване лише на п'ятих представниках ароматичних речовин.

У роботі F. Mathey та J. Bensoam [42] досліджено реакції гексафлуориду молібдену (MoF_6) з ароматичними альдегідами та кетонами. MoF_6 у присутності BF_3 перетворює карбонільні групи на CF_2 -фрагменти (схема 1.4).

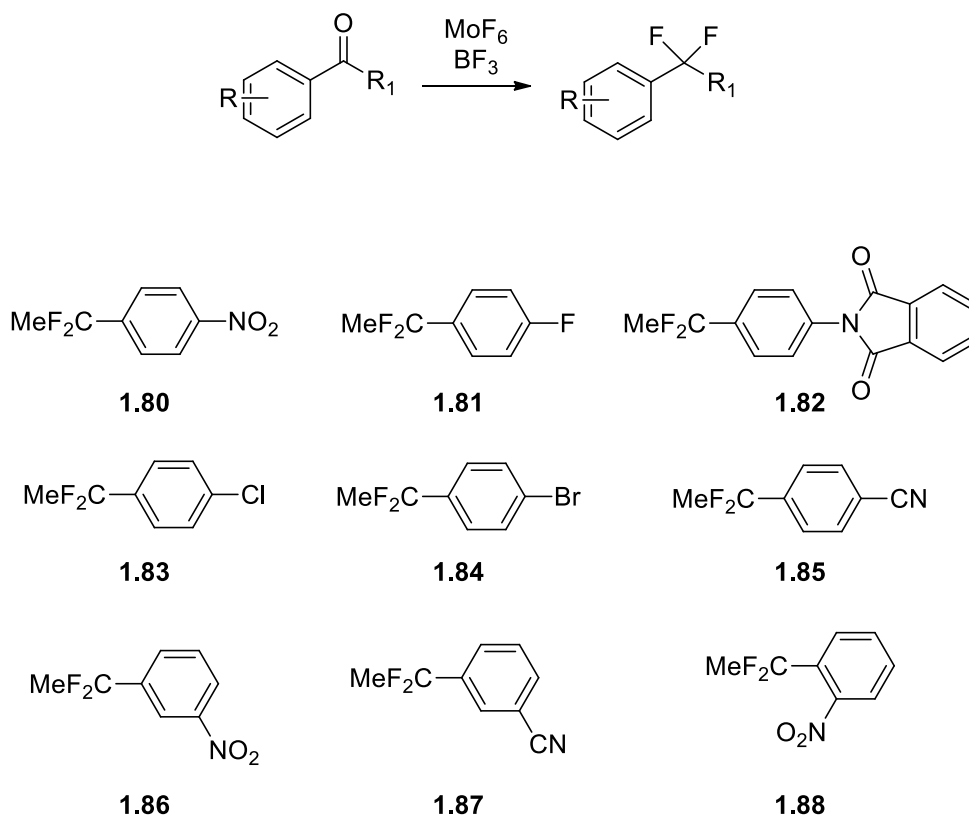


Схема 1.4. Приклади речовин із 1,1-дифлуороетильною ланкою

Даний метод синтезу має ряд недоліків, а саме: необхідне підтримання постійного потоку BF_3 для оптимізації виходу; електронодонорні або реакційно активні функціональні групи (OH , NH_2 , =C=C= , тощо) вступають у побічні реакції з MoF_6 , іноді повністю інгібуючи флуорування; результати реакцій сильно залежать від стеричних ефектів: замісники в орто-положенні суттєво знижують ефективність флуорування.

Найпоширенішим методом, однак, залишається деоксофлуорування (гетеро)ароматичних кетонів із застосуванням DAST (SF_3NEt_2) [43,44] або його аналогів (схема 1.5).

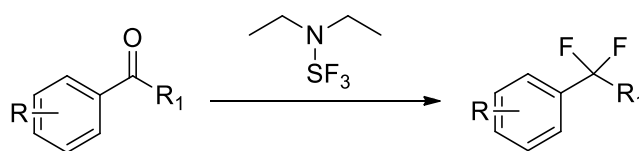


Схема 1.5

Реакція ароматичних субстратів з активною карбонільною групою, таких як бензальдегіди [45-47] чи кетоестери [48-50], відбувається легко та з гарними виходами. Відповідне перетворення менш активних ацетофенонів також описано,

хоча воно часто є проблематичним і менш передбачуваним [46, 51, 52]. У літературі наведено багато прикладів деоксофлуорування кетонів із алкільним замісником у п'яти- та шестичленних гетероароматичних системах із використанням DAST, morph-DAST або їх аналогів. Однак ці дані не мають системного характеру і, як правило, є результатом індивідуальної глибокої оптимізації умов реакції для кожного конкретного випадку [53-66].

1.4. Способи синтезу 1,1-дизаміщених CF₃-циклопропанів та циклобутанів

Хімія CF₃-циклопропанів вже була предметом щонайменше чотирьох оглядових статей, що свідчить про високий інтерес до цього класу сполук [67-70]. Однак конкретний підклас 1-заміщених трифлуорометилциклопропанів, описаний вище, досліджений значно менше. Попит з боку медичної хімії та фармакологічної промисловості став стимулом для різноманітних академічних груп, які почали розробляти альтернативні підходи до синтезу CF₃-циклопропанів, спрямовані на покращення доступності, селективності та масштабованості процесу.

Відомо декілька загальних методів синтезу, які були продемонстровані на досить широких вибірках молекул із варіацією замісників та функціональних груп.

У статті Gianatassio et al. [71] представлено новий та практичний метод синтезу сульфінатних солей із карбонових кислот шляхом модифікованої реакції Бартон-декарбоксилювання за Бартоном. Автори розробили набір нових сульфінатних реагентів, зокрема ключового — трифлуорометилциклопропанового сульфінату натрію (TFCS-Na). Цей реагент застосували для безпосередньої радикальної C–H функціоналізації гетероаренів (*схема 1.6*)

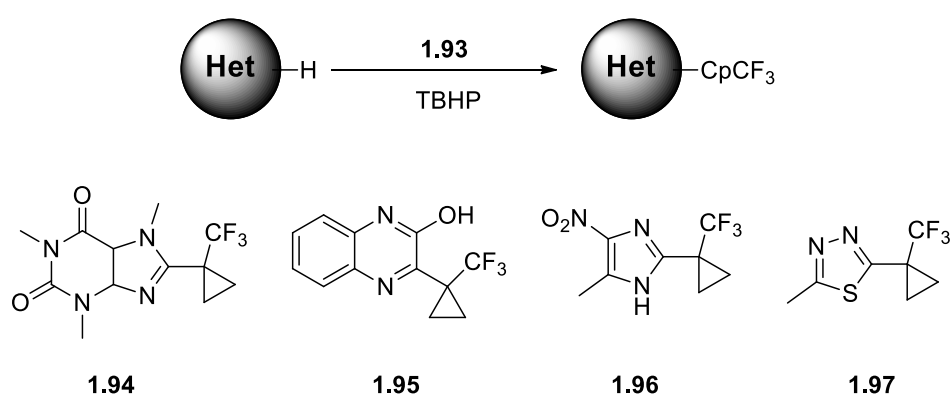
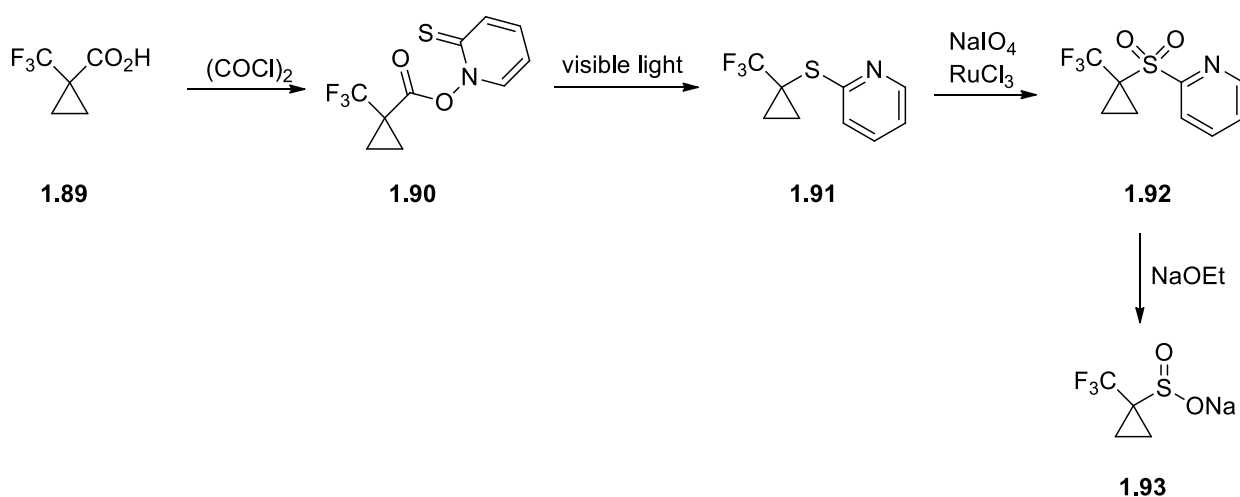


Схема 1.6

У роботі Mercadante et al. [72] автори розробили новий синтетичний метод утворення трифлуорметилвмісних циклопропанів на основі 1,3-γ-силіл-елімінації у катіонних системах. Основною ідеєю стало використання електронно-дефіцитного центру (завдяки введенню CF_3 -групи) для активації γ-силіл-групи з утворенням циклопропанового кільця (схема 1.7).

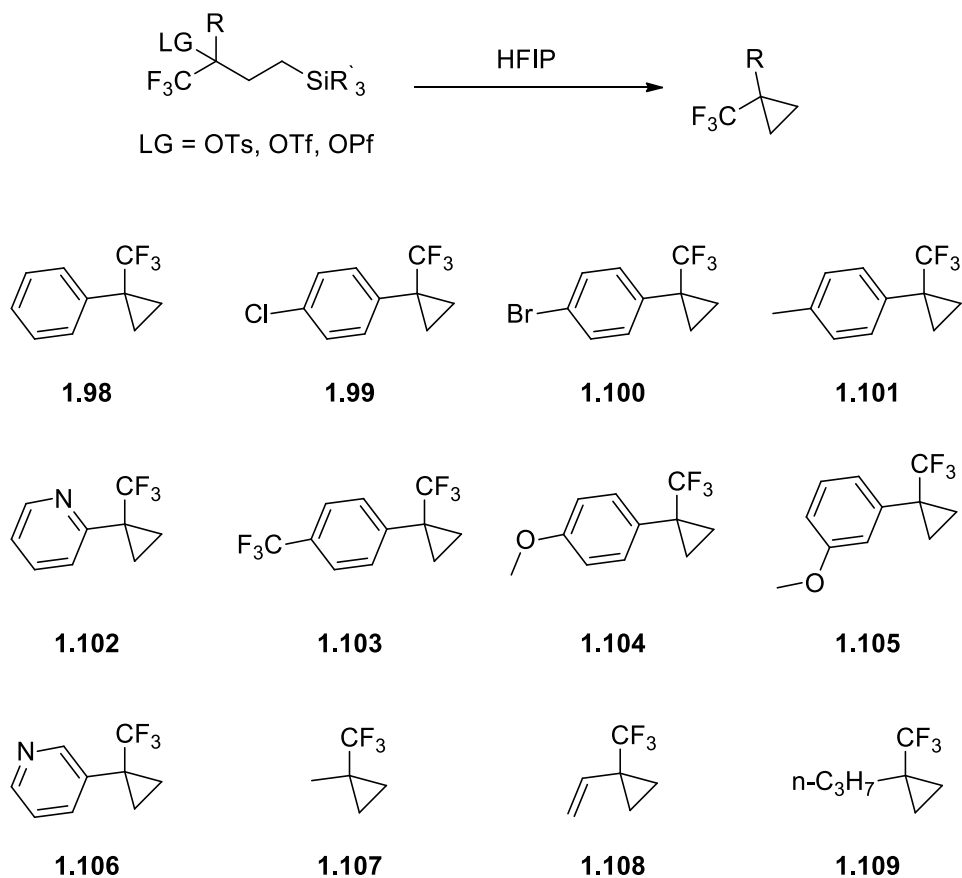


Схема 1.7

У цій роботі [73] запропоновано новий реагент для редокс-нейтрального фотокаталітичного циклопропанування алкенів. Реакція відбувається з використанням органічного фотокаталізатора під дією видимого світла (*схема 1.8*)



У даному дослідженні [74] описано метод синтезу 1,1-дизаміщених трифлуорометилциклопропанів, що базується на реакції трифлуорометилалкенів з нестабілізованими сульфонієвими ілідами (модифікований варіант реакції Джонсона-Корі-Чайковського). Оптимізовані умови включають застосування тетрафлуороборату метилдифенілсульфонію ($\text{Ph}_2\text{S}^+\text{MeBF}_4^-$) і основи NaHMDS у ТГФ (схема 1.9).

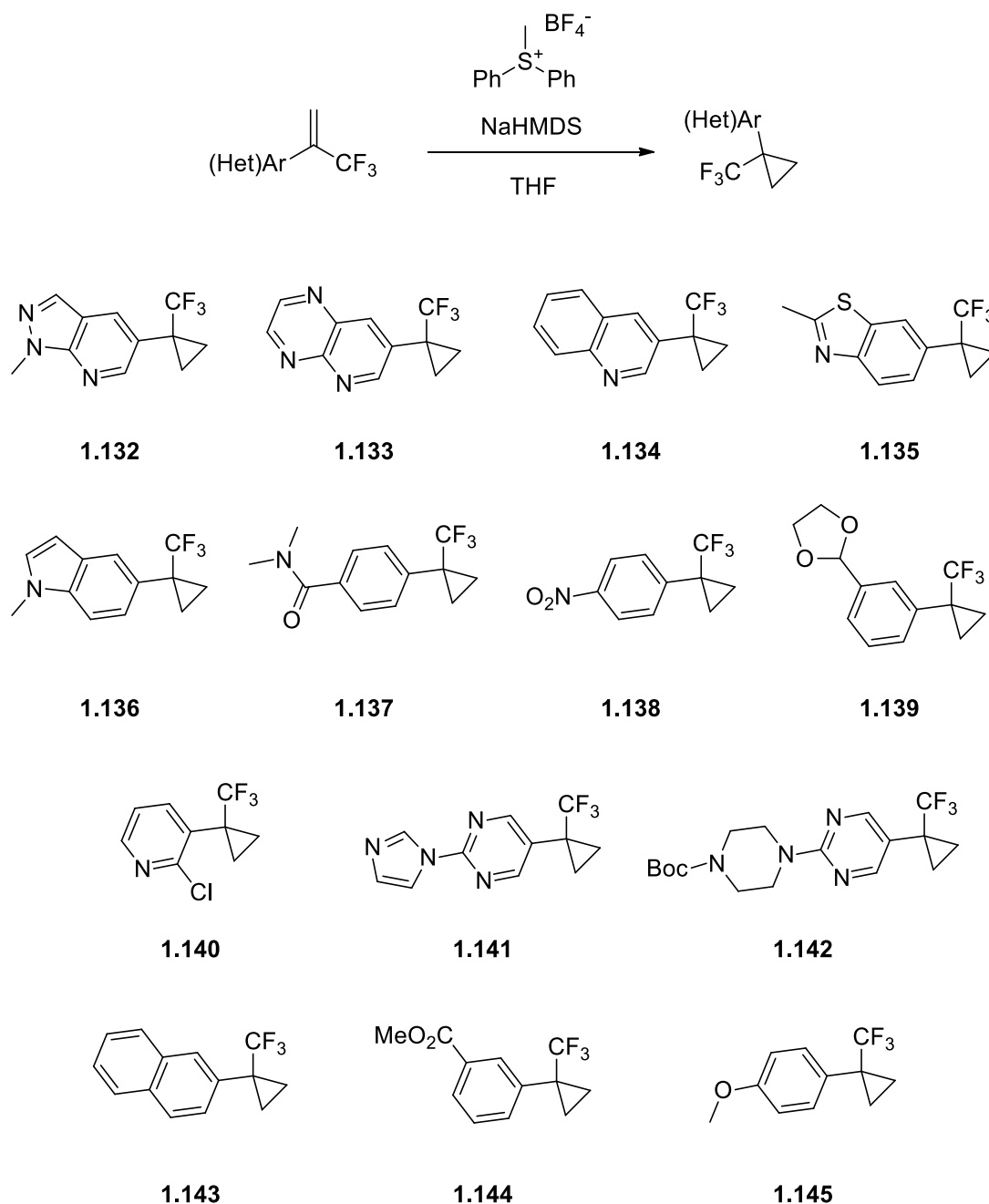
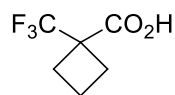


Схема 1.9

Аналіз літературних джерел дає нам змогу стверджувати, що даний час не існує розроблених систематичних підходів до синтезу 1,1-дизаміщених CF_3 -

циклобутанів. В ряді публікацій було синтезовано всього кілька речовини з таким структурним фрагментом в рамках досліджень кореляції між будовою молекули та її біологічною активністю для розробки медпрепаратів, переважно використовуючи комерційно доступні будівельні блоки із CF₃-циклобутановим фрагментом (зокрема 1-(CF₃)циклобутанкарбонову кислоту **1.146**) [75-82].



1.146

Рисунок 1.13

Таким чином, як короткий підсумок цього розділу огляду літературних джерел, хочеться акцентувати увагу на наступних тезах. Дифлуорометилєнвмісні фрагменти застосовуються як біоізостери карбонільних, сульфонільних, алкоксильних та нітрильних груп. Їх включення може підвищити селективність, оптимізувати фармакокінетичні властивості ліків, зберігаючи чи навіть підсилюючи афінність до мішеней. CF₃-циклопропани показують високу ефективність як метаболічно стійкі біоізостери трет-бутильної групи. Вони дозволяють модулювати ліпофільність та покращити фармакокінетичний профіль без втрати біологічної активності.

Підсумовуючи, можна сказати, що зараз існує відчутна потреба у подальшому розвитку флуороорганічної хімії, зокрема розробці універсальних та практичних методів синтезу сполук із фрагментами, які систематично у різних дослідженнях демонструють унікальний вплив на фізико-хімічні та біологічні властивості молекул, а також мають потенціал бути перспективним мотивом для модифікації біологічних властивостей речовини. Незважаючи на те, що в літературі було описано низку стратегій синтезу таких речовин, вони все ще є непростими мішенями для хіміків-синтетиків. Це обумовлено недоліками існуючих методів, до яких слід віднести використання специфічних каталізаторів, невисокі виходи, складність масштабування, обмежене коло субстратів та ін. Попри успіх окремих стратегій синтезу, відчувається гостра потреба у створенні універсальних, м'яких і селективних методів, адаптованих до широкого спектра функціональних груп, що

є ключовою умовою для впровадження нових флуоровмісних фрагментів у дизайн перспективних біоактивних сполук. Наступні експериментальні розділи дисертаційної роботи повною мірою розкривають наші досягнення у цьому напрямку.

РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ 1-(CF₃)-1- АРИЛ/ГЕТАРИЛДИЗАМІЩЕНИХ ЦИКЛОПРОПАНІВ

Метою даного розділу досліджень була розробка універсального та гнучкого методу отримання CF₃-циклопропанів як фрагментів потенційно біоактивних сполук, зокрема біоізостерів трет-бутильної групи.

У 1958 році Сміт із компанії DuPont вперше застосував тетрафлуорид сульфуру для деоксофлуорування різних карбонільних сполук [83]. У нашому відділі №1 ІБОНХ ім. В.П. Кухаря раніше вже велися систематичні дослідження деоксофлуорування карбонових кислот та інших функціональних груп, зокрема β-кетоестерів [84], аліфатичних [85] та гетероароматичних кислот [86]

Розпочати нашу роботу ми хотіли з перевірки уже розробленої методики деоксофлуорування аліфатичних карбонових кислот з використанням комбінації тетрафлуорид сульфуру/вода. Групою вчених, зокрема співробітниками нашого відділу раніше був розроблений систематичний підхід до деоксофлуорування аліфатичних карбонових кислот, серед яких було синтезовано 2 представники 1-(CF₃)-1-арил-дизаміщених циклопропанів [85].

Синтез модельної кислоти **2.2** провели наступним чином: 5-бром-2-флуорпіридин взаємодіє з циклопропілнітрилом у присутності LiHMDS у толуолі з утворенням нітрилу **2.1** із виходом 52% після кристалізації із суміші гексан/хлороформ; гідроліз нітрильної групи проводили шляхом кип'ятіння нітрилу із гідроксидом калію у воді протягом ночі (схема 2.1)

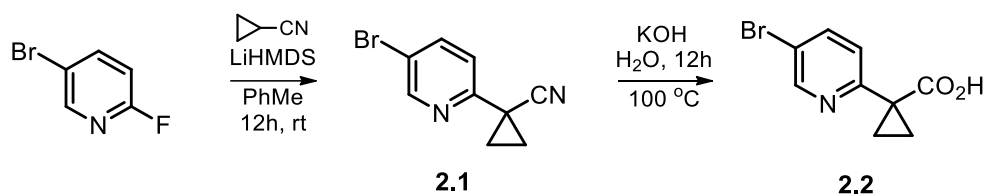


Схема 2.1

На початку ми були впевнені, що сполуку **2.3** також можна синтезувати методом з використанням комбінації тетрафлуорид сульфуру/вода, генеруючи

флуороводень *in situ*. Несподівано за даних умов деоксофлуорування кислоти **2.2** не відбулося (схема 2.2).

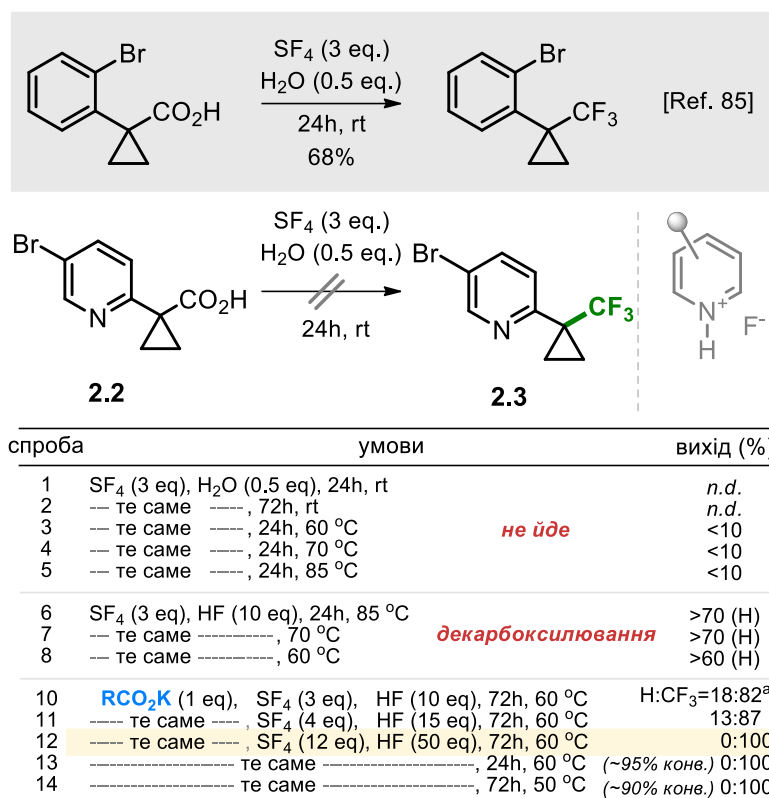


Схема 2.2

а) – співвідношення продуктів декарбоксилювання та деоксофлуорування, зафіксоване за допомогою ^1H та ^{19}F ЯМР-спектроскопії

Збільшення часу реакції або температури також не допомогло. Ми припустили, що спочатку утворений флуороводень (необхідний для ініціації деоксофлуорування) негайно вступає у кислотно-основну взаємодію з основним атомом Нітрогену піридину, який зупинив реакцію. Тому ми вирішили перейти на комбінацію тетрафлуорид сульфуру/флуороводень. План полягав у блокуванні основного атома Нітрогену в піридині за допомогою надлишку флуороводню. Однак несподівано ми зіткнулися з іншою проблемою: α -піридинкарбонова кислота **2.2** декарбоксилювалася за згаданих вище умов. У цей момент ми були майже готові відмовитися від цього підходу, поки не сталося випадкове спостереження.

Карбонову кислоту **4.2** отримують лужним гідролізом відповідного нітрилу. Під час обробки, підкислення та виділення необхідно ретельно контролювати температуру, щоб уникнути декарбоксилювання, яке є звичайним для α -

піридинкарбонових кислот [87]. Тому ми просто випарили реакційну суміш після гідролізу для того, щоб уникнути тонкої процедури підкислення та екстракції, і спробували використати неочищений залишок (що містить RCOOK і залишковий KOH) на стадії деоксофлуорування. Дивно, але ми спостерігали утворення необхідного продукту **2.3** (схема 2.2, запис 10). Декарбоксилювання все ще відбувалося, але це вже не було домінуючим процесом. На цьому етапі ми легко оптимізували процедуру далі (спроби 11-15). Збільшення кількості тетрафлуориду сульфуру та флуороводню дозволило повністю усунути декарбоксилювання.

Уся послідовність синтезу сполуки **2.3** зображена на схемі 2.3. Неочищений твердий залишок RCOOK + KOH безпосередньо використовувався на етапі деоксофлуорування. Його взаємодія з тетрафлуоридом сульфуру/флуороводнем при 60 °C протягом 3 днів дозволила виділити чистий CF₃-циклопропан **2.3** з виходом 82% після дистиляції. Розроблений синтетичний шлях дозволив отримати 41 г продукту за один прохід. Крім того, дана синтетична послідовність дозволяє уникнути будь-якої колонкової хроматографії.

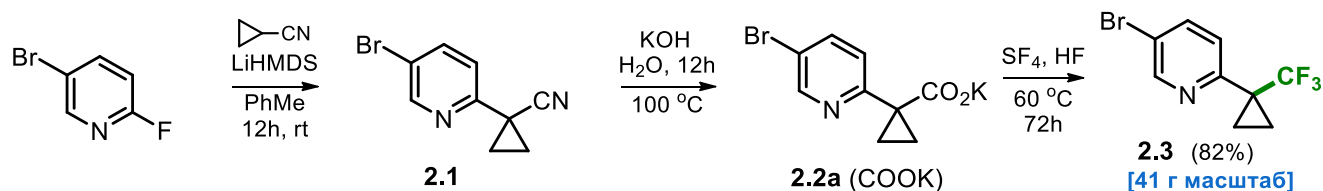


Схема 2.3

Наступним етапом дослідження стала перевірка меж застосування розробленого протоколу деоксофлуорування.

Ми синтезували набір 1-(піридиніл)-циклопропанкарбонітрилів **2.4-2.7** шляхом взаємодії заміщених галогеновмісних піридинів з циклопропілнітрилом у присутності LiHMDS у толуолі, використовуючи відомий у літературі підхід до синтезу піридиніл-оцтових кислот [87-89] (схема 2.4)

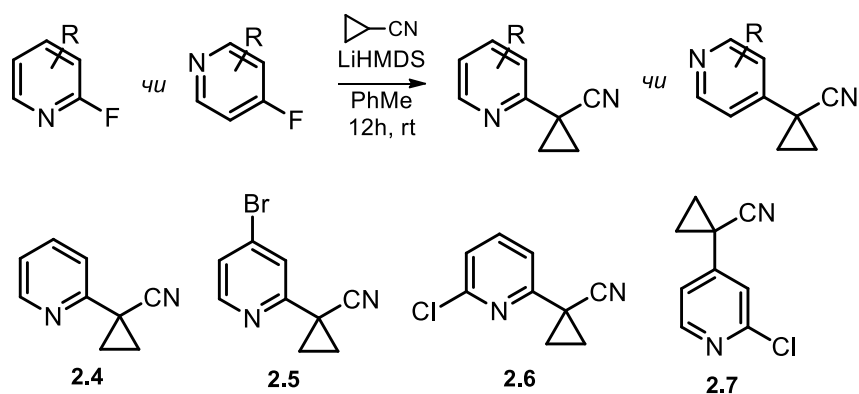


Схема 2.4

Подальший гідроліз даних нітрилів дав відповідні прекурсори для реакції деоксофлуорування (схема 2.5).

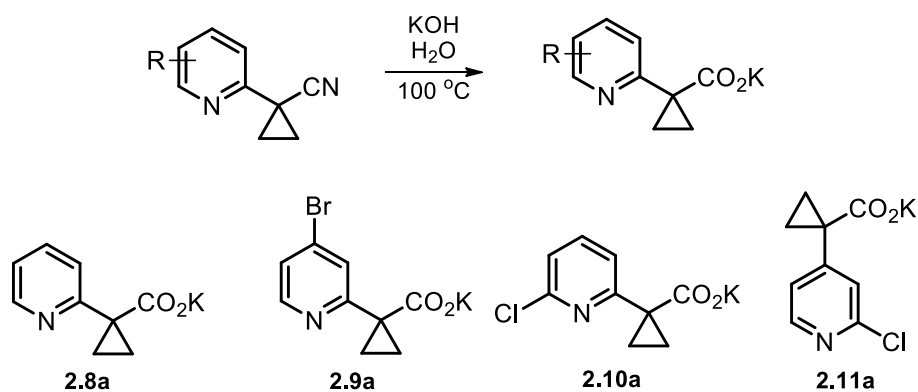


Схема 2.5

Нам вдалося легко перетворити неочищені калієві солі α -піридиніл-оцтових кислот **2.2a**, **2.8a-2.11a** в трифлуорметилциклопропани **2.3**, **2.13-2.17** з виходом 61-90% (схема 2.6). Знову ж таки, раніше відомі протоколи не працювали для цих сполук. Основний атом Нітрогену піридину не був сумісний з процедурою тетрафлуорид сульфуру/вода, тоді як декарбоксилювання спостерігалось при взаємодії карбонових кислот з тетрафлуоридом сульфуру/флуороводнем. Для отримання речовини **2.17** ми спробували деоксофлуорувати літієву сіль кислоти **2.12a**, отриману шляхом гідролізу відповідного етилового естера. Для похідної γ -піридину **2.16** ми використовували як калієву сіль, так і власне карбонову кислоту. Імовірно, атом Хлору в α -положенні знижує основність піридинового Нітрогену, роблячи таким чином карбонову кислоту **2.11** стійкою до термічного декарбоксилювання (схема 2.6). В процесі роботи над даним набором сполук ми також ставили контрольні експерименти зі спробами деоксофлуорувати власне

кислоти, а не їх відповідні солі, та зі спробами генерації HF in situ з використанням комбінації тетрафлуорид сульфуру/вода.

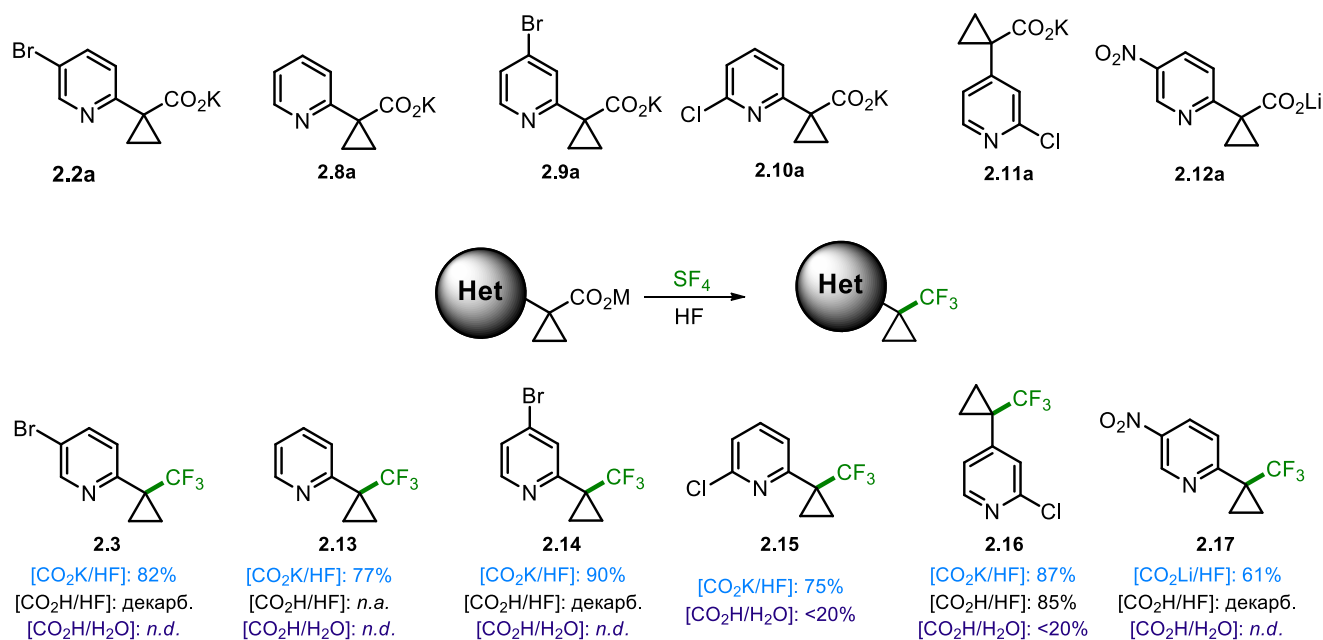


Схема 2.6

β піридиніл-оцтові кислоти є стабільними, і кислоти **2.18-2.20** без проблем давали відповідні трифлуорметилциклопропани **2.21-2.23** із виходами 48-86% (схема 2.7).

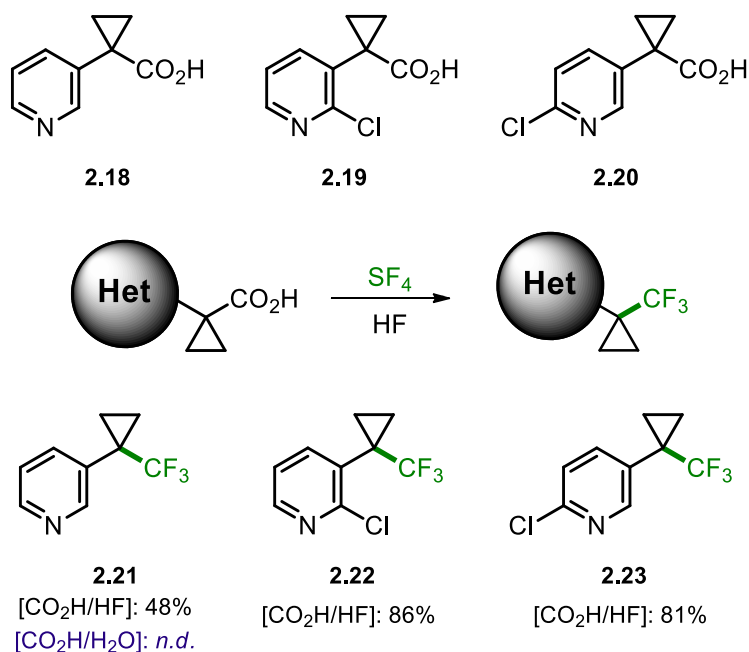


Схема 2.7

Піразоліл- (**2.24**) і триазолілоцтові кислоти **2.25, 2.26** також були перетворені в потрібні продукти **2.27-2.29** з виходами 61-84% за допомогою тетрафлуориду

сульфуру/флуороводню. У всіх випадках основний атом Нітрогену перешкоджав використанню процедури тетрафлуорид сульфуру/вода (схема 2.8).

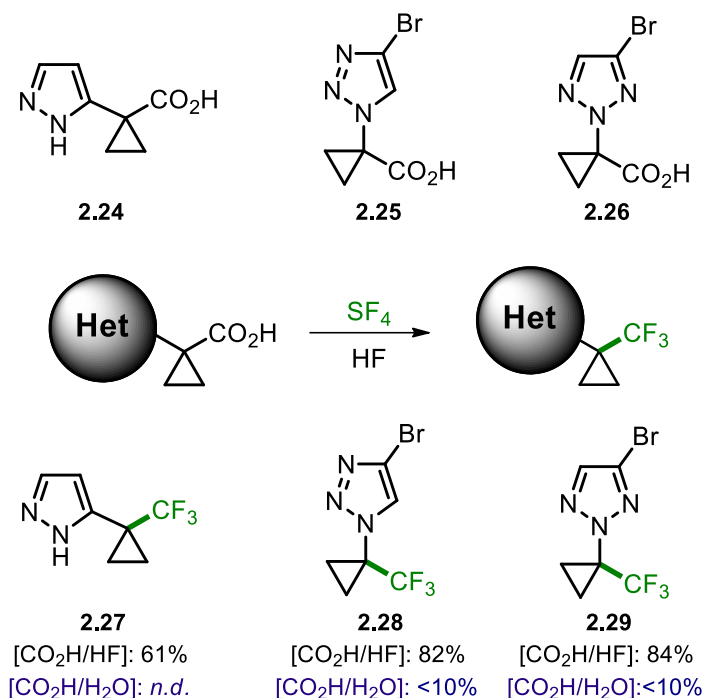


Схема 2.8

Далі ми спробували деоксофлуорувати звичайні ароматичні субстрати без основних атомів Нітрогену. Кислота **2.30** була однаково добре перетворена в продукт **2.36** (71-73%) з використанням обох протоколів: тетрафлуорид сульфуру/вода і тетрафлуорид сульфуру/флуороводень. Наступні ароматичні субстрати **2.31-2.34** були перетворені у відповідні флуоропохідні **2.37-2.40** з виходом 60-90%. Лише кислота **2.35** була проблемним об'єктом: підхід із генерацією HF in situ давав дуже поганий вихід внаслідок значної кількості продуктів побічних реакцій, нам вдалося синтезувати CF_3 -циклопропан **2.41** завдяки використанню підходу тетрафлуорид сульфуру/флуороводень (схема 2.9).

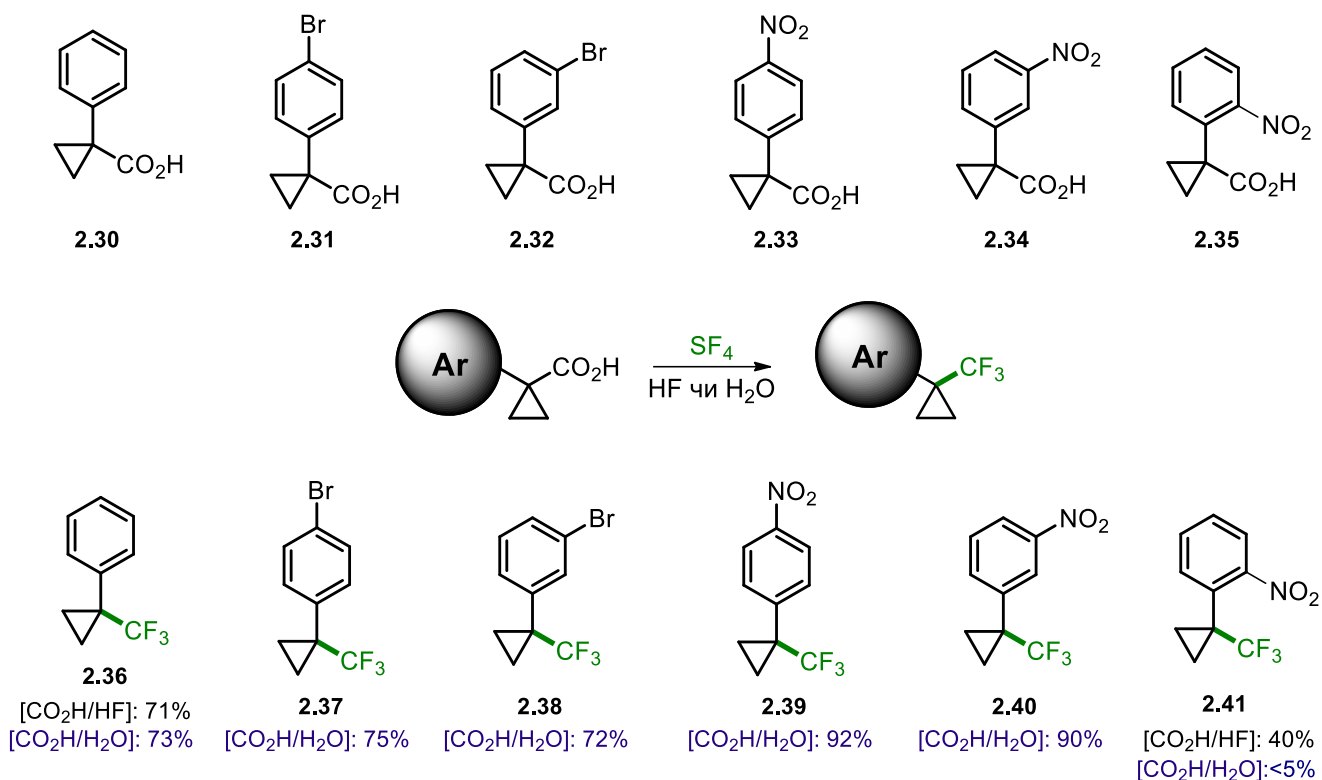


Схема 2.9

Описаний тут протокол можна використовувати не тільки для створення нових молекул, але й для полегшення синтезу відомих (схема 2.10). Раніше синтез броміду **2.14** був реалізований у п'ять стадій із загальним виходом 6% [90]. У цій роботі ми отримали продукт **2.14** (48 г) у три стадії із загальним виходом 66%. Сполука **2.16** раніше була отримана у три стадії із сумарним виходом 22% [91]. Ми синтезували **2.16** (18 г) у три етапи із виходом 39%.

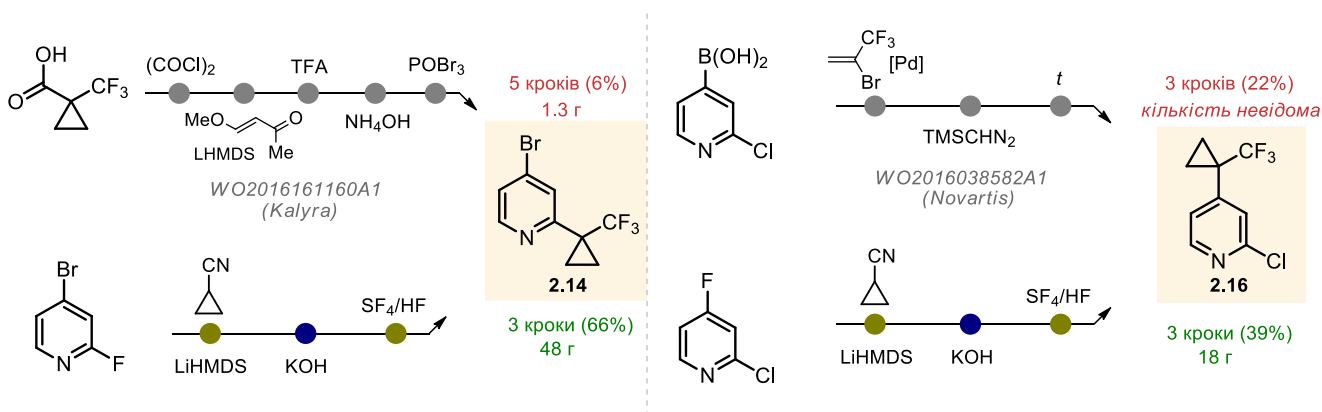


Схема 2.10

Наступним кроком у дослідження було проведення репрезентативних модифікацій отриманих CF₃-циклопропанів у різноманітні будівельні блоки, готових для безпосереднього використання в дослідженнях у галузі медичної хімії.

[Pd]-каталізоване карбонілювання броміду **2.3** з наступним гідролізом проміжного естеру дало карбонову кислоту **2.42**. Аналогічним чином були синтезовані кислоти **2.43-2.45** (схема 2.11).

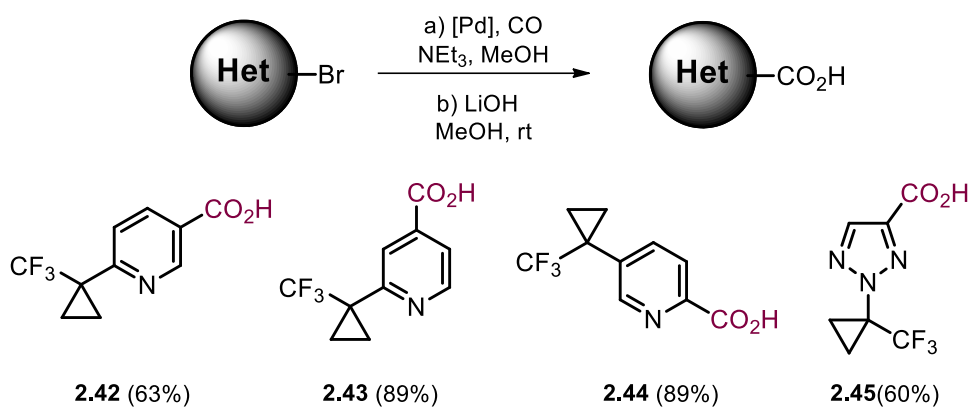


Схема 2.11

За допомогою перетворення Курціуса з кислоти **2.42** отримано гетероароматичний амін **2.46**. Подібним чином був синтезований амін **2.47** (схема 2.12).

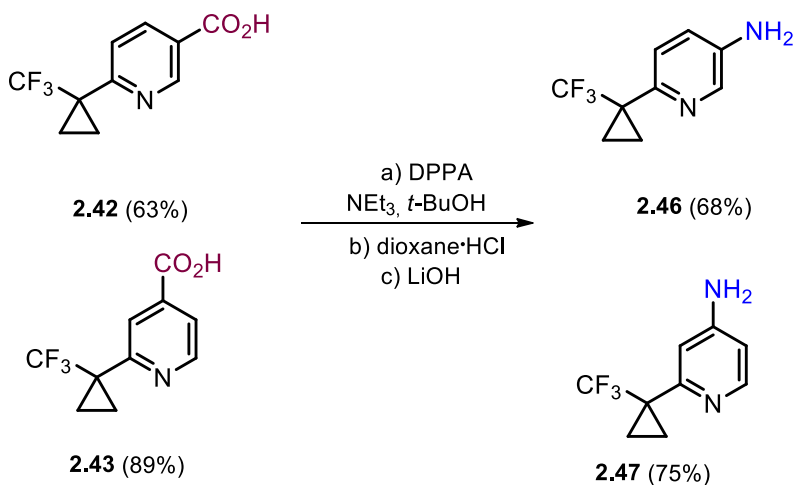


Схема 2.12

Гідрування піридинів **2.13** і **2.21**, каталізоване Pd/C, дало заміщені піперидини **2.48** і **2.49** (схема 2.13).

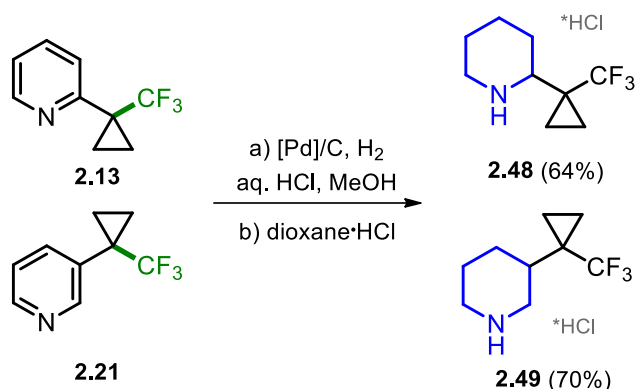


Схема 2.13

Відновлення нітрогрупи в сполуках **2.39-2.41** дало цікаві аніліни **2.50-2.52** (схема 2.14).

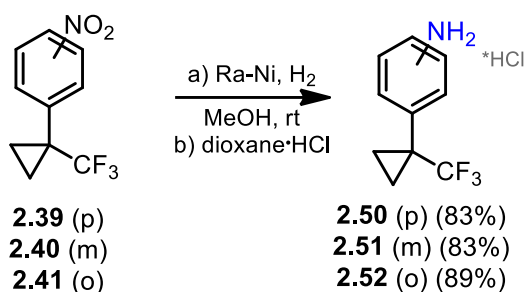


Схема 2.14

Як короткий підсумок, у результаті синтетичних досліджень за цим розділом дисертаційної роботи було систематично досліджено та розроблено метод отримання 1-(CF₃)-1-арил/гетарилдизаміщених циклопропанів, які є цінними будівельними блоками для потреб медичної хімії. Синтезовано репрезентативну бібліотеку трифлуорометилвмісних циклопропанів. Продемонстровано широкий спектр можливостей до подальшої функціоналізації даних сполук. Показано можливість деоксофлуорування не тільки карбонових кислот, а і їх відповідних солей лужних металів.

РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ 1-(CF₃)-1-АРИЛ/ГЕТАРИЛДИЗАМІЩЕНИХ ЦИКЛОБУТАНІВ – ПЕРСПЕКТИВНИХ БІОІЗОСТЕРІВ ТРЕТ-БУТИЛЬНОЇ ГРУПИ

CF₃-циклобутани через свої близькі фізико-хімічні параметри до CF₃-циклопропанів можуть виявитися цікавим фрагментом для потреб медичної хімії, зокрема, теж виступити в ролі біоізостера трет-бутильної групи. Для того, щоб перевірити дану гіпотезу, спочатку ми націлилися на синтез бібліотеки різноманітних 1,1-дизаміщених CF₃-циклобутанів із арильним чи гетарильним фрагментом.

Валідуювши метод, який дозволив нам отримати набір 1,1-дизаміщених CF₃-циклопропанів, ми вирішили таким чином синтезувати і набір аналогічних CF₃-циклобутанів.

Реакція деоксофлуорування з використанням тетрафлуориду сульфуру з різними ароматичними циклобутанкарбоновими кислотами **3.1-3.5** дала змогу отримати трифлуорметилциклобутани **3.6-3.10** з хорошими виходами (схема 3.1).

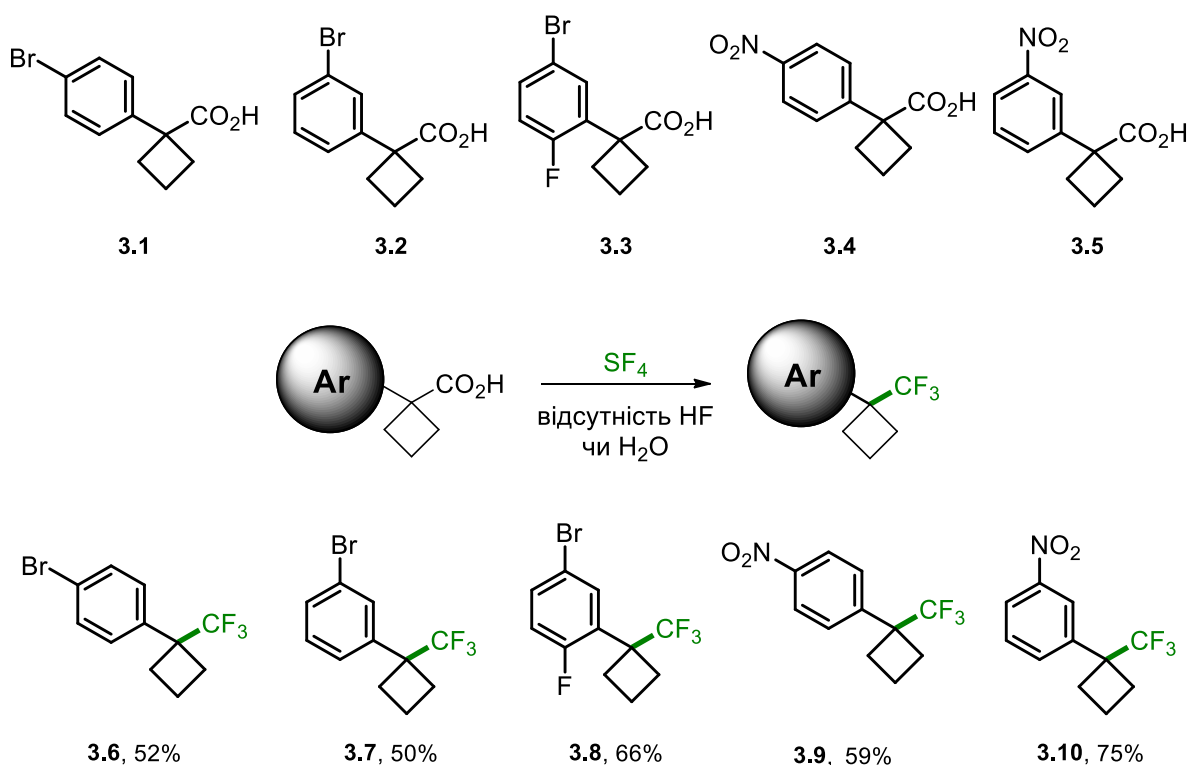


Схема 3.1

Кислоти **3.1-3.3** вдалося деоксофлуорувати лише при відсутності HF у реакційній суміші. При спробі провести реакцію із наявністю флуороводною ми спостерігали утворення складних сумішей продуктів розкладу та часткової полімеризації.

Так само успішно ми синтезували набір гетарилзаміщених CF₃-циклобутанів **3.24-3.35**. α -піридиніл-оцтові кислоти були знову представлені у формі неочищених калієвих солей (схема 3.2).

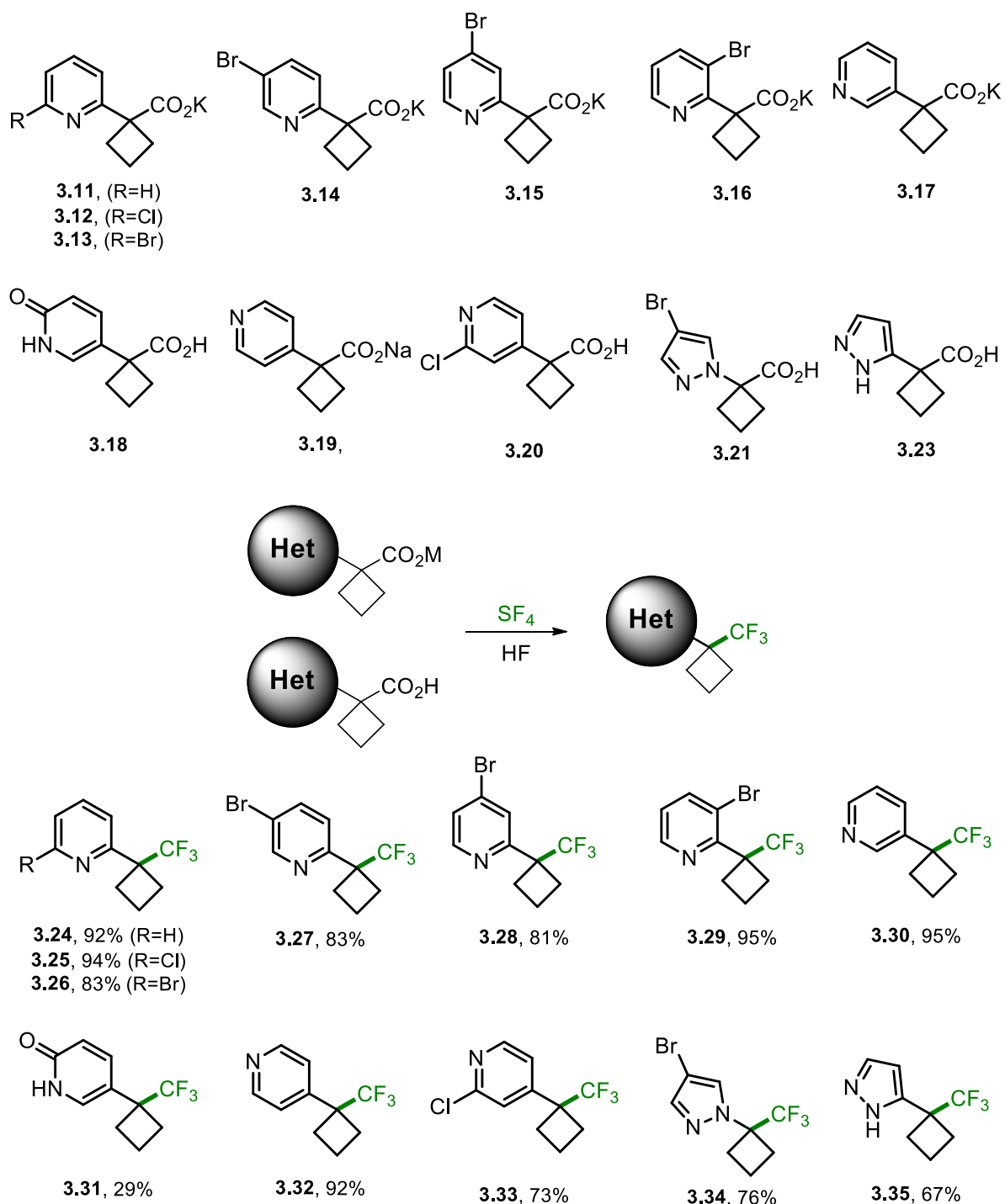


Схема 3.2

Кислоту **3.19** було використано у формі натрієвої солі, що теж є цікавим прецедентом деоксофлуорування солей лужних металів карбонових кислот

Даний метод також добре спрацював для 2 аліфатичних циклобутанкарбонових кислот (**3.36**, **3.37**). Отримані CF₃-циклобутани можуть виступити в ролі аналогів 1-(CF₃)-циклобутанкарбонової кислоти – популярного будівельного блоку для введення фрагменту 1,1-дизаміщеного CF₃-циклобутану (схема 3.3).

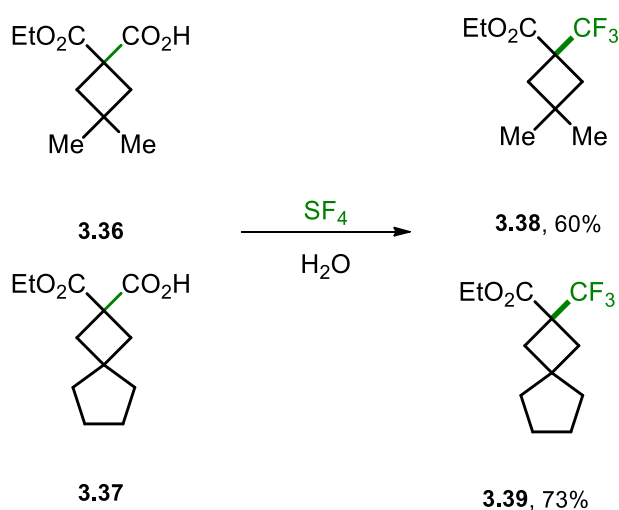


Схема 3.3

Єдиним продуктом, який не вдалося отримати навіть варіюючи умови реакції, був орто-заміщений бромбензен **3.40** (рис 3.1). Спостерігалось утворення складної суміші продуктів розкладу та часткової полімеризації.

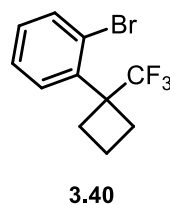


Рис 3.1

Репрезентативні модифікації отриманих CF₃-циклобутанів були проведені для отримання функціоналізованих похідних.

Взаємодія броміду **3.6** із n-BuLi з подальшим додаванням діоксиду сульфуру та окисненням сульфурилхлоридом дала сульфонілхлорид **3.41** (схема 3.4).

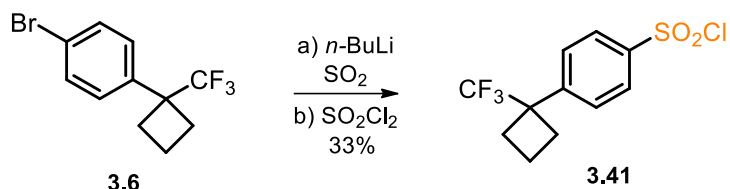


Схема 3.4

Відновлення нітросполук **3.9** і **3.10** з нікелем Ренея дало аніліни **3.42** і **3.43** (схема 3.5).

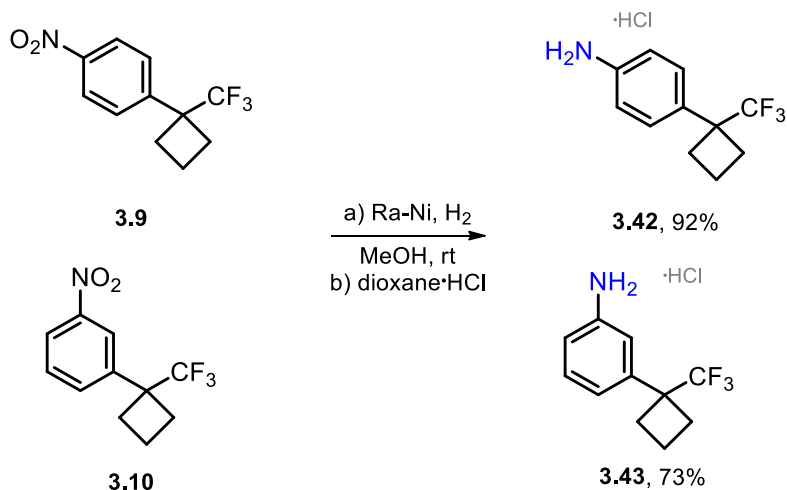


Схема 3.5

Pd-каталізоване гідрювання піридинового кільця в сполуках **3.24**, **3.30** та **3.32** дало піперидини **3.44-3.46** практично із кількісним виходом (схема 3.6).

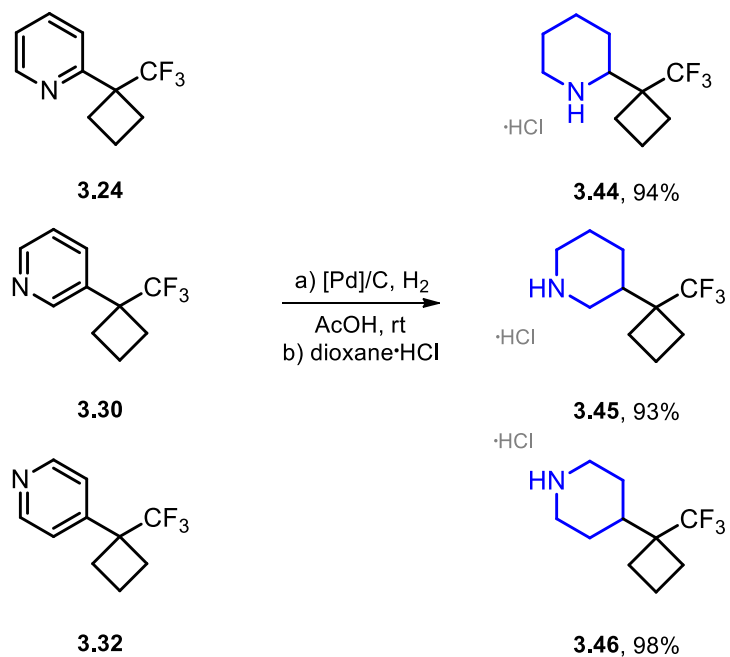


Схема 3.6

[Pd]-каталізоване карбонілювання ароматичних бромідів **3.6** і **3.7** та гетероароматичних бромідів **3.26-3.29** в метанолі з подальшим гідролізом проміжних естерів дало змогу отримати карбонові кислоти **3.47-3.52** із прекрасними виходами (схема 3.7).

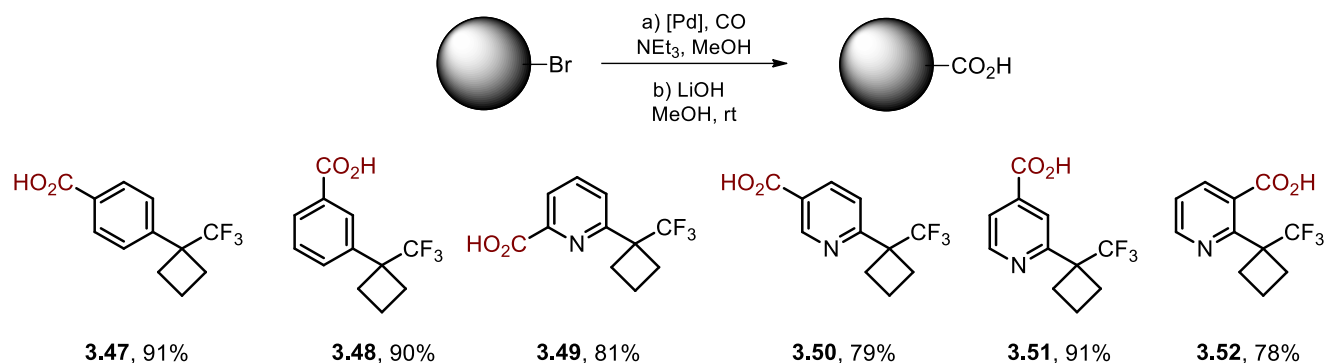


Схема 3.7

Стандартна реакція Курціуса піридинкарбонових кислот **3.49-3.52** з подальшим зняттям захисної групи N-Вос кислотою дала амінопіридини **3.53-3.56** (схема 3.8).

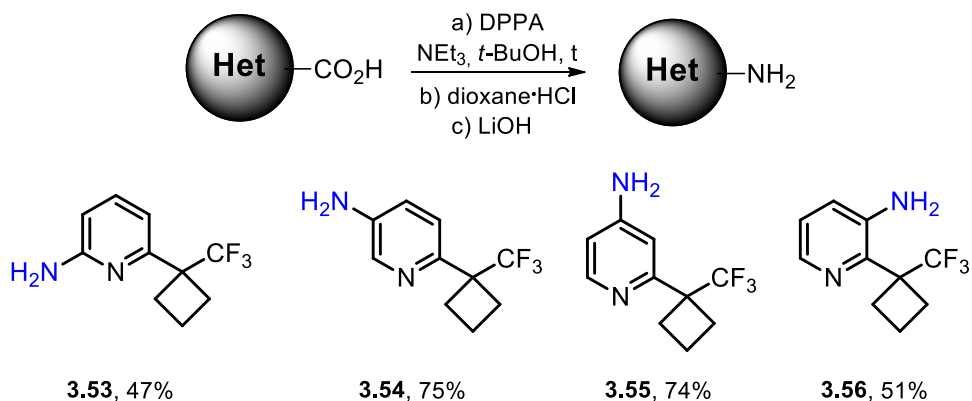


Схема 3.8

Гідроліз естерів **3.38-3.39** дав відповідні карбонові кислоти **3.57-3.58** (схема 3.9).

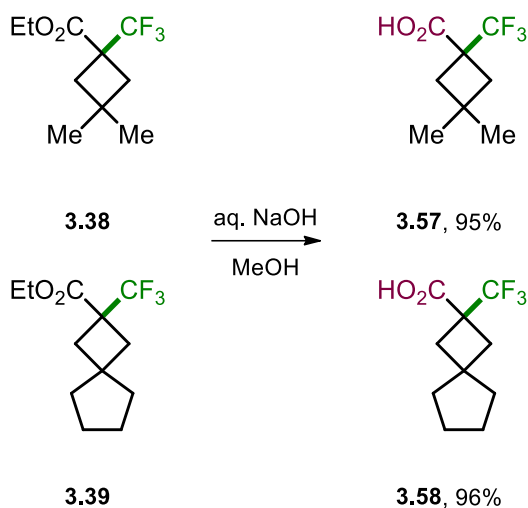


Схема 3.9

Як короткий підсумок, у результаті синтетичних досліджень за цим розділом дисертаційної роботи було систематично досліджено та розроблено метод отримання 1-(CF₃)-1-арил/гетарилдизаміщених циклобутанів, які є потенційно цінними будівельними блоками для потреб медичної хімії. Синтезовано репрезентативну бібліотеку трифлуорометилвмісних циклобутанів. Продемонстровано широкий спектр можливостей до подальшої функціоналізації даних сполук. Можливість деоксофлуорування не тільки карбонових кислот, а і їх відповідних солей лужних металів, продемонстровано на ще більшій вибірці речовин.

РОЗДІЛ 4

ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ТА БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СИНТЕЗОВАНИХ БІОІЗОСТЕРІВ ТРЕТ-БУТИЛЬНОЇ ГРУПИ

4.1. Фізико-хімічні властивості

4.1.1. Кристалографічний аналіз

Маломолекулярні рентгенівські структури, що представляють 1-заміщені CF_3 -циклобутани, в літературі відсутні. Таким чином, ми вивчили конформаційні переваги CF_3 -циклобутанового кільця на основі рентгенівських структур, визначених для восьми сполук із цієї роботи: **3.8, 3.10, 3.31, 3.35, 3.47, 3.51, 3.52 та 3.53** (*рис. 4.1*) [92]. Ми перевірили аксіальне/екваторіальне положення трифлуорметильного замісника; виміряли кут згортання циклобутану γ ; двогранні кути ϕ_1 ($\text{C}(2)\text{-C-C-CF}_3$), ϕ_2 ($\text{C}(6)\text{-C-C-CF}_3$) для визначення положення (гетеро)ароматичного замісника відносно циклобутанового кільця; і відстань d між двома дистальними атомами вуглецю в циклобутановому кільці (*рис. 4.1*).

Кут згортання циклобутану γ був у діапазоні $158\text{-}175^\circ$, що свідчить про майже плоске циклобутанове кільце. Двогранні кути ϕ були в діапазоні $83\text{-}100^\circ$, що вказує на «перпендикулярне» розташування (гетеро)ароматичних і трифлуорметильних замісників у всіх сполуках. Відстань d між атомами вуглецю в циклобутановому кільці становила $2,1\text{-}2,2 \text{ \AA}$.

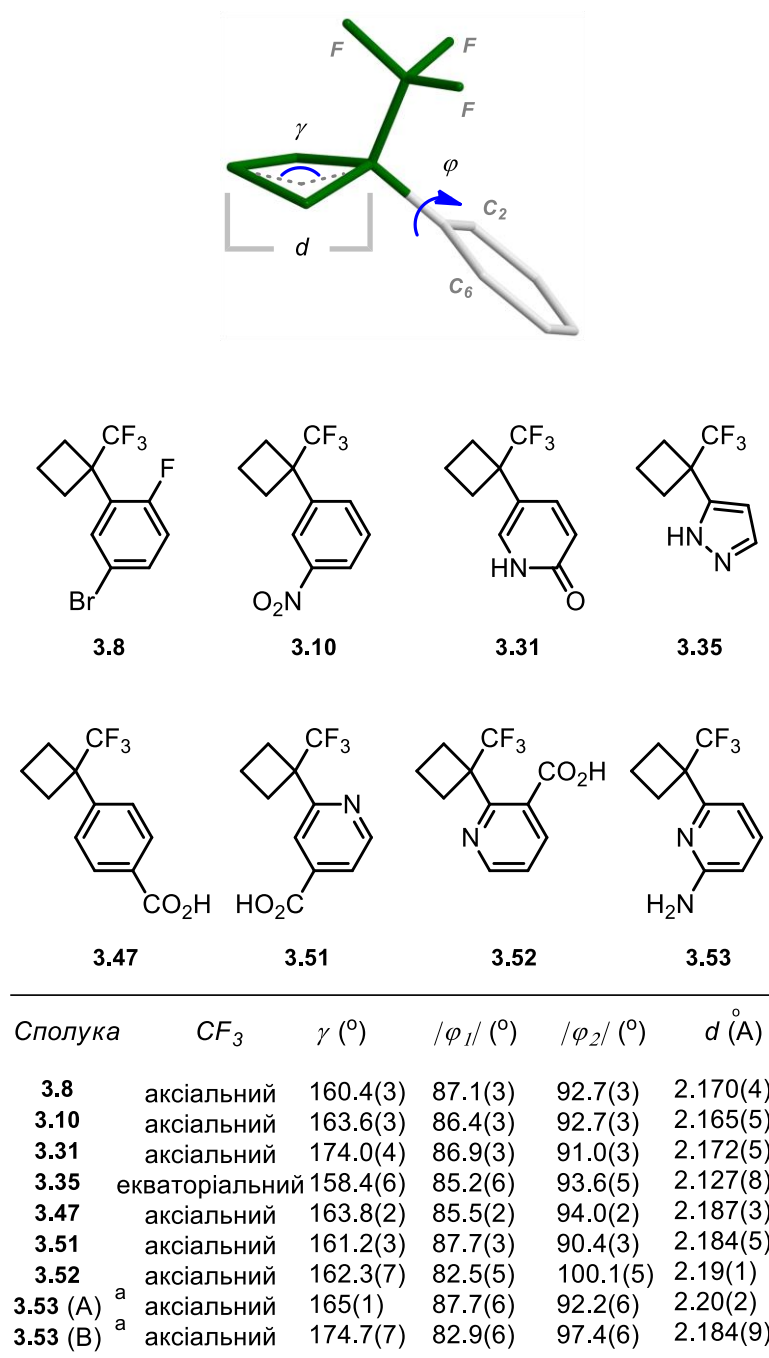


Рисунок 4.1

а) в ґратці присутні 2 молекули **5.7f**

4.1.2 Стеричний об'єм

Щоб оцінити розмір CF₃-циклобутанового замісника порівняно з трет-бутильною групою, ми розрахували [93] та порівняли стеричний об'єм трьох молекул: t-Bu-, CF₃-циклопропан- та CF₃-циклобутан-бензенів (рис. 4.2a). Отримані дані показують, що замісник CF₃-циклобутан дещо більший за трет-бутильну групу: 171 Å³ (CF₃-циклобутан) проти 155 Å³ (CF₃-циклопропан) проти

150 Å³ (t-Bu). Візуальне порівняння tBu-Ph і CF₃-циклобутан-Ph (рис. 6.2б) також показує більший стеричний розмір замісника CF₃-циклобутану порівняно з трет-бутильною групою

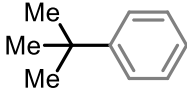
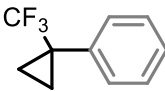
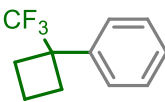
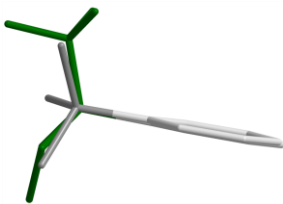
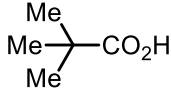
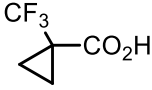
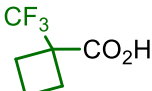
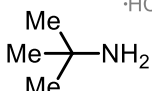
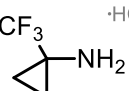
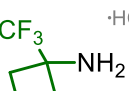
а)	Замісник	Сполука	Об'єм(Å ³)
	t-Bu		150
	CF ₃ -циклопропан		155
	CF ₃ -циклобутан		171
б)			
в)			

Рисунок 4.2

- а) Розрахований молекулярний об'єм (Å³) tBu-Ph, CF₃-циклопропан-Ph і CF₃-циклобутан-Ph.
 б) Візуальне порівняння tBu-Ph (ліворуч) і CF₃ циклобутан-Ph (справа, залишок CF₃-циклобутану зелений)
 в) Суперпозиція tBu-Ph і CF₃-циклобутан-Ph (залишок CF₃-циклобутану зелений).

4.1.3 Кислотність функціональних груп

Щоб краще зрозуміти електроноакцепторний ефект, викликаний замісником CF₃-циклобутилу, ми вивчили кислотно-основний перехід півалінової кислоти та трет-бутиламіну порівняно з їхніми CF₃-циклопропільними та CF₃-циклобутильними аналогами. З цією метою ми виміряли експериментальні значення рK_a відповідних карбонових кислот і гідрохлоридів амінів (табл 4.1).

Замісник	Сполука	pK _a
<i>t</i> -Bu		4.79 ± 0.05
CF ₃ -циклопропан		2.99 ± 0.05
CF ₃ -циклобутан		2.92 ± 0.05
<i>t</i> -Bu		10.69 ± 0.05
CF ₃ -циклопропан		4.06 ± 0.05
CF ₃ -циклобутан		5.29 ± 0.05

Таблиця 4.1.

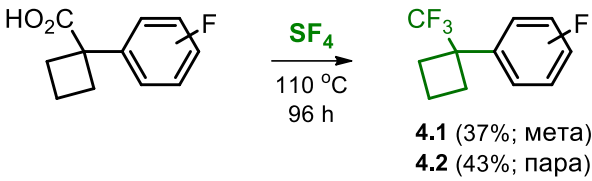
Заміна трет-бутильної групи в піваліновій кислоті на флуоралкільні замісники збільшила кислотність приблизно на 2 одиниці pK_a: 4,79 (*t*Bu) проти 2,99 (CF₃-циклопропан) та 2,92 (CF₃-циклобутан). Аналогічна заміна в гідрохлориді трет-бутиламіну набагато більше вплинула на кислотність: pK_a 10,69 (*t*-Bu) проти 4,06 (CF₃-циклопропан) проти 5,29 (CF₃-циклобутан). Значна різниця близько 1 одиниці pK_a між циклопропановим і циклобутановим кільцем можна пояснити ефектом кон'югації всередині аміноциклопропанової одиниці.

Ці результати демонструють, що замісник CF₃-циклобутан є вродженим електроноакцептором, але він є слабшим акцептором, ніж CF₃-циклопропан.

4.1.4. Константи Гаммета

Для подальшої характеристики електронних властивостей CF₃-циклобутанового замісника ми також визначили його параметри Гаммета, адаптувавши підхід ¹⁹F-ЯМР, розроблений Тафтом [94]. Для порівняння також були виміряні відповідні параметри для CF₃-циклопропанового замісника.

З цією метою ми спочатку синтезували флуорбензени, заміщені CF_3 -циклобутаном у мета- (4.1) і пара-положеннях (4.2) (табл 4.2) і відповідні CF_3 -циклопропани.

Константи Гамметта						
						
Замісник	$\delta_{\text{H}}^{\text{p-X}}$	$\delta_{\text{H}}^{\text{m-X}}$	σ_{I}	σ_{R}^0	σ_{m}^0	σ_{p}^0
	0.16	-0.01	0.09	-0.01	0.08	0.08
	1.76	0.08	0.07	-0.06	0.04	0.02

Таблиця 4.2

Вимірюючи різницю хімічного зсуву між мета- або пара-заміщеними флуорбензенами та внутрішнім стандартом флуорбензену, ми визначили індуктивні (σ_{I}) і резонансні (σ_{R}) параметри, а отже мета- і пара- σ константи (σ_{m} і σ_{p}). Електроноакцепторний ефект групи CF_3 -циклобутану був досить слабким із $\sigma_{\text{m}} \approx 0,04$ і $\sigma_{\text{p}} \approx 0,02$, і його можна порівняти з ефектом групи $-\text{CH}_2\text{OH}$ ($\sigma_{\text{m}} \approx 0,00$ і $\sigma_{\text{p}} \approx 0,00$) і групи CH_2F ($\sigma_{\text{m}} \approx 0,12$ та $\sigma_{\text{p}} \approx 0,11$). Для групи CF_3 -циклопропану ми визначили подібні значення $\sigma_{\text{m}} \approx 0,08$ і $\sigma_{\text{p}} \approx 0,08$. У повній відповідності з даними pK_{a} (табл 4.1) параметри Гаммета показують, що індукційний вплив CF_3 -циклобутану дещо слабший, ніж CF_3 -циклопропанового замісника.

4.2. Синтез та дослідження CF_3 -циклопропано-циклобутановмісних аналогів біологічно активних речовин

4.2.1 Фізико-хімічні параметри

Для вивчення впливу заміни фрагменту t-Bu- на CF_3 -циклобутановий на властивості біоактивних сполук синтезовано CF_3 -циклопропан- та CF_3 -циклобутановмісні аналоги трьох препаратів і двох агрохімікатів. Для порівняння

були включені CF_3 -циклопропани, які представляють уже відому біоізостерну заміну. До досліджуваних біоактивних структур входили антигістамінний засіб «Буклізин», протигрибковий засіб «Бутенафін», антидепресант «Півгідразин»; а також гербіцидні агрохімікати «Піноксаден» і «Тебутам». Ми також синтезували малі модельні амід.

Синтезувавши модельні та біологічно активні сполуки (табл 4.3), ми спершу ми дослідили їх експериментальні фізико-хімічні властивості: розчинність у воді, ліпофільність і метаболічну стабільність; і порівняли дані з даними моделей, препаратів і агрохімікатів із трет-бутильною групою.

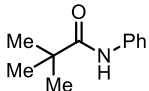
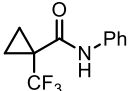
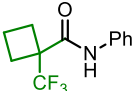
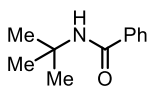
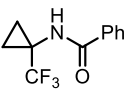
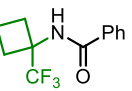
Розчинність у воді. Заміна трет-бутильної групи на CF_3 -циклобутан у модельній сполуці **4.6**, бутенафіні та півгідразині практично не вплинула на водну розчинність: 313 мкМ (**4.6**) проти 338 мкМ (**4.8**); 10 мкМ (бутенафін) проти 8 мкМ (**4.12**); ≥ 400 мкМ (півгідразин) проти 371 мкМ (**4.18**). У випадку піноксадену та тебутаму така заміна призвела до помітного зниження розчинності на 20–30%: 358 мкМ (піноксаден) проти 282 мкМ (**4.14**); 324 мкМ (тебутам) проти 233 мкМ (**4.16**). У модельній сполуці **4.5** та буклізині ефект не був виявлений через занадто високу (**4.5**) або надто низьку (буклізин) розчинність, які виходять за межі чутливості методу.

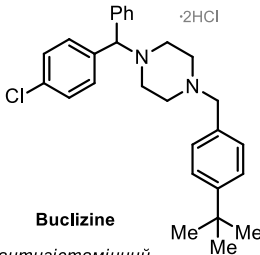
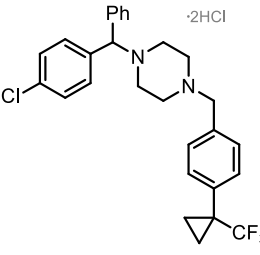
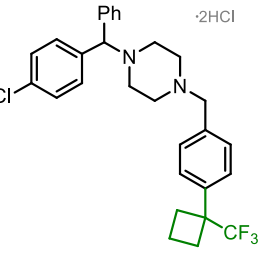
У трьох досліджених сполуках — **4.6**, бутенафін і півгідразин — заміна трет-бутильної групи на CF_3 -циклобутан не вплинула суттєво на водну розчинність. У двох інших випадках — піноксаден і тебутам — така заміна призвела до помітного зниження розчинності.

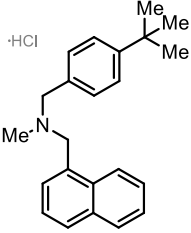
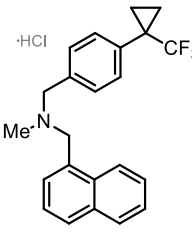
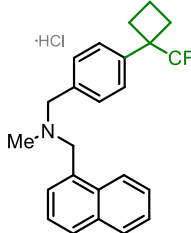
Ліпофільність. Для оцінки впливу заміни трет-бутильної групи на CF_3 -циклобутан на ліпофільність використовувався експериментальний показник $\log D$.

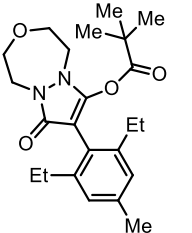
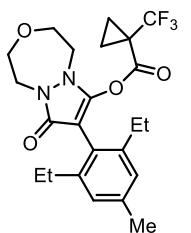
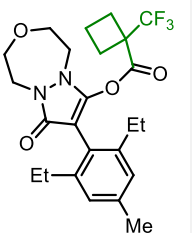
У модельних сполуках **4.3** та **4.6** заміна трет-бутильної групи на CF_3 -циклобутан призвела до збільшення $\log D$ на 0.4–0.5 одиниці: 2.11 (**4.3**) проти 2.51 (**4.5**); 2.01 (**4.6**) проти 2.48 (**4.8**). Аналогічний вплив спостерігався у чотирьох біоактивних сполуках — бутенафін, піноксаден, тебутам та півгідразин — де заміна трет-бутильної групи на CF_3 -циклобутан також викликала зростання $\log D$

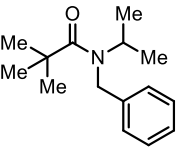
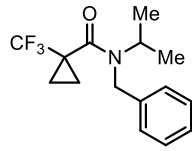
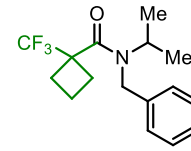
приблизно на 0.5 одиниці. У буклізині вплив не був зафіксований через надмірну ліпофільність, яка виходила за межі чутливості методу.

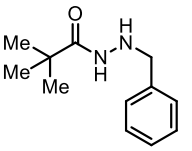
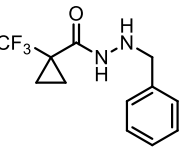
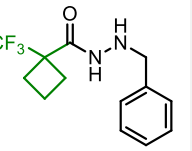
Модельні сполуки										
										
4.3	4.4	4.5	4.6	4.7	4.8					
Сполука	Sol.	logD	CL _{int}	t _{1/2}		Сполука	Sol.	logD	CL _{int}	t _{1/2}
4.3	≥400	2.11	11	157		4.6	313	2.01	12	138
4.4	369	2.27	14	120		4.7	395	1.90	16	103
4.5	≥400	2.51	16	106		4.8	338	2.48	1*	1212*

Аналоги лікарських засобів та агрохімікатів										
										
Buclizine антигістамінний засіб	4.9	4.10								
Сполука	Sol.	pK _a	logD	CL _{int}	t _{1/2}					
Buclizine	3	3.73	≥4.5	6*	284*					
4.9	3	3.41	≥4.5	3*	497*					
4.10	7	3.52	≥4.5	0*	6026*					

										
Butenafine фунгіцид	4.11	4.12								
Сполука	Sol.	logD	CL _{int}	t _{1/2}						
Butenafine	10	4.2	30	57						
4.11	3	4.3	15	111						
4.12	8	≥4.5	21	65						

										
Pinoxaden гербіцид	4.13	4.14								
Сполука	Sol.	logD	CL _{int}	t _{1/2}						
Pinoxaden	358	3.8	1023	1.6						
4.13	333	3.9	3343**	0.5**						
4.14	282	≥4.5	3380**	0.5**						

										
Tebutam гербіцид	4.15	4.16								
Сполука	Sol.	logD	CL _{int}	t _{1/2}						
Tebutam	324	3.4	57	30						
4.15	284	3.6	24	70						
4.16	233	4.1	107	16						

										
Pivhydrazine антидепресант	4.17	4.18								
Сполука	Sol.	pK _a	logD	CL _{int}	t _{1/2}					
Pivhydrazine	≥400	2.64	1.8	1*	1502*					
4.17	≥400	2.07	2.0	1*	2690*					
4.18	371	1.90	2.3	6*	277*					

Таблиця 4.3

Sol.: експериментальна кінетична розчинність у фосфатному буферному розчині при pH 7.4 (мкМ).

log D (7.0) для модельних сполук **4.3-4.8** -: експериментальний коефіцієнт розподілу у системі н-октанол/вода

log D (7.4) для всіх інших сполук: експериментальний коефіцієнт розподілу у системі н-октанол/фосфатний буферний розчин при рН 7.4.

CL_{int}: експериментальна метаболічна стабільність у мікросомах печінки людини (мкл×хв⁻¹×мг⁻¹).

t_{1/2} (хв): експериментальний період напіврозпаду метаболічного розпаду у мікросомах печінки людини.

Метаболічна стабільність. Вплив фрагмента CF₃-циклобутану на метаболічну стабільність біоактивних сполук варіювався залежно від аналога. У модельній сполуці **4.3** та тебутамі введення CF₃-циклобутану призвело до зниження метаболічної стабільності, CL_{int} (мг×хв⁻¹×мкл⁻¹): 11 (**4.3**) проти 16 (**4.5**); 57 (тебутам) проти 107 (**4.16**). У модельній сполуці **4.6** та бутенафіні аналогічна заміна, навпаки, призвела до підвищення метаболічної стабільності: CL_{int} (мг×хв⁻¹×мкл⁻¹): 12 (**4.6**) проти 1 (**4.8**); 30 (бутенафін) проти 21 (**4.12**).

У випадках буклізину, піноксадену та півгідразину ефекти не спостерігались через занадто високу (буклізин, півгідразин) або надто низьку (піноксаден) стабільність сполук та їх аналогів, що виходили за межі чутливості експериментального методу.

Підсумок. Заміна трет-бутильної групи на CF₃-циклобутан у модельних та біоактивних сполуках зазвичай зберігала або дещо знижувала розчинність у воді, збільшувала ліпофільність, а вплив на метаболічну стабільність був несистематичним.

4.2.2 Біологічні властивості

Нарешті, ми прагнули відповісти на ключове питання: чи дійсно фрагмент CF₃-циклобутану може виступати аналогом трет-бутильної групи в біологічно активних сполуках. З цією метою були досліджені біологічні властивості протигрибкового препарату бутенафіну та його аналога з CF₃-циклобутановим замісником — сполуки **4.12**, а також антигістамінного препарату буклізину та його аналога — сполуки **4.10**, що містить CF₃-циклобутан. Для порівняння також вивчалися відповідні CF₃-циклопропанові аналоги — сполуки **4.11** і **4.9** відповідно.

Антигрибкову активність бутенафіну та його флуоралкільних аналогів **4.11** і **4.12** оцінювали відносно двох штамів грибів — *Trichophyton mentagrophytes* та *Trichophyton rubrum* — за допомогою методу дифузії в агарі.

Хоча вихідний препарат виявив дещо вищу активність проти обох штамів грибів (рис. 4.3), обидва флуоровмісні аналоги проявили задовільну активність і забезпечили значне пригнічення росту *Trichophyton mentagrophytes* та *Trichophyton rubrum*.

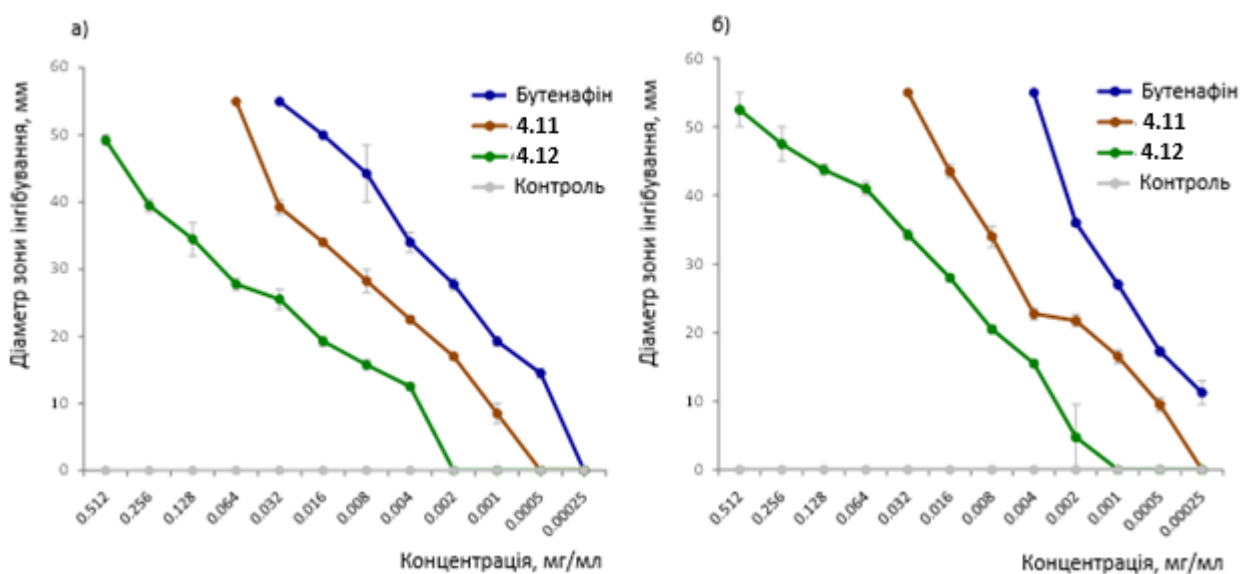


Рисунок 4.3

а) *Trichophyton mentagrophytes* (штам ATCC 18748)

б) *Trichophyton rubrum* (штам ATCC 28188)

Буклізин — антигістамінний засіб, що застосовується для лікування алергічних симптомів і профілактики нудоти та блювання. Нещодавно було запропоновано його репозиціонування як протипухлинного засобу, оскільки виявлено, що його початковий мішень — фактор вивільнення гістаміну — і запропонована нова мішень — трансляційно контрольований пухлинний білок (ТСТР) — є одним і тим самим білком. Згодом встановлено, що буклізин чинить цитостатичну дію на клітинну лінію раку молочної залози людини MCF-7. Пригнічення росту клітин спостерігалось як зниження клітинного дихання, підтверджене тестом відновлення резазурину. Крім того, буклізин індукував

диференціацію клітин, що проявлялося в накопиченні внутрішньоклітинних ліпідних крапель.

У нашому дослідженні сполуки-аналоги **4.9** та **4.10** тестували на здатність зупиняти ріст клітин і викликати утворення ліпідних крапель, з подальшим порівнянням з вихідною молекулою буклізину. Таким чином, ми прагнули непрямо охарактеризувати взаємодію досліджуваних сполук із пухлинним білком залежно від природи замітника трет-бутильної групи в структурі молекули.

У тесті на відновлення резазурину оригінальний препарат буклізин виявив помірну ефективність ($IC_{50} = 31 \text{ } \mu\text{M}$), тоді як аналог із фрагментом CF_3 -циклопропану (**4.9**) виявився неактивним (табл 4.4). Натомість CF_3 -циклобутановий аналог (**4.10**) проявив активність і показав інгібування в мікромольному діапазоні ($IC_{50} = 102 \text{ } \mu\text{M}$). Крім того, в експерименті з використанням флуоресцентної візуалізації, CF_3 -циклобутановий аналог **4.10** продемонстрував найраніший початок утворення ліпідних крапель серед усіх протестованих речовин ($EC_{50} = 15 \text{ } \mu\text{M}$), порівняно з $19 \text{ } \mu\text{M}$ для буклізину та $21 \text{ } \mu\text{M}$ для аналога **4.9** (табл 4.4).

Сполука	IC_{50}	EC_{50}
Buclizine (<i>t</i> -Bu)	$31.3 \pm 7.8 \text{ } \mu\text{M}$	$19.11 \pm 1.45 \text{ } \mu\text{M}$
4.9 (CF_3 -циклопропан)	неактивний	$21.04 \pm 1.71 \text{ } \mu\text{M}$
4.10 (CF_3 -циклобутан)	$101.6 \pm 13.4 \text{ } \mu\text{M}$	$14.69 \pm 0.39 \text{ } \mu\text{M}$

Таблиця 4.4

Ефективність інгібування росту клітинної лінії раку людини MCF-7 (показник IC_{50}); утворення ліпідних крапель (показник EC_{50}) під дією буклізину та його аналогів

Дані, наведені вище, наявно демонструють потенціал CF_3 -циклобутанового фрагменту як перспективного біоізоостера трет-бутильної групи, що відкриває нові можливості для розширення структурного інструментарію медичних хіміків.

РОЗДІЛ 5

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

5.1. Загальна частина

Усі вихідні сполуки, каталізатори, розчинники та інші допоміжні речовини було одержано з комерційних джерел, якщо не вказано інше. Для очищення розчинників використовували стандартні методики [95]. Температури плавлення було виміряно на приладі MPA100 OptiMelt та не відкориговано. За необхідності концентрування розчинів у вакуумі температуру водяної бані підтримували в межах 35–45°C. Спектри ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР було зареєстровано на ЯМР спектрометрах Bruker 170 Avance 500 або Bruker DRX-500 (за 500 МГц для ^1H ЯМР, за 126 МГц для $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР, за 470 МГц для $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР) та Varian Unity Plus 400 (за 400 МГц для ^1H ЯМР, за 101 МГц для $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР, за 376 МГц для ^{19}F ЯМР) за температури 25°C. Хімічні зсуви наведені в м.ч., у шкалі δ відносно залишкових піків ЯМР розчинників при 7.26 та 77.16 м.ч. для ^1H та ^{13}C у CDCl_3 , 2.50 та 39.52 м.ч. для ^1H та ^{13}C у $\text{DMSO}-d_6$. Для ^{19}F ЯМР як внутрішній стандарт було використано CCl_3F . Константи спін-спінової взаємодії (J) наведені у Гц. Мультиплетність сигналів у спектрах позначали як (с) для синглету, (уш.. с) для уширеного синглету, (д) для дублету, (т) для триплету, (кв) для квартету, (тд) для триплету дублетів (тт) для триплету триплетів, (ткв) для триплету квартетів, (квт) для квартету триплетів, (ддд) для дублету дублетів дублетів, (м) для мультиплету. Мас-спектри високої роздільної здатності (HRMS) (іонізація електроспреєм за нормального тиску – ES-API) було записано за допомогою спектрометра Agilent Infinity 1260 UHPLC (Agilent Technologies, Waldbronn, Німеччина) поєднаного з аналізатором 6224 Accurate Mass TOF LC/MS (Agilent Technologies, Сінгапур). Відповідно до одержаних спектроскопічних та хроматографічних даних чистота всіх синтезованих сполук була не нижче 95% (якщо не вказано інше). Моніторинг процесу перебігу реакцій проводився за допомогою ТШХ (силікагель 60 F254, Merck), за даними ^1H та ^{19}F ЯМР-спектроскопії та LC-MS. Очистка сполук за допомогою колонкової хроматографії відбувалася на силікагелі 60 (Merck, розмір часток 0,040–0,063 мм). Експериментальна частина містить всі методики

одержання цільових (та за необхідності проміжних) сполук, а також їх фізичні характеристики та спектральні дані.

5.2. Експериментальна частина до розділу 2

1-(5-Бромпіридин-2-іл)циклопропан-1-карбонітрил (2.1)

Загальна процедура А. До розчину біс(триметилсиліл)аміну (67,62 г, 0,42 моль, 1,15 екв.) у толуолі (1000 мл) прикапували *n*-BuLi (2,5 М у гексані, 160 мл, 0,40 моль, 1,10 екв.) при 0 °С (приблизно 10 хв) під Ar. Суміш перемішували протягом 30 хвилин і одночасно по краплях додавали суміш 5-бром-2-флуорпіридину (63,89 г, 0,363 моль, 1,00 екв.) і циклопропанкарбонітрилу (26,80 г, 0,40 моль, 1,10 екв.) у толуолі (300 мл) при -25 °С в атмосфері Ar. більше 4 год. Отриманий розчин нагрівали до кімнатної температури і перемішували при цій температурі протягом ночі. Суміш повільно гасили водою (150 мл) і фільтрували через шар SiO₂ (приблизно 130 г). Фільтрат промивали розчином лимонної кислоти (2 × 200 мл) і концентрували при зниженому тиску. Кінцевий продукт перекристалізовували із суміші гексан/CHCl₃ (8:1). Вихід: 42,15 г, 0,189 моль, 52%, коричнева тверда речовина, т.пл. = 78-79 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 8.63 (д, *J* = 2.1 Гц, 1H), 8.07 (дд, *J* = 8.4, 2.3 Гц, 1H), 7.51 (д, *J* = 8.5 Гц, 1H), 1.83 (дд, *J* = 7.9, 4.4 Гц, 2H), 1.68 (дд, *J* = 7.9, 4.4 Гц, 2H) м.д.. ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆): δ 158.6, 153.5, 150.1, 139.9, 121.6, 118.4, 19.5, 15.0 м.д.. LCMS (M+H): 223. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ розраховано для C₉H₈BrN₂, 222.9871; знайдено 222.9860.

1-(4-Бромпіридин-2-іл)циклопропан-1-карбонітрил (2.5)

Загальна процедура А. Вихід: 32,56 г, 0,146 моль, 73%, коричнева тверда речовина, т.пл. = 60-61 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8.40 (д, *J* = 5.2 Гц, 1H), 7.67 (д, *J* = 1.2 Гц, 1H), 7.61 (дд, *J* = 5.2, 1.6 Гц, 1H), 1.84 (дд, *J* = 7.9, 4.5 Гц, 2H), 1.72 (дд, *J* = 7.9, 4.5 Гц, 2H) м.д.. ¹³C{¹H} ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆): δ 156.5, 150.6, 133.1, 125.5, 122.4, 121.2, 19.5, 15.3 м.д.. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ розраховано для C₉H₈BrN₂, 222.9871; знайдено 222.9858.

1-(6-хлорпіридин-2-іл)циклопропан-1-карбонітрил (2.6)

Загальна процедура А. Вихід: 13,92 г, 0,078 моль, 39%, жовта тверда речовина, т.пл. = 112-113 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.67 – 7.61 (м, 2H), 7.18 (дд, *J* = 5.3,

3.3 Гц, 1H), 1.84 (дд, $J = 7.9, 4.4$ Гц, 2H), 1.73 (дд, $J = 7.9, 4.4$ Гц, 2H) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 155.7, 151.7, 139.3, 122.8, 121.5, 119.6, 20.4, 15.2 м.д.. GCMS (M): 178. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_2$, 179.0376; знайдено 179.0366.

1-(2-хлорпіридин-4-іл)циклопропан-1-карбонітрил (2.7)

Загальна процедура А. Вихід: 27,67 г, 0,155 моль, 45%, жовта тверда речовина, т.пл. = 72-73 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.34 (д, $J = 5.3$ Гц, 1H), 7.19 (с, 1H), 7.08 (д, $J = 5.2$ Гц, 1H), 1.91 (кв, $J = 5.5$ Гц, 2H), 1.53 (кв, $J = 5.5$ Гц, 2H) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 152.6, 150.2, 149.1, 120.3, 120.2, 118.5, 20.4, 13.6 м.д.. GCMS (M): 178. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_2$, 179.0376; знайдено 179.0365.

1-(Піридин-2-іл)циклопропан-1-карбонітрил (2.4)

До розчину біс(триметилсиліл)аміну (45,08 г, 0,28 моль, 1,40 екв.) у ТГФ (300 мл) прикапували $n\text{-BuLi}$ (2,5 М у гексані, 104 мл, 0,26 моль, 1,30 екв.) при 0 °С під Ar. Суміш перемішували протягом 30 хвилин і одночасно по краплях додавали суміш 2-флуорпіридину (22,20 г, 0,20 моль, 1,00 екв.) і циклопропанкарбонітрилу (17,42 г, 0,26 моль, 1,30 екв.) при 0 °С в атмосфері Ar. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш повільно гасили водою (50 мл) і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли МТБЕ (300 мл), промивали розчином лимонної кислоти (1×150 мл) і концентрували при зниженому тиску. Кінцевий продукт перекристалізовували з $i\text{-PrOH}$. Вихід: 16,83 г, 0,09 моль, 45%, коричнева тверда речовина, т.пл. = 103-104 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 8.51 – 8.49 (м, 1H), 7.91 – 7.78 (м, 1H), 7.55 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.37 – 7.25 (м, 1H), 1.82 – 1.76 (м, 2H), 1.71 – 1.65 (м, 2H) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6): δ 158.6, 154.2, 149.5, 137.4, 122.3, 119.8, 19.1, 15.1 м.д.. LCMS (M+H): 145. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2$, 145.0766; знайдено 145.0756.

1-(5-Бромпіридин-2-іл)циклопропан-1-карбонова кислота (2.2)

1-(5-Бромпіридин-2-іл)циклопропан-1-карбонітрил (8,00 г, 0,044 моль, 1,00 екв.) додавали до розчину KOH (9,90 г, 0,176 моль, 4,00 екв.) у 200 мл води.

Отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат повільно підкислювали конц. HCl. Осад відфільтровували і сушили. Вихід: 2,50 г, 0,0127 моль, 31%, коричнева тверда речовина. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12.70 (с, 1H), 8.57 (с, 1H), 7.97 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.59 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 1.50 (дд, $J = 7.0, 4.1$ Гц, 2H), 1.37 (дд, $J = 7.0, 4.1$ Гц, 2H).

1-(2-хлорпіридин-4-іл)циклопропан-1-карбонова кислота (2.11)

1-(2-Хлорпіридин-4-іл)циклопропан-1-карбонітрил (8,00 г, 0,0448 моль, 1,00 екв.) додавали до розчину KOH (10,00 г, 0,178 моль, 4,00 екв.) у 200 мл води. Отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат повільно підкислювали конц. HCl. Осад відфільтровували і сушили. Вихід: 2,50 г, 0,0127 моль, 28%, коричнева тверда речовина, т.пл. = 114-115 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12.72 (уш. с, 1H), 8.32 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 7.48 (с, 1H), 7.38 (дд, $J = 5.0, 0.9$ Гц, 1H), 1.49 (дд, $J = 7.0, 4.1$ Гц, 2H), 1.28 (дд, $J = 7.0, 4.2$ Гц, 2H) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 173.6, 152.6, 150.1, 149.4, 125.3, 124.7, 27.6, 16.0 м.д.. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClNO}_2$, 198.0322; знайдено 198.0310.

5-Бром-2-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)піридин (2.3). Загальна процедура деоксофлуорування В, $[\text{CO}_2\text{K}/\text{HF}]$

До розчину KOH (15,88 г, 0,28 моль, 1,50 екв.) у H_2O (300 мл) додають 1-(5-бромпіридин-2-іл)циклопропан-1-карбонітрил (42,15 г, 0,189 моль, 1,00 екв.). Отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчин охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Кінцевий продукт сушили у вакуумі (водяна баня, 40 °С). 1-(5-бромпіридин-2-іл)циклопропан-1-карбоксилат калію (52,92 г, 0,189 моль, 1,00 екв.) поміщали в автоклав об'ємом 1 л, виготовлений із нікелевого сплаву Hastelloy. Реакційну посудину охолоджували рідким азотом і додавали безводний HF (197 мл, 9,45 моль, 50,00 екв.). Потім SF_4 (245,16 г, 2,27 моль, 12,00 екв.) конденсували в реакційній посудині. Охолоджуючу баню видаляли, і суміші давали нагрітися до кімнатної

температури. Потім її нагрівали при 60 °С на масляній бані протягом 72 годин. Автоклав давали охолонути до кімнатної температури, а газоподібні продукти видаляли в пастку з водним розчином NaOH (1М). Залишок виливали на лід (500 г), нейтралізували вод. розч. NaHCO₃ до pH = 8. Розчин екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 300 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водн. розч. NaHCO₃ (3 × 200 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску, отримуючи бажаний продукт. Кінцевий продукт очищали дистиляцією (т.кип. = 93-95 °С, 20 мм рт. ст.). Вихід: 41,23 г, 0,155 моль, 82%, жовта олія. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8.68 (д, J = 2.1 Гц, 1H), 8.08 (дд, J = 8.5, 2.3 Гц, 1H), 7.51 (д, J = 8.5 Гц, 1H), 1.47 – 1.42 (м, 2H), 1.40 – 1.35 (м, 2H) м.д.. ¹³C{¹H} ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆): δ 153.1, 150.0, 139.6, 126.3 (кв, J = 273.6 Гц), 124.7 (д, J = 1.5 Гц), 119.2, 28.3 (кв, J = 32.5 Гц), 12.0 (д, J = 1.8 Гц) м.д.. ¹⁹F{¹H} ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): δ -66.7 (с) м.д.. LCMS (M+H): 266. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₉H₈BrF₃N, 265.9792; знайдено 265.9779.

2-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)піридин (2.13)

Загальна процедура В. Кінцевий продукт очищали дистиляцією (т.кип. = 72-73 °С, 20 мм рт. ст.). Вихід: 28,80 г, 0,154 моль, 77%, жовта олія. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.54 (д, J = 4.1 Гц, 1H), 7.66 (тд, J = 7.8, 1.8 Гц, 1H), 7.55 (дд, J = 8.0, 0.9 Гц, 1H), 7.18 (ддд, J = 7.4, 4.9, 1.0 Гц, 1H), 1.46 – 1.37 (м, 4H) м.д.. ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 155.2, 149.4, 136.4, 126.7 (кв, J = 273.2 Гц), 123.5 (кв, J = 1.9 Гц), 122.3, 29.1 (кв, J = 32.7 Гц), 12.2 (д, J = 2.2 Гц) м.д.. ¹⁹F{¹H} ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ -68.1 (с) м.д.. LCMS (M+H): 188. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ розраховано для C₉H₉F₃N, 188.0687; знайдено 188.0677.

4-Бром-2-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)піридин (2.14)

Загальна процедура В. Кінцевий продукт очищали дистиляцією (т.кип. = 103-104 °С, 20 мм рт. ст.). Вихід: 47,88 г, 0,18 моль, 90%, безбарвна олія. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 8.45 (д, J = 5.2 Гц, 1H), 7.72 (с, 1H), 7.66 (дд, J = 5.2, 1.7 Гц, 1H), 1.44 – 1.40 (м, 4H) м.д.. ¹³C{¹H} ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆): δ 156.0, 150.5, 132.6, 126.3 (кв, J = 273.4 Гц), 126.1, 125.9 (д, J = 1.6 Гц), 28.5 (кв, J = 32.5 Гц), 12.0 (д, J = 1.8 Гц) м.д.. ¹⁹F{¹H} ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): δ -66.6 (с) м.д.. LCMS (M+H): 266.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ розраховано для $C_9H_8BrF_3N$, 265.9792; знайдено 265.9779.

2-хлор-6-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)піридин (2.15)

Загальна процедура В. Кінцевий продукт фільтрували через шар SiO_2 (приблизно 80 г) з гексан/ $EtOAc$ = 4:1 (приблизно 250 мл). Фільтрат випарювали під вакуумом, щоб отримати чистий продукт. Вихід: 33,15 г, 0,15 моль, 75%, жовта тверда речовина, т.пл. = 38-39 °C. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.61 (т, J = 7.8 Гц, 1H), 7.49 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.21 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 1.50 – 1.42 (м, 4H) м.д.. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ 156.2, 151.1, 139.0, 126.5 (д, J = 273.3 Гц), 123.0 (д, J = 34.5 Гц), 121.5 (д, J = 2.3 Гц), 28.8 (кв, J = 33.3 Гц), 13.4 (кв, J = 1.8 Гц) м.д.. $^{19}F\{^1H\}$ ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$): δ -67.7 (с) м.д.. GCMS (M): 220. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ розраховано для $C_9H_8ClF_3N$, 222.0297; знайдено 222.0287.

2-хлор-4-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)піридин (2.16)

Загальна процедура В. Кінцевий продукт очищали перегонкою (т. кип. = 64-66 °C, 1 мм рт.ст.). Вихід: 18,05 г, 0,081 моль, 87%. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.37 (д, J = 5.1 Гц, 1H), 7.38 (с, 1H), 7.28 (д, J = 5.0 Гц, 1H), 1.50 – 1.42 (м, 2H), 1.09 (уш. с, 2H) м.д.. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ 152.0, 150.0, 148.3, 126.1, 125.6 (кв, J = 273.9 Гц), 124.2, 27.6 (кв, J = 33.8 Гц), 10.5 (кв, J = 2.2 Гц) м.д.. $^{19}F\{^1H\}$ ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$): δ -69.8 (с) м.д.. GCMS (M): 221. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ розраховано для $C_9H_8ClF_3N$, 222.0297; знайдено 222.0286.

У цьому випадку деоксофлуорування можна здійснити також відповідною карбоною кислотою. Модифікована загальна процедура С (див. нижче): HF (1 мл на 1 г вихідної кислоти), t = 75 °C, T = 12 год. Кінцевий продукт очищали перегонкою (т. кип. = 64-66 °C, 1 мм рт.ст.). Вихід: 1,88 г, 0,0085 моль, 85%, жовта олія.

5-Нітро-2-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)піридин (2.17)

Етил 1-(5-нітропіридин-2-іл)циклопропан-1-карбоксилат (5,05 г, 0,0273 моль, 1,00 екв.) розчиняли в суміші ТГФ (30 мл) і H_2O (30 мл) і гідрат гідроксиду літію (1,15 г, 0,0273 моль, 1,00 екв.) додано. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин концентрували при зниженому тиску

та сушили у вакуумі (водяна баня, 40 °C). Цей продукт використовували на наступній стадії без очищення.

Була використана модифікована загальна процедура В, [CO₂Li/HF]». Кінцевий продукт фільтрували через шар SiO₂ (приблизно 15 г) з гексан/EtOAc = 4:1 (приблизно 100 мл). Фільтрат випарювали під вакуумом, щоб отримати чистий продукт. Вихід: 2,83 г, 0,0122 моль, 61%, коричнева тверда речовина. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 9.32 (д, *J* = 2.5 Гц, 1H), 8.61 (дд, *J* = 8.8, 2.6 Гц, 1H), 7.80 (д, *J* = 8.7 Гц, 1H), 1.63 – 1.49 (м, 4H) м.д.. ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆): δ 160.3, 144.5, 143.1, 132.5, 126.1 (кв, *J* = 272.9 Гц), 122.6, 28.9 (кв, *J* = 32.1 Гц), 13.9 м.д.. ¹⁹F{¹H} ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆): δ -66.1 (с) м.д.. GCMS (M): 232. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ розраховано для C₉H₈F₃N₂O₂, 233.0538; знайдено 233.0528.

3-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)піридин (2.21). Загальна процедура деоксофлуорування С, [CO₂H/HF]

1-(Піридин-3-іл)циклопропан-1-карбонову кислоту (16,30 г, 0,10 моль, 1,00 екв.) поміщали в автоклав на 280 мл, виготовлений зі сплаву нікелю Hastelloy. Реакційну посудину охолоджували рідким азотом і додавали безводний HF (31,3 мл, 1,50 моль, 15,00 екв.). Потім SF₄ (43,20 г, 0,40 моль, 4,00 екв.) конденсували в реакційній посудині. Охолоджуючу баню видаляли, і суміші давали нагрітися до кімнатної температури. Потім її нагрівали при 60 °C на масляній бані протягом 72 годин. Автоклаву давали охолонути до кімнатної температури, а газоподібні продукти видаляли в пастку з водним розчином NaOH (1M). Залишок виливали на лід (200 г), нейтралізували насиченим водним розчином NaHCO₃ до pH = 8. Розчин екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водн. розчином NaHCO₃ (500 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску, отримуючи бажаний продукт. Кінцевий продукт очищали дистиляцією (т.кип. = 78-79 °C, 20 мм рт. ст.). Вихід: 8,98 г, 0,048 моль, 48%, безбарвна олія. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.69 (с, 1H), 8.57 (д, *J* = 4.8 Гц, 1H), 7.77 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.28 (дд, *J* = 7.8, 4.8 Гц, 1H), 1.44 – 1.39 (м, 2H), 1.08 – 1.01 (м, 2H) м.д.. ¹³C{¹H} ЯМР (151 МГц, CDCl₃): δ 152.4, 149.6, 139.1, 132.1, 126.1 (кв, *J* = 273.4 Гц), 123.4, 26.3 (кв, *J* = 34.2 Гц), 9.5 (кв, *J* =

2.2 Гц) м.д.. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -70.7 (с) м.д.. LCMS (M+H): 188. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{N}$, 188.0687; знайдено 188.0678.

2-хлор-3-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)піридин (2.22)

Використовували модифіковану загальну методику С: масштаб 0,10 моль, HF (31,3 мл, 1,50 моль, 15,00 екв.), SF_4 (43,20 г, 0,40 моль, 4,00 екв.), $T = 72$ год. Кінцевий продукт очищали перегонкою (т.кип. = 107-108 °С, 20 мм рт. ст.). Вихід: 19,01 г, 0,086 моль, 86%, безбарвна олія. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.40 (дд, $J = 4.7, 1.7$ Гц, 1H), 7.83 (дд, $J = 7.5, 1.4$ Гц, 1H), 7.27 (дд, $J = 7.5, 4.8$ Гц, 1H), 1.60 – 1.53 (м, 2H), 1.17 – 1.11 (м, 2H) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3): δ 153.9, 149.7, 143.5, 130.6, 126.0 (кв, $J = 274.5$ Гц), 122.5, 26.5 (кв, $J = 34.5$ Гц), 11.8 (кв, $J = 2.1$ Гц) м.д.. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -70.4 (с) м.д.. GCMS (M): 221. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClF}_3\text{N}$, 222.0297; знайдено 222.0287.

2-хлор-5-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)піридин (2.23)

Використовували модифіковану загальну процедуру С: HF (1 мл на 1 г вихідної кислоти), $t = 75$ °С, $T = 12$ год. Кінцевий продукт очищали дистиляцією (т.кип. = 56-58 °С, 1 мм рт. ст.). Вихід: 17,90 г, 0,081 моль, 81%, безбарвна олія. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.46 (с, 1H), 7.73 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 7.32 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 1.47 – 1.39 (м, 2H), 1.07 – 0.99 (м, 2H) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 152.4, 151.7, 141.7, 131.1, 125.9 (кв, $J = 273.5$ Гц), 124.2, 25.7 (кв, $J = 34.5$ Гц), 9.7 м.д.. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -70.7 (с) м.д.. GCMS (M): 221. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClF}_3\text{N}$, 222.0297; знайдено 222.0290.

5-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)-1H-піразол (2.27)

Використовували загальну процедуру С. Кінцевий продукт перекристалізують із суміші гексан/ CHCl_3 (9:1). Вихід: 10,74 г, 0,061 моль, 61%, жовта тверда речовина, т.пл. = 38-39 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 12.76 (уш. с, 1H), 7.69 (с, 1H), 6.29 (с, 1H), 1.29 (уш. с, 2H), 1.20 (уш. с, 2H) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, DMSO-d_6): δ 146.1, 129.3, 126.6 (кв, $J = 272.3$ Гц), 104.0, 21.9 (кв, $J = 32.8$ Гц), 10.7 м.д.. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -68.3 (с) м.д.. LCMS (M+H): 177.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ розраховано для $C_7H_8F_3N_2$, 177.0640; знайдено 177.0630.

4-Бром-1-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)-1H-1,2,3-тріазол (2.28)

Використовували загальну процедуру С. Кінцевий продукт перекристалізують із суміші гексан/ $CHCl_3$ (9:1). Вихід: 20,99 г, 0,082 моль, 82%, коричнева тверда речовина, т.пл. = 59-60 °С. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8.86 (с, 1H), 1.76 (с, 4H) м.д.. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (151 МГц, $DMCO-d_6$): δ 128.3, 123.5 (кв, $J = 274.9$ Гц), 119.6, 41.3 (кв, $J = 38.6$ Гц), 11.0 м.д.. $^{19}F\{^1H\}$ ЯМР (376 МГц, $DMCO-d_6$): δ -72.26 (с) м.д.. LCMS (M+H): 257. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ розраховано для $C_6H_6BrF_3N_3$, 255.9697; знайдено 255.9686.

4-Бром-2-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)-2H-1,2,3-тріазол (2.29)

Використовували загальну процедуру С. Кінцевий продукт очищали дистиляцією (т.кип. = 72-73 °С, 1 мм рт. ст). Вихід: 21,50 г, 0,084 моль, 84%, коричнева олія. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.65 (с, 1H), 1.73 – 1.59 (м, 4H) м.д.. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$): δ 137.5, 124.0, 123.5 (кв, $J = 275.8$ Гц), 45.9 (кв, $J = 39.3$ Гц), 12.0 (д, $J = 1.0$ Гц) м.д.. $^{19}F\{^1H\}$ ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$): δ -73.2 (с) м.д.. GCMS (M): 256. HRMS (ESI-TOF) m/z : not знайдено.

1-Нітро-4-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)бензен (2.41)

Загальна процедура С. Кінцевий продукт фільтрували через шар SiO_2 (приблизно 80 г) з гексан/ $EtOAc = 4:1$ (приблизно 250 мл). Фільтрат випарювали під вакуумом, щоб отримати чистий продукт. Вихід: 11,55 г, 0,05 моль, 50%, жовта рідина. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8.00 – 7.91 (м, 1H), 7.81 – 7.72 (м, 2H), 7.66 (ддд, $J = 8.6, 5.6, 3.3$ Гц, 1H), 1.50 – 1.40 (м, 2H), 1.23 (дкв, $J = 5.6, 3.7, 2.9$ Гц, 2H). $^{19}F\{^1H\}$ ЯМР (376 МГц, $DMCO-d_6$) δ -68.15 (с).

(1-(трифлуорметил)циклопропіл)бензен (2.36)

Модифікована загальна процедура С: масштаб: 0,10 моль, NF (16,7 мл, 0,80 моль, 8,00 екв.), SF_4 (32,40 г, 0,30 моль, 3,00 екв.), $T = 48$ год. Кінцевий продукт очищали перегонкою (т.кип. = 65-67 °С, 15 мм рт. ст.). Вихід: 13,21 г, 0,071 моль, 71%, безбарвна олія. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.53 – 7.42 (м, 2H), 7.41 – 7.27 (м, 3H), 1.36 (кв, $J = 5.0$ Гц, 2H), 1.04 (с, 2H) м.д.. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ

136.3, 131.4, 128.5, 128.4, 126.5 (кв, $J = 273.3$ Гц), 28.3 (кв, $J = 33.3$ Гц), 9.8 (д, $J = 2.2$ Гц) м.д.. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -70.7 (с) м.д.. HRMS (ESI-TOF) m/z : not знайдено.

Загальна процедура деоксофлуорування Д, $[\text{CO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O}]$. (Сполука **2.36** як приклад).

1-фенілциклопропан-1-карбонова кислота (16,20 г, 0,10 моль, 1,00 екв.) і кат. води (3 краплі) поміщали в автоклав об'ємом 280 мл, виготовлений з нікелевого сплаву Hastelloy. Реакційну посудину охолоджували рідким азотом і конденсували SF_4 (32,40 г, 0,30 моль, 3,00 екв.). Охолоджуючу баню видаляли, і суміші давали нагрітися до кімнатної температури. Потім його нагрівали при 75°C на масляній бані протягом 72 годин. Автоклаву давали охолонути до кімнатної температури, а газоподібні продукти видаляли в пастку з водним розчином NaOH (1М). Залишок виливали на лід (200 г), нейтралізували нас. аq. розчину NaHCO_3 до $\text{pH} = 8$. Розчин екстрагували МТБЕ (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску, отримуючи бажаний продукт. Кінцевий продукт очищали дистиляцією (т.кип. = $65\text{--}67^\circ\text{C}$, 15 мм рт. ст.). Вихід: 13,58 г, 0,073 моль, 73%, безбарвна олія. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.53 – 7.42 (м, 2H), 7.41 – 7.27 (м, 3H), 1.36 (кв, $J = 5.0$ Гц, 2H), 1.04 (с, 2H) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 136.3, 131.4, 128.5, 128.4, 126.5 (кв, $J = 273.3$ Гц), 28.3 (кв, $J = 33.3$ Гц), 9.8 (д, $J = 2.2$ Гц) м.д.. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -70.7 (с) м.д.. HRMS (ESI-TOF) m/z : not знайдено.

1-Бром-4-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)бензен (2.37)

Загальна процедура Д. Кінцевий продукт очищали перегонкою (т.кип. = $54\text{--}56^\circ\text{C}$, 1 мм рт. ст.). Вихід: 19,88 г, 0,075 моль, 75%, безбарвна олія. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.47 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.33 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 1.36 (кв, $J = 5.2$ Гц, 2H), 1.00 (уш. с, 2H) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 135.3, 133.1, 131.7, 126.2 (кв, $J = 273.5$ Гц), 122.7, 27.9 (кв, $J = 33.6$ Гц), 9.9 (кв, $J = 2.3$ Гц) м.д.. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -70.7 (с) м.д.. HRMS (ESI-TOF) m/z : not знайдено.

1-Бром-3-(1-(трифторметил)циклопропіл)бензен (2.38)

Загальна процедура Д. Кінцевий продукт очищували перегонкою (т. кип. = 61–63 °С при 1 мм рт. ст.). Вихід: 19,08 г, 0,072 моль, 72%, безбарвна олія. ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6): δ 7.64 (с, 1H), 7.59 (дд, $J = 8.0, 0.8$ Гц, 1H), 7.48 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.36 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H), 1.34 (кв, $J = 5.3$ Гц, 2H), 1.17 (уш. с, 2H) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMCO-d_6): δ 137.9, 133.6, 131.5, 130.6, 130.2, 126.3 (кв, $J = 273.2$ Гц), 121.4, 27.3 (кв, $J = 33.1$ Гц), 9.6 м.д.. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMCO-d_6): δ -69.0 (с) м.д.. GCMS (M): 265. HRMS (ESI-TOF) m/z : not знайдено.

1-Нітро-4-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)бензен (2.39)

1-(4-Нітрофеніл)циклопропан-1-карбонову кислоту (41,40 г, 0,20 моль, 1,00 екв.), H_2O (14,40 г, 0,80 моль, 4,00 екв.) і CH_2Cl_2 (50 мл) поміщали в автоклав об'ємом 1 л, виготовлений із нікелевого сплаву Hastelloy. Реакційну посудину охолоджували рідким азотом і конденсували SF_4 (108,00 г, 1,00 моль, 5,00 екв.). Охолоджуючу баню видаляли, і суміші давали нагрітися до кімнатної температури. Потім його нагрівали при 60 °С на масляній бані протягом 72 годин. Автоклаву давали охолонути до кімнатної температури, а газоподібні продукти видаляли в пастку з водним розчином NaOH (1M). Залишок виливали на лід (400 г), нейтралізували водним розчином NaHCO_3 до $\text{pH} = 8$. Розчин екстрагували МТБЕ (3 $\times$ 200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Кінцевий продукт очищали колонковою хроматографією (SiO_2 , гексан/ EtOAc , 7:3). Вихід: 42,50 г, 0,184 моль, 92%, жовта тверда речовина, т.пл. = 45-46 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8.24 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.76 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 1.44 (кв, $J = 5.4$ Гц, 2H), 1.24 (с, 2H) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMCO-d_6): δ 147.4, 142.5, 132.3, 126.1 (кв, $J = 274.3$ Гц), 123.5, 27.5 (кв, $J = 33.4$ Гц), 10.0 м.д.. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMCO-d_6): δ -68.5 (с) м.д.. GCMS (M): 231. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_2$, 232.0585; знайдено 232.0591.

1-Нітро-3-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)бензен (2.40)

Використовували модифіковану процедуру для **2.39**: масштаб 0,20 моль, SF_4 (216,00 г, 2,00 моль, 10,00 екв.), $T = 168$ год (7 днів). Кінцевий продукт очищали колонковою хроматографією (SiO_2 , гексан/ EtOAc , 7:3). Вихід: 41,58 г, 0,18 моль,

90%, жовта тверда речовина, т.пл. = 55-56 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 8.27 – 8.21 (м, 2H), 7.95 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.72 (т, $J = 8.2$ Гц, 1H), 1.46 – 1.37 (м, 2H), 1.26 (уш. с, 2H) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 147.7, 137.8, 137.2, 130.2, 126.2 (кв, $J = 273.3$ Гц), 125.6, 123.6, 27.4 (кв, $J = 33.0$ Гц), 9.8 м.д.. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): δ -68.9 (с) м.д.. GCMS (M): 231. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_2$, 232.0585; знайдено 232.0577.

Загальна процедура Е [Pd]-каталізоване карбонілювання. **(Метил-6-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)нікотинат як приклад).**

До розчину 5-бром-2-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)піридину (26,60 г, 0,10 моль, 1,00 екв.) у MeOH (250 мл), TEA (15,3 мл, 0,11 моль, 1,10 екв.) і $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2,45 г, 0,003 моль, 0,03 екв.) додавали в автоклав з нержавіючої сталі. Суміш перемішували з CO при тиску 25 атм при 120 °С протягом 16 годин. Після завершення реакції розчинник випарювали і суміш виливали в 200 мл води. Суміш екстрагували EtOAc (3×100 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та випарювали насуху. Вихід: 17,15 г, 0,07 моль, 70%, коричнева тверда речовина, т.пл. = 70-72 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9.03 (с, 1H), 8.32 (дд, $J = 8.3$, 2.1 Гц, 1H), 7.70 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 3.88 (с, 3H), 1.51 (с, 4H) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 164.8, 158.6, 149.7, 137.7, 126.3 (кв, $J = 273.3$ Гц), 124.3, 122.2, 52.4, 28.6 (кв, $J = 32.4$ Гц), 13.2 м.д.. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): δ -66.1 (с) м.д.. LCMS (M+H): 246. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_2$, 246.0742; знайдено 246.0733.

Метил 2-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)ізонікотинат

Загальна процедура Е. Вихід: 23,52 г, 0,096 моль, 96%, коричнева тверда речовина. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 8.78 (д, $J = 4.9$ Гц, 1H), 7.93 (с, 1H), 7.80 (д, $J = 4.8$ Гц, 1H), 3.91 (с, 3H), 1.50 – 1.44 (м, 4H) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 164.8, 155.4, 150.7, 137.7, 126.4 (кв, $J = 273.3$ Гц), 121.6, 121.3, 52.9, 28.6 (кв, $J = 32.2$ Гц), 12.2 м.д.. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): δ -66.6 (с) м.д.. LCMS (M+H): 246. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_2$, 246.0742; знайдено 246.0731.

Метил 5-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)піколінат

Загальна процедура Е. Вихід: 23,28 г, 0,095 моль, 95%, біла тверда речовина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.80 (с, 1H), 8.12 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.93 (дд, $J = 8.1, 1.8$ Гц, 1H), 4.01 (с, 3H), 1.56 – 1.41 (м, 2H), 1.09 (уш. с, 2H) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 165.4, 152.3, 147.8, 140.0, 135.7, 125.8 (кв, $J = 273.6$ Гц), 124.8, 53.1, 26.3 (кв, $J = 34.4$ Гц), 9.8 (д, $J = 2.0$ Гц) м.д.. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ -70.4 (с) м.д.. GCMS (M): 245. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_2$, 246.0742; знайдено 246.0730.

2-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)ізонікотинова кислота (2.43)

До розчину метил 2-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)ізонікотинату (49,00 г, 0,20 моль, 1,00 екв.) у суміші ТГФ (150 мл) і H_2O (150 мл) додавали гідрат гідроксиду літію (8,40 г, 0,20 моль, 1,00 екв.). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш частково концентрували та підкислювали H_2SO_4 (10,9 мл, 0,203 моль, 1,02 екв.). Осад відфільтровували і сушили. Вихід: 42,97 г, 0,186 моль, 93%, тверда речовина бежевого кольору, т.пл. = 195-196 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 13.84 (уш. с, 1H), 8.74 (д, $J = 5.0$ Гц, 1H), 7.93 (с, 1H), 7.76 (дд, $J = 4.9, 1.2$ Гц, 1H), 1.52 – 1.37 (м, 4H) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6): δ 165.8, 158.6, 155.2, 150.5, 139.0, 126.5 (кв, $J = 273.1$ Гц), 121.8, 121.5, 28.6 (кв, $J = 32.3$ Гц), 12.3 м.д.. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -66.5 м.д.. LCMS (M+H): 232. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_2$, 232.0585; знайдено 232.0575.

6-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)нікотинова кислота (2.42)

Використовували ту саму процедуру, що й для **2.43**. Вихід: 20,79 г, 0,09 моль, 90%, коричнева тверда речовина, т.пл. = 117-118 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 13.41 (уш. с, 1H), 9.00 (с, 1H), 8.28 (дд, $J = 8.3, 2.1$ Гц, 1H), 7.66 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 1.49 (с, 4H) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, DMSO-d_6): δ 165.8, 158.2, 150.0, 137.8, 126.4 (кв, $J = 273.0$ Гц), 125.4, 122.1, 13.1 м.д.. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -66.2 (с) м.д.. LCMS (M+H): 232. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_2$, 232.0585; знайдено 232.0576.

5-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)піколінова кислота (2.44)

Використовували ту саму процедуру, що й для **2.43**. Вихід: 42,97 г, 0,186 моль, 93%, біла тверда речовина, т.пл. = 149-150 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 13.28 (уш. с, 1H), 8.77 (с, 1H), 8.06 (с, 2H), 1.51 – 1.39 (м, 2H), 1.27 (уш. с, 2H) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, DMSO-d_6): δ 165.7, 151.6, 148.3, 140.1, 134.4, 126.1 (кв, $J = 273.3$ Гц), 124.3, 25.5 (кв, $J = 33.6$ Гц), 9.5 м.д.. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -68.7 (с) м.д.. LCMS (M+H): 232. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_2$, 232.0585; знайдено 232.0579.

2-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)-2H-1,2,3-тріазол-4-карбонова кислота (2.45)

Розчин 4-бром-2-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)-2H-1,2,3-тріазолу (9,80 г, 38,30 ммоль, 1,00 екв.) у MeOH (100 мл), TEA (5,9 мл, 42,10 ммоль, 1,10 екв.) і $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,94 г, 1,15 ммоль) переносили в автоклав з нержавіючої сталі. Отриману суміш перемішували з CO при тиску 50 атм при 110 °С протягом ночі. Після завершення реакції суміш фільтрували через SiO_2 , випарювали, повторно розчиняли в МТБЕ і промивали 1М HCl. Органічний шар промивали розсолем і потім сушили над Na_2SO_4 . Після фільтрації розчинник випарювали, отримуючи метил 2-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)-2H-1,2,3-тріазол-4-карбоксилат, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

До розчину метил 2-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)-2H-1,2,3-тріазол-4-карбоксилату (7,20 г, 30,60 ммоль, 1,00 екв.) у ТГФ (50 мл) додають гідрат гідроксиду літію (1,41 г, 33,70 ммоль, 1,10 екв.) у воді (50 мл) Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції ТГФ випарювали і водний шар підкислювали 1М HCl до pH = 1. Розчин екстрагували EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Вихід: 5,10 г, 23,06 ммоль, 60% за 2 стадії, світло-коричнева тверда речовина, т.пл. = 144-145 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 13.60 (уш. с, 1H), 8.36 (с, 1H), 1.82 – 1.72 (м, 4H) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6): δ 160.9, 141.9, 138.2, 123.7 (кв, $J = 275.8$ Гц), 45.4 (кв, $J = 39.0$ Гц), 11.5 м.д.. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -71.7 (с) м.д.. LCMS

(M+H): 222. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ розраховано для $C_7H_7F_3N_3O_2$, 222.0490; знайдено 222.0482.

6-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)піридин-3-амін (2.46)

1). Трет-бутил 6-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)піридин-3-іл)карбамат. До розчину 6-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)нікотинової кислоти (46,20 г, 0,20 моль, 1,00 екв.) у *t*BuOH (296,00 г, 4,00 моль, 20,00 екв.) додавали Et_3N (30,30 г, 0,30 моль, 1,50 екв.) і DPPA (60,50 г, 0,22 моль, 1,10 екв.). Суміш повільно нагрівали до 80 °C і залишали при цій температурі на ніч. Розчин охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли МТБЕ (300 мл) і промивали конц. розчину $NaHCO_3$ (2×150 мл), розсолу (1×100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без очищення.

2). 6-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)піридин-3-амін. До розчину трет-бутил 6-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)піридин-3-іл)карбамату (46,51 г, 0,154 моль, 1,00 екв.) у MeOH (150 мл) по краплях додають 5М HCl у діоксані (308 мл, 1,54 моль, 10,00 екв.) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою (200 мл) і підлужнювали до pH = 12-13 водним NaOH. Розчин екстрагували CH_2Cl_2 (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Неочищений кінцевий продукт перекристалізовували з гексану. Вихід: 27,47 г, 0,136 моль, 68% за 2 стадії, біла тверда речовина, т.пл. = 60-61 °C. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 7.86 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H), 7.16 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.90 (дд, $J = 8.4, 2.8$ Гц, 1H), 5.40 (с, 2H), 1.26 – 1.11 (м, 4H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (151 МГц, $DMCO-d_6$): δ 144.3, 140.6, 135.5, 126.9 (кв, $J = 273.4$ Гц), 124.1, 120.1, 27.9 (кв, $J = 32.1$ Гц), 10.3 м.д.. $^{19}F\{^1H\}$ ЯМР (376 МГц, $DMCO-d_6$): δ -67.6 (с) м.д.. LCMS (M+H): 203. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ розраховано для $C_9H_{10}F_3N_2$, 203.0796; знайдено 203.0785.

2-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)піридин-4-амін (2.47)

Використовувалась та сама процедура, що й для **2.46**. Вихід: 26,26 г, 0,13 моль, 65% за 2 стадії, тверда речовина бежевого кольору, т.пл. = 86-87 °C. 1H ЯМР (500

МГц, ДМСО- d_6): δ 7.91 (д, $J = 5.6$ Гц, 1H), 6.69 (с, 1H), 6.38 (дд, $J = 5.6, 2.1$ Гц, 1H), 6.10 (с, 2H), 1.34 – 1.21 (м, 4H) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 154.7, 153.8, 149.0, 126.8 (кв, $J = 273.2$ Гц), 107.7, 28.2 (кв, $J = 31.7$ Гц), 11.3 м.д.. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): δ -66.3 (с) м.д.. LCMS (M+H): 203. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2$, 203.0796; знайдено 203.0785.

2-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)піперидину гідрохлорид (2.48)

Розчин 2-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)піридину (5,00 г, 0,0267 моль, 1,00 екв.) у MeOH (20 мл), 20% Pd(OH) $_2$ /C (0,5 г) і водн. HCl (35%, 3,06 г, 0,0294 моль, 1,10 екв.) поміщали в автоклав із нікелевого сплаву Hastelloy. Суміш перемішували під тиском H_2 50 атм при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення суміш фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Кінцевий продукт кип'ятили в MeCN, охолоджували, фільтрували і сушили. Вихід: 3,90 г, 0,017 моль, 64%, біла тверда речовина, т.пл. = 233-234 °C ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 9.44 (уш. с, 1H), 8.87 (уш. с, 1H), 3.26 – 3.11 (м, 2H), 2.99 – 2.85 (м, 1H), 1.97 – 1.41 (м, 6H), 1.38 – 1.29 (м, 1H), 1.27 – 1.17 (м, 1H), 1.12 – 0.94 (м, 2H) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 126.4 (кв, $J = 274.6$ Гц), 57.1, 45.9, 26.9, 24.7 (кв, $J = 31.9$ Гц), 22.4, 21.2, 8.6, 8.3 м.д.. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): δ -65.6 (с) м.д.. LCMS (M+H): 194. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}$, 194.1157; знайдено 194.1148.

3-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)піперидину гідрохлорид (2.49)

Використовували ту саму процедуру, що й для 2.48. Вихід: 4,29 г, 0,0187 моль, 70%, біла тверда речовина, т.пл. = 138-139 °C. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 9.45 (уш. с, 1H), 9.14 (уш. с, 1H), 3.24 (д, $J = 11.8$ Гц, 1H), 3.16 (д, $J = 12.1$ Гц, 1H), 2.80 – 2.67 (м, 2H), 1.90 (т, $J = 12.4$ Гц, 1H), 1.83 – 1.61 (м, 3H), 1.43 – 1.25 (м, 1H), 0.95 – 0.77 (м, 4H) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6): δ 127.4 (кв, $J = 274.7$ Гц), 45.9, 42.7, 34.7, 25.5, 24.1 (кв, $J = 30.8$ Гц), 22.1, 7.4, 6.9 м.д.. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): δ -66.1 (с) м.д.. LCMS (M+H): 194. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}$, 194.1157; знайдено 194.1148.

4-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)аніліну гідрохлорид (2.50)

До розчину 1-нітро-4-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)бензену (46,20 г, 0,20 моль, 1,00 екв.) у 200 мл MeOH додавали нікель Ренея (Al/Ni) (5,00 г) в атмосфері Ar. Суміш перемішували приєднавши до колби камеру з H_2 при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення (перебіг контролювали використовуючи 1H ЯМР) суміш фільтрували та додавали 5М HCl у діоксані (44 мл, 0,22 моль, 1,10 екв.). Отриманий розчин концентрували при зниженому тиску. Кінцевий продукт кип'ятили в МТБЕ, охолоджували, фільтрували і сушили. Вихід: 39,43 г, 0,166 моль, 83%, бежева тверда речовина, т.пл. = 138-139 °С. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.29 (уш. с, 3H), 7.55 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.37 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 1.41 – 1.28 (м, 2H), 1.12 (уш. с, 2H) м.д.. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 134.4, 133.1, 132.3, 126.4 (кв, $J = 273.5$ Гц), 122.9, 27.2 (кв, $J = 33.0$ Гц), 9.6 м.д.. $^{19}F\{^1H\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): δ -69.0 (с) м.д.. LCMS (M+H): 202. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ розраховано для $C_{10}H_{11}F_3N$, 202.0844; знайдено 202.0835.

3-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)аніліну гідрохлорид (2.51)

Використовували ту саму процедуру, що й для **2.50**. Вихід: 39,43 г, 0,166 моль, 83%, жовта тверда речовина, т.пл. = 202-203 °С. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 10.25 (уш. с, 3H), 7.51 – 7.43 (м, 3H), 7.37 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 1.44 – 1.34 (м, 2H), 1.13 (уш. с, 2H) м.д.. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 136.8, 133.1, 129.9, 129.8, 128.5 (кв, $J = 274.1$ Гц), 125.2, 123.0, 27.4 (кв, $J = 32.4$ Гц), 9.7 м.д.. $^{19}F\{^1H\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): δ -68.9 (с) м.д.. LCMS (M+H): 202. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ розраховано для $C_{10}H_{11}F_3N$, 202.0844; знайдено 202.0833

2-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)аніліну гідрохлорид (2.52)

Використовували ту саму процедуру, що й для **2.50**. Вихід: 42,28 г, 0,178 моль, 89%, жовта тверда речовина, т.пл. = 210-213 °С. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.25 (уш. с, 3H), 7.32 – 7.23 (м, 1H), 7.19 – 7.07 (м, 1H), 6.81 – 6.63 (м, 2H), 1.49 – 1.35 (м, 2H), 1.15 – 0.99 (м, 2H). $^{19}F\{^1H\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -70.28. LCMS (M+H): 202. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ розраховано для $C_{10}H_{11}F_3N$, 202.0844; знайдено 202.0833

5.3. Експериментальна частина до розділу 3

1-Бром-4-(1-(трифлуорметил)циклобутил)бензен (3.6).

Загальна процедура А: в автоклав, виготовлений із нікелевого сплаву Hastelloy, завантажували 1-(4-бромфеніл)циклобутанкарбонову кислоту (15 г, 58,8 ммоль, 1 екв.), SF₄ (190 г, 1,76 моль, 30 еквівалентів). Автоклав нагрівали до 110 °С протягом чотирьох днів. Потім автоклаву давали охолонути до кімнатної температури, газоподібні продукти видаляли в пастку з водним розчином NaOH (1М). Реакційну суміш виливали в розчин LiOH (2 г, 83,3 ммоль, 1,4 екв.) у суміші ТГФ–H₂O (1:1). Суміш перемішували протягом 2-3 годин для повного руйнування побічного флуорангідридного продукту. Розчин екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄ і розчинник видаляли при зниженому тиску. Речовину продукту очищали вакуумною дистиляцією при 0,5 мм.рт.ст (т.кип. 55 °С), Вихід: 8,2 г, 30,8 ммоль, 52 %, безбарвна рідина.

Оптимізацію умов реакції проводили в маломасштабних синтезах із застосуванням 0,5 г 1-(4-бромфеніл)циклобутанкарбонової кислоти (2 ммоль, 1 екв.) для кожного випробування. Автоклав завантажували з добавками або без них: H₂O (0,04 г, 1 екв.) або HF (0,04 г, 1 екв.) і додавали близько 0,9 г SF₄ (8 ммоль, 4 екв.). Реакцію проводили протягом 3 годин при 60 °С. Результати показали, що реакція, що містить або H₂O, або HF, призвела до руйнування вихідного матеріалу, однак, якщо вона проводилася без добавок, деяка кількість продукту спостерігалася в реакційній суміші приблизно 1:1 у суміші з флуорангідридом кислоти. Щоб підвищити конверсію, 0,5 г вихідного матеріалу реагували з надмірною кількістю SF₄ (6,5 г, 60 ммоль, 30 екв.) при 110 °С протягом 4 днів. Речовина продукту була отримана після хроматографії на силікагелі з отриманням чистого **3.6** (0,165 г, 0,6 ммоль, вихід 30%). Реакцію масштабували, використовуючи 4,5, 15 і 25 г вихідного матеріалу, решту умов зберігали такими ж, і кінцевий продукт виділяли вакуумною дистиляцією. Ізольований вихід становив 37%, 52% і 0% відповідно.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ: 7.49 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H), 7.15 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H), 2.75 (ддд, *J* = 13.0, 9.8, 5.2 Гц, 2H), 2.51 (кв, *J* = 10.0 Гц, 2H), 2.20 (sext, *J* = 9.5 Гц, 1H), 1.92 (м, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (151 МГц, CDCl₃), δ: 139.6 (кв, *J* = 1 Гц), 131.2 (с),

129.5 (с), 127.5 (кв, $J = 280$ Гц), 121.6 (с), 48.8 (кв, $J = 27$ Гц), 28.8 (кв, $J = 2$ Гц), 15.8 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -78.1 (с). HRMS: піки не знайдено.

1-Бром-3-(1-(трифлуорметил)циклобутил)бензен (3.7)

Загальна процедура А. Неочищений матеріал очищали вакуумною дистиляцією при 0,5 мм.рт.ст (т.кип. 55°C). Вихід: 8,2 г, 29,4 ммоль, 50 %, помаранчева рідина. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 7.44 (дт, $J = 7.3, 1.6$ Гц, 1H), 7.42 (с, 1H), 7.23 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.21 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H), 2.75 (ддд, $J = 13.3, 9.9, 5.2$ Гц, 2H), 2.53 (м, 2H), 2.21 (м, 1H), 1.93 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 142.4 (кв, $J = 1$ Гц), 130.4 (с), 130.1 (с), 129.1 (с), 127.0 (кв, $J = 280$ Гц), 125.9 (с), 121.7 (с), 48.5 (кв, $J = 27$ Гц), 28.3 (кв, $J = 2$ Гц), 15.3 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -78.0 (с). HRMS: речовина не іонізується.

4-Бром-1-флуор-2-(1-(трифлуорметил)циклобутил)бензен (3.8)

Загальна процедура А. Неочищений матеріал очищали вакуумною дистиляцією при 0,5 мм.рт.ст (т.кип. 59°C). Вихід: 10,8 г, 22,05 ммоль, 66 %, помаранчева рідина, яка затверділа при зберіганні в кристали з низькою температурою плавлення. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 7.40 (ддд, $J = 8.7, 4.0, 2.5$ Гц, 1H), 7.28 (дд, $J = 6.7, 2.3$ Гц, 1H), 6.93 (дд, $J = 10.3, 8.7$ Гц, 1H), 2.76 (м, 2H), 2.62 (м, 2H), 2.27 (sext, $J = 9.5$ Гц, 1H), 1.94 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 159.8 (д, $J = 251$ Гц), 132.2 (д, $J = 4$ Гц), 132.1 (д, $J = 9$ Гц), 129.1 (д, $J = 15$ Гц), 127.3 (кв, $J = 281$ Гц), 117.4 (д, $J = 24$ Гц), 115.8 (д, $J = 3$ Гц), 46.8 (кв, $J = 28$ Гц), 28.5 (quint, $J = 2$ Гц), 16.2 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -78.2 (д, $J = 10$ Гц, 3F), -115.3 (кв, $J = 10$ Гц, 1F). HRMS: речовина не іонізується.

1-Нітро-4-(1-(трифлуорметил)циклобутил)бензен (3.9)

В автоклав завантажували 1-(4-нітрофеніл)циклобутанкарбонову кислоту (80 г, 0,362 моль, 1 еквів.), H_2O (26,1 г, 1,45 моль, 4 еквів.) і SF_4 (195 г, 1,81 моль, 5 екв.), і реакцію проводили при 60°C протягом 4 днів. Неочищений матеріал очищали розчиненням у невеликій кількості CH_2Cl_2 та фільтруванням через товстий шар SiO_2 . Сполуку **3.9** одержали у вигляді коричневого кристалічного порошку (52,7 г, 0,215 моль, вихід 59%), т.пл. 65°C .

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 8.24 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.59 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 2.71 (ддд, $J = 13.5, 9.6, 5.2$ Гц, 2H), 2.61 (м, 2H), 2.10 (sext., $J = 9.3$ Гц, 1H), 1.89 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ : 147.5 (кв, $J = 2$ Гц), 147.4 (с), 129.7 (с), 127.9 (кв, $J = 280$ Гц), 123.8 (с), 49.2 (кв, $J = 27$ Гц), 28.8 (кв, $J = 3$ Гц), 15.9 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6), δ : -76.3 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_2^+$ 246.0737, знайдено 246.0733.

1-Нітро-3-(1-(трифлуорметил)циклобутил)бензен (3.10)

В автоклав завантажували 1-(3-нітрофеніл)циклобутанкарбонову кислоту (90 г, 0,407 ммоль, 1 екв.), H_2O (29,3 г, 1,63 моль, 4 екв.) і SF_4 (220 г, 2,03 моль, 5 екв.), і реакцію проводили при 60°C протягом 3 днів. Неочищений матеріал очищали розчиненням у невеликій кількості CH_2Cl_2 та фільтруванням через товстий шар SiO_2 . Сполуку **3.10** одержали у вигляді кристалічного порошку бежевого кольору (75 г, 0,306 моль, вихід 75%), т.пл. 57°C . ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 8.21 (дм, $J = 8.2$ Гц, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.79 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.71 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H), 2.72 (м, 2H), 2.61 (м, 2H), 2.11 (sext, $J = 9.0$ Гц, 1H), 1.90 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ : 147.8 (с), 141.7 (кв, $J = 1$ Гц), 134.4 (с), 130.0 (с), 127.5 (кв, $J = 280$ Гц), 122.8 (с), 122.2 (с), 48.4 (кв, $J = 27$ Гц), 28.2 (кв, $J = 2$ Гц), 15.4 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6), δ : -76.7 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_2^+$ 246.0737, знайдено 246.0737.

2-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піридин (3.24)

В автоклав завантажували суміш 1-(піридин-2-іл)циклобутанкарбоксилату калію (68 г, 0,25 моль, 1 екв.) з KOH (14 г, 0,25 г, 1 екв.), HF (151 мл, 7,5 моль, 30 екв.) і SF_4 (108 г, 1 екв.). моль, 4 екв.) конденсували при охолодженні автоклава рідким азотом. Суміш нагрівали до 60°C протягом 2 днів. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 (2 л) і нейтралізували додаванням порціями NaHCO_3 . Розчин фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали вакуумною дистиляцією при 10 мм.рт.ст (т.кип. 65°C), отримуючи сполуку **3.24** у вигляді жовтої рідини (46,2 г, 0,23 моль, вихід 92%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 8.63 (ддд, $J = 4.8, 1.5, 0.8$ Гц, 1H), 7.69 (тд, $J = 7.7, 1.7$ Гц, 1H), 7.33 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.21 (ддд, $J = 7.5, 4.8, 0.9$ Гц, 1H), 2.78-2.68 (м, 4H), 2.18 (м, 1H), 1.92 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 158.6 (кв, $J = 2$ Гц), 148.4 (с), 135.7 (с), 127.1 (кв, $J = 280$ Гц), 122.2 (с), 121.8 (с), 50.4 (кв, $J = 27$ Гц), 27.3 (кв, $J = 2$ Гц), 15.2 (с).
 $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -77.0 (с).

2-хлор-6-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піридин (3.25)

Стадія 1: 1-(6-хлорпіридин-2-іл)циклобутанкарбонітрил. Процедура В: розчин $n\text{-BuLi}$ в гексані (2,5 М, 510 мл, 1,275 моль, 1,1 екв.) прикапували до попередньо охолодженого розчину гексаметилдисилазану (215 г, 1,333 моль, 1,15 екв.) у толуолі (1,5 л). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, підтримуючи температуру нижче 0°C , потім її охолоджували до -25°C і прикапували суміш 2-хлор-6-флуорпіридину (152,5 г, 1,159 моль, 1 екв.) і циклобутанкарбонітрилу (103 г, 1,275 моль, 1,1 екв.) у толуолі (0,5 л). Суміш перемішували при -25°C протягом додаткових 2-3 годин, потім їй давали нагрітися при перемішуванні протягом ночі. Реакцію гасили виливанням суміші у H_2O , органічну фазу відокремлювали, промивали 5% розчином лимонної кислоти, сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали вакуумною дистиляцією при 0,5 мм.рт.ст (т.кип. 106°C) і додатково перекристалізацією з гексану, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білих кристалів (115,6 г, 0,6 моль, вихід 52%), т.пл. 47°C .

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6), δ : 7.94 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.59 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.51 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 2.75-2.65 (м, 4H), 2.24 (dq, $J = 11.3, 8.6$ Гц, 1H), 2.02 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6), δ : 158.2, 150.0, 141.3, 123.8, 123.0, 119.6, 41.1, 32.8, 16.5. HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_2^+$ 193.0528 (^{35}Cl) і 195.0498 (^{37}Cl), знайдено 193.0524 і 195.0497.

Стадія 2: 1-(6-хлорпіридин-2-іл)циклобутанкарбоксилат калію (суміш 2:1 з KOH). Процедура С: попередню сполуку (97,8 г, 0,506 г, 1 екв.) змішували з водою (400 мл) і додавали KOH (42,6 г, 0,76 моль, 1,5 екв.), і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок сушили у високому вакуумі, отримуючи вказану в заголовку сполуку в суміші з надлишком гідроксиду калію у вигляді білого порошку (140,7 г, 0,506 моль, кількість).

^1H ЯМР (500 МГц, D_2O), δ : 7.62 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.20 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.15 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 2.49 (м, 2H), 2.34 (м, 2H), 1.89 (м, 1H), 1.68 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, D_2O), δ : 182.9, 165.6, 149.6, 140.2, 121.9, 120.0, 56.2, 31.5, 15.7. HRMS: розраховано для $[\text{M}]^- \text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClNO}_2^-$ 210.0327, знайдено 210.0322.

Стадія 3: 2-хлор-6-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піридин (**3.25**). Процедура Д: в автоклав завантажили 2:1 суміш 1-(6-хлорпіридин-2-іл)циклобутанкарбонілату калію з КОН (140,8 г, 0,506 моль, 1 екв.) і HF (152 г, 7,6 моль, 15 екв.). SF_4 (219 г, 2,03 моль, 4 екв.) конденсували до нього при охолодженні рідким азотом. Суміш нагрівали до 60 °C протягом 3 днів. Неочищений продукт очищали вакуумною дистиляцією при 20 мм.рт.ст (т.кип. 101 °C), отримуючи сполуку **3.25** у вигляді жовтої рідини (112,1 г, 0,476 моль, вихід 94%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 7.65 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.26 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 2.77-2.66 (м, 4H), 2.15 (м, 1H), 1.92 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 159.4 (кв, $J = 2$ Гц), 150.1 (с), 138.3 (с), 126.7 (кв, $J = 280$ Гц), 122.6 (с), 120.7 (с), 50.3 (кв, $J = 27$ Гц), 27.3 (кв, $J = 2$ Гц), 15.1 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -76.6 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}^+$ 236.0449 (^{35}Cl) і 238.0419 (^{37}Cl), знайдено 236.0446 і 238.0421.

2-бром-6-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піридин (**3.26**)

Стадія 1: 1-(6-бромпіридин-2-іл)циклобутанкарбонітрил отримували за допомогою процедури В, починаючи з 2-бром-6-флуорпіридину (140 г, 0,796 моль). Неочищений продукт очищали вакуумною дистиляцією при 0,5 мм.рт.ст (т.кип. 115 °C) і додатково перекристалізацією з гексану, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білого кристалічного порошку (79,2 г, 0,334 моль, вихід 42%), т.пл. 57 °C. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6), δ : 7.83 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.65 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.62 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 2.74-2.65 (м, 4H), 2.24 (dq, $J = 11.2, 8.6$ Гц, 1H), 2.01 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6), δ : 158.7, 141.1, 140.9, 127.5, 123.0, 119.9, 41.1, 32.8, 16.5. HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrN}_2^+$ 237.0022 (^{79}Br) і 239.0002 (^{81}Br), знайдено 237.0019 і 238.9999.

Стадія 2: 1-(6-бромпіридин-2-іл)циклобутанкарбонілат калію (суміш 2:1 з КОН) отримували за допомогою процедури С, починаючи з попередньої сполуки

(108,1 г, 0,456 моль). Суміш продукту отримували у вигляді білого порошку (145,7 г, 0,452 г, вихід 99%). ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O), δ : 7.50 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.29 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.22 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 2.47 (м, 2H), 2.33 (м, 2H), 1.87 (м, 1H), 1.67 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, D_2O), δ : 182.4, 166.0, 140.0, 139.6, 125.3, 120.0, 55.9, 31.2, 15.3. HRMS: розраховано для $[\text{M}]^- \text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrNO}_2^-$ 253.9822 (^{79}Br) і 255.9801 (^{81}Br), знайдено 253.9816 і 255.9796.

Стадія 3: 2-бром-6-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піридин (**3.26**) отримували за допомогою процедури Д, починаючи з попередньої суміші (65,4 г, 0,204 моль). Неочищену речовину очищали вакуумною дистиляцією при 20 мм.рт.ст (т.кип. 111 °C), отримуючи **3.26** у вигляді жовтої рідини (47,2 г, 0,169 моль, вихід 83 %). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 7.54 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.42 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.29 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 2.76-2.65 (м, 4H), 2.14 (м, 1H), 1.92 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 159.9 (кв, $J = 2$ Гц), 140.7 (с), 138.0 (с), 126.8 (кв, $J = 280$ Гц), 126.4 (с), 121.1 (с), 50.4 (кв, $J = 27$ Гц), 27.3 (кв, $J = 2$ Гц), 15.1 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -76.6 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{N}^+$ 279.9944 (^{79}Br) і 281.9923 (^{81}Br), знайдено 279.9941 і 281.9922.

5-бром-2-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піридин (**3.27**)

Стадія 1: 1-(5-бромпіридин-2-іл)циклобутанкарбонітрил. Процедура Е: розчин $n\text{-BuLi}$ в гексані (2,5 М, 443 мл, 1,108 моль, 1,3 екв.) прикапували до попередньо охолодженого розчину гексаметилдисилазану (193 г, 1,193 моль, 1,4 екв.) у ТГФ (0,8 л). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, підтримуючи температуру нижче 0 °C, і прикапували суміш 5-бром-2-флуорпіридину (150 г, 0,852 моль, 1 екв.) і циклобутанкарбонітрилу (90 г, 1,108 моль, 1,3 екв.) у ТГФі (0,2 л). Суміш залишали нагріватися при перемішуванні протягом ночі. Реакцію гасили шляхом виливання суміші у H_2O (0,2 л), суміш концентрували у вакуумі для видалення частини ТГФ. Додавали МТБЕ, органічну фазу відокремлювали, промивали 5% розчином лимонної кислоти, сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали вакуумною дистиляцією при 0,5 мм.рт.ст (т.кип. 95 °C) і додатково перекристалізацією з гексану, отримуючи вказану в заголовку сполуку

у вигляді білих кристалів з низькою температурою плавлення (170 г, 0,717 моль, вихід 84%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 8.75 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.13 (дд, $J = 8.4, 2.3$ Гц, 1H), 7.57 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 2.75-2.65 (м, 4H), 2.24 (dq, $J = 11.3, 8.6$ Гц, 1H), 2.01 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ : 156.3, 150.2, 140.2, 123.2, 122.3, 119.5, 41.1, 32.9, 16.5. HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrN}_2^+$ 237.0022 (^{79}Br) і 239.0002 (^{81}Br), знайдено 237.0018 і 238.9998.

Стадія 2: 1-(5-бромпіридин-2-іл)циклобутанкарбоксилат калію (суміш 2:1 з КОН) отримували за допомогою процедури С, починаючи з попередньої сполуки (161,2 г, 0,680 моль). Суміш продукту отримували у вигляді білого порошку (217,8 г, 0,676 г, вихід 99%). Спектри наведені для гідрохлориду кислоти 5-бром-2-(1-карбоксициклобутил)піридин-1-іум хлориду.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ : 11.62 (уш. с, 2H), 8.66 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H), 8.05 (дд, $J = 8.5, 2.3$ Гц, 1H), 7.37 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 2.63 (м, 2H), 2.53 (м, 2H), 1.96 (м, 1H), 1.81 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ : 175.3 (с), 160.8 (с), 148.9 (с), 139.6 (с), 123.2 (с), 118.2 (с), 53.2 (с), 30.7 (с), 15.7 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrNO}_2$ 255.9973 (^{79}Br) і 257.9953 (^{81}Br), знайдено 255.9967 і 257.9947.

Стадія 3: 5-бром-2-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піридин (**3.27**) отримували за допомогою процедури Д, починаючи з попередньої суміші (110 г, 0,341 моль). Неочищену речовину очищали вакуумною дистиляцією при 20 мм.рт.ст (т.кип. 151 °С), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої рідини (79,0 г, 0,282 моль, вихід 83 %).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 8.68 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.82 (дд, $J = 8.4, 2.2$ Гц, 1H), 7.24 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 2.77-2.64 (м, 4H), 2.17 (м, 1H), 1.91 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 157.1 (кв, $J = 1$ Гц), 149.5 (с), 138.4 (с), 126.8 (кв, $J = 280$ Гц), 123.5 (с), 119.2 (с), 50.2 (кв, $J = 27$ Гц), 27.3 (кв, $J = 2$ Гц), 15.1 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -76.9 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{N}^+$ 279.9944 (^{79}Br) і 281.9923 (^{81}Br), знайдено 279.9939 і 281.9920.

4-бром-2-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піридин (3.28)

Стадія 1: 1-(4-бромпіридин-2-іл)циклобутанкарбонітрил отримували за допомогою процедури В, починаючи з 4-бром-2-флуорпіридину (160,8 г, 0,914 моль). Неочищений продукт очищали вакуумною дистиляцією при 0,5 мм.рт.ст. (т.кип. 110 °С) і додатково перекристалізацією з гексану, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білого кристалічного порошку (165,5 г, 0,698 моль, вихід 76%), т.пл. 53 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6), δ : 8.51 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 7.84 (с, 1H), 7.68 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 2.78-2.65 (м, 4H), 2.24 (м, 1H), 2.01 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6), δ : 159.7, 151.2, 133.8, 126.8, 124.1, 123.7, 41.8, 33.3, 17.0. HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrN}_2^+$ 237.0022 (^{79}Br) і 239.0002 (^{81}Br), знайдено 237.0022 і 239.0001.

Стадія 2: 1-(4-бромпіридин-2-іл)циклобутанкарбоксилат калію (суміш 2:1 з КОН) отримували за допомогою процедури С, починаючи з попередньої сполуки (145,5 г, 0,614 моль). Суміш продукту отримували у вигляді білого порошку (197,2 г, 0,612 г, кільк.).

^1H ЯМР (500 МГц, D_2O), δ : 8.10 (д, $J = 5.5$ Гц, 1H), 7.48 (д, $J = 1.2$ Гц, 1H), 7.33 (дд, $J = 5.5, 1.3$ Гц, 1H), 2.48 (м, 2H), 2.32 (м, 2H), 1.88 (м, 1H), 1.68 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, D_2O), δ : 182.3, 165.4, 148.4, 133.4, 124.5, 124.4, 55.9, 31.1, 15.3.

Стадія 3: 4-бром-2-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піридин (**3.28**) отримували за допомогою процедури Д, починаючи з попередньої суміші (34,2 г, 0,106 моль) з наступними змінами. Кількість HF, що додається в автоклав, збільшували до 60 екв., а SF_4 до 15 екв. Неочищену речовину очищали вакуумною дистиляцією при 20 мм.рт.ст (т.кип. 126 °С), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої рідини (24,05 г, 0,086 моль, вихід 81%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 8.44 (д, $J = 5.3$ Гц, 1H), 7.50 (с, 1H), 7.40 (дд, $J = 5.3, 1.7$ Гц, 1H), 2.77-2.66 (м, 4H), 2.18 (м, 1H), 1.92 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 160.2 (кв, $J = 2$ Гц), 149.1 (с), 132.5 (с), 126.7 (кв, $J = 280$ Гц), 125.7 (с), 125.3 (с), 50.4 (кв, $J = 27$ Гц), 27.3 (кв, $J = 2$ Гц), 15.2 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -76.8 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{N}^+$ 279.9944 (^{79}Br) і 281.9923 (^{81}Br), знайдено 279.9942 і 281.9923.

3-бром-2-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піридин (3.29)

Стадія 1: 1-(3-бромпіридин-2-іл)циклобутанкарбонітрил отримували за допомогою процедури Е, починаючи з 3-бром-2-флуорпіридину (60,2 г, 0,342 моль). Неочищений продукт очищали вакуумною дистиляцією при 0,5 мм.рт.ст (т.кип. 100 °С) і додатково перекристалізацією з гексану, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білих кристалів (63,1 г, 0,266 моль, вихід 78%), т.пл. 80 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6), δ : 8.60 (дд, $J = 4.6, 1.3$ Гц, 1H), 8.18 (дд, $J = 8.1, 1.3$ Гц, 7.39 (дд, $J = 8.1, 4.6$ Гц, 1H), 2.88 (м, 2H), 2.77 (м, 2H), 2.24 (dq, $J = 11.3, 8.9$ Гц, 1H), 1.86 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, DMSO-d_6), δ : 154.3, 148.2, 142.6, 125.8, 122.6, 120.1, 42.1, 32.4, 16.7. HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrN}_2^+$ 237.0022 (^{79}Br) і 239.0002 (^{81}Br), знайдено 237.0019 і 238.9999.

Стадія 2: 1-(3-бромпіридин-2-іл)циклобутанкарбоксилат калію (суміш 2:3 з КОН). Попередню сполуку (95,2 г, 0,402 г, 1 екв.) змішували з водою (400 мл) і додавали КОН (56,3 г, 1,00 моль, 2,5 екв.), і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 днів, в той час як перебіг реакції спостерігали за допомогою ^1H ЯМР. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок сушили у високому вакуумі, отримуючи вказану в заголовку сполуку в суміші з надлишком гідроксиду калію у вигляді білого порошку (151,7 г, 0,401 моль, кількість).

Стадія 3: 3-бром-2-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піридин (3.29) отримували за допомогою процедури Д, починаючи з попередньої суміші (40 г, 0,106 моль) з наступними змінами. Кількість HF, що додається в автоклав, збільшували до 60 екв., а SF_4 до 15 екв. Неочищену речовину очищали вакуумною дистиляцією при 20 мм.рт.ст (т.кип. 130 °С), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді помаранчевої рідини (28,2 г, 0,101 моль, вихід 95 %).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 8.57 (д, $J = 4.4$ Гц, 1H), 7.87 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.10 (дд, $J = 8.0, 4.4$ Гц, 1H), 2.94-2.78 (м, 4H), 2.22 (м, 1H), 1.82 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 155.8 (с), 146.8 (с), 141.7 (с), 127.7 (кв, $J = 282$ Гц), 123.2 (с), 120.1 (с), 52.4 (кв, $J = 27$ Гц), 28.8 (кв, $J = 2$ Гц), 15.6 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -75.3 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{N}^+$ 279.9944 (^{79}Br) і 281.9923 (^{81}Br), знайдено 279.9939 і 281.9921.

3-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піридин (3.30)

Отриманий за допомогою процедури Д, виходячи з 3-(1-карбоксициклобутил)піридин-1-іум хлориду (10 г, 0,047 моль). Неочищену речовину очищали вакуумною дистиляцією при 20 мм.рт.ст (т.кип. 93 °С), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної рідини (8,95 г, 0,044 моль, вихід 95 %). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 8.55 (м, 2H), 7.59 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.29 (дд, $J = 7.8, 4.9$ Гц, 1H), 2.80 (ддд, $J = 13.4, 9.6, 5.2$ Гц, 2H), 2.56 (м, 2H), 2.24 (м, 1H), 1.96 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 148.8 (с), 148.2 (с), 135.5 (кв, $J = 1$ Гц), 134.7 (с), 126.9 (кв, $J = 280$ Гц), 122.4 (с), 47.2 (кв, $J = 27$ Гц), 28.1 (кв, $J = 2$ Гц), 15.7 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -78.1 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}^+$ 202.0839, знайдено 202.0835.

[1-(Трифлуорметил)циклобутил]-1,2-дигідропіридин-2-он (3.31)

Отриманий за допомогою процедури Д, починаючи з 5-(1-карбоксициклобутил)-2-гідроксипіридин-1-іум хлориду (14,5 г, 0,0631 моль). Неочищену речовину очищали перекристалізацією із суміші гексан-хлороформ 1:1, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді порошку бежевого кольору (4,0 г, 0,0184 моль, вихід 29%), т.пл. 140 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 11.73 (с, 1H), 7.33 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H), 7.30 (д, $J = 1.7$ Гц, 1H), 6.34 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H), 2.50 (м, 2H), 2.36 (м, 2H), 1.98 (м, 1H), 1.88 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 161.6 (с), 140.5 (с), 134.7 (с), 127.6 (кв, $J = 280$ Гц), 119.6 (с), 115.6 (с), 45.7 (кв, $J = 27$ Гц), 27.1 (кв, $J = 2$ Гц), 15.1 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : -77.2 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}^+$ 218.0788, знайдено 218.0785.

4-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піридин (3.32)

Стадія 1: 1-(піридин-4-іл)циклобутанкарбонітрил. Перед цим 4-хлорпіридин-1-іум хлорид (190,4 г, 1,28 моль, 1 екв.) змішували з водним розчином карбонату натрію та екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 . Органічну фазу сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Отриманий 4-хлорпіридин запускали в реакцію згідно з процедурою Е. Неочищений продукт очищали двома послідовними вакуумними перегонками при 0,5 мм.рт.ст (т.кип. 99 °С), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної рідини (128 г, 0,810 моль, вихід 63 %). ^1H ЯМР

(500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 8.63 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H), 7.50 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H), 2.73 (м, 2H), 2.62 (м, 2H), 2.27 (dqint, $J = 11.3$, 8.7 Гц, 1H), 2.02 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ : 150.3, 148.0, 123.2, 120.7, 39.0, 33.4, 16.7. HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2^+$ 159.0917, знайдено 159.0913.

Стадія 2: 1-(піридин-4-іл)циклобутанкарбоксилат натрію. Попередню сполуку (100 г, 0,632 г, 1 екв.) змішували з водою (400 мл) і додавали гідроксид натрію (126 г, 3,16 моль, 5 екв.), і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. При охолодженні з розчину випадає сіль продукту. Її фільтрували та сушили у високому вакуумі, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білого порошку (108 г, 0,542 моль, вихід 86%), т.пл. ≥ 295 °C. ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O), δ : 8.29 (д, $J = 6.3$ Гц, 2H), 7.26 (д, $J = 6.3$ Гц, 2H), 2.54 (ддд, $J = 11.7$, 9.5, 6.6 Гц, 2H), 2.24 (ддд, $J = 11.7$, 9.5, 6.7 Гц, 2H), 1.78 (м, 1H), 1.66 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, D_2O), δ : 182.9, 156.1, 148.1, 121.5, 54.2, 32.0, 15.1. HRMS: розраховано для $[\text{M}]^- \text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2^-$ 176.0717, знайдено 176.0714.

Стадія 3: 4-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піридин (**3.32**) отримували за допомогою процедури Д, починаючи з попередньої сполуки (70 г, 0,351 моль). Неочищену речовину очищали вакуумною дистиляцією при 20 мм.рт.ст (т.кип. 100 °C), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної рідини (65,2 г, 0,324 моль, вихід 92 %).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 8.60 (д, $J = 6.0$ Гц, 2H), 7.20 (д, $J = 5.5$ Гц, 2H), 2.77 (ддд, $J = 13.4$, 9.6, 5.3 Гц, 2H), 2.53 (м, 2H), 2.22 (м, 1H), 1.94 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 149.2 (с), 148.8 (кв, $J = 1$ Гц), 126.6 (кв, $J = 280$ Гц), 122.2 (с), 48.3 (кв, $J = 27$ Гц), 28.0 (кв, $J = 2$ Гц), 15.4 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -77.7 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}^+$ 202.0839, знайдено 202.0835.

2-Хлор-4-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піридин (**3.33**)

Отримували за допомогою процедури Д, виходячи з 1-(2-хлорпіридин-4-іл)циклобутанкарбонової кислоти (16,2 г, 0,077 моль). Неочищену речовину очищали вакуумною дистиляцією при 1 мм.рт.ст (т.кип. 78 °C), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого кристалічного порошку (13,2 г, 0,056 моль,

вихід 73%), т.пл. 37 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 8.38 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 7.24 (с, 1H), 7.13 (д, $J = 5.0$ Гц, 1H), 2.77 (ддд, $J = 13.4, 9.7, 5.1$ Гц, 2H), 2.51 (м, 2H), 2.23 (м, 1H), 1.95 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 152.1 (с), 151.3 (с), 149.1 (с), 126.3 (кв, $J = 280$ Гц), 123.0 (с), 121.0 (с), 48.4 (кв, $J = 28$ Гц), 28.0 (кв, $J = 2$ Гц), 15.4 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -77.6 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}^+$ 236.0449 (^{35}Cl) і 238.0419 (^{37}Cl), знайдено 236.0446 і 238.0418.

4-Бром-1-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піразол (3.34)

Отримували за допомогою процедури Д, починаючи з 1-(4-бромпіразол-1-іл)циклобутанкарбонової кислоти (3,0 г, 12,2 ммоль). Неочищену речовину очищали вакуумною дистиляцією при 0,5 мм.рт.ст. (т.кип. 70-71 °С), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневої рідини (2,49 г, 9,3 ммоль, вихід 76%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6), δ : 8.30 (с, 1H), 7.71 (с, 1H), 2.80 (м, 2H), 2.71 (м, 2H), 2.06-1.92 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6), δ : 140.8 (с), 130.9 (с), 125.1 (кв, $J = 282$ Гц), 93.9 (с), 64.4 (кв, $J = 31$ Гц), 27.3 (кв, $J = 1$ Гц), 14.5 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6), δ : -80.2 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_8\text{H}_9\text{BrF}_3\text{N}_2^+$ 268.9896 (^{79}Br) і 270.9876 (^{81}Br), знайдено 268.9893 і 270.9873.

5-(1-(Трифлуорметил)циклобутил)піразол (3.35)

Отримували за допомогою процедури Д, виходячи з 1-(піразол-5-іл)циклобутанкарбонової кислоти (3,0 г, 18,1 ммоль). Неочищену речовину очищали перекристалізацією із суміші гексан-хлороформ 4:1, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневого порошку (2,3 г, 12,1 ммоль, вихід 67%), т.пл. 51-59 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 10.83 (уш. с, 1H), 7.60 (с, 1H), 6.33 (с, 1H), 2.71 (м, 2H), 2.57 (м, 2H), 2.13-1.97 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 149.8 (с), 130.9 (с), 127.2 (кв, $J = 280$ Гц), 104.5 (с), 45.1 (кв, $J = 28$ Гц), 27.8 (с), 15.8 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6), δ : -75.9 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_8\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2^+$ 191.0791, знайдено 191.0788.

Етил 3,3-диметил-1-(трифлуорметил)циклобутанкарбоксилат (3.38)

Процедура F: в автоклав завантажували 1-(етоксикарбоніл)-3,3-диметилциклобутанкарбонову кислоту (123 г, 0,614 моль, 1 еквів.) і H_2O (11,1 г, 0,614 моль, 1 еквів.), і SF_4 (232 г, 2,15 моль, 3,5 еквів.) конденсували до при

охолодженні рідким азотом. Суміш нагрівали до 50 °С протягом 2 днів. Реакційну суміш виливали у водний розчин NaHCO_3 , який потім екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали вакуумною дистиляцією при 10 мм.рт.ст (т.кип. 60 °С), отримуючи сполуку **3.38** у вигляді безбарвної рідини (83 г, 0,370 моль, вихід 60 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 4.29 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.36 (д, $J = 13.2$ Гц, 2H), 2.30 (д, $J = 13.2$ Гц, 2H), 1.33 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.17 (с, 3H), 1.16 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 170.0 (кв, $J = 1$ Гц), 125.2 (кв, $J = 279$ Гц), 61.4 (с), 44.2 (кв, $J = 29$ Гц), 37.7 (с), 28.9 (с), 28.8 (с), 28.7 (с), 13.4 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -74.1 (с). HRMS: речовина не іонізується.

Етил 2-(трифлуорметил)спіро[3.4]октан-2-карбоксилат (3.39)

Отримували за допомогою процедури F, починаючи з 2-(етоксикарбоніл)спіро[3.4]октан-2-карбонової кислоти (42 г, 0,186 моль). Неочищену речовину очищали вакуумною дистиляцією при 10 мм.рт.ст (т.кип. 82 °С), отримуючи сполуку 20a у вигляді безбарвної рідини (33,9 г, 0,136 моль, вихід 73%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 4.26 (кв, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.43 (д, $J = 12.9$ Гц, 2H), 2.38 (д, $J = 12.9$ Гц, 2H), 1.63 (м, 4H), 1.56 (м, 4H), 1.30 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 169.9 (кв, $J = 2$ Гц), 125.2 (кв, $J = 279$ Гц), 61.3 (с), 45.4 (кв, $J = 29$ Гц), 39.6 (с), 39.5 (с), 39.3 (с), 36.8 (кв, $J = 1$ Гц), 23.1 (с), 22.9 (с), 13.4 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -74.3 (с).

4-(1-(трифлуорметил)циклобутил)бензен-1-сульфонілхлорид (3.41)

Розчин сполуки **3.6** (20 г, 71,7 ммоль, 1 екв.) у ТГФ (200 мл) охолоджували до -78 °С і додавали розчин $n\text{-BuLi}$ в гексані (2,5 М, 28,7 мл, 71,8 моль, 1 екв.). Суміш перемішували при -78 °С протягом 1 години. SO_2 продували через суміш протягом 20 хвилин, при цьому підтримували температуру нижче -60 °С. Суміші давали нагрітися до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок суспендували в гексані та охолоджували до 0 °С. SO_2Cl_2 (10,64 г, 79 ммоль, 1,1 екв.) прикапували при 0 °С і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш промивали водою і концентрували у вакуумі. Залишок змішували з гексаном і отриманий осад відфільтровували, отримуючи вказану в заголовку

сполуку у вигляді білого кристалічного порошку (7 г, 23,4 ммоль, вихід 33%), т.пл. 85 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 8.03 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.52 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 2.84 (ддд, $J = 13.4, 9.7, 4.7$ Гц, 2H), 2.59 (м, 2H), 2.28 (м, 1H), 1.97 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 148.1 (кв, $J = 1$ Гц), 142.9 (с), 128.6 (с), 126.7 (кв, $J = 281$ Гц), 126.3 (с), 49.0 (кв, $J = 28$ Гц), 28.5 (кв, $J = 2$ Гц), 15.4 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -77.7 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}-\text{HCl}]^+ \text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{O}_2\text{S}^+$ 263.0349, знайдено 263.0351.

4-(1-(трифлуорметил)циклобутил)бензанамінію хлорид (3.42)

Суміш сполуки **3.9** (60 г, 0,245 моль, 1 екв.) і нікелю Ренея (6 г) у MeOH (500 мл) гідрували під тиском 1 атм. при кімнатній температурі. Перебіг реакції контролювали за допомогою ^1H ЯМР. Після завершення суміш фільтрували та додавали діоксановий розчин HCl (2М, 128 мл, 0,256 моль, 1,04 екв.). Суміш концентрували у вакуумі, залишок суспендували в МТБЕ і кип'ятили зі зворотним холодильником. Після охолодження суміші осад відфільтровували, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді порошку бежевого кольору (56,7 г, 0,225 моль, вихід 92%), т.пл. 141-232 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 10.32 (уш. с, 3H), 7.40 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.37 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 2.65 (м, 2H), 2.53 (м, 2H), 2.06 (м, 1H), 1.87 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 138.7 (с), 132.3 (с), 129.0 (с), 127.7 (кв, $J = 280$ Гц), 122.6 (с), 48.2 (кв, $J = 27$ Гц), 28.2 (кв, $J = 2$ Гц), 15.3 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : -76.7 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}^+$ 216.0995, знайдено 216.0995.

3-(1-(Трифлуорметил)циклобутил)бензонаміній хлорид (3.43)

Отримували за аналогічною процедурою, починаючи зі сполуки **3.10** (75 г, 0,306 моль), що давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого кристалічного порошку (57,0 г, 0,226 моль, вихід 73%), т.пл. 211 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 10.28 (уш. с, 3H), 7.49 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.34-7.30 (м, 3H), 2.67 (м, 2H), 2.52 (м, 2H), 2.08 (м, 1H), 1.89 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 141.2 (с), 133.0 (с), 129.5 (с), 127.6 (кв, $J = 281$ Гц), 126.5 (с), 122.1 (с), 122.0 (с), 48.3 (кв, $J = 27$ Гц), 28.1 (кв, $J = 2$ Гц), 15.3 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-$

d₆), δ : -76.6 (с). HRMS: розраховано для $[M+H]^+$ $C_{11}H_{13}F_3N^+$ 216.0995, знайдено 216.0996.

4-(1-(Трифлуорметил)циклобутил)піперидин-1-іум хлорид (3.46)

Суміш сполуки **3.32** (40 г, 0,199 моль, 1 екв.) і $Pd(OH)_2$ (4 г) в оцтовій кислоті (200 мл) гідрували при тиску 50 атм. при $50\text{ }^\circ\text{C}$. Перебіг реакції контролювали за допомогою 1H ЯМР. Після завершення суміш фільтрували і концентрували у вакуумі. Додавали МТБЕ (50 мл) і діоксановий розчин HCl (2 М, 200 мл, 0,4 моль, 2 екв.). Суміш концентрували у вакуумі, залишок суспендували в МТБЕ і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником. Після того як суміш охолоджували, осад відфільтровували, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білого порошку (47,5 г, 0,195 моль, вихід 98%), т.пл. $266\text{ }^\circ\text{C}$. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD), δ : 3.46 (дм, $J = 12.6$ Гц, 2H), 3.00 (tm, $J = 12.8$ Гц, 2H), 2.30 (м, 2H), 2.17-1.93 (м, 7H), 1.67 (кв, $J = 13.1$ Гц, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, CD_3OD), δ : 128.6 (кв, $J = 281$ Гц), 46.5 (м), 44.0 (с), 39.2 (с), 23.7 (кв, $J = 3$ Гц), 23.1 (с), 13.6 (с). $^{19}F\{^1H\}$ ЯМР (376 МГц, CD_3OD), δ : -73.7 (с). HRMS: розраховано для $[M+H]^+$ $C_{10}H_{17}F_3N^+$ 208.1308, знайдено 208.1307.

2-(1-(Трифлуорметил)циклобутил)піперидин-1-іум хлорид (3.44)

Отримували аналогічною процедурою, починаючи з **3.24** (46 г, 0,229 моль), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білого порошку (48,1 г, 0,197 моль, вихід 86%), т.пл. $237\text{ }^\circ\text{C}$. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD), δ : 3.66 (д, $J = 10.7$ Гц, 1H), 3.44 (дм, $J = 12.6$ Гц, 1H), 3.16 (т, $J = 12.6$ Гц, 1H), 2.42-2.33 (м, 3H), 2.26 (м, 1H), 2.16-2.01 (м, 3H), 1.97 (д, $J = 11.2$ Гц, 1H), 1.92 (д, $J = 14.8$ Гц, 1H), 1.78 (м, 1H), 1.68-1.53 (м, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, CD_3OD), δ : 127.6 (кв, $J = 280$ Гц), 61.4 (с), 46.6 (с), 24.1 (кв, $J = 3$ Гц), 23.5 (м), 22.2 (с), 21.4 (с), 13.5 (с). $^{19}F\{^1H\}$ ЯМР (376 МГц, CD_3OD), δ : -73.9 (с). HRMS: розраховано для $[M+H]^+$ $C_{10}H_{17}F_3N^+$ 208.1308, знайдено 208.1306.

3-(1-(Трифлуорметил)циклобутил)піперидин-1-іум хлорид (3.45)

Отримували аналогічною процедурою, починаючи з **3.30** (4 г, 19,9 ммоль), що давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білого порошку (4,53 г, 18,6 ммоль, вихід 93%), т.пл. $151\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD), δ : 3.44 (д, $J = 12.5$ Гц, 1H), 3.38 (дм, $J = 12.6$ Гц), 2.94 (тд, $J = 13.4$, 2.3 Гц, 1H), 2.84 (т, $J = 12.5$ Гц, 1H), 2.31 (м, 2H), 2.26-2.14 (м, 3H), 2.09-1.95 (м, 4H), 1.76 (м, 1H), 1.50 (кв, $J = 12.5$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CD_3OD), δ : 128.4 (кв, $J = 281$ Гц), 45.9 (кв, $J = 26$ Гц), 44.3 (с), 43.5 (с), 39.6 (с), 24.2 (кв, $J = 3$ Гц), 23.8 (кв, $J = 3$ Гц), 22.8 (с), 22.3 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CD_3OD), δ : -73.9 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}^+$ 208.1308, знайдено 208.1308.

6-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піколінова кислота (3.49)

Стадія 1: метил 6-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піколінат. Сполуку **3.26** (48 г, 0,204 моль, 1 екв.), Et_3N (34,1 мл, 0,245 моль, 1,2 екв.) і $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (4,5 г, 6 ммоль, 0,03 екв.) змішували в MeOH . Суміш нагрівали до 100°C під тиском 25 атм. СО протягом 16 годин. Суміш концентрували у вакуумі, додавали H_2O і водний шар екстрагували EtOAc ом. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і леткі речовини ретельно видаляли при зниженому тиску, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної рідини (46,9 г, 0,181 моль, вихід 89%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 8.04 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.83 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.53 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 3.99 (с, 3H), 2.83-2.74 (м, 4H), 2.16 (м, 1H), 1.93 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3), δ : 165.8 (с), 159.2 (кв, $J = 2$ Гц), 147.4 (с), 137.2 (с), 127.4 (кв, $J = 280$ Гц), 126.0 (с), 123.8 (с), 52.8 (с), 51.1 (кв, $J = 27$ Гц), 27.7 (кв, $J = 3$ Гц), 15.6 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -76.4 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2^+$ 260.0893, знайдено 260.0891.

Стадія 2: $\text{LiOH}\cdot\text{xH}_2\text{O}$ (7,8 г, 0,186 моль, 1,05 екв.) розчиняли у воді (250 мл) і отриманий розчин додавали до розчину попередньої сполуки (45,86 г, 0,177 моль, 1 екв.) у ТГФ (250 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім промивали CH_2Cl_2 . Водну фазу підкислювали сірчаною кислотою до pH 2-3 і екстрагували EtOAc . Органічні шари сушили над Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі, отримуючи сполуку **3.49** у вигляді білого порошку (39,4 г, 0,161 моль, вихід 91%), т.пл. 102°C .

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6), δ : 13.26 (с, 1H), 8.04-7.98 (м, 2H), 7.67 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H), 2.74 (м, 2H), 2.64 (м, 2H), 2.04 (м, 1H), 1.85 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР

(126 МГц, ДМСО- d_6), δ : 165.9 (с), 157.9 (с), 147.7 (с), 138.2 (с), 127.3 (кв, $J = 280$ Гц), 126.0 (с), 123.6 (с), 50.3 (кв, $J = 26$ Гц), 27.1 (с), 15.1 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6), δ : -75.3 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_2^+$ 246.0737, знайдено 246.0734.

4-(1-(трифлуорметил)циклобутил)бензойна кислота (3.47)

Застосовувався аналогічний підхід. Із сполуки **3.6** (35 г, 0,125 моль) одержали метил 4-(1-(трифлуорметил)циклобутил)бензоат у вигляді жовтої олії (31,2 г, 0,120 моль, вихід 96%). Температуру реакції змінювали до 125 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 8.02 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.35 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 3.92 (с, 3H), 2.79 (м, 2H), 2.58 (м, 2H), 2.22 (м, 1H), 1.93 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 166.2 (с), 145.1 (кв, $J = 1$ Гц), 128.8 (с), 127.3 (с), 127.0 (кв, $J = 280$ Гц), 51.6 (с), 48.8 (кв, $J = 27$ Гц), 28.4 (кв, $J = 2$ Гц), 15.4 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -77.8 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{O}_2^+$ 259.0941, знайдено 259.0938.

З попередньої сполуки (31,2 г, 0,120 моль) одержали **3.47** у вигляді жовтого порошку (28,2 г, 0,115 моль, вихід 95%), т.пл. 126-138 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 13.01 (с, 1H), 7.95 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.42 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 2.68 (ддд, $J = 13.5, 9.6, 5.3$ Гц, 2H), 2.57 (м, 2H), 2.09 (м, 1H), 1.89 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ : 166.8 (с), 144.4 (с), 130.1 (с), 129.1 (с), 127.9 (с), 127.6 (кв, $J = 280$ Гц), 48.6 (кв, $J = 27$ Гц), 28.2 (кв, $J = 2$ Гц), 15.4 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6), δ : -76.5 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{O}_2^+$ 245.0784, знайдено 245.0780.

3-(1-(трифлуорметил)циклобутил)бензойна кислота (3.48)

Застосовувався аналогічний підхід. Метил 3-(1-(трифлуорметил)циклобутил)бензоат. отримано із сполуки **3.7** (24,5 г, 0,088 моль) у вигляді коричневої олії (21,5 г, 0,083 моль, вихід 95%). Температуру реакції змінювали до 125 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 7.98 (дт, $J = 7.5, 1.2$ Гц, 1H), 7.96 (с, 1H), 7.48 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.44 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.93 (с, 3H), 2.79 (м, 2H), 2.58 (кв, $J = 9.9$ Гц, 2H), 2.22 (м, 1H), 1.93 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 166.3 (с), 140.5 (кв, $J = 1$ Гц), 131.7 (с), 129.7 (с), 128.3 (с), 128.2 (с), 127.7 (с), 127.2 (кв, $J = 280$ Гц), 51.6 (с), 48.6 (кв, $J = 28$ Гц), 28.3 (кв, $J = 3$ Гц), 15.4 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР

(376 МГц, CDCl₃), δ : -78.0 (с). HRMS: розраховано для $[M+H]^+$ C₁₃H₁₄F₃O₂⁺ 259.0941, знайдено 259.0936.

З попередньої сполуки (18,6 г, 0,076 моль) одержали **3.48** у вигляді коричневого кристалічного порошку (28,2 г, 0,115 моль, вихід 95%), т.пл. 130-159 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆), δ : 13.10 (с, 1H), 7.90 (д, J = 7.3 Гц, 1H), 7.82 (с, 1H), 7.56 (д, J = 7.5 Гц, 1H), 7.53 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 2.70 (м, 2H), 2.57 (м, 2H), 2.10 (м, 1H), 1.90 (м, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆), δ : 166.9 (с), 140.2 (с), 132.0 (с), 130.8 (с), 128.6 (с), 128.5 (с), 128.2 (с), 127.6 (кв, J = 280 Гц), 48.3 (кв, J = 27 Гц), 28.1 (кв, J = 2 Гц), 15.4 (с). ¹⁹F{¹H} ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆), δ : -76.7 (с). HRMS: розраховано для $[M+H]^+$ C₁₂H₁₂F₃O₂⁺ 245.0784, знайдено 245.0781.

6-(1-(Трифлуорметил)циклобутил)нікотинова кислота (3.50)

Застосовувався аналогічний підхід. Із сполуки **3.27** (115 г, 0,411 моль) у вигляді жовтого порошку (90,5 г, 0,349 моль, вихід 85%) одержали метил 6-(1-(трифлуорметил)циклобутил)нікотинат, т.пл. 45 °С. Температуру реакції змінювали до 120 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), δ : 9.11 (д, J = 1.8 Гц, 1H), 8.34 (дд, J = 8.2, 2.1 Гц, 1H), 7.63 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 3.90 (с, 3H), 2.78-2.63 (м, 4H), 2.08 (м, 1H), 1.88 (м, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆), δ : 165.0 (с), 162.8 (кв, J = 2 Гц), 149.5 (с), 136.9 (с), 126.8 (кв, J = 280 Гц), 124.2 (с), 121.8 (с), 51.9 (с), 50.8 (кв, J = 27 Гц), 27.4 (кв, J = 2 Гц), 15.2 (с). ¹⁹F{¹H} ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆), δ : -75.3 (с). HRMS: розраховано для $[M+H]^+$ C₁₂H₁₃F₃NO₂⁺ 260.0893, знайдено 260.0891.

3.50 була отримана з попередньої сполуки (89,4 г, 0,345 моль) у вигляді бежевого кристалічного порошку (78,5 г, 0,320 моль, вихід 93%), т.пл. 154 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), δ : 13.48 (с, 1H), 9.08 (д, J = 1.6 Гц, 1H), 8.32 (дд, J = 8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.60 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 2.78-2.62 (м, 4H), 2.08 (м, 1H), 1.88 (м, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆), δ : 165.9 (с), 161.8 (с), 149.4 (с), 137.6 (с), 127.3 (кв, J = 280 Гц), 125.6 (с), 122.7 (с), 50.5 (кв, J = 26 Гц), 27.3 (кв, J = 2 Гц), 15.2 (с). ¹⁹F{¹H} ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆), δ : -75.3 (с). HRMS: розраховано для $[M+H]^+$ C₁₁H₁₁F₃NO₂⁺ 246.0737, знайдено 246.0733.

2-(1-(Трифлуорметил)циклобутил)ізонікотинова кислота (3.51)

Застосовувався аналогічний підхід. Із сполуки **3.28** (118 г, 0,421 моль) у вигляді коричневої рідини (105,8 г, 0,408 моль, вихід 97 %) одержали метил 2-(1-(трифлуорметил)циклобутил)ізонікотінат. Температуру реакції змінювали до 120 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 8.78 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 7.89 (с, 1H), 7.78 (дд, $J = 5.0, 1.4$ Гц, 1H), 3.97 (с, 3H), 2.82-2.71 (м, 4H), 2.20 (с, 1H), 1.93 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 164.9 (с), 159.9 (кв, $J = 2$ Гц), 149.2 (с), 137.4 (с), 126.9 (кв, $J = 280$ Гц), 121.5 (с), 121.1 (с), 52.2 (с), 50.6 (кв, $J = 27$ Гц), 27.4 (кв, $J = 2$ Гц), 15.2 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -76.9 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2^+$ 260.0893, знайдено 260.0890.

3.51 одержали з попередньої сполуки (101,84 г, 0,393 моль) у вигляді бежевого порошку (90,1 г, 0,367 моль, вихід 94%), т.пл. 194 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6), δ : 13.80 (с, 1H), 8.90 (д, $J = 5.7$ Гц, 1H), 7.79-7.78 (м, 2H), 2.75-2.62 (м 4H), 2.07 (м, 1H), 1.87 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6), δ : 165.8 (с), 159.0 (с), 149.9 (с), 139.0 (с), 127.4 (кв, $J = 280$ Гц), 121.8 (с), 121.4 (с), 50.3 (кв, $J = 26$ Гц), 27.2 (с), 15.2 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6), δ : -75.6 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_2^+$ 246.0737, знайдено 246.0736.

2-(1-(трифлуорметил)циклобутил)нікотинова кислота (**3.52**)

Застосовувався аналогічний підхід. Із сполуки **3.29** (115 г, 0,411 моль) у вигляді коричневої рідини (92,3 г, 0,356 моль, вихід 87%) одержали метил 2-(1-(трифлуорметил)циклобутил)нікотинат. Температуру реакції змінювали до 135 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 8.74 (дд, $J = 4.7, 1.7$ Гц, 1H), 8.02 (дд, $J = 7.8, 1.7$ Гц, 1H), 7.31 (дд, $J = 7.8, 4.7$ Гц, 1H), 3.88 (с, 3H), 2.84-2.73 (м, 4H), 2.19 (м, 1H), 1.81 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 166.8 (с), 156.9 (кв, $J = 2$ Гц), 150.3 (с), 137.9 (с), 127.8 (с), 127.5 (кв, $J = 282$ Гц), 121.6 (с), 51.96 (с), 51.93 (кв, $J = 26$ Гц), 29.2 (кв, $J = 2$ Гц), 15.7 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -74.8 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2^+$ 260.0893, знайдено 260.0890.

3.52 була отримана з попередньої сполуки (90 г, 0,347 моль) у вигляді коричневого порошку (76,6 г, 0,312 моль, вихід 90%), т.пл. 149-180 °С. Кількість гідроксиду літію підвищували до 1,5 еквівалентів, і температуру реакції підвищували до 50 °С, при якій суміш перемішували протягом ночі. ^1H ЯМР

(500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 13.33 (с, 1H), 8.70 (с, 1H), 8.06 (д, $J = 6.9$ Гц, 1H), 7.46 (м, 1H), 2.78 (м, 2H), 2.61 (м, 2H), 2.02 (м, 1H), 1.75 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ : 167.8 (с), 155.6 (с), 150.3 (с), 138.2 (с), 129.2 (с), 128.1 (кв, $J = 282$ Гц), 122.7 (с), 51.8 (кв, $J = 26$ Гц), 29.2 (д, $J = 1$ Гц), 15.8 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6), δ : -73.2 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_2^+$ 246.0737, знайдено 246.0735.

2-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піридин-3-амін (3.56)

Стадія 1: трет-бутил (2-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піридин-3-іл)карбамат. Кислоту **3.52** (54,6 г, 0,223 моль, 1 екв.), Et_3N (46,6 мл, 0,334 моль, 1,5 екв.), попередньо висушені молекулярні сита (3 Å, 42 г) і DPPA (52,8 мл, 0,245 моль, 1,1 екв.) змішували в $t\text{-BuOH}$ (426 мл, 4,5 моль, 20 екв.), і суміш перемішували при 80 °C протягом ночі. Суміш охолоджували, фільтрували через товстий шар силікагелю і концентрували у вакуумі. Додавали МТБЕ і органічну фазу промивали водою, сушили над Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі. Залишок змішували з деякою кількістю гексану, і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2-3 хвилин. Після витримування при кімнатній температурі протягом ночі кристалічний осад відфільтровували, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді бежевого кристалічного порошку (46,0 г, 0,145 моль, вихід 65%), т.пл. 99 °C. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 8.45 (дд, $J = 4.5, 1.2$ Гц, 1H), 7.71 (с, 1H), 7.68 (дд, $J = 8.0, 1.0$ Гц, 1H), 7.39 (дд, $J = 8.0, 4.5$ Гц, 1H), 2.78 (м, 2H), 2.56 (м, 2H), 2.10 (м, 1H), 1.80 (м, 1H), 1.41 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ : 153.8 (с), 152.7 (с), 146.2 (с), 137.2 (с), 133.3 (с), 126.2 (кв, $J = 281$ Гц), 123.5 (с), 79.4 (с), 50.2 (кв, $J = 26$ Гц), 28.0 (с), 27.8 (м), 16.1 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6), δ : -74.8 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2^+$ 317.1472, знайдено 317.1468.

Розчин попередньої сполуки (45,53 г, 0,144 моль, 1 екв.) у MeOH (300 мл) охолоджували до 0-5 °C і по краплях додавали розчин HCl в діоксані (4 М, 360 мл, 1,44 моль, 10 екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Перебіг реакції контролювали за допомогою ^1H ЯМР. Суміш концентрували у вакуумі, додавали H_2O і додавали водний розчин NaOH до рН 12-13. Отриманий

розчин екстрагували CH_2Cl_2 , органічну фазу сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Залишок суспендували в гексані, і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2-3 хвилин, після чого суміш залишали на ніч при кімнатній температурі. Кристалічну тверду речовину відфільтровували, отримуючи **3.56** у вигляді коричневого кристалічного порошку (24,5 г, 0,113 моль, вихід 78%), т.пл. 90 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6), δ : 7.82 (дд, $J = 3.4, 2.4$ Гц, 1H), 7.03 (м, 2H), 4.80 (с, 2H), 2.73 (м, 2H), 2.60 (м, 2H), 2.06 (м, 1H), 1.78 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6), δ : 142.3 (с), 139.4 (с), 136.9 (с), 129.1 (кв, $J = 282$ Гц), 123.5 (с), 122.9 (с), 49.5 (кв, $J = 26$ Гц), 26.4 (кв, $J = 2$ Гц), 15.6 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6), δ : -74.7 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2^+$ 217.0948, знайдено 217.0945.

6-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піридин-2-амін (3.53)

Застосовувався аналогічний підхід. Трет-бутил 6-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піридин-2-іл)карбамат одержали із сполуки **3.49** (19,27 г, 0,079 моль) у вигляді жовтої олії (20,2 г, 0,064 моль, вихід 81%). Продукт без жодної очистки використовували на стадіїзняття захисної групи. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ : 7.83 (дд, $J = 7.9, 2.1$ Гц, 1H), 7.63 (тд, $J = 7.8, 2.5$ Гц, 1H), 7.23 (м, 1H), 6.97 (м, 1H), 2.64 (м, 4H), 2.10 (м, 1H), 1.86 (м, 1H), 1.51 (с, 9H). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -76.8 (с).

З попередньої сполуки (20,2 г, 0,064 моль) одержали **3.53**. Продукт додатково перекристалізовували з гексану, одержуючи сполуку у вигляді білого порошку (8,0 г, 0,037 моль, вихід 58%), т.пл. 74 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6), δ : 7.37 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.49 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.36 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 5.97 (с, 2H), 2.61 (м, 2H), 2.51 (м, 2H), 1.98 (м, 1H), 1.81 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6), δ : 159.0 (с), 156.1 (с), 137.3 (с), 127.7 (кв, $J = 280$ Гц), 110.2 (с), 106.8 (с), 49.9 (кв, $J = 26$ Гц), 27.2 (кв, $J = 2$ Гц), 15.1 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6), δ : -75.3 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2^+$ 217.0948, знайдено 217.0946.

6-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піридин-3-амін (3.54)

Застосовувався аналогічний підхід. Із сполуки **9e** (59 г, 0,241 моль) у вигляді порошку бежевого кольору (65,75 г, 0,208 моль, вихід 86%) одержали трет-бутил

(6-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піридин-3-іл)карбамат, т.пл. 165 °С ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 9.62 (с, 1H), 8.58 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H), 7.91 (дд, $J = 8.4, 1.7$ Гц, 1H), 7.35 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 2.65-2.53 (м, 4H), 2.00 (м, 1H), 1.82 (м, 1H), 1.47 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6), δ : 153.3 (с), 151.3 (с), 139.4 (с), 135.7 (с), 128.0 (кв, $J = 280$ Гц), 126.0 (с), 122.9 (с), 80.2 (с), 50.1 (кв, $J = 27$ Гц), 28.5 (с), 27.6 (кв, $J = 2$ Гц), 15.6 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6), δ : -75.6 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2^+$ 317.1472, знайдено 317.1469.

З попередньої сполуки (64,65 г, 0,204 моль) одержали **3.54** у вигляді жовтого кристалічного порошку (38,4 г, 0,178 моль, вихід 87%), т.пл. 63 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 7.90 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H), 7.05 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.92 (дд, $J = 8.4, 2.6$ Гц, 1H), 5.37 (с, 2H), 2.59-2.48 (м, 4H), 1.96 (м, 1H), 1.79 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ : 144.1 (м), 143.9 (с), 134.9 (с), 127.8 (кв, $J = 280$ Гц), 122.4 (с), 120.2 (с), 49.2 (кв, $J = 26$ Гц), 26.9 (кв, $J = 2$ Гц), 15.0 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6), δ : -75.8 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2^+$ 217.0948, знайдено 217.0947.

2-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піридин-4-амін (3.55)

Застосовувався аналогічний підхід. Із сполуки **3.51** (50,1 г, 0,204 моль) у вигляді білого порошку (53 г, 0,168 моль, вихід 82%) одержали трет-бутил (2-(1-(трифлуорметил)циклобутил)піридин-4-іл)карбамат, т.пл. 136 °С ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 9.87 (с, 1H), 8.34 (д, $J = 5.5$ Гц, 1H), 7.55 (с, 1H), 7.33 (дд, $J = 5.5, 1.7$ Гц, 1H), 2.66-2.54 (м, 4H), 2.02 (м, 1H), 1.84 (м, 1H), 1.46 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6), δ : 159.0 (с), 152.8 (с), 149.6 (с), 147.4 (с), 128.1 (кв, $J = 280$ Гц), 111.8 (с), 111.3 (с), 80.7 (с), 50.7 (кв, $J = 26$ Гц), 28.4 (с), 27.6 (кв, $J = 1$ Гц), 15.6 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6), δ : -75.4 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2^+$ 317.1472, знайдено 317.1469.

3.55 одержали з попередньої сполуки (52 г, 0,164 моль) у вигляді жовтого кристалічного порошку (32 г, 0,148 моль, вихід 90%), т.пл. 101 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 8.00 (д, $J = 5.6$ Гц, 1H), 6.50 (с, 1H), 6.40 (д, $J = 5.6$ Гц, 1H), 6.05 (с, 2H), 2.60 (м, 2H), 2.50 (м, 2H), 1.98 (м, 1H), 1.81 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ : 157.8 (с), 154.7 (с), 148.5 (с), 127.8 (кв, $J = 280$ Гц), 107.8

(с), 107.2 (с), 50.0 (кв, $J = 26$ Гц), 27.1 (кв, $J = 2$ Гц), 15.1 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6), δ : -75.4 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2^+$ 217.0948, знайдено 217.0944.

3,3-Диметил-1-(трифторметил)циклобутанкарбонова кислота (3.57)

$\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (16,8 г, 0,389 моль, 1,05 екв.) розчиняли у воді (250 мл) і отриманий розчин додавали до розчину сполуки **3.38** (83 г, 0,370 моль, 1 екв.) у ТГФ (250 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім промивали CH_2Cl_2 . Водну фазу підкислювали сірчаною кислотою до рН 2-3 і екстрагували EtOAc . Органічні шари сушили над Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі, отримуючи сполуку **3.57** у вигляді білого порошку (68,8 г, 0,351 моль, вихід 95%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2.47 – 2.30 (м, 4H), 1.21 (дд, $J = 21.1, 2.4$ Гц, 6H). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -74.13 (с).

2-(Трифторметил)спіро[3.4]октан-2-карбонова кислота (3.58)

Синтезовано аналогічно до попередньої сполуки, починаючи з речовини **3.39** (33,9 г, 0,136 моль). Вихід: 28,4 г, 0,129 моль, 95%, біла тверда речовина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2.55 – 2.32 (м, 4H), 1.77 – 1.40 (м, 8H). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ 2.2ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -74.36

5.4. Експериментальна частина до розділу 4

1-Фтор-3-(1-(трифторметил)циклопропіл)бензен

Аналогічно до 1-бром-4-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)бензену (**2.37**), з 1-(3-фторфеніл)циклопропан-1-карбонової кислоти (3 г, 16,7 ммоль). Продукт очищували вакуумною перегонкою при 0,5 мм рт.ст. (т.кип. 47°C), отримуючи цільову сполуку у вигляді жовтої рідини (3,2 г, 15,7 ммоль, вихід 94%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 7.31 (дд, $J = 13.9, 8.0$ Гц, 1H), 7.25 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.17 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H), 7.03 (td, $J = 8.2, 2.3$ Гц, 1H), 1.37 (дд, $J = 6.5, 5.3$ Гц, 2H), 1.04 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 161.9 (д, $J = 246$ Гц), 137.9 (д, $J = 7$ Гц), 129.3 (д, $J = 8$ Гц), 126.3 (д, $J = 3$ Гц), 125.6 (кв, $J = 274$ Гц), 117.7 (д, $J = 22$ Гц), 114.9 (д, $J = 21$ Гц), 27.5 (квд, $J = 34, 2$ Гц), 9.4 (кв, $J = 2$ Гц). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -70.6 (с, 3F), -113.6 (с, 1F).

1-Фтор-4-(1-(трифторметил)циклопропіл)бензен

Отримували за аналогічною методикою, починаючи з 1-(4-фторфеніл)циклопропан-1-карбонової кислоти (3 г, 16,7 ммоль). Продукт очищали шляхом вакуумної перегонки при 0,5 мм рт.ст. (49 °С), отримуючи жовту рідину (3,25 г, 15,9 ммоль, вихід 96%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 7.43 (дд, $J = 8.3$, 5.5 Гц, 2H), 7.02 (т, $J = 8.6$ Гц, 2H), 1.35 (дд, $J = 6.5$, 5.1 Гц, 2H), 1.00 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 162.1 (д, $J = 247$ Гц), 132.5 (д, $J = 8$ Гц), 131.4 (д, $J = 2$ Гц), 125.7 (кв, $J = 274$ Гц), 114.8 (д, $J = 22$ Гц), 27.0 (кв, $J = 34$ Гц), 9.3 (кв, $J = 2$ Гц). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -70.9 (с, 3F), -114.0 (с, 1F).

1-Фтор-3-(1-(трифторметил)циклобутил)бензен (4.1)

Аналогічно до 1-бром-4-(1-(трифлуорметил)циклобутил)бензену (3.6), з 1-(3-фторфеніл)циклобутан-1-карбонової кислоти (3 г, 15,5 ммоль). Продукт очищували вакуумною перегонкою при 0,5 мм рт.ст. (т.кип. 52 °С), отримуючи цільову сполуку у вигляді жовтої рідини (1,25 г, 5,7 ммоль, вихід 37%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 7.32 (дд, $J = 14.0$, 7.7 Гц, 1H), 7.06 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.00 (м, 2H), 2.75 (м, 2H), 2.53 (м, 2H), 2.20 (м, 1H), 1.93 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 162.0 (д, $J = 246$ Гц), 142.6 (д, $J = 7$ Гц), 129.0 (д, $J = 8$ Гц), 127.0 (кв, $J = 280$ Гц), 122.9 (д, $J = 2$ Гц), 114.6 (д, $J = 22$ Гц), 113.9 (д, $J = 21$ Гц), 48.6 (кв, $J = 27$ Гц), 28.3 (кв, $J = 2$ Гц), 15.3 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -78.5 (с, 3F), -114.2 (с, 1F).

1-Фтор-4-(1-(трифторметил)циклобутил)бензен (4.2)

Отримували за аналогічною методикою, починаючи з 1-(4-фторфеніл)циклобутан-1-карбонової кислоти (3 г, 15,5 ммоль). Продукт очищували вакуумною перегонкою при 0,5 мм рт.ст. (т.кип. 53 °С) у вигляді безбарвної рідини (1,46 г, 6,7 ммоль, вихід 43%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 7.25 (дд, $J = 7.8$, 5.3 Гц, 2H), 7.04 (т, $J = 8.6$ Гц, 2H), 2.75 (м, 2H), 2.52 (м, 2H), 2.20 (м, 1H), 1.93 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 161.5 (д, $J = 246$ Гц), 135.8 (с), 128.9 (д, $J = 8$ Гц), 127.2 (кв, $J = 280$ Гц), 114.4 (д, $J = 22$ Гц), 48.2 (кв, $J = 27$ Гц), 28.3 (кв, $J = 2$ Гц), 15.2 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (376 МГц, CDCl_3), δ : -78.3 (с, 3F), -115.6 (с, 1F).

N-Феніл-1-(трифлуорметил)циклопропанкарбоксамід (4.4)

Розчин 1-(трифлуорметил)циклопропанкарбонової кислоти (0,5 г, 3,24 ммоль, 1 екв.) в MeCN (10 мл) охолоджували до 0 °С і до нього додавали N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид (684 мг, 3,57 ммоль, 1,1 екв.), 1-гідроксибензотриазол (132 мг, 0,97 ммоль, 0,3 екв.), Et₃N (1,1 мл, 8,1 ммоль, 2,5 екв.) та анілін (0,36 мл, 3,9 ммоль, 1,2 екв.), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали EtOAc (20 мл) і органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (2×) і 1М водним розчином HCl (1×), сушили над Na₂SO₄ та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали перекристалізацією з гексану, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтих кристалів (335 мг, 1,46 ммоль, вихід 45%), т.пл. 78 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ: 7.74 (уш. с, 1H), 7.49 (д, J = 8.1 Гц, 2H), 7.34 (т, J = 7.8 Гц, 2H), 7.15 (т, J = 7.6 Гц, 1H), 1.55 (м, 2H), 1.32 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ: 163.6 (с), 136.6 (с), 128.5 (с), 125.3 (кв, J = 272 Гц), 124.5 (с), 120.1 (с), 27.8 (кв, J = 33 Гц), 11.8 (с). ¹⁹F{¹H} ЯМР (376 МГц, CDCl₃), δ: -66.6 (с). HRMS: розраховано для [M+H]⁺ C₁₁H₁₁F₃NO⁺ 230.0788, знайдено 230.0785.

N-Феніл-1-(трифлуорметил)циклобутанкарбоксамід (4.5)

Отримували за аналогічною процедурою, починаючи з 1-(трифлуорметил)циклобутанкарбонової кислоти (0,5 г, 2,97 ммоль), що давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого кристалічного порошку (456 мг, 1,87 ммоль, вихід 63%), т.пл. 89 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ: 7.52 (д, J = 7.7 Гц, 2H), 7.34 (т, J = 7.7 Гц, 2H), 7.25 (уш. с, 1H), 7.15 (т, J = 7.6 Гц, 1H), 2.71 (м, 2H), 2.53 (м, 2H), 2.10 (м, 1H), 2.01 (м, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ: 166.2 (с), 136.7 (с), 128.6 (с), 126.1 (кв, J = 280 Гц), 124.4 (с), 119.7 (с), 51.4 (кв, J = 27 Гц), 25.0 (кв, J = 2 Гц), 14.6 (с). ¹⁹F{¹H} ЯМР (376 МГц, CDCl₃), δ: -74.7 (с). HRMS: розраховано для [M+H]⁺ C₁₂H₁₃F₃NO⁺ 244.0944, знайдено 244.0938.

N-фенілпіваламід (4.3)

Отримували за аналогічною процедурою, що давало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого кристалічного порошку у вигляді бежевого порошку (504 мг, 2,85 ммоль, вихід 69%), т.пл. 135 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ: 7.53 (д, J = 7.8 Гц, 2H), 7.35 (уш. с, 1H), 7.31 (т, J = 7.8 Гц, 2H), 7.09 (т, J = 7.8 Гц, 1H), 1.31

(с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 176.0, 137.6, 128.4, 123.7, 119.5, 39.1, 27.1. HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}^+$ 178.1227, знайдено 178.1226.

N-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)бензамід (4.7)

Суміш 1-(трифлуорметил)циклопропанаміну (0,5 г, 4,0 ммоль, 1 екв.) і Et_3N (0,58 мл, 4,2 ммоль, 1,05 екв.) у CH_2Cl_2 (10 мл) охолоджують до 0 °С і додають бензоїлхлорид (0,49 мл, 4,2 ммоль, 1,05 екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин промивали водою, сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали перекристалізацією з гексану, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді порошку бежевого кольору (843 мг, 3,68 ммоль, вихід 92%), т.пл. 146 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 7.76 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.52 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.43 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 6.66 (уш. с, 1H), 1.42 (м, 2H), 1.24 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 167.1 (с), 133.3 (с), 131.5 (с), 128.1 (с), 126.5 (с), 124.6 (кв, $J = 276$ Гц), 32.7 (кв, $J = 38$ Гц), 11.2 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -72.1 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}^+$ 230.0788, знайдено 230.0785.

N-(1-(трифлуорметил)циклобутил)бензамід (4.8)

Отримували за аналогічною процедурою, починаючи з 1-(трифлуорметил)циклобутанаміну (0,5 г, 3,6 ммоль), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді порошку бежевого кольору (813 мг, 3,3 ммоль, вихід 93%), т.пл. 135 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 7.75 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.51 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.43 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 6.25 (уш. с, 1H), 2.64 (м, 4H), 2.07 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 166.0 (с), 133.9 (с), 131.3 (с), 128.1 (с), 126.4 (с), 125.9 (кв, $J = 282$ Гц), 57.7 (кв, $J = 31$ Гц), 27.2 (кв, $J = 2$ Гц), 14.5 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -79.5 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}^+$ 244.0944, знайдено 244.0943.

Аналогічно було отримано **N-(трет-бутил)бензамід (4.6)**. Продукт являв собою жовтий кристалічний порошок, т.пл. 135 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ : 7.71 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.46 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.40 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 5.95 (с, 1H), 1.47 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ : 166.4, 135.5, 130.5, 127.9, 126.2, 51.1, 28.4. HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}^+$ 178.1227, знайдено 178.1223.

4-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)бензальдегід

Розчин 1-бром-4-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)бензену **2.37** (3 г, 11,3 ммоль, 1 екв.) у ТГФ (50 мл) охолоджували до -78°C і прикапували розчин $n\text{-BuLi}$ в гексані (2,5 М, 5,0 мл, 12,4 ммоль, 1,1 екв.). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували ще протягом 30 хвилин і однією порцією додавали N,N -диметилформамід (1,25 г, 17,0 ммоль, 1,5 екв.). Суміші давали нагрітися до 0°C , потім при перемішуванні додавали 5% водний розчин лимонної кислоти (150 мл) і МТБЕ (150 мл) і отриману суміш розділяли. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і розчинник видаляли при зниженому тиску, отримуючи вказану в заголовку сполуку (2,1 г, 9,8 ммоль, вихід 87%). Речовина була нестабільна в умовах хроматографії на силікагелі, тому використовувалася в реакціях відновлювального амінування без очищення.

1-((4-Хлорфеніл)(феніл)метил)-4-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)бензил)піперазин-1,4-діію дихлорид (4.9)

До розчину 4-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)бензальдегіду (0,5 г, 2,33 ммоль, 1 екв.) у дихлоретані (20 мл), оцтової кислоти (14 мг, 0,23 ммоль, 0,1 екв.) і 1-((4-хлорфеніл)(феніл)метил)піперазину (0,67 г, 2,33 ммоль, 1 екв.), додавали триацетоксиборгідрид натрію (0,99 г, 4,67 ммоль, 2 екв.) 5 порціями протягом 2 годин. Реакційну суміш перемішували при $20\text{--}25^{\circ}\text{C}$ протягом 24 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, додавали 10% водний розчин K_2CO_3 (20 мл) і EtOAc (50 мл), і отриману гетерогенну систему інтенсивно перемішували протягом 10 хвилин. Органічний шар відокремлювали, сушили над Na_2SO_4 і через нього барботували газоподібний HCl до тих пір, поки рН не ставав рівним 1. Утворений осад відфільтровували і сушили на повітрі. Неочищений продукт очищали високоефективною рідинною хроматографією з використанням градієнта $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, що містить 0,001% HCl як рухоми фазу, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білого порошку (0,92 г, 1,76 ммоль, вихід 71%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6), δ : 11.25 (уш. с, 1H), 7.63 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.49 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.42 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.38 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.35 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.29 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.20 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H), 4.48 (с, 1H), 4.27 (с, 2H), 3.21 (д, $J = 10.7$ Гц,

2H), 3.06 (м, 2H), 2.77 (д, $J = 10.9$ Гц, 2H), 2.43 (м, 2H), 1.33 (м, 2H), 1.09 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6), δ : 141.8 (с), 141.4 (с), 137.0 (с), 132.2 (с), 132.1 (с), 131.7 (с), 130.3 (с), 129.8 (с), 129.2 (с), 129.1 (с), 127.9 (с), 126.8 (кв, $J = 273$ Гц), 73.1 (с), 58.4 (с), 51.1 (с), 48.0 (кв, $J = 16$ Гц), 27.7 (кв, $J = 33$ Гц), 10.1 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6), δ : -68.8 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClF}_3\text{N}_2^+$ 485.1966 (^{35}Cl) і 487.1937 (^{37}Cl), знайдено 485.1959 і 487.1948.

4-(1-(трифлуорметил)циклобутил)бензальдегід

Розчин сполуки 1a (3 г, 10,7 ммоль, 1 екв.) у ТГФ (50 мл) охолоджували до -78 °C і прикапували розчин $n\text{-BuLi}$ в гексані (2,5 М, 4,7 мл, 11,8 ммоль, 1,1 екв.). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували ще протягом 30 хвилин і однією порцією додавали N,N -диметилформамід (1,18 г, 16,1 ммоль, 1,5 екв.). Суміші давали нагрітися до 0 °C, потім при перемішуванні додавали 5% водний розчин лимонної кислоти (150 мл) і МТБЕ (150 мл) і отриману суміш розділяли. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і розчинник видаляли при зниженому тиску, отримуючи вказану в заголовку сполуку (2,2 г, 9,6 ммоль, вихід 90%). Речовина була нестабільна в умовах хроматографії на силікагелі, тому використовувалася в реакціях відновлювального амінування без очищення.

1-((4-Хлорфеніл)(феніл)метил)-4-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)бензил)піперазин-1,4-дію дихлорид (4.10)

До розчину 4-(1-(трифлуорметил)циклобутил)бензальдегіду (0,5 г, 2,2 ммоль, 1 екв.) у дихлоретані (20 мл), оцтової кислоти (14 мг, 0,23 ммоль, 0,1 екв.) і 1-((4-хлорфеніл)(феніл)метил)піперазину (0,63 г, 2,2 ммоль, 1 екв.), а потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (0,93 г, 4,4 ммоль, 2 екв.) 5 порціями протягом 2 годин. Реакційну суміш перемішували при $20\text{--}25$ °C протягом 24 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, додавали 10% водний розчин K_2CO_3 (20 мл) і EtOAc (50 мл), і отриману гетерогенну систему інтенсивно перемішували протягом 10 хвилин. Органічний шар відокремлювали, сушили над Na_2SO_4 і через нього барботували газоподібний HCl до тих пір, поки рН не ставав рівним 1. Утворений осад відфільтровували і сушили на повітрі. Неочищений продукт очищали високоефективною рідинною хроматографією, використовуючи градієнт MeCN -

H₂O, що містить 0,1% мурашиної кислоти як рухому фазу, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білого порошку (0,77 г, 1,44 ммоль, вихід 65%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆), δ: 11.70 (уш., 1H), 7.67 (уш. і д, J = 7.9 Гц, 6H), 7.40 (д, J = 7.9 Гц, 2H), 7.35 (м, 4H), 7.27 (т, J = 7.2 Гц, 1H), 5.05 (уш., 1H), 4.35 (с, 2H), 4.07 (уш., 4H), 3.04 (уш., 4H), 2.67 (м, 2H), 2.53 (м, 2H), 2.07 (м, 1H), 1.86 (м, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆), δ: 141.4 (с), 131.8 (с), 130.4 (уш.), 129.6 (уш.), 128.5 (уш.), 128.2 (кв, J = 279 Гц), 73.4 (с), 60.0 (с), 58.5 (с), 48.8 (кв, J = 27 Гц), 48.5 (уш.), 28.7 (с), 15.8 (с). ¹⁹F{¹H} ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆), δ: -76.5 (с). HRMS: розраховано для [M+H]⁺ C₂₉H₃₁ClF₃N₂⁺ 499.2123 (³⁵Cl) і 501.2093 (³⁷Cl), знайдено 499.2116 і 501.2102.

Аналогічно отримано **1-(4-(трет-бутил)бензил)-4-((4-хлорфеніл)(феніл)метил)піперазин-1,4-дііум хлорид**, буклізин.

¹H ЯМР (500 МГц, D₂O), δ: 7.63-7.40 (мультиплети, 13H), 4.88 (с, 1H), 4.38 (с, 2H), 3.43 (м, 4H), 3.04 (м, 4H), 1.33 (с, 9H).

N-Метил-1-(нафтален-1-іл)-N-(4-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)бензил)метанаміній хлорид (4.11)

До перемішаного розчину 4-(1-(трифлуорметил)циклопропіл)бензальдегіду (0,5 г, 2,33 ммоль, 1 екв.) у дихлоретані (20 мл), оцтової кислоти (14 мг, 0,23 ммоль, 0,1 екв.) і N-метил-1-(нафталін-1-іл)метанаміну (0,4 г, Додавали 2,33 ммоль, 1 екв.), а потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (0,99 г, 4,67 ммоль, 2 екв.) 5 порціями протягом 2 годин. Реакційну суміш перемішували при 20–25 °С протягом 24 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, додавали 10% водний розчин K₂CO₃ (20 мл) і EtOAc (50 мл), і отриману гетерогенну систему інтенсивно перемішували протягом 10 хвилин. Органічний шар відокремлювали, сушили над Na₂SO₄ і через нього барботували газоподібний HCl до тих пір, поки pH не ставав рівним 1. Утворений осад відфільтровували і сушили на повітрі. Неочищений продукт очищали за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії, використовуючи градієнт MeCN-H₂O, що містить 0,1% мурашиної кислоти як рухому фазу, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білого порошку (0,72 г, 1,77 ммоль, вихід 76%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 10.96 (уш. с, 1H), 8.17 (м, 1H), 8.02 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.99 (м, 1H), 7.95 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 7.70 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.57 (м, 3H), 7.52 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 4.83 (дд, $J = 13.5, 3.4$ Гц, 1H), 4.74 (дд, $J = 13.5, 7.2$ Гц, 1H), 4.54 (дд, $J = 12.8, 4.5$ Гц, 1H), 4.45 (дд, $J = 12.8, 6.0$ Гц, 1H), 2.56 (д, $J = 4.5$ Гц, 3H), 1.34 (м, 2H), 1.12 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6), δ : 137.1 (с), 133.8 (с), 132.4 (с), 132.1 (с), 131.9 (с), 131.7 (с), 131.0 (с), 130.8 (с), 129.3 (с), 127.4 (с), 126.9 (кв, $J = 273$ Гц), 126.68 (с), 126.64 (с), 125.8 (с), 124.2 (с), 58.7 (с), 54.8 (с), 39.2 (с), 27.8 (кв, $J = 32$ Гц), 10.1 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6), δ : -68.8 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}^+$ 370.1778, знайдено 370.1775.

N-метил-1-(нафталін-1-іл)-N-(4-(1-(трифлуорметил)циклобутил)бензил)метанаміній хлорид (4.12)

До перемішаного розчину 4-(1-(трифлуорметил)циклобутил)бензальдегіду (0,5 г, 2,2 ммоль, 1 екв.) у дихлоретані (20 мл), оцтової кислоти (14 мг, 0,23 ммоль, 0,1 екв.) і N-метил-1-(нафталін-1-іл)метанаміну (0,37 г, 2,2) ммоль, 1 екв.), потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (0,93 г, 4,4 ммоль, 2 екв.) 5 порціями протягом 2 годин. Реакційну суміш перемішували при 20–25 °С протягом 24 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, додавали 10% водний розчин K_2CO_3 (20 мл) і EtOAc (50 мл), і отриману гетерогенну систему інтенсивно перемішували протягом 10 хвилин. Органічний шар відокремлювали, сушили над Na_2SO_4 і через нього барботували газоподібний HCl до тих пір, поки рН не ставав рівним 1. Утворений осад відфільтровували і сушили на повітрі. Неочищений продукт очищали за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії, використовуючи градієнт MeCN- H_2O , що містить 0,1% мурашиної кислоти як рухому фазу, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білого порошку (0,63 г, 1,50 ммоль, вихід 68%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 10.90 (уш. с, 1H), 8.16 (м, 1H), 8.03 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 8.00 (м, 1H), 7.95 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.71 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.57 (м, 3H), 7.39 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 4.84 (дд, $J = 13.5, 3.1$ Гц, 1H), 4.74 (дд, $J = 13.5, 7.4$ Гц, 1H), 4.54 (дд, $J = 12.7, 4.6$ Гц, 1H), 4.46 (дд, $J = 12.7, 6.0$ Гц, 1H), 2.67 (м, 2H), 2.57 (д, $J = 4.6$ Гц, 3H), 2.55 (м, 2H), 2.08 (м, 1H), 1.88 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО-

d₆), δ : 141.4 (с), 133.9 (с), 132.4 (с), 131.90 (с), 131.86 (с), 130.8 (с), 130.1 (с), 129.3 (с), 128.5 (с), 128.2 (кв, $J = 280$ Гц), 127.4 (с), 126.68 (с), 126.65 (с), 125.8 (с), 124.1 (с), 58.8 (с), 54.8 (с), 48.8 (кв, $J = 26$ Гц), 39.2 (с), 28.7 (с), 15.9 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆), δ : -76.5 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ C₂₄H₂₅F₃N⁺ 384.1934, знайдено 384.1931

Аналогічно отримано **N-(4-(трет-бутил)бензил)-N-метил-1-(нафталін-1-іл)метанаміній хлорид**, бутенафін.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆), δ : 10.60 (уш. с, 1H), 8.09 (м, 1H), 8.03 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 8.00 (м, 1H), 7.91 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 7.57 (м, 5H), 7.48 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 4.84 (дд, $J = 13.6, 3.2$ Гц, 1H), 4.68 (дд, $J = 13.6, 7.5$ Гц, 1H), 4.47 (дд, $J = 12.8, 4.6$ Гц, 1H), 4.40 (дд, $J = 12.8, 6.0$ Гц, 1H), 2.56 (д, $J = 4.7$ Гц, 3H), 1.28 (с, 9H).

1-(трифлуорметил)циклобутанкарбонілхлорид

Каталітична кількість N,N-диметилформаміду (20 мкл, 0,26 ммоль, екв.) та оксалілхлорид (3,3 мл, 38,7 ммоль, 1,3 екв.) додавали до розчину 1-(трифлуорметил)циклобутан-1-карбонової кислоти (5 г, 29,7 ммоль, 1 екв.) у хлороформі (5 мл). Суміш перемішували при 50-55 °С протягом 8 годин. Після припинення виділення газу реакційну колбу підключали до дистиляційної системи, і хлороформ відганяли при 100 мм.рт.ст. Продукт переганяли при 10 мм.рт.ст (т.кип. 40 °С), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої рідини (4,3 г, 23,0 ммоль, вихід 77%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ : 2.74 (м, 2H), 2.59 (м, 2H), 2.19-2.03 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl₃), δ : 171.6 (кв, $J = 2$ Гц), 124.6 (кв, $J = 280$ Гц), 59.3 (кв, $J = 28$ Гц), 26.7 (кв, $J = 2$ Гц), 14.9 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl₃), δ : -74.4 (с). HRMS: речовина не іонізується.

1-(Трифлуорметил)циклопропанкарбонілхлорид

Отримували за аналогічною методикою, починаючи з 1-(трифлуорметил)циклопропанкарбонілової кислоти (5 г, 32,4 ммоль). Речовину продукту відганяли при 10 мм.рт.ст (т.кип. 36 °С) у вигляді жовтої рідини (3,6 г, 20,9 ммоль, вихід 65 %). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ : 1.83 (м, 2H), 1.63 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl₃), δ : 169.5 (с), 123.1 (кв, $J = 275$ Гц), 35.5 (кв, $J =$

33 Гц), 15.2 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ : -68.1 (с). HRMS: речовина не іонізується.

8-(2,6-Діетил-4-метилфеніл)-9-оксо-2,4,5,9-тетрагідро-1Н-піразоло[1,2-д][1,4,5]оксадіазепін-7-іл 1-(трифлуорметил)циклопропанкарбоксилат (4.13)

Суміш 8-(2,6-діетил-4-метилфеніл)дигідро-1Н-піразоло[1,2-д][1,4,5]оксадіазепін-7,9(2Н,8Н)-діону (0,5 г, 1,58 ммоль, 1 екв.), Et_3N (0,66 мл, 0,48 г, 4,74 ммоль, 3 екв.) і 4-диметиламінопіридин (0,02 г, 0,158 ммоль, 0,1 екв.) у ТГФ (10 мл) охолоджували до 0 °С і при перемішуванні додавали 1-(трифлуорметил)циклопропанкарбонілхлорид (0,3 г, 1,74 ммоль, 1,1 екв.). Перемішування продовжували ще 0,5 години при 0 °С, потім при 25 °С протягом 1 години. Додавали холодну H_2O (10 г) і EtOAc (20 мл), органічний шар відокремлювали, сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали високоефективною рідинною хроматографією, використовуючи градієнт $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ як рухоми фазу, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білого порошку (0,51 г, 1,13 ммоль, вихід 72%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6), δ : 6.89 (с, 2Н), 4.11 (м, 2Н), 3.99 (м, 2Н), 3.74 (м, 2Н), 3.71 (м, 2Н), 2.36 (дд, $J = 14.7$, 7.8 Гц, 2Н), 2.31 (дд, $J = 14.7$, 7.2 Гц, 2Н), 2.26 (с, 3Н), 1.50 (м, 2Н), 1.35 (м, 2Н), 0.99 (т, $J = 7.6$ Гц, 6Н). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6), δ : 165.3 (с), 160.9 (с), 146.8 (с), 144.5 (с), 137.7 (с), 126.4 (с), 124.0 (кв, $J = 272$ Гц), 123.7 (с), 96.0 (с), 79.6 (с), 70.3 (с), 69.5 (с), 49.5 (с), 45.3 (с), 26.4 (с), 21.4 (с), 15.2 (с), 14.5 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6), δ : -66.9 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4^+ 453.1996$, знайдено 453.1993.

8-(2,6-Діетил-4-метилфеніл)-9-оксо-2,4,5,9-тетрагідро-1Н-піразоло[1,2-д][1,4,5]оксадіазепін-7-іл 1-(трифлуорметил)циклобутанкарбоксилат (4.14)

Отримано за аналогічною процедурою, починаючи з 1-(трифлуорметил)циклобутан-1-карбонілхлориду (0,32 г, 1,74 ммоль, 1,1 екв.), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білого порошку (0,55 г, 1,18 ммоль, вихід 75%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6), δ : 6.87 (с, 2Н), 4.14 (м, 2Н), 3.98 (м, 2Н), 3.78-3.73 (м, 4Н), 2.39 (дд, $J = 14.6$, 7.7 Гц, 2Н), 2.33 (дд, $J = 14.6$, 7.4 Гц, 2Н), 2.32 (м,

2H), 2.26 (м, 2H), 2.24 (с, 3H), 1.89 (м, 1H), 1.79 (м, 1H), 1.00 (т, $J = 7.5$ Гц, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ : 165.3 (с), 161.3 (с), 247.6 (с), 144.0 (с), 137.7 (с), 125.6 (с), 124.3 (кв, $J = 279$ Гц), 121.8 (с), 97.5 (с), 70.0 (с), 68.9 (с), 50.5 (кв, $J = 30$ Гц), 49.2 (с), 45.3 (с), 25.9 (с), 25.1 (кв, $J = 1$ Гц), 20.8 (с), 14.8 (с), 14.2 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6), δ : -74.0 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4^+$ 467.2153, знайдено 467.2150.

Аналогічно отримано **8-(2,6-діетил-4-метилфеніл)-9-оксо-2,4,5,9-тетрагідро-1H-піразоло[1,2-д][1,4,5]оксадіазепін-7-іл півалат**, піноксаден.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 6.86 (с, 2H), 4.10 (м, 2H), 3.92 (м, 2H), 3.75 (м, 2H), 3.72 (м, 2H), 2.40 (дд, $J = 14.6, 7.7$ Гц, 2H), 2.34 (дд, $J = 14.6, 7.7$ Гц, 2H), 2.24 (с, 3H), 1.00 (т, $J = 7.6$ Гц, 6H), 0.96 (с, 9H).

N-Бензил-N-ізопропіл-1-(трифлуорметил)циклопропанкарбоксамід (4.15)

Розчин N-бензилпропан-2-аміну (0,5 г, 3,35 ммоль, 1 екв.) і Et_3N (0,52 мл, 0,37 г, 3,69 ммоль, 1,1 екв.) у CH_2Cl_2 (10 мл) охолоджують до 0°C і додають 1-(трифлуорметил)циклопропан-1-карбонілхлорид. (0,63 г, 3,69 ммоль, 1,1 екв.). Перемішування продовжували протягом додаткових 30 хвилин і при 25°C протягом 1 години. Додали холодну H_2O (10 г) і CH_2Cl_2 (10 мл), органічний шар відокремлювали, сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали високоефективною рідинною хроматографією, використовуючи градієнт $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ як рухому фазу, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білого порошку (0,84 г, 2,94 ммоль, 88%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 7.27 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.16 (м, 3H), 4.63 (уш., 1H), 4.46 (с, 2H), 1.33 (м, 2H), 1.23 (м, 2H), 1.10 (д, $J = 6.6$ Гц, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6), δ : 164.7 (с), 139.5 (с), 128.6 (с), 126.79 (с), 126.67 (с), 126.0 (кв, $J = 274$ Гц), 49.6 (с), 44.2 (уш. с), 27.8 (кв, $J = 34$ Гц), 21.0 (уш. с), 10.3 (кв, $J = 1$ Гц). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6), δ : -66.5 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}^+$ 286.1414, знайдено 286.1411.

N-Бензил-N-ізопропіл-1-(трифлуорметил)циклобутанкарбоксамід (4.16)

Отримували за аналогічною процедурою, починаючи з 1-(трифлуорметил)циклобутан-1-карбонілхлориду (0,69 г, 3,69 ммоль, 1,1 екв.),

отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білого порошку (0,81 г, 2,71 ммоль, 81% вихід). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 7.26 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.15 (м, 3H), 4.47 (с, 2H), 3.86 (sept, $J = 6.3$ Гц, 1H), 2.71 (м, 2H), 2.45 (м, 2H), 1.97 (sext, $J = 9.8$ Гц, 1H), 1.79 (квт, $J = 10.6$, 3.2 Гц, 1H), 1.08 (д, $J = 6.4$ Гц, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6), δ : 168.2 (с), 139.8 (с), 128.5 (с), 127.9 (кв, $J = 282$ Гц), 126.7 (с), 126.6 (с), 51.5 (кв, $J = 26$ Гц), 49.1 (с), 44.5 (с), 27.7 (с), 21.3 (с), 15,6 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6), δ : -73.5 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}^+$ 300.1570, знайдено 300.1566.

Аналогічно отримано **N-бензил-N-ізопропілпіваламід**, тебутам.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 7.25 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.13 (м, 3H), 4.44 (уш. с, 1H), 4.39 (с, 2H), 1.24 (с, 9H), 1.09 (д, $J = 6.6$ Гц, 6H).

N'-Бензил-1-(трифлуорметил)циклопропанкарбогідрозид (4.17)

Розчин бензилгідрозину (0,5 г, 4,1 ммоль, 1 екв.) у CH_2Cl_2 (20 мл) охолоджують до 0 °С, додають при перемішуванні розчин 1-(трифлуорметил)циклопропан-1-карбонілхлориду (0,71 г, 4,1 ммоль, 1 екв.) у CH_2Cl_2 (5 мл), з подальшим додаванням Et_3N (0,57 мл, 0,41 г, 4,1 ммоль, 1 екв.). Реакційну суміш перемішували при 25-30 °С протягом 3 годин. Додавали 10% розчин K_2CO_3 (20 мл), органічну фазу відокремлювали і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії, використовуючи градієнт $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ як рухомих фаз, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білого порошку (0,88 г, 3,41 ммоль, вихід 83%). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 9.43 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H), 7.28 (м, 5H), 7.23 (м, 1H), 5.25 (кв, $J = 4.5$ Гц, 1H), 3.82 (д, $J = 3.9$ Гц, 2H), 1.15 (д, $J = 6.9$ Гц, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ : 164.5 (с), 138.1 (с), 128.6 (с), 128.0 (с), 127.0 (с), 125.2 (кв, $J = 274$ Гц), 54.3 (с), 26.7 (кв, $J = 32$ Гц), 9.5 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6), δ : -66.4 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}^+$ 259.1053, знайдено 259.1051.

N'-Бензил-1-(трифлуорметил)циклобутанкарбогідрозид (4.18)

Отримували за аналогічною процедурою, починаючи з 1-(трифлуорметил)циклобутан-1-карбонілхлориду (0,76 г, 4,1 ммоль), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білого кристалічного порошку (0,81 г, 2,97

ммоль, вихід 73%), т.пл. 83 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 9.67 (с, 1H), 7.31 (м, 5H), 7.23 (м, 1H), 5.34 (с, 1H), 3.86 (с, 2H), 2.39 (м, 2H), 2.27 (м, 2H), 1.83 (м, 1H), 1.73 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ : 166.8 (с), 138.2 (с), 128.6 (с), 128.0 (с), 126.9 (с), 126.3 (кв, $J = 280$ Гц), 54.3 (с), 49.5 (кв, $J = 27$ Гц), 25.4 (кв, $J = 2$ Гц), 14.9 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6), δ : -74.3 (с). HRMS: розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}^+$ 273.1210, знайдено 273.1205.

Аналогічно отримано **N'-бензилпівалогідразид**, півгідрозин.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ : 9.08 (с, 1H), 7.29 (м, 4H), 7.23 (м, 1H), 5.02 (с, 1H), 3.79 (с, 2H), 1.04 (с, 9H).

ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО_ХІМІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА АГРОХІМІКАТІВ ТА ЇХ ФЛУОРОВІСНИХ АНАЛОГІВ

Вимірювання розчинності

Реактиви та витратні матеріали

Фосфатно-сольовий буфер, pH 7,4 (Sigma-Aldrich, USA; Cat #P3813); ацетонітрил Chromasolv, для ВЕРХ, $\geq 99,9\%$ (Sigma-Aldrich, USA; Cat #34851); метанол, для ВЕРХ, $\geq 99,9\%$ (Sigma-Aldrich, Cat #34860); ондансетрон основний порошок (Enamine, Ukraine, Cat # EN300-117273); верапаміл гідрохлорид (Sigma Aldrich, США; Cat #V4629); ДМСО (Sigma-Aldrich, USA; Cat # 34869); планшет 96-ти лунковий (Corning, США ; Cat # 3958); MultiScreen HTS 96 Well Filter Plate (Millipore, Ireland; Cat # MSSLBPC10); 96-лунковий мікропланшет UV-Star® (Greiner Bio-One, Німеччина; кат. № 655801); матричні одноразові наконечники для піпеток (ThermoScientific, США; Cat ## 8041, 7622, 7321); мікроцентрифужні пробірки flex-tubes, 1,5 мл (Eppendorf, Germany; Cat # 22364111); пробірки для зберігання матриці, 1,4 мл (ThermoScientific, США; кат. № 4247); Колонка Phenomenex Luna® C18 ВЕРХ, $2,0 \times 30$ мм, 3 мкм (Cat #00A-4162-B0).

Обладнання

Система очищення води Millipore Milli-Q Gradient A10 (Sartorius Arium™ Mini); термоміксер R Block, 1,5 мл (Eppendorf, Німеччина; Cat # 5355); матрична багатоканальна електронна піпетка 2-125 мкл, 5-250 мкл, 15-1250 мкл (Thermo Scientific, USA; Cat ## 2011, 2012, 2004); потрійний квадрупольний мас-детектор

API 5000 з джерелом іонів Turbo V (AB Sciex, Канада); Зчитувач SpectraMax Paradigm™ (Multi-Mode Detection Platform, Product # 33270-1279); багатолунковий вакуумний колектор для планшетів (Pall Corporation, USA; Product # 5014); вакуумний насос (Millipore, USA; Model # XX5500000).

Аналітична система

Вимірювання проводили за допомогою SpectraMax Paradigm аналізатора в режимі UV-Vis. Дані були отримані та проаналізовані за допомогою програмного забезпечення для аналізу даних SoftMax Pro v.5.4 (Molecular Devices) і Excel 2010. Аналіз сполук, які погано поглинають ультрафіолет (40-42), проводили за допомогою системи VERX Shimadzu Prominence, що включає вакуумний дегазатор, градієнтні насоси, колонку з оберненою фазою, колонковий нагрівач і автоматичний пробовідбірник. Систему HPLC поєднували з мас-спектрометром API 5000 (PE Sciex). Джерело іонів TurboIonSpray використовувалося як у режимі позитивних, так і негативних іонів. Збір та аналіз даних проводили за допомогою програмного забезпечення Analyst 1.6.3.

Калібрування та визначення концентрації

Концентрація була відкалібрована за допомогою вимірювань УФ-поглинання або VERX-МС залежно від початкових властивостей поглинання сполук. Калібрувальні графіки представлені на рисунках 1-5.

Розведення сполуки в 50/50 об.% ацетонітрил – фосфатний буфер розчині готували до теоретичних концентрацій 0 мкМ (порожній), 10 мкМ, 25 мкМ, 50 мкМ, 100 мкМ і 200 мкМ (1 мкМ, 10 мкМ, 25 мкМ, 50 мкМ, 100 мкМ, і 200 мкМ для 40-42) з 2% кінцевим ДМСО для створення калібрувальних графіків. Ондансетрон використовувався як еталонна сполука для контролю належної ефективності аналізу. 200 мкл кожного зразка переносили в 96-лунковий планшет і вимірювали в діапазоні 230-550 нм з кроком 5 нм.

Концентрації сполук у фільтраті фосфатно буферного розчину розраховуються за допомогою спеціальних формул Microsoft Excel. Належні довжини хвиць поглинання для розрахунків вибираються для кожної сполуки вручну на основі максимумів поглинання (абсолютні одиничні значення

поглинання для точок мінімальної та максимальної концентрації в діапазоні 0–3 OD). Кожен кінцевий набір даних візуально оцінюється оператором, а відповідність (R^2) обчислюється для кожного калібрувального графіка (рис. 1-2).

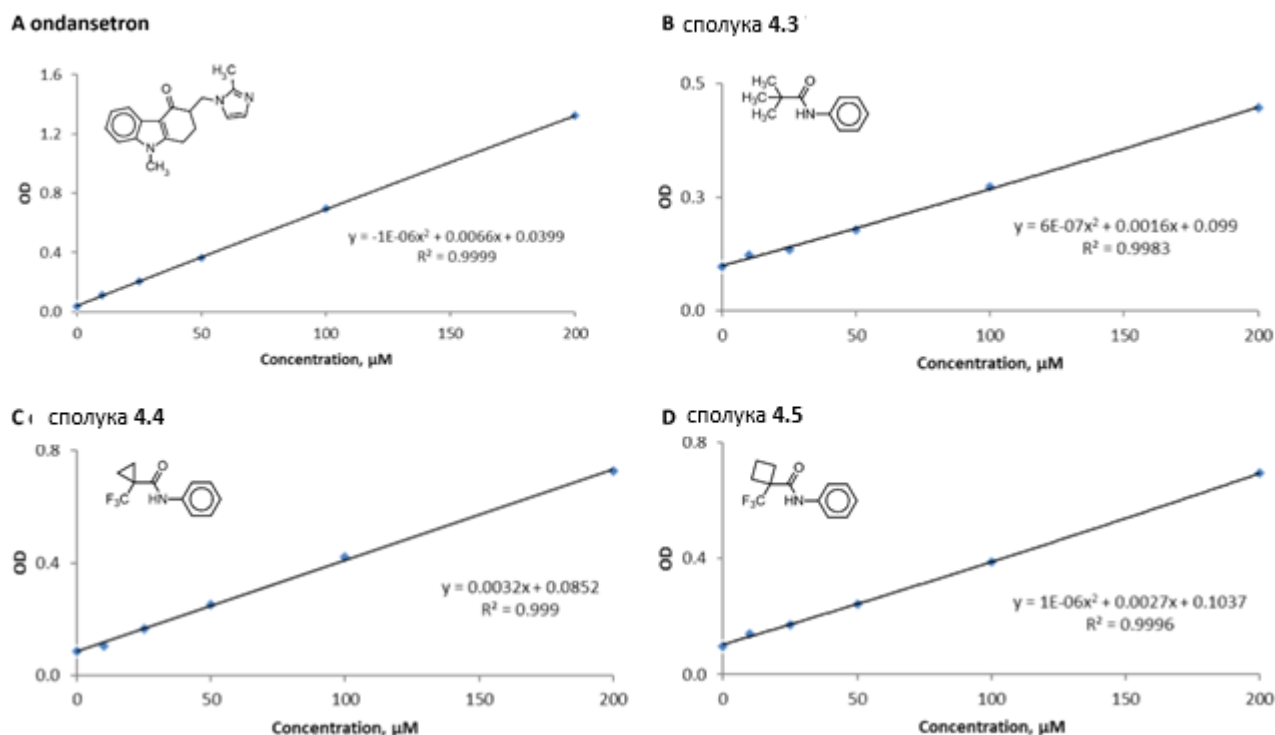


Рисунок 1 УФ калібрування абсорбції для концентрацій ондансетрону та модельних сполук 4.3-4.5.

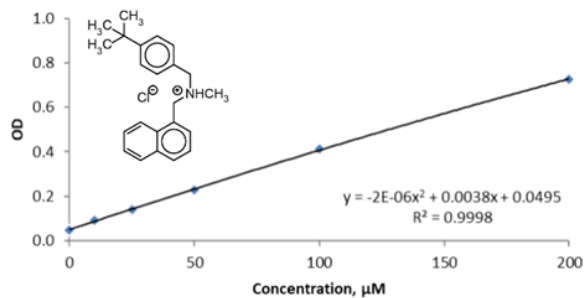
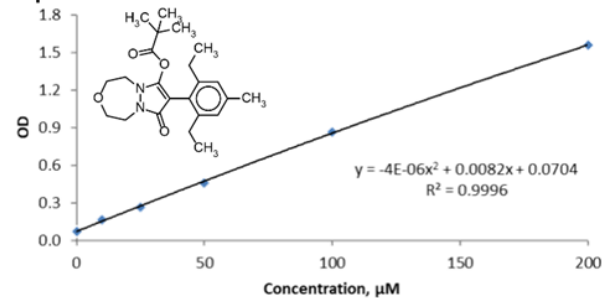
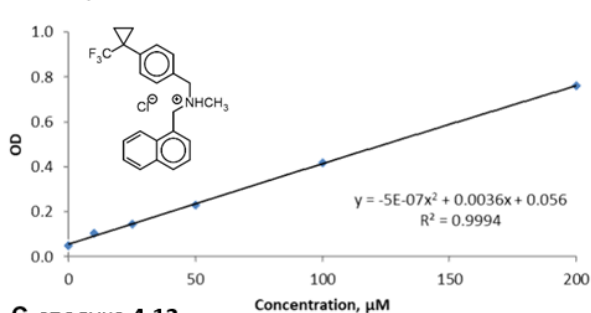
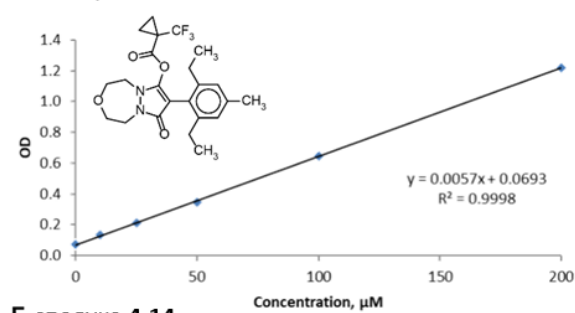
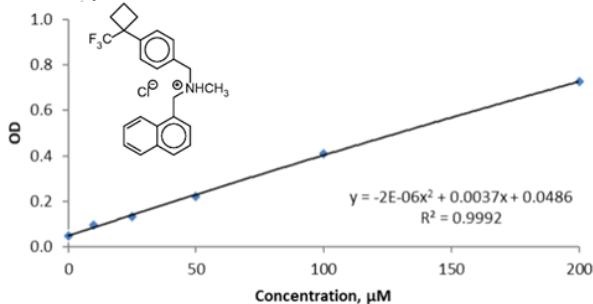
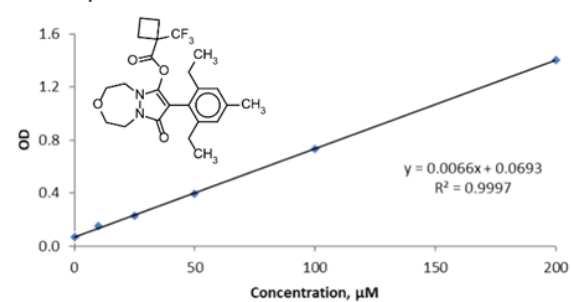
A butenafine**D pinoxaden****В сполука 4.11****Е сполука 4.13****С сполука 4.12****Ф сполука 4.14**

Рисунок 2 УФ калібрування для концентрацій бутенафіну, піноксадену та їх аналогів.

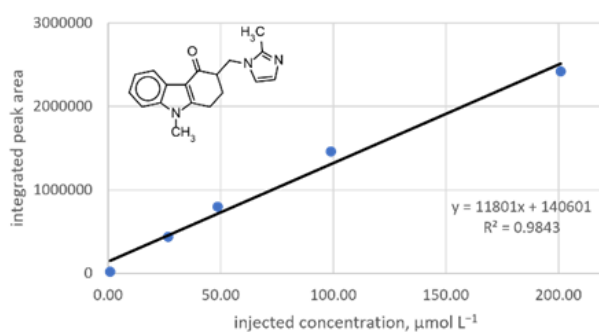
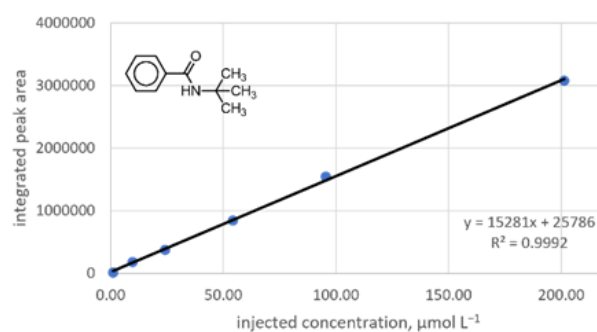
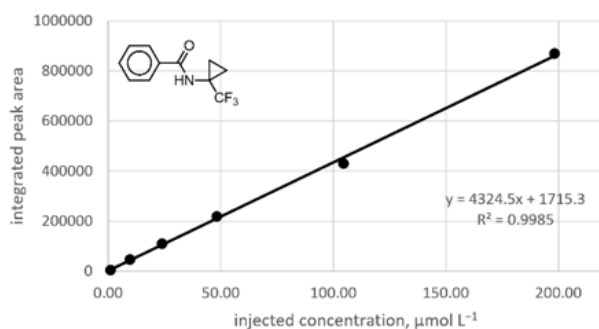
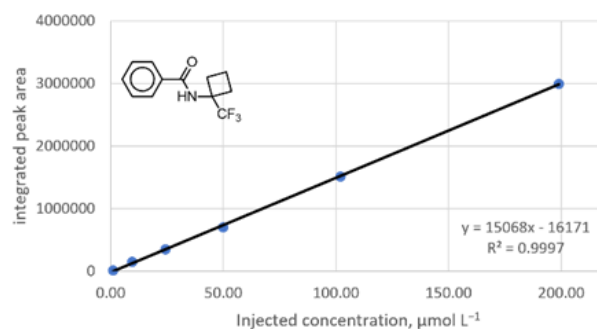
A ondansetron**В сполука 4.6****С сполука 4.7****Д сполука 4.8**

Рисунок 3 ВЕРХ-МС калібрування для концентрацій ондансетрону та модельних сполук 4.6-4.8.

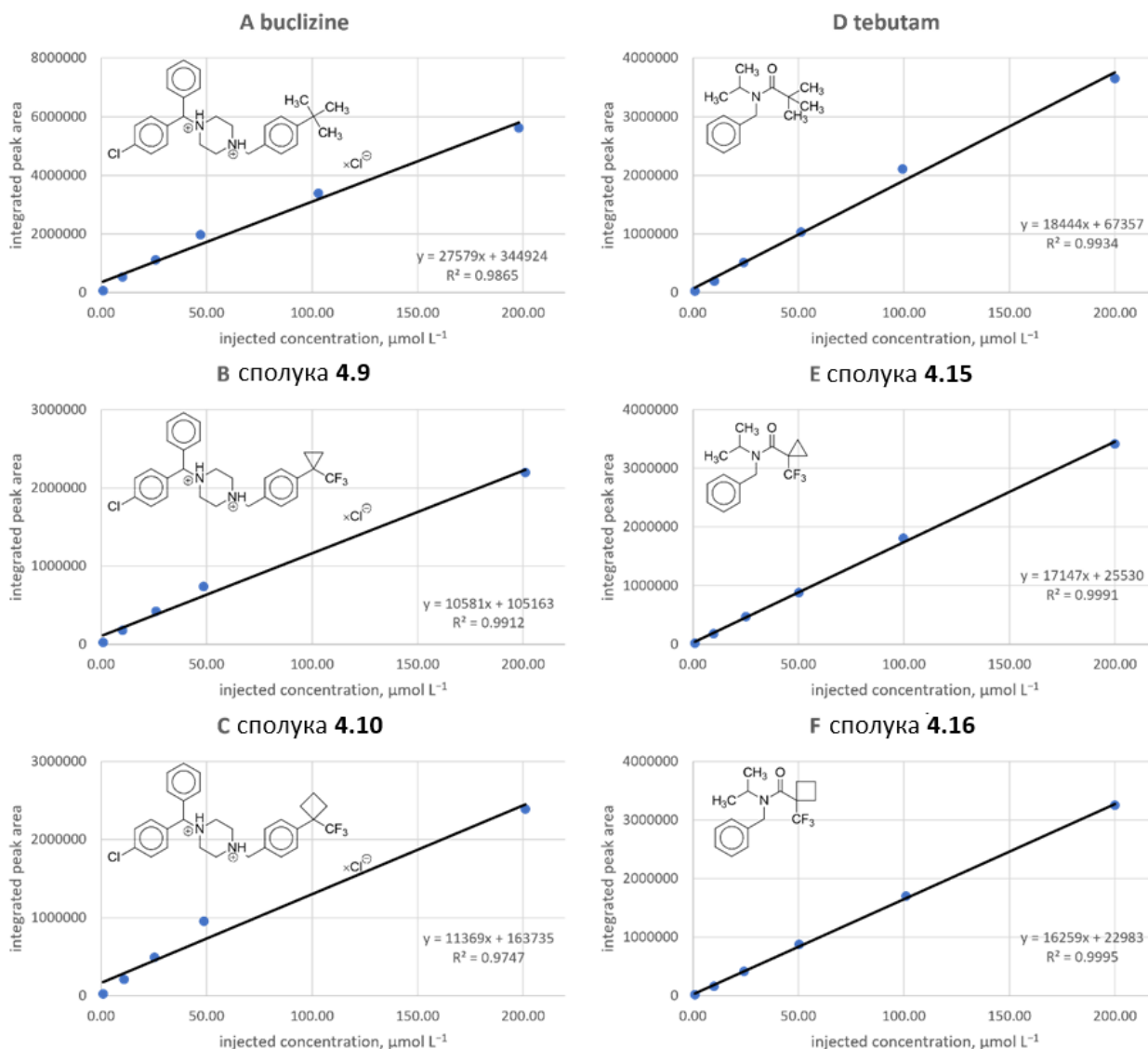


Рисунок 4 ВЕРХ-МС калібрування для концентрацій буклізіну, тебутаму та їх аналогів.

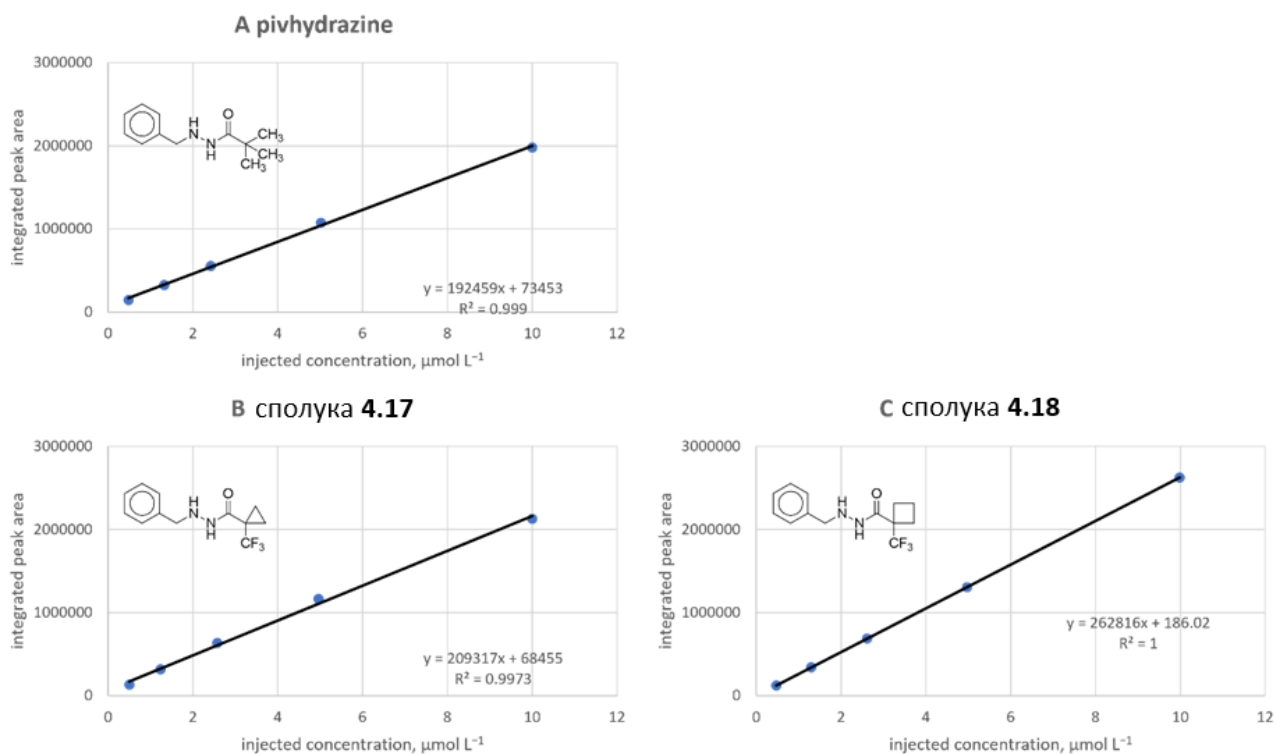


Рисунок 5 ВЕРХ-МС калібрування для концентрацій півгідразину і його аналогів. Зразки додатково розбавляли в 40 разів перед вимірюваннями.

Для малих молекул **4.6-4.8**, буклізину та аналогів **4.9-4.10**, тебутаму та аналогів **4.15-4.16** калібрувальні розчини та інкубаційні зразки розбавляли в 10 разів ацетонітрилом, що містить внутрішній стандарт, і аналізували за допомогою системи ВЕРХ у поєднанні з тандемним мас-спектрометром. Ефективний діапазон цього аналізу становить приблизно 2-400 мкМ, а сполуки, які видають значення, близькі до верхньої межі діапазону, можуть мати вищу фактичну розчинність (наприклад, 5'-дезоксид-5-фторуридин).

Для півгідразину та аналогів **4.17-4.18** зразки були додатково розведені в 40 разів 50% ацетонітрилом перед вимірюванням. Ця додаткова маніпуляція була виконана для калібрування, а також для вимірювань зразків у цих сполуках.

Вимірювання розчинності

Кінетичну розчинність вимірювали наступним чином. Основний розчин 20 мМ сполуки в 100% ДМСО розбавляли до кінцевої розрахункової концентрації 400 мкМ у фосфатно-сольовому буфері рН 7,4 (138 мМ хлориду натрію, 2,7 мМ хлориду калію, 10 мМ фосфату калію) у двох однакових варіантах. Розчини містили 2% кінцевого ДМСО. Експериментальні розведення сполуки в фосфатно-

сольовому буфері далі врівноважували при 25 °С на термостатичному перемішуванні протягом двох годин, а потім фільтрували через фільтрувальні пластини HTS за допомогою вакуумного колектора. Перед вимірюванням концентрації фільтрати досліджуваних сполук розбавляли вдвічі ацетонітрилом, що містить 2% ДМСО. Концентрація була виміряна за допомогою відповідного методу, який використовувався при калібруванні раніше. Вимірювання проводили у двох примірниках. Результати наведено нижче в таблиці 1.

сполука	розчинність в ФБР при рН 7.4, мМ			стандартна похибка
	інкубація 1	інкубація 2	значення	
Малі модельні молекули				
4.3	454	438	≥400	-
4.4	371	367	369	2.1
4.5	399	403	≥ 400	–
4.6	312	313	313	0.3
4.7	393	397	395	2.1
4.8	342	333	338	4.1
Біоактивні сполуки				
буклізін	0.3	0.1	≤ 1	–
4.9	0.1	0.1	≤ 1	–
4.10	0.2	0.03	≤ 1	–
бутенафін	10	10	10	0.2
4.11	4	3	3	0.2
4.12	8	7	8	0.1
піноксаден	357	358	358	0.4
4.13	333	332	333	0.6
4.14	284	281	282	1.8
тебутам	323	325	324	1.0
4.15	276	291	284	7.5
4.16	235	230	233	2.5

півгідразин	452	424	≥ 400	–
4.17	460	454	≥ 400	–
4.18	375	366	371	4.6

Таблиця 1 Розчинність малих модельних молекул і біоактивних компонентів в розчині фосфатного буфера при рН 7.4

Вимірювання ліпофільності

Експериментальна ліпофільність вимірювалася у двох різних аналізах. У першому аналізі індекси розподілу октан-1-ол/вода $\log P$ були визначені для речовин **4.3-4.8** малих модельних молекул. Аналіз вимагав відносно великої кількостей матеріалів, як правило, 25 мг на одне вимірювання. Аналіз концентрації базувався на аналітичній ВЕРХ з детектуванням на кількох довжинах хвиль в ультрафіолетовому діапазоні. У другому аналізі були проаналізовані модельні речовини з малими молекулами та біоактивні сполуки. Аналіз вимагав міліграмової кількості речовин, а виявлення ґрунтувалося на аналітичній ВЕРХ з мас-детектором. Другий метод був менш точним, і його використовували для оцінки коефіцієнтів $\log D$ розподілу октан-1-ол/буфер при рН 7,4.

Аналіз 1. Визначення $\log P$ малих модельних молекул

Експериментальний індекс ліпофільності ($\log P$) визначали в системі октан-1-ол – вода. Частину досліджуваної речовини (5-10 мг) переносили в скляний флакон, додавали воду (13 мл) і струшували флакон протягом 24 годин при кімнатній температурі. Розчин фільтрували, розділяючи на дві частини: 2 мл брали для аналізу ВЕРХ (зразок №2) і 10 мл для розподілу. До другої порції (10 мл) додавали октан-1-ол (1 мл) і суміш струшували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Після завершення збовтування суміші давали розділитися шляхом охолодження протягом кількох годин. Водну та органічну фази розділяли і деяку кількість переносили в хроматографічні віали для аналізу (зразки №3 і №4). Крім того, був приготовлений окремий розчин з відомою концентрацією 1 мг мл^{-1} речовини в диметилсульфоксиді для введення контрольної ВЕРХ (зразок №1).

Наступні зразки були проаналізовані на аналітичних параметрах ВЕРХ:

№1 Розчин контрольної сполуки у диметилсульфоксиді – 0,4 мкл

№2 насичений водний розчин – 5 мкл

№3 водний розчин після розподілу – 20 мкл

№4 розчин октан-1-олу після розподілу – 0,4 мкл

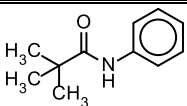
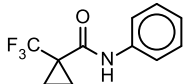
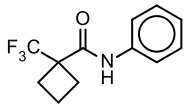
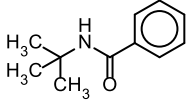
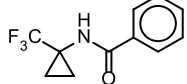
Умови хроматографії були такими: аналітична колонка з нерухомою фазою Zorbax SB C18, 1,8 мкм, 2,1 мм × 50 мм; рухома фаза А – 0,1% мурашиної кислоти у воді; рухома фаза Б – 0,1 мурашиної кислоти в ацетонітрилі; потік 0,6 мл хв⁻¹; температура колонки 40 °С; довжини хвилі детектування 220, 230, 240, 254, 280 нм; градієнт: 0 хв – А:В 90/10, 0,3 хв – А:В 90/10, 3 хв – А:В 10/90, 3,1 хв – А:В 0/100, 3,8 хв – А:В 0/100, час після врівноваження 0,7 хв, загальний час роботи 4,5 хв.

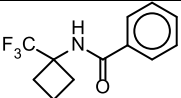
Індекс logP розраховували таким чином:

$$\log P = \log \frac{C_{\text{octan-1-ol}}}{C_{\text{water}}}, \quad \text{де} \quad C_{\text{octan-1-ol}} = \frac{S_{\text{octan-1-ol}} \cdot (m_1 + m_2)}{S_1 + S_2} \quad \text{і} \quad C_{\text{water}} = \frac{S_{\text{water}} \cdot (m_1 + m_2)}{(S_1 + S_2) \cdot 50}$$

Тут $S_{\text{octan-1-ol}}$ і S_{water} - площі піків в октан-1-олі і воді, відповідно, площі піків S_1 і S_2 площі піків стандартних розчинів, m_1 і m_2 - маси стандартів. Результати представлені в таблиці 2. Діапазон чутливості аналізу 0–+3,3 одиниць logP.

Розрахований logP було обчислено за допомогою MarvinSketch 22.13.

сполука	структура	експериментальний logP	порахований logP
4.3		2.11	3.01
4.4		2.27	2.91
4.5		2.51	3.36
4.6		2.01	2.10
4.7		1.90	2.39

сполука	структура	експериментальний logP	порахований logP
4.8		2.48	2.84

Таблиця 2. Результати вимірювань logP малих модельних молекул

Аналіз 2. Визначення logD в малих молекулах і біоактивних сполуках

Реактиви та витратні матеріали

DMSO Chromasolv Plus, клас ВЕРХ, $\geq 99,7\%$ (Sigma-Aldrich, США; Cat #34869); ацетонітрил Chromasolv, градієнт чистоти, для ВЕРХ, $\geq 99,9\%$ (Sigma-Aldrich, США; Cat #34851); мурашина кислота для мас-спектрометрії, $\approx 98\%$ (Fluka, США; Cat #94318); фосфатний буфер, таблетки (Sigma-Aldrich, США; Cat #P4417); октан-1-ол ACS grade, $\geq 99\%$ (Sigma-Aldrich, США; Cat #472328); мебендазол аналітичний стандарт, $\geq 98\%$, ВЕРХ (Sigma-Aldrich, США; Cat #M2523); Основні розчини досліджуваних сполук у ДМСО 10 мМ; ВЕРХ колонка Phenomenex Luna® C18, 2,0x30 мм, 3 мкм (Cat # 00A-4162-B0); Мікропробірки 1,1 мл у мікрореках, наконечники піпеток (Thermo Scientific, США); National Scientific MicroTube™ Rack (Thermo Fisher Scientific, США; Cat #TN094612R).

Обладнання

Система градієнтної ВЕРХ (Shimadzu, Японія); потрійний квадрупольний мас-детектор API 5000 з джерелом іонів Turbo V (AB Sciex, Канада); Мембранні генератори азоту VWR N2-04-L1466, чистота азоту 99%+ (VWR, США); MTR22 Multi Mix Rotator (UNICO, США); центрифуга лабораторна, Sigma 4-15C, Qiagen (SIGMA GmbH, Німеччина); система очищення води Millipore Milli-Q Gradient A10 (Millipore, Франція); Багатоканальні електронні піпетки 2-125 мкл, 5-250 мкл, 15-1250 мкл, Matrix (Thermo Scientific, США; Cat ## 2001, 2002, 2004).

Аналітична система

Усі вимірювання проводили за допомогою системи ВЕРХ Shimadzu Prominence, включаючи вакуумний дегазатор, градієнтні насоси, колонку з оберненою фазою, нагрівач колонки та автоматичний пробовідбірник. Мас-спектрометричний аналіз проводили за допомогою тандемного мас-спектрометра

API 5000 (PE Sciex) з джерелом іонів Turbo V та інтерфейсом TurboIonspray. Джерело іонів TurboIonSpray використовувалося як у режимі позитивних, так і негативних іонів. Збір та аналіз даних проводили за допомогою програмного забезпечення Analyst 1.6.3.

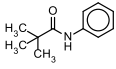
Метод

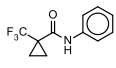
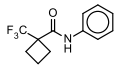
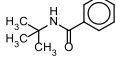
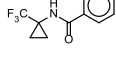
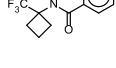
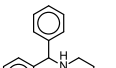
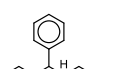
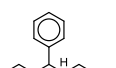
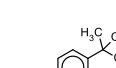
Експеримент із розподілу речовини проводили в поліпропіленових мікропробірках типу Епендорф у трьох повторах. Аліквоту 2,5 мкл 20 мМ основного розчину досліджуваної сполуки в ДМСО додавали до попередньо взаємно насиченої суміші, що містила 500 мкл фосфатно-буферного фізіологічного розчину (рН 7,4) і 500 мкл октан-1-олу. Розчин перемішували у ротаторі протягом 1 години зі швидкістю 30 обертів на хвилину. Розділення фаз забезпечували центрифугуванням протягом 2 хв при 6000 обертів за хвилину. Фазу октан-1-олу розбавляли в 100 разів 40% ацетонітрилом, а водну фазу (фосфатно-буферний розчин) розбавляли в 10 разів, для **4.5** і **4.7** водну фазу аналізували без розведення. Зразки обох фаз аналізували за допомогою системи ВЕРХ у поєднанні з тандемним мас-спектрометром. Мебендазол використовували як контрольну сполуку. Розрахунки коефіцієнтів розподілу проводили за допомогою рівняння, наведеного нижче.

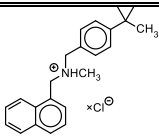
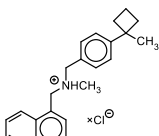
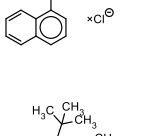
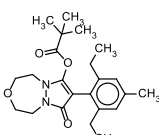
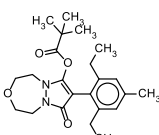
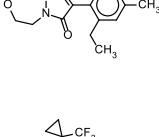
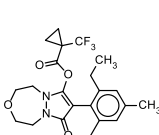
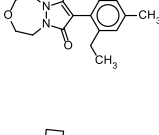
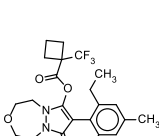
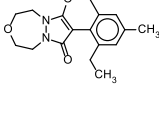
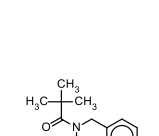
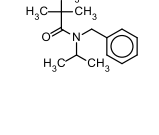
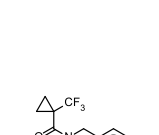
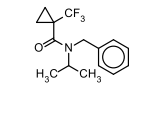
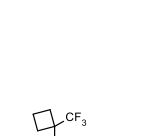
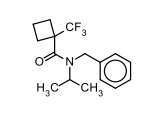
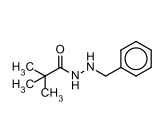
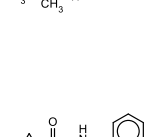
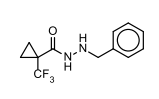
$$D = \frac{d_{\text{octan-1-ol}} S_{\text{octan-1-ol}}}{d_{\text{buffer}} S_{\text{buffer}}}$$

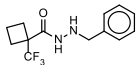
де: $S_{\text{octan-1-ol}}$ – площа піку аналіту в октанолі; S_{buffer} – площа піку аналіту в фосфатно-буферному розчині; $d_{\text{octan-1-ol}}$ – коефіцієнт розведення для заколу фази октанолу; d_{buffer} – коефіцієнт розведення для заколу буферної фази.

Результати подані у таблиці 3.

сполука	структура	S_{buffer}	$S_{\text{octan-1-ol}}$	D	logD	
		5.54E+05	3.62E+06	6.53E+01	1.81	
4.3		5.23E+05	3.60E+06	6.88E+01	1.84	1.83
		5.01E+05	3.48E+06	6.95E+01	1.84	
4.4		1.83E+04	2.65E+05	1.45E+02	2.16	2.18

сполука	структура	S _{buffer}	S _{octan-1-ol}	D	logD
4.5		1.84E+04	2.71E+05	1.47E+02	2.17
		1.65E+04	2.68E+05	1.62E+02	2.21
		8.74E+05	3.86E+06	4.41E+02	2.65
		8.52E+05	3.62E+06	4.24E+02	2.63
		8.51E+05	3.62E+06	4.26E+02	2.63
4.6		3.20E+04	4.38E+05	1.37E+02	2.14
		3.12E+04	4.05E+05	1.30E+02	2.11
		3.30E+04	4.55E+05	1.38E+02	2.14
4.7		6.54E+05	7.59E+05	1.16E+02	2.06
		6.43E+05	7.36E+05	1.14E+02	2.06
		6.11E+05	7.17E+05	1.17E+02	2.07
4.8		2.48E+05	4.17E+06	1.68E+02	2.23
		2.33E+05	4.07E+06	1.75E+02	2.24
		2.18E+05	3.92E+06	1.80E+02	2.25
буклізин		4.04E+02	1.18E+06	2.92E+04	4.466
		4.44E+02	1.22E+06	2.75E+04	4.439
		4.35E+02	1.28E+06	2.94E+04	4.469
4.9		6.44E+02	5.13E+05	7.97E+03	3.902
		5.28E+02	5.13E+05	9.72E+03	3.988
		5.65E+02	5.09E+05	9.01E+03	3.955
4.10		3.16E+02	5.40E+05	1.71E+04	4.233
		3.90E+02	5.53E+05	1.42E+04	4.152
		2.65E+02	6.17E+05	2.33E+04	4.368
бутенафін		4.53E+03	7.07E+06	1.56E+04	4.19
		4.94E+03	7.40E+06	1.50E+04	4.18
		5.20E+03	7.21E+06	1.39E+04	4.14
4.11		1.44E+03	3.05E+06	2.12E+04	4.326
		1.40E+03	3.32E+06	2.37E+04	4.376

сполука	структура	S _{buffer}	S _{octan-1-ol}	D	logD	
4.12		1.47E+03	2.95E+06	2.01E+04	4.303	
		1.02E+03	9.48E+06	9.29E+04	4.97	
		9.86E+02	9.82E+06	9.96E+04	5.00	≥ 4.5
		9.18E+02	1.01E+07	1.10E+05	5.04	
піноксаден		1.23E+04	7.35E+06	5.98E+03	3.777	
		1.21E+04	7.59E+06	6.27E+03	3.798	3.79
		1.21E+04	7.46E+06	6.17E+03	3.79	
4.13		2.16E+03	1.92E+06	8.89E+03	3.949	
		2.28E+03	1.95E+06	8.55E+03	3.933	3.94
		2.24E+03	1.94E+06	8.66E+03	3.938	
4.14		4.99E+02	2.26E+06	4.53E+04	4.657	
		4.77E+02	2.37E+06	4.97E+04	4.697	≥ 4.5
		5.96E+02	2.34E+06	3.93E+04	4.594	
тебутам		1.49E+04	3.87E+06	2.60E+03	3.415	
		1.41E+04	3.78E+06	2.68E+03	3.429	3.43
		1.41E+04	3.88E+06	2.75E+03	3.44	
4.15		5.06E+03	1.92E+06	3.79E+03	3.58	
		5.07E+03	1.99E+06	3.93E+03	3.594	3.58
		5.36E+03	1.85E+06	3.45E+03	3.539	
4.16		2.84E+03	3.13E+06	1.10E+04	4.043	
		2.50E+03	3.08E+06	1.23E+04	4.091	4.08
		2.53E+03	3.02E+06	1.19E+04	4.077	
півгідрозин		2.54E+06	1.72E+06	6.78E+01	1.83	
		2.60E+06	1.72E+06	6.62E+01	1.82	1.84
		2.57E+06	1.76E+06	6.86E+01	1.84	
4.17		1.35E+06	1.28E+06	9.50E+01	1.98	
		1.38E+06	1.15E+06	8.31E+01	1.92	1.96

сполука	структура	S _{buffer}	S _{octan-1-ol}	D	logD	
		1.35E+06	1.23E+06	9.12E+01	1.96	
		1.10E+06	1.99E+06	1.82E+02	2.26	
4.18		1.15E+06	2.02E+06	1.75E+02	2.24	2.27
		1.13E+06	2.16E+06	1.91E+02	2.28	

Таблиця 3 Експериментальні дані logD

Метаболічний кліренс

Метаболічний кліренс вимірювали в мікросомах печінки людини.

Реактиви та витратні матеріали

DMSO Chromasolv Plus, клас ВЕРХ, $\geq 99,7\%$ (Sigma-Aldrich, США; Cat #34869); ацетонітрил Chromasolv, для ВЕРХ, $\geq 99,9\%$ (Sigma-Aldrich, США; Cat #34851); метанол, HiPerSolv, для ВЕРХ, $\geq 99,9\%$ (VWR Chemicals, США, Ca#20864.320); калій фосфат одноосновний (Bio-Basic, Канада; Lot #9016010); двоосновний фосфат калію (Bio-Basic, Канада; Lot #MA7100050); магнію хлорид гексагідрат (Santa Cruz Biotechnology, Inc., США; sc-203126A); мікросоми печінки людини: об'єднані, змішаної статі (XenoTech, H0630/Lot N#1210097); глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа з пекарських дріжджів типу XV (Sigma-Aldrich, США; Cat #G6378); моноватрієва сіль D-глюкоза-6-фосфату (Santa Cruz Biotechnology, Inc., США; sc-210728); NADPH тетранатрієва сіль (BLD Pharmatech Ltd Cat #BD116582); мурашина кислота (Sigma-Aldrich, 94318); верапамілу гідрохлорид (Sigma Aldrich, США; Cat #V4629); ніклозамід (Sigma-Aldrich, США; Cat #N3510); вихідні розчини ДМСО досліджуваних сполук 20 мМ; ($\pm$) пропранололу гідрохлорид (Sigma-Aldrich, P0884); іміпраміну гідрохлорид (Sigma-Aldrich, I7379); натрієва сіль диклофенаку (Sigma-Aldrich, D6899); Колонка Phenomenex Luna® C18 ВЕРХ, 2,1x50 мм, 5 мкм (Cat #5291-126); пусті пробірки matrix™ 0,75 мл (кат. № 4170), наконечники піпеток (Thermo Scientific).

Обладнання

Система градієнтної ВЕРХ (Shimadzu); гібридний потрійний квадруполь/лінійний мас-детектор 4000 QTRAP з іонним джерелом Turbo V (AB Sciex, Канада); потрійний квадрупольний мас-детектор API 5000 з джерелом іонів

Turbo V (AB Sciex, Канада); генератор азоту N2-04-L1466, чистота азоту 99%+ (Whatman); Шейкер екологічного інкубатора G24; Цифровий холодильний інкубатор/шейкер Innova 4330 (New Brunswick Scientific); система очищення води Millipore Milli-Q Gradient A10 (Millipore, Франція); багатоканальні піпетки 1-30 мкл, 2-125 мкл, 30-850 мкл (Thermo Scientific)

Аналітична система

Вимірювання концентрації проводили за допомогою системи VERX Shimadzu, що включає вакуумний дегазатор, градієнтні насоси, колонку VERX з оберненою фазою, нагрівач колонки та автоматичний пробовідбірник. Мас-спектрометричний аналіз проводили за допомогою мас-спектрометрів API 4000 QTRAP і API 5000 від Applied Biosystems/MDS Sciex (AB Sciex) з джерелом іонів Turbo V та інтерфейсом TurboIonSpray. Джерело іонів TurboIonSpray використовувалося як у режимі позитивних, так і негативних іонів. Збір даних і контроль системи проводили за допомогою програмного забезпечення Analyst 1.6.3 від AB Sciex.

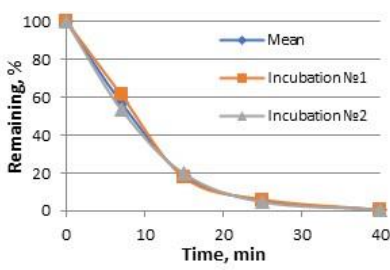
Мікрсомальні інкубації проводили в 96-лункових планшетах у 5 аліквотах по 30 мкл кожна (по одній для кожної точки часу). Середовище для мікрсомальної інкубації печінки складалося з фосфатного буфера (100 мМ, рН 7,4), магнію хлориду (3,3 мМ), НАДФ (3 мМ), глюкозо-6-фосфату (5,3 мМ), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (0,67 од. мл⁻¹) з 0,42 мг білка мікрсом печінки на мл. У контрольних реакціях систему НАДФ-кофактор замінювали фосфатним буфером. Досліджувані сполуки (2 мкМ, кінцева концентрація розчинника 1,6 %) інкубували з мікрсомами при 37 °С, струшуючи зі швидкістю 100 обертів на хвилину. Було проаналізовано п'ять часових точок протягом 40 хвилин. Реакції зупиняли додаванням 5× об'ємів ацетонітрилу з внутрішнім стандартом до інкубаційних аліквот з подальшим осадженням білка центрифугуванням при 5500 обертів на хвилину протягом 5 хвилин. Кожну реакцію проводили у двох повторях. Супернатанти аналізували за допомогою системи VERX у поєднанні з тандемним мас-спектрометром.

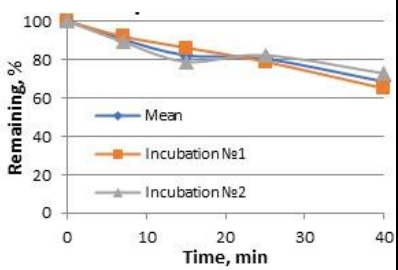
Константу елімінації (k_{el}), період напіввиведення ($t_{1/2}$) і внутрішній кліренс (CL_{int}) визначали на графіку залежності $\ln$ (площі під кривою) від часу за допомогою аналізу лінійної регресії:

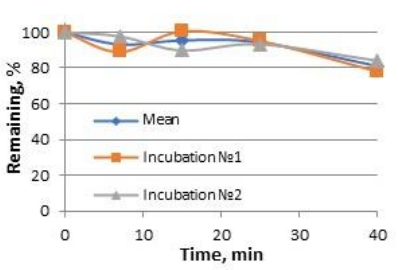
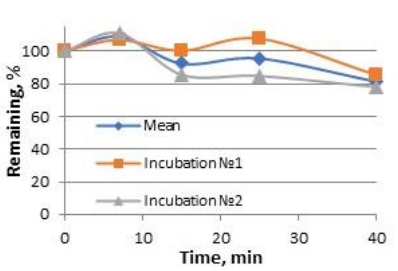
$$k_{el} = -slope, t_{1/2} = \frac{0.693}{k}, CL_{int} = \frac{0.693}{t_{1/2}} \times \frac{incubation\ volume\ [\mu L]}{microsome\ weight\ [mg]}$$

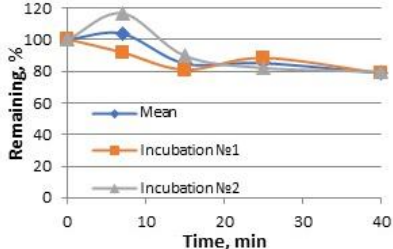
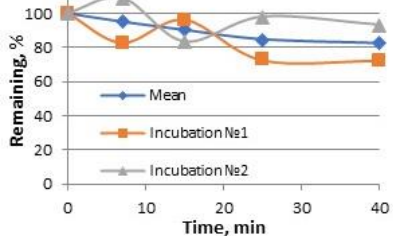
Для того щоб, визначити якість лінійного регресійного аналізу, надаються значення R^2 (коефіцієнт детермінації). У деяких випадках останній момент часу виключається з розрахунків, щоб забезпечити прийнятну логарифмічну лінійність спаду.

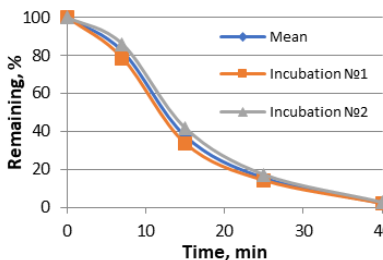
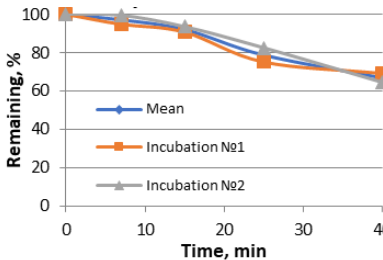
Результати представлені в таблицях 4-5.

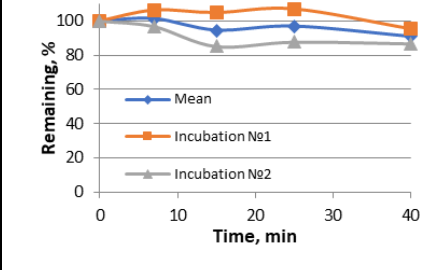
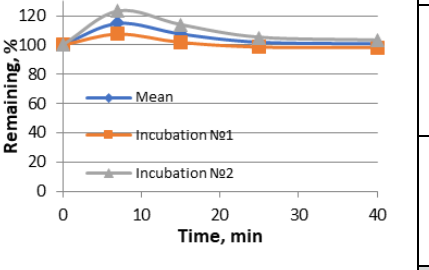
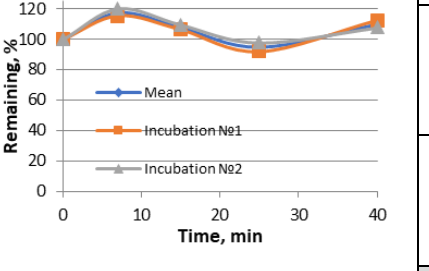
Сполука, ID	Час, хв	Площа під піком		Площа під піком, середнє з 2	% Залишку, середнє з 2	R^2	k_{el} , $хв^{-1}$	$t_{1/2}$, хв	CL_{int} , $мл\ хв^{-1}\ мг^{-1}$	% Залишку без кофактора, середнє з 2
		Інж. 1	Інж. 2							
Диклофенак	0	2.88E-02	3.39E-02	3.14E-02	100	0.996	0.127	5.4	307	100
	7	1.76E-02	1.82E-02	1.79E-02	57					
	15	5.06E-03	6.74E-03	5.90E-03	19					
	25	1.68E-03	1.68E-03	1.68E-03	5					
	40	1.20E-04	3.03E-04	2.11E-04	1					97

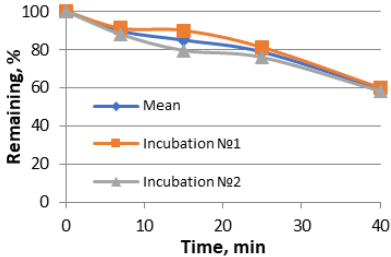
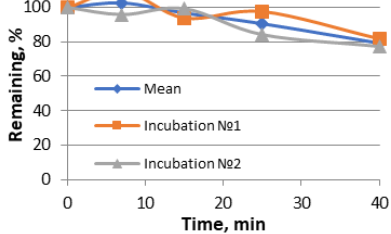
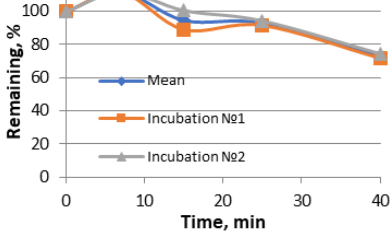
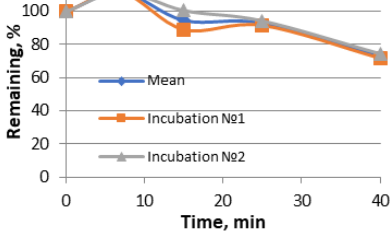
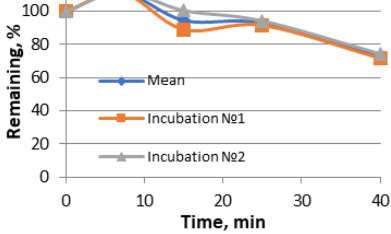
Пропано л	0	5.77E-02	5.95E-02	5.86E-02	100	0.962	0.009	79.8	21	100
	7	5.31E-02	5.31E-02	5.31E-02	91					
	15	4.97E-02	4.69E-02	4.83E-02	82					
	25	4.55E-02	4.89E-02	4.72E-02	81					
	40	3.75E-02	4.33E-02	4.04E-02	69					107

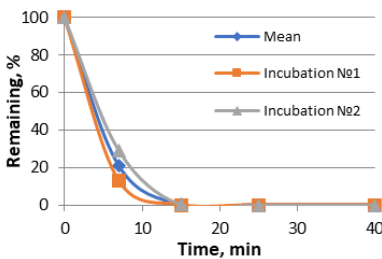
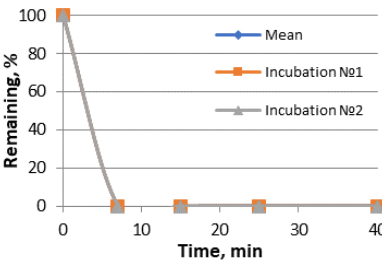
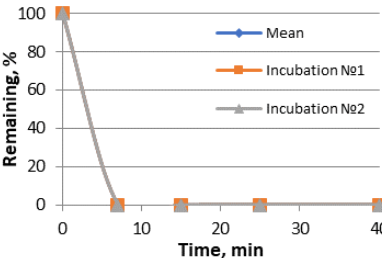
4.3	0	4.55E+00	4.05E+00	4.30E+00	100	0.767	0.004	157.2	11	100
	7	4.05E+00	3.96E+00	4.00E+00	93					
	15	4.57E+00	3.64E+00	4.11E+00	95					
	25	4.33E+00	3.78E+00	4.05E+00	94					
	40	3.56E+00	3.41E+00	3.49E+00	81					109
4.4	0	1.21E+00	1.33E+00	1.27E+00	100	0.713	0.006	120.3	14	100
	7	1.29E+00	1.48E+00	1.39E+00	109					
	15	1.21E+00	1.14E+00	1.17E+00	93					
	25	1.30E+00	1.13E+00	1.21E+00	96					

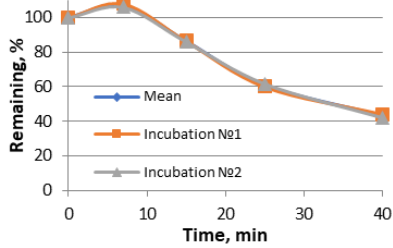
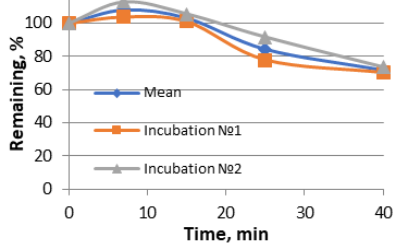
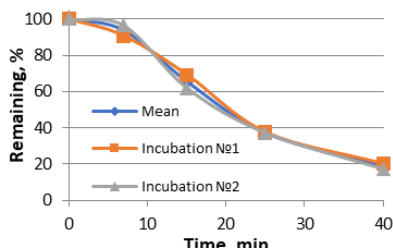
	40	1.03E+00	1.04E+00	1.04E+00	81					101
4.5	0	2.29E+00	2.10E+00	2.20E+00	100	0.795	0.007	106.1	16	100
	7	2.10E+00	2.45E+00	2.28E+00	104					
	15	1.85E+00	1.89E+00	1.87E+00	85					
	25	2.02E+00	1.73E+00	1.88E+00	85					
	40	1.80E+00	1.68E+00	1.74E+00	79					83
4.6	0	4.33E+00	3.82E+00	4.08E+00	100	0.941	0.005	138.4	12	100
	7	3.59E+00	4.16E+00	3.88E+00	95					
	15	4.17E+00	3.18E+00	3.67E+00	90					
	25	3.15E+00	3.74E+00	3.45E+00	85					
	40	3.14E+00	3.56E+00	3.35E+00	82					88
4.7	0	2.22E+00	2.32E+00	2.27E+00	100	0.993	0.007	102.7	16	100
	7	2.07E+00	2.13E+00	2.10E+00	93					
	15	1.98E+00	2.32E+00	2.15E+00	95					

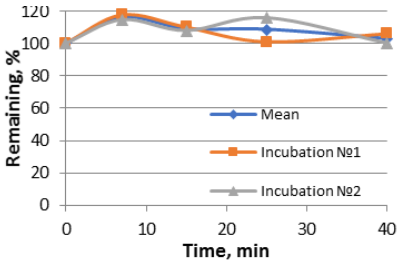
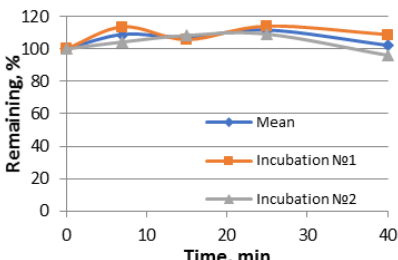
										ДНС з 2
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Диклоф енак	0	2.89E- 02	2.76E- 02	2.83E- 02	100	0.9 86	0.096	7.2	232	100
	7	2.27E- 02	2.37E- 02	2.32E- 02	82					
	1 5	9.68E- 03	1.15E- 02	1.06E- 02	37					
	2 5	4.06E- 03	4.76E- 03	4.41E- 03	16					
	4 0	5.53E- 04	7.43E- 04	6.48E- 04	2					101
Пропран ол	0	3.69E- 02	3.55E- 02	3.62E- 02	100	0.9 85	0.011	65.9	25	100
	7	3.50E- 02	3.53E- 02	3.52E- 02	97					
	1 5	3.35E- 02	3.32E- 02	3.34E- 02	92					
	2 5	2.78E- 02	2.93E- 02	2.86E- 02	79					
	4 0	2.56E- 02	2.29E- 02	2.43E- 02	67					98
Буклізи н	0	7.42E- 01	8.30E- 01	7.86E- 01	100	0.8 73	0.002 *	284. 3*	6*	100
	7	7.90E- 01	8.04E- 01	7.97E- 01	101					
	1 5	7.79E- 01	7.08E- 01	7.44E- 01	95					

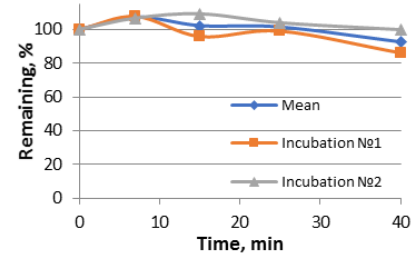
	25	7.95E-01	7.29E-01	7.62E-01	97						94
	40	7.08E-01	7.21E-01	7.15E-01	91						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
4.9	0	2.78E-01	2.55E-01	2.67E-01	100	0.369	0.001*	497.0*	3*	100	
	7	2.99E-01	3.14E-01	3.07E-01	115						
	15	2.83E-01	2.90E-01	2.87E-01	108						
	25	2.74E-01	2.68E-01	2.71E-01	102						
	40	2.73E-01	2.63E-01	2.68E-01	101						102
4.10	0	2.73E-01	2.75E-01	2.74E-01	100	0.021	0.000*	6026.0*	0*	100	
	7	3.15E-01	3.30E-01	3.23E-01	118						
	15	2.90E-01	3.01E-01	2.96E-01	108						
	25	2.51E-01	2.69E-01	2.60E-01	95						
	40	3.07E-01	2.96E-01	3.02E-01	110						92
Бутена фін	0	1.71E+00	1.67E+00	1.69E+00	100	0.980	0.012	56.6	30	100	
	7	1.56E+00	1.47E+00	1.52E+00	90						

	1	1.54E	1.33E	1.44E	85					88
	5	+00	+00	+00						
	2	1.39E	1.27E	1.33E	79					
4.11	5	+00	+00	+00						92
	4	1.03E	9.77E-01	1.00E	59					
	0	+00	+00	+00						
	7	1.45E	1.39E	1.42E	103					
	1	1.24E	1.44E	1.34E	97					
4.12	5	+00	+00	+00						87
	2	1.29E	1.22E	1.26E	91					
	5	+00	+00	+00						
	4	1.08E	1.12E	1.10E	79					
	0	+00	+00	+00						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
4.12	0	1.90E	1.76E	1.83E	100	0.8	0.009	78.4	21	100
	5	+00	+00	+00		86				
	7	2.12E	1.97E	2.05E	112					87
	1	1.69E	1.77E	1.73E	95					
	5	+00	+00	+00						
Пінокса ден	2	1.74E	1.66E	1.70E	93					87
	5	+00	+00	+00						
	4	1.36E	1.31E	1.34E	73					
	0	+00	+00	+00						
	0	8.04E-01	7.74E-01	7.89E-01	100	0.9	0.424	1.6	1023	100
	0					70				

	7	1.04E-01	2.27E-01	1.66E-01	21					8**
	15	8.61E-04	2.02E-03	1.44E-03	0					
	25	5.30E-04	3.32E-04	4.31E-04	0					
	40	5.37E-04	4.52E-04	4.95E-04	0					
4.13	0	4.11E+00	3.46E+00	3.79E+00	100	1.000	1.388#	0.5#	3343#	100
	7	3.48E-04	1.10E-04	2.29E-04	0					0**
	15	3.19E-05	6.46E-05	4.83E-05	0					
	25	2.96E-05	1.05E-04	6.73E-05	0					
	40	5.69E-05	3.38E-04	1.97E-04	0					
4.14	0	4.42E+00	4.57E+00	4.50E+00	100	1.000	1.527#	0.5#	3680#	100
	7	9.64E-05	1.08E-04	1.02E-04	0					0**
	15	8.70E-05	6.75E-05	7.73E-05	0					
	25	8.13E-05	1.65E-04	1.23E-04	0					
	40	1.00E-04	5.44E-05	7.72E-05	0					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11

Тебута м	0	1.49E +00	1.45E +00	1.47E +00	100	0.9 69	0.024	29.5	57	100
	7	1.61E +00	1.54E +00	1.58E +00	107					
	15	1.29E +00	1.25E +00	1.27E +00	86					
	25	8.95E- 01	8.95E- 01	8.95E- 01	61					
	40	6.57E- 01	6.09E- 01	6.33E- 01	43	90				
4.15	0	1.05E +00	9.57E- 01	1.00E +00	100	0.9 09	0.010	70.4	24	100
	7	1.09E +00	1.08E +00	1.09E +00	108					
	15	1.06E +00	1.01E +00	1.04E +00	103					
	25	8.17E- 01	8.76E- 01	8.47E- 01	84					
	40	7.37E- 01	7.02E- 01	7.20E- 01	72	97				
4.16	0	1.59E +00	1.66E +00	1.63E +00	100	0.9 89	0.044	15.6	107	100
	7	1.44E +00	1.60E +00	1.52E +00	94					
	15	1.10E +00	1.03E +00	1.07E +00	66					
	25	5.95E- 01	6.21E- 01	6.08E- 01	37					

	4 0	3.18E- 01	2.90E- 01	3.04E- 01	19					86
Півгідр азин	0	3.12E- 01	3.40E- 01	3.26E- 01	100	0.1 25	0*	1501 .7*	1*	100
	7	3.68E- 01	3.90E- 01	3.79E- 01	116					
	1 5	3.44E- 01	3.67E- 01	3.55E- 01	109					
	2 5	3.15E- 01	3.94E- 01	3.55E- 01	109					
	4 0	3.31E- 01	3.41E- 01	3.36E- 01	103					96
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
4.17	0	2.31E- 01	2.49E- 01	2.40E- 01	100	N/ A	0*	2690 .3*	1*	100
	7	2.62E- 01	2.60E- 01	2.61E- 01	109					
	1 5	2.44E- 01	2.70E- 01	2.57E- 01	107					
	2 5	2.63E- 01	2.72E- 01	2.68E- 01	111					
	4 0	2.51E- 01	2.39E- 01	2.45E- 01	102					101
4.18	0	3.97E- 01	3.54E- 01	3.76E- 01	100	0.7 27	0.003*	276. 6*	6*	100
	7	4.28E- 01	3.78E- 01	4.03E- 01	107					
	1 5	3.80E- 01	3.87E- 01	3.84E- 01	102					

	25	3.93E-01	3.68E-01	3.81E-01	101		98
	40	3.41E-01	3.53E-01	3.47E-01	92		

* параметр слід розглядати як приблизний через високу стабільність сполуки
 # “no cofactor” Контрольні дані свідчать про нестабільність сполуки в тест-системі без кофакторів

через швидку деградацію сполуки параметри метаболічної стабільності вважаються неоднозначними

Таблиця 5 Людська мікосомальна стабільність для біоактивних сполук.

Протигрибкова активність синтетичних сполук

Вступ

Бутенафін та його аналоги **4.11** і **4.12** тестували проти дерматофітних грибів *Trichophyton rubrum* (Castellani) Sabouraud (штам ATCC 28188) і *Trichophyton mentagrophytes* (Robin) Blanchard (штам ATCC 18748), які були отримані з Американської колекції типових культур (American Type Culture Collection). Протигрибкову активність синтетичних сполук оцінювали за допомогою дискового дифузійного аналізу, розробленого для тестування нитчастих грибів. Метод описано в «Методі тестування на чутливість недерматофітних нитчастих грибів до протигрибкової дискової дифузії, затвердженій інструкції», виданій Інститутом клінічних і лабораторних стандартів; 2010 (документ CLSI M51-A). Тестування мікророзведення бульйону на протигрибкову чутливість проводили відповідно до «Еталонного методу тестування протигрибкової чутливості бульйону нитчастих грибів», 2-го видання, затвердженого стандарту Інституту клінічних і лабораторних стандартів (CLSI документ M38-A2).

Методи

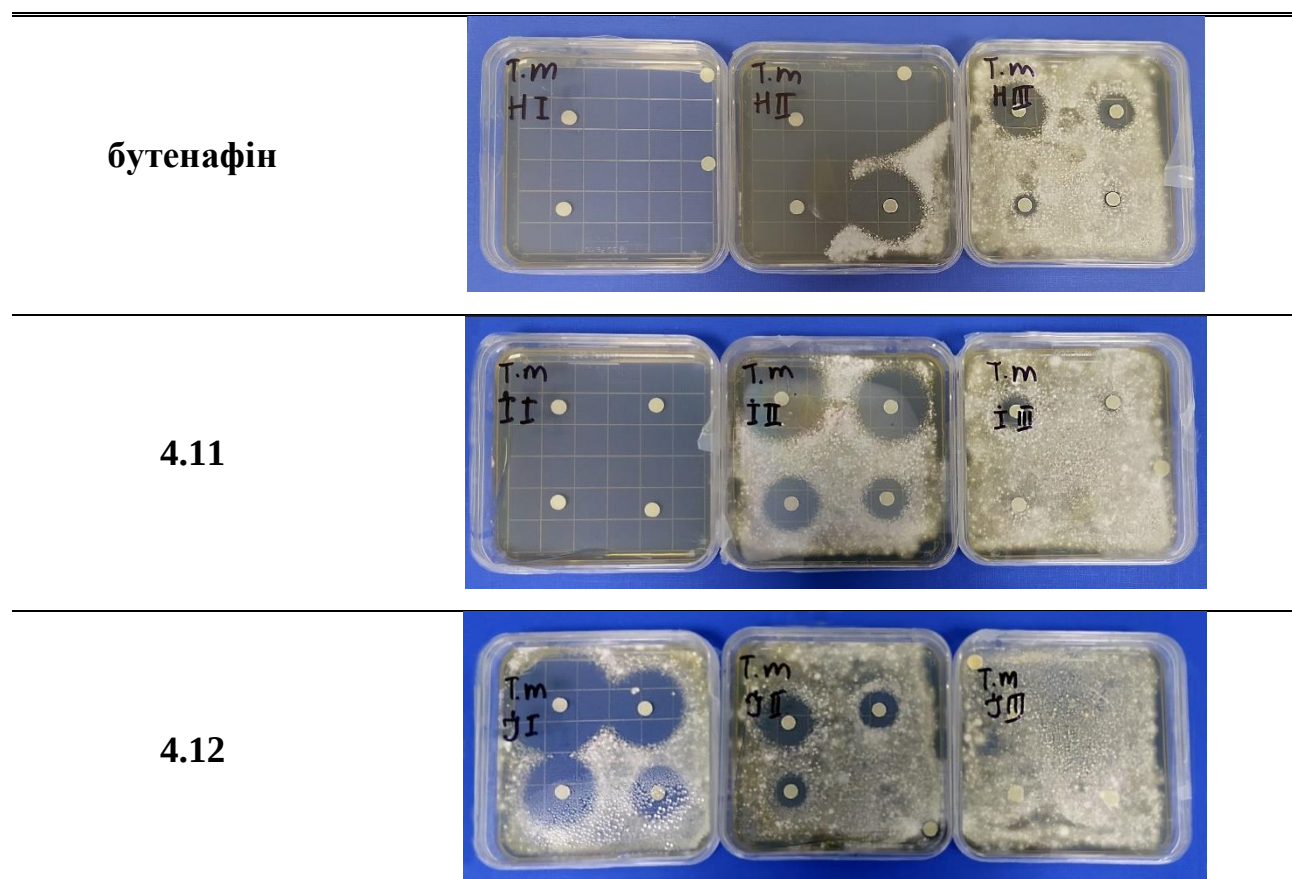
Тест дискової дифузії

Розчини бутенафіну та його аналогів 45 і 46 розводили в суміші етанол – диметилсульфоксид 1:1 до концентрацій, мг/мл: 0,00025, 0,005, 0,001, 0,002, 0,004, 0,008, 0,016, 0,032, 0,064, 0,128, 0,256, 0,512 для кожної досліджуваної сполуки. Стерильні паперові диски («ASPECT», Україна) змочували 10 мкл розчинів сполук

від найвищої концентрації до найменшої. Штами грибів культивували на чашках Петрі з декстрозним агаром Saburo (Condalab, Іспанія). Штами *Trichophyton rubrum* і *T. mentagrophytes* інкубували при 35 °С протягом 7 днів. Стерильний фосфатно-сольовий буфер Dulbecco (DPBS), що містить 0,1% Tween-20, використовували для покриття колоній грибів для отримання конідіальної суспензії. Суспензію конідій доводили до інокулятив 2×10⁵ конідій на мл за допомогою стерильного DPBS.

Для проведення тесту на дифузію використовували квадратні чашки Петрі (FALCON A Corning Brand, США). Конідіальну суспензію (0,5 мл) додавали в чашку Петрі з декстрозним агаром Сабуро. Суспензію рівномірно розподіляли по поверхні живильного середовища скляною лопаткою. Після висихання поверхні інокульованого середовища диски, просочені досліджуваними сполуками, додавали в чашки Петрі. Кожну сполуку тестували в трьох повторах при всіх концентраціях. Контролем росту служив диск з доданим 10 мкл ДМСО. Чашки Петрі інкубували при 25 °С протягом 72 годин у випадку *T. mentagrophytes* і 6 днів у випадку *Trichophyton rubrum*. Досліджувані сполуки вступили в контакт із середовищем для інокуляції, виявляючи ефект інгібування росту, який спостерігався як прозора зона, що з'явилася навколо місця тестування, яка вважалася зоною інгібування (таблиця 6). Діаметр прозорої зони навколо лунки вимірювали в кінці інкубаційного періоду в міліметрах. Наявність зони інгібування свідчить про наявність протигрибкової активності досліджуваної речовини. Розмір зони інгібування зазвичай пов'язаний з рівнем протигрибкової активності, яку виявляє сполука – більша зона інгібування зазвичай означає більш високу протигрибкову активність. Швидкість росту всіх штамів для кожної концентрації досліджуваних сполук визначали візуально і порівнювали з ростом у контрольному досліді.

○ 0.512	○ 0.256	○ 0.032	○ 0.016	○ 0.002	○ 0.001
○ 0.128	○ 0.064	○ 0.008	○ 0.004	○ 0.0005	○ 0.0002



Таблиця 6 Інгібування *Trichophyton mentagrophytes* (ATCC 18748) в аналізі дискової дифузії

Дослідження мікророзведення бульйону

Мікророзведення бульйону визначає мінімальну інгібіторну концентрацію. Ми використовували 96-лунковий планшет CELLSTAR (стерильний, з плоским дном, полістирол, прозорий) і подвійне пряме середовище RPMI-1640 з 2% глюкози (2× RPMI 2%G). Суспензію спор для інокуляції чашок готували згідно з методом, описаним вище в методі дискової дифузії. Кожна лунка планшета містила 49 мкл середовища (2× RPMI 2%G), 50 мкл інокулята (приготованого в DPBS) і 1 мкл основного розчину досліджуваної речовини. Лунки позитивного контролю містили 40 мкл середовища та 50 мкл інокулята, а лунки контролю стерильності містили 50 мкл середовища (2× RPMI 2%G) та 50 мкл DPBS. Розчини бутенафіну та його аналогів готували в суміші етанол – диметилсульфоксид 1:1, потім розбавляли середовищем (2× RPMI 2%G) до концентрацій, мг мл⁻¹: 12,8, 6,4, 3,2, 1,6, 8, 4, 2, 1, 0,5, 0,25, 0,12; 0,06, 0,03. 1 мкл кожного приготовленого розчину додавали у відповідну лунку для отримання наступних кінцевих концентрацій, мг/мл: 0,128,

0,064, 0,032, 0,016, 0,008, 0,004, 0,002, 0,001, 0,0005, 0,00025, 0,00012, 0,00006, 0,00003.

Планшети, що містять досліджувані сполуки та спори грибів, інкубували при 35 °C протягом 72 годин (*Trichophyton mentagrophytes*) і 6 днів (*T. rubrum*). Після закінчення часу інкубації ріст міцелію в лунках оцінювали візуально, спостерігаючи за зміною каламутності або кольору середовища в лунках. Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) була зареєстрована як менша або дорівнює найнижчій концентрації, коли зростання не відбувалося.

Визначення мінімальної фунгіцидної концентрації

Після визначення значень МІК чашки з культурами грибів використовували для визначення мінімальної фунгіцидної концентрації (МФК). З кожної лунки 10 мкл переносили в чисті чашки Петрі та додавали розплавлений декстрозний агар Сабуро (40 °C). Чашки Петрі інкубували при 35 °C протягом 72 годин (*Trichophyton mentagrophytes*) і 6 днів (*T. rubrum*).

Результати

Trichophyton mentagrophytes і *T. rubrum* були чутливі до аналогів бутенафіну. Зони інгібування наведено в таблиці 7, а на малюнку 6 вони представлені як функція концентрації інгібітора. Для обох штамів *Trichophyton* зони пригнічення, утворені **4.11**, лише трохи менші, ніж зони, утворені бутенафіном. Чутливість цих штамів до **4.12** була нижчою.

Подібним чином, порядок активності бутенафіну > **4.11** > **4.12** спостерігався після визначення чисельної мінімальної інгібуючої концентрації та мінімальної фунгіцидної концентрації (таблиця 8).

Концентрація інгібітора, мг мл ⁻¹	Розмір зони інгібування, mm					
	<i>Trichophyton mentagrophytes</i> (ATCC 18748)			<i>Trichophyton rubrum</i> (ATCC 28188)		
	бутенафі			бутенаф		
	н	4.11	4.12	ін	4.11	4.12

0.512	$\geq 55^*$	$\geq 55^*$	49.25 ± 0.7 5	$\geq 55^*$	$\geq 55^*$	52.5 ± 2.5
0.256	$\geq 55^*$	$\geq 55^*$	39.5 ± 1	$\geq 55^*$	$\geq 55^*$	47.5 ± 2.5
0.128	$\geq 55^*$	$\geq 55^*$	34.5 ± 2.5	$\geq 55^*$	$\geq 55^*$	43.75 ± 0.75
0.064	$\geq 55^*$	55 ± 0.5	27.75 ± 0.8 75	$\geq 55^*$	$\geq 55^*$	41 ± 1
0.032	55 ± 0.5	39.25 ± 1.1 25	25.5 ± 1.5	$\geq 55^*$	55 ± 0.5	34.25 ± 0.75
0.016	50 ± 0.5	34 ± 0.5	19.25 ± 0.7 5	$\geq 55^*$	43.5 ± 1	28 ± 0.5
0.008	44.25 ± 4.2 5	28.25 ± 1.7 5	15.75 ± 0.7 5	$\geq 55^*$	34 ± 1.5	20.5 ± 0.5
0.004	34 ± 1.5	22.5 ± 0.5	12.5 ± 0.5	55 ± 0.5	22.75 ± 0.8 75	15.5 ± 0.5
0.002	27.75 ± 0.8 75	17 ± 0.5	0	36 ± 0.5	21.75 ± 0.8 75	4.75 ± 4.7 5
0.001	19.25 ± 0.7 5	8.5 ± 1.5	0	27 ± 0.5	16.5 ± 1	0
0.0005	14.5 ± 0.75	0	0	17.25 ± 0.75	9.5 ± 1	0
0.00025	0	0	0	11.25 ± 1.75	0	0

0 – відсутність протигрибкової активності; * – зона інгібування охоплювала всю площу чашки Петрі.

Таблиця 7 Інгібування зон в аналізі дискової дифузії.

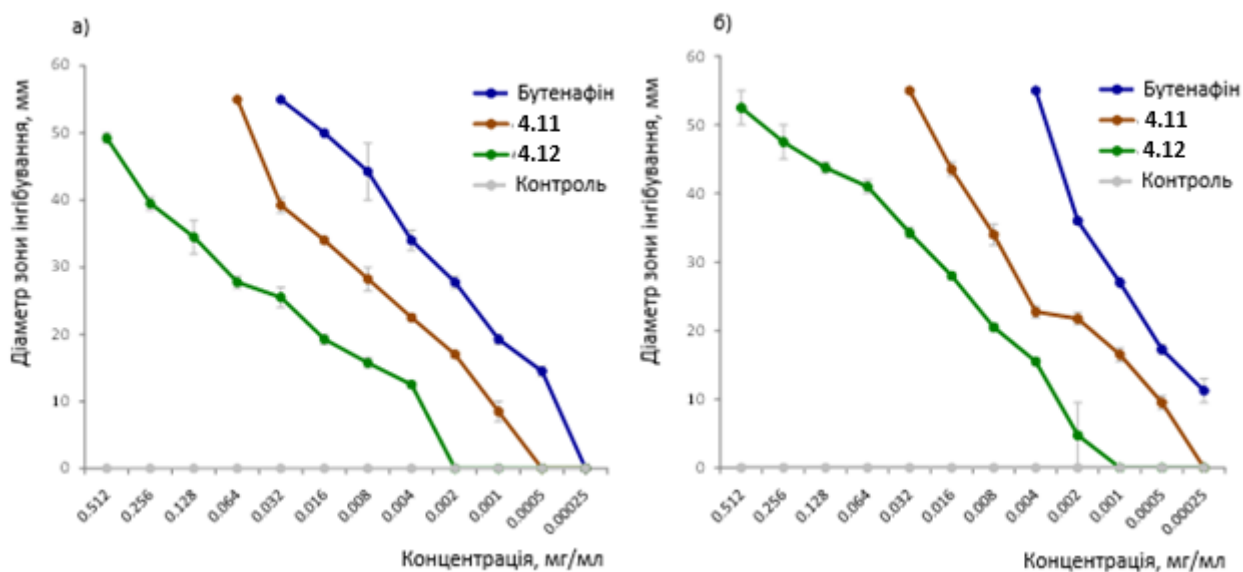


Рисунок 6 Зона інгібування як функція від концентрації інгібітора.

інгібітор	мінімальна концентрація інгібітора, мг мл ⁻¹	Мінімальна фунгіцидна концентрація, мг мл ⁻¹
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> (ATCC 18748)		
бутенафін	0.12	0.5
4.11	2	8
4.12	4	32
<i>Trichophyton rubrum</i> (ATCC 28188)		
бутенафін	0.06	0.25
4.11	0.25	2
4.12	1	8

Таблиця 8 Мінімальні інгібуючі та фунгіцидні концентрації бутенафіну та аналогів

Оцінка цитостатичного ефекту Буклізину та його аналогів

Вступ

Трансляційно контрольований білок пухлини (ТСТР) є чудовою мішенню для терапії диференціації раку, оскільки він був найбільш разюче знижений в експериментах з реверсією пухлини. Оскільки ТСТР ідентичний фактору

вивільнення гістаміну, антигістамічні препарати можуть пригнічувати ТСТР. Буклізин — антигістамінний та протиблювотний препарат на основі піперазину, який використовується для лікування симптомів алергії та профілактики нудоти та блювання. На клітинному рівні Буклізин демонструє пригнічення росту, також відоме як цитостатичний ефект, що означає пригнічення росту та проліферації клітин без загибелі клітин. Тест на відновлення резазурину можна використовувати для дослідження ефекту інгібування росту буклізину та його аналогів у ракових клітинах людини [96]. Аналіз базується на відновленні індикаторного барвника, резазурину, до високофлуоресцентного резоруфіну життєздатними клітинами. Мітохондрії нежиттєздатних клітин швидко втрачають метаболічну здатність відновлювати резазурин і, таким чином, не виробляють флуоресцентний сигнал, і тому можуть бути використані для зручного кількісного визначення цитостатичної дії препаратів.

Іншим показником зупинки клітинного циклу є утворення ліпідних крапель. Нільський червоний — флуоресцентний барвник, який забарвлює полярні мембранні ліпіди. Його використовували для кількісного визначення рівня утворення ліпідних крапель після обробки сполуками за допомогою конфокальної флуоресцентної мікроскопії.

Цитостатичний ефект в тесті на відновлення резазурину

Для оцінки цитостатичної дії досліджуваних сполук ряд клітин MCF-7 (ATCC, #HTB-2) розморожували, культивували в повному середовищі DMEM (10% FBS, 0,01 г L-1 інсуліну, 1% незамінних амінокислот) відповідно до рекомендацій виробника. Коли клітини досягали 70-80% конфлюентності, їх від'єднували від поверхні колби та висівали в стерильні 384-лункові планшети з чорною стінкою (Falcon, #353962) з щільністю посіву 6000 клітин на лунку в 20 мкл 1% середовища FBS Opti-MEM (ThermoFisher, #31985062) у кожній лунці. Планшет центрифугували при 40×g протягом 15 секунд і поміщали в інкубатор (37 °C, 5% вуглекислого газу) на ніч. На наступний день додавали сполуки об'ємом 30 мкл на лунку. Після цього планшет центрифугували при 40×g протягом 15 секунд та інкубували 72 години в інкубаторі з вуглекислим газом. 10 мМ основного розчину

резазурину (Cayman Chemical, #14322), приготовленого раніше, розводили в стерильному DPBS (pH = 7,4) до концентрації 250 мкМ у темряві, а потім додавали в об'ємі 12,5 мкл на лунку в кожну лунку планшета, щоб отримати кінцеву концентрацію резазурину 50 мкМ. Планшет центрифугували при 40×g протягом 15 секунд та інкубували при 37 °C протягом 3,5 годин. Після цього флуоресцентний сигнал був виявлений за допомогою SpectraMax Paradigm Multi-Mode Microplate Reader (зчитування знизу) з довжиною хвилі збудження 544 нм і довжиною хвилі випромінювання 590 нм (рис. 7). Зібрані дані були нормалізовані шляхом встановлення 0% флуоресценції для нежиттєздатних клітин, отриманих в результаті обробки 200 мкМ еталонної сполуки доксорубіцину, і 100% флуоресценції для необроблених клітин за допомогою GraphPad Prism 10.

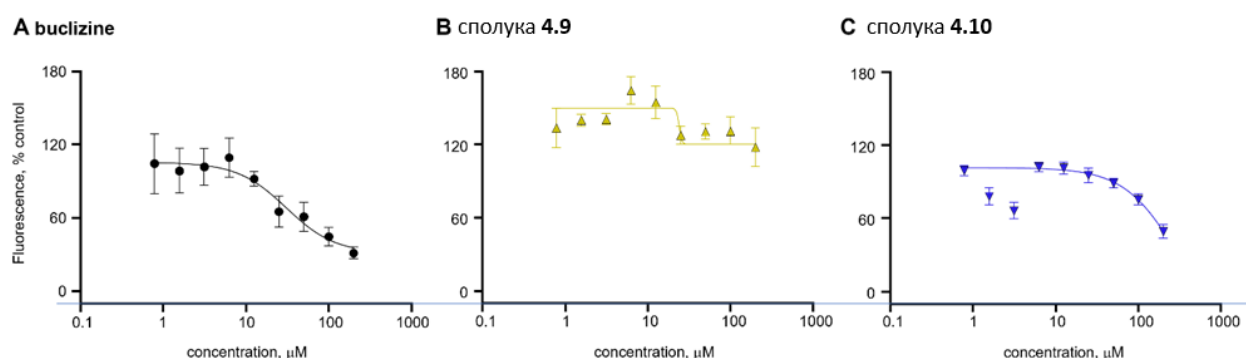


Рисунок 7 Результати флуоресценції резазурину для буклізину та аналогів у клітинах MCF-7.

Випробувані сполуки виявляли цитостатичну дію на ряд ракових клітин людини MCF-7 у таких концентраціях:

буклізин: $IC_{50} = 31,3 \pm 7,8$ мкМ,

4.9: не активний,

4.10: $IC_{50} = 101,6 \pm 13,4$ мкМ.

У порівнянні з вихідною молекулою буклізину ($IC_{50} = 37$ мкМ), сполука **4.9** виявилася неактивною, тоді як сполука **4.10** продемонструвала знижену, але помітну цитостатичну (або цитотоксичну) активність.

Аналіз флуоресцентного зображення крапель ліпідів

Для оцінки індукції ліпідних крапель ряд клітин MCF-7 (ATCC, #HTB-2) розморожують, культивують у повному середовищі DMEM (10% FBS, 1% незамінних амінокислот, 1% пірувату натрію) відповідно до рекомендацій виробника. Інсулін не додавали через його здатність самотійно сприяти клітинній диференціації. Коли клітини досягали 70-80% конфлюентності, їх від'єднували від поверхні колби та висівали в стерильні 384-лункові планшети з чорною стінкою (PerkinElmer, #6057302) з щільністю посіву 6000 клітин на лунку в 20 мкл 1% середовища FBS Opti-MEM (ThermoFisher, #31985062). Планшет центрифугували при 40×g протягом 15 секунд і поміщали в інкубатор (37 °C, 5% вуглекислого газу) на ніч. На наступний день додавали сполуки об'ємом 30 мкл на лунку. Після цього планшет центрифугували при 40×g протягом 15 секунд та інкубували 72 години в інкубаторі з вуглекислим газом. Через 72 години вихідний розчин 20% PFA був попередньо нагрітий до 37 °C. Базовий розчин барвника Hoechst 33342 для клітинних ядер (Thermo Scientific, #62249) (20 мМ) додавали до PFA, щоб отримати кінцеву концентрацію 25 мкМ. Приготований розчин розподіляли в об'ємі 12,5 мкл на лунку в кожному лунку планшета, щоб отримати кінцеву концентрацію Hoechst 33342 5 мкМ. Планшет центрифугували при 40×g протягом 15 секунд та інкубували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Потім планшет двічі промивали PBS з використанням автоматичної мийної машини BioTek EL-406. Вихідний розчин ДМСО нільського червоного 10 мМ (BLDpharm, #CGW360), приготовлений раніше, розводили в DPBS (pH = 7,4) до концентрації 250 нМ у темряві, а потім додавали в об'ємі 50 мкл на лунку. Планшет центрифугували при 40×g протягом 15 секунд та інкубували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин у темряві. Потім планшет двічі промивали PBS. Планшет заповнювали 80 мкл на лунку PBS і закривали алюмінієвою плівкою. Після цього було виконано флуоресцентне зображення за допомогою InCell Analyzer 6500 HS (20× об'єктив), як показано на малюнку 8. Зібрані дані були нормалізовані на контрольному носії (0,5% DMSO) за допомогою GraphPad Prism 10.

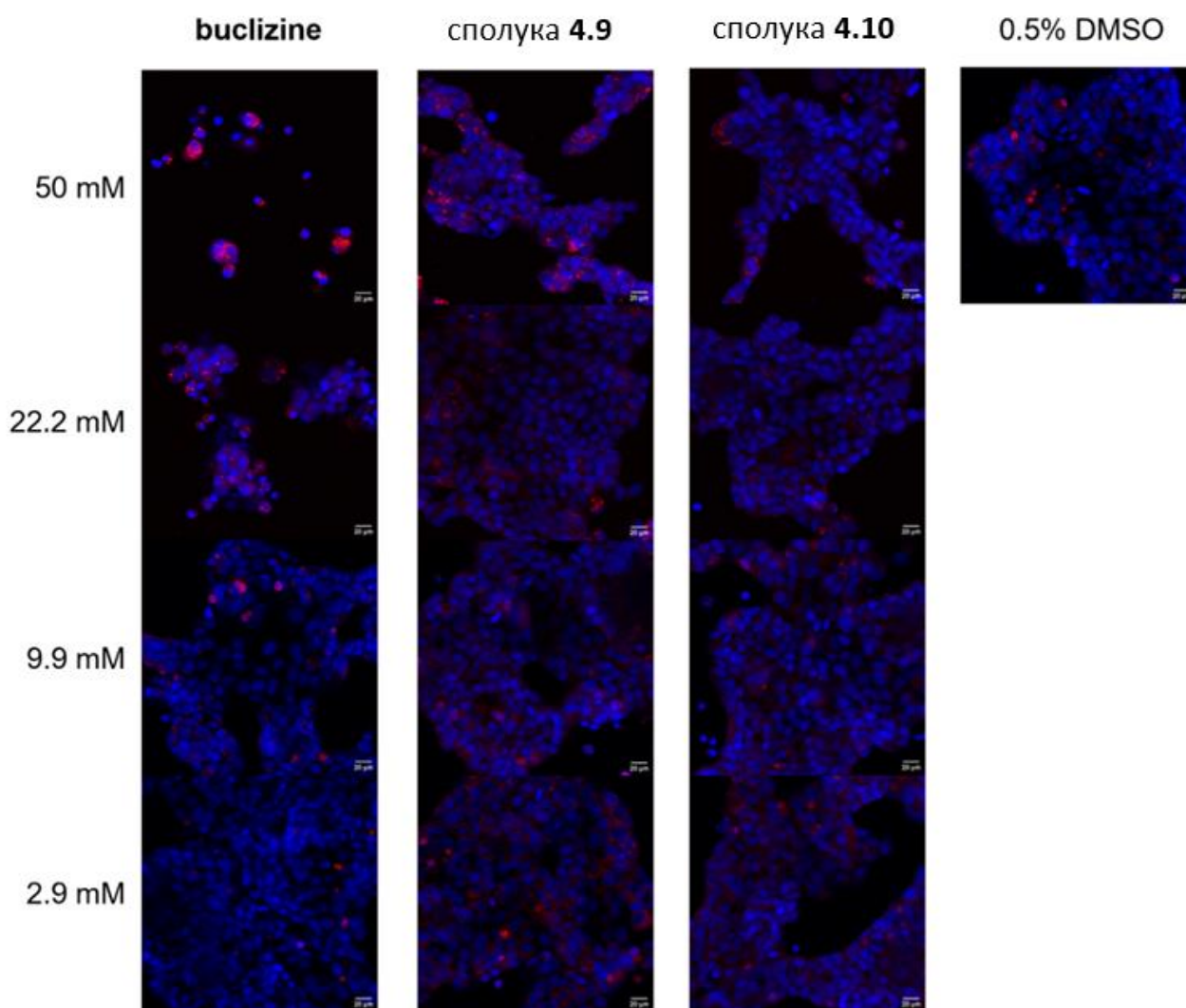


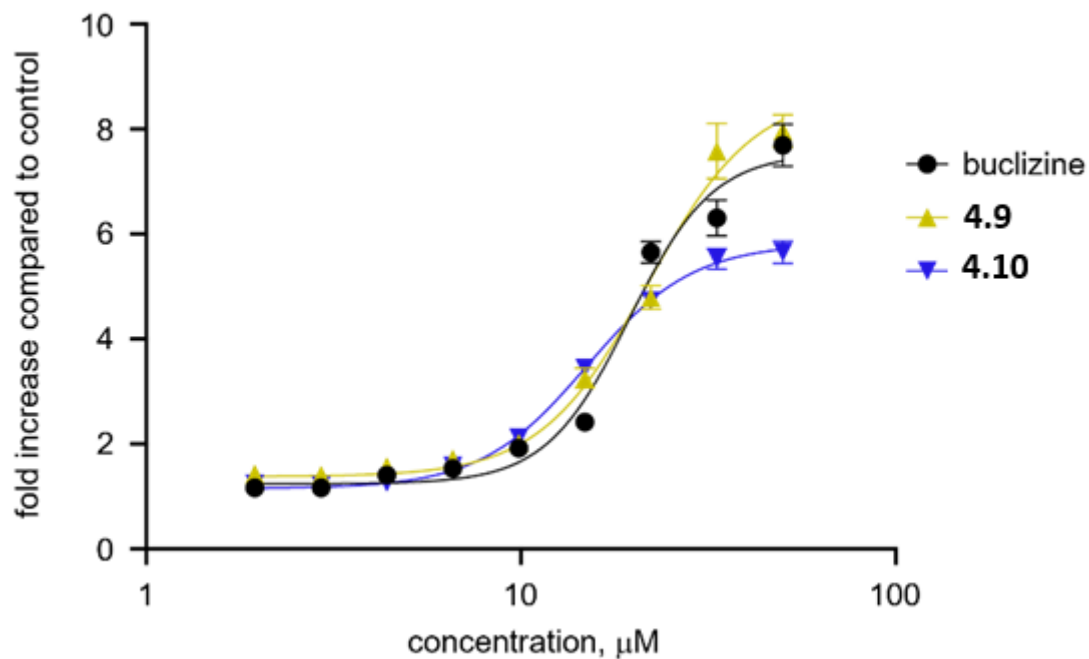
Рисунок 8 Флуоресцентні зображення клітин MCM-7 після інкубації з буклізином та аналогами

Обробка буклізином і обома його аналогами, призвела до індукції ліпідних крапель. Для кількісного визначення використовувалися три різні параметри: кількість органел на клітину, площа органел та інтенсивність органел до інтенсивності цитоплазми. Зображення показано на малюнку 8. Для визначення значень EC_{50} досліджуваних сполук використовувався параметр «Кількість органел на клітину» — вимірювання кількості крапель ліпідів із площею понад 1 μm^2 та інтенсивністю флуоресценції, вищою за фонову інтенсивність (див. рис. 9):

буклізин: $EC_{50} = 19,11 \pm 1,45$ мкМ,

4.9: $EC_{50} = 21,04 \pm 1,71$ мкМ,

4.10: $EC_{50} = 14,69 \pm 0,39$ мкМ.



***Рисунок 9** Утворення ліпідних крапель, викликане додаванням буклізіну та його аналогів. Утворення крапель вимірювали інструментально як кількість органел на клітину.*

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення та експериментальне вирішення наукової задачі, що полягає в розробці препаративних підходів до синтезу широкого ряду нових потенційно біоактивних трифлуорометил- та дифлуорометиленвмісних сполук та дослідженні їх біологічних властивостей.

1. Оптимізовано умови реакції деоксофлуорування для 1-арил- та 1-гетарилзаміщених циклопропан- і циклобутанкарбонових кислот із використанням комбінацій SF_4/HF та $\text{SF}_4/\text{H}_2\text{O}$. Удосконалені протоколи дозволили ефективно синтезувати нові 1-(CF_3)-1-дизаміщені циклопропани та циклобутани.
2. Запропоновані методи валідовано на широкому спектрі субстратів, що свідчить про універсальність і масштабованість підходу.
3. Проведено низку хімічних модифікацій синтезованих CF_3 -циклопропанів і циклобутанів (Pd -каталізоване карбонілювання, реакція Курціуса, гідрування, відновлення, перетворення в сульфонілхлориди тощо), що демонструє їхню цінність як будівельних блоків для медичної хімії.
4. Досліджено фізико-хімічні властивості (водну розчинність, $\log D$, pK_a , Гамметт-параметри) синтезованих CF_3 -циклобутанів та продемонстровано, що CF_3 -циклобутан за стеричними параметрами та ліпофільністю є близьким до трет-бутильної групи, водночас виявляє слабші електронакцепторні властивості порівняно з CF_3 -циклопропаном.
5. Вивчено біологічну активність CF_3 -вмісних аналогів реальних препаратів, зокрема бутенафіну, буклізіну, півгідразину, піноксадену та тебутаму. Показано, що заміна трет-бутильної групи на CF_3 -циклобутан зберігає або покращує фармакологічні властивості в окремих випадках. Отримані результати підтверджують доцільність їх використання в структурному дизайні нових лікарських і агрохімічних засобів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Meanwell, N. A. Synopsis of some recent tactical applications of bioisosteres in drug design. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 2529–2591.
2. Langmuir, I. Isomorphism, isosterism and covalence. *J. Am. Chem. Soc.* 1919, 41, 1543–1559.
3. Fried, J.; Sabo, E. F. 9 α -Fluoro derivatives of cortisone and hydrocortisone. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 1455–1456.
4. Hagmann, W. K. The many roles for fluorine in medicinal chemistry. *J. Med. Chem.* 2008, 51, 4359–4369.
5. Wang, J.; Sanchez-Rosello, M.; Acena, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. Fluorine in pharmaceutical industry: fluorine-containing drugs introduced to the market in the last decade (2001–2011). *Chem. Rev.* 2014, 114, 2432–2506.
6. Jeschke, P. The unique role of fluorine in the design of active ingredients for modern crop protection. *ChemBioChem* 2004, 5, 570–589.
7. Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. Introduction of fluorine and fluorine-containing functional groups. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2013
8. O'Hagan, D. Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C-F bond. *Chem. Soc. Rev.* 2008, 37, 308–319.
9. Murphy, C. D.; Sandford, G. Recent advances in fluorination techniques and their anticipated impact on drug metabolism and toxicity. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2015, 11, 589–599.
10. Shaughnessy, M. J.; Harsanyi, A.; Li, J.; Bright, T.; Murphy, C. D.; Sandford, G. Targeted fluorination of a nonsteroidal anti-inflammatory drug to prolong metabolic half-life. *ChemMedChem* 2014, 9, 733–736.
11. Stepan, A. F.; Mascitti, V.; Beaumont, K.; Kalgutkar, A. S. Metabolism-guided drug design. *MedChemComm* 2013, 4, 631–652
12. Dossetter, A. G. A matched molecular pair analysis of in vitro human microsomal metabolic stability measurements for methylene substitution or replacements -

- identification of those transforms more likely to have beneficial effects. *MedChemComm* 2012, 3, 1518–1525
13. Stalford, A. C.; Maggs, J. L.; Gilchrist, T. L.; Park, B. K. The metabolism of 16-fluoroestradiols in vivo: chemical strategies for restricting the oxidative biotransformations of an estrogen receptor imaging agent. *Steroids* 1997, 62, 750–776.
 14. Diana, G. D.; Rudewicz, P.; Pevear, D. C.; Nitz, T. J.; Aldous, S. C.; Aldous, D. J.; Robinson, D. T.; Draper, T.; Dutko, F. J.; Aldi, C.; Gendron, G.; Oglesby, R. C.; Volkots, D. L.; Reurnan, M.; Bailey, T. R.; Czerniak, R.; Block, T.; Roland, R.; Opperman, J. Picornavirus inhibitors: trifluoromethyl substitution provides a global protective effect against hepatic metabolism. *J. Med. Chem.* 1996, 38, 1355–1371.
 15. Barnes-Seeman, D.; Beck, J.; Springer, C. Fluorinated compounds in medicinal chemistry: recent applications, synthetic advances and matched-pair analysis. *Curr. Top. Med. Chem.* 2014, 14, 855–864
 16. Barnes-Seeman, D.; Jain, M.; Bell, L.; Ferreira, S.; Cohen, S.; Chen, X.-H.; Amin, J.; Snodgrass, B.; Hatsis, P. Metabolically stable tertbutyl replacement. *ACS Med. Chem. Lett.* 2013, 4, 514–516
 17. Westphal, M. V.; Wolfstadter, B. T.; Plancher, J.-M.; Gatfield, J.; Carreira, E. M. Evaluation of tert-butyl isosteres: case studies of physicochemical and pharmacokinetic properties, efficacies, and activities. *ChemMedChem* 2015, 10, 461–469.
 18. Chao, Q.; Sprankle, K. G.; Grotzfeld, R. M.; Lai, A. G.; Carter, T. A.; Velasco, A. M.; Gunawardane, R. N.; Cramer, M. D.; Gardner, M. F.; James, J.; Zarrinkar, P. P.; Patel, H. K.; Bhagwat, S. S. Identification of N- (5-tert-butyl-isoxazol-3-yl)-N'-{4-[7-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-imidazo-[2,1-b][1,3]benzothiazol-2-yl]phenyl}urea dihydrochloride (AC220), a uniquely potent, selective, and efficacious FMS-like tyrosine kinase-3 (FLT3) inhibitor. *J. Med. Chem.* 2009, 52, 7808–7816.

19. Sanga, M.; James, J.; Marini, J.; Gammon, G.; Hale, C.; Li, J. An open-label, single-dose, phase I study of the absorption, metabolism, and excretion of quizartinib, a highly selective and potent FLT3 tyrosine kinase inhibitor, in healthy male subjects, for the treatment of acute myeloid leukemia. *Xenobiotica* 2017, 47, 856–869.
20. Liu, G.; Abraham, S.; Liu, X.; Xu, S.; Rooks, A. M.; Nepomuceno, R.; Dao, A.; Brigham, D.; Gitnick, D.; Insko, D. E.; Gardner, M. F.; Zarrinkar, P. P.; Christopher, R.; Belli, B.; Armstrong, R. C.; Holladay, M. W. Discovery and optimization of a highly efficacious class of 5-aryl-2-aminopyridines as FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015, 25, 3436–3441.
21. Sebhat, I. K.; Franklin, C.; Lo, M. M.-C.; Chen, D.; Jewell, J. P.; Miller, R.; Pang, J.; Palyha, O.; Kan, Y.; Kelly, T. M.; Guan, X.-M.; Marsh, D. J.; Kosinski, J. A.; Metzger, J. M.; Lyons, K.; Dragovic, J.; Guzzo, P. R.; Henderson, A. J.; Reitman, M. L.; Nargund, R. P.; Wyvratt, M. J.; Lin, L. S. Discovery of MK-5046, a potent, selective bombesin receptor subtype-3 agonist for the treatment of obesity. *ACS Med. Chem. Lett.* 2011, 2, 43–47.
22. Dubowchik, G. M.; Vrudhula, V. M.; Dasgupta, B.; Ditta, J.; Chen, T.; Sheriff, S.; Sipman, K.; Witmer, M.; Tredup, J.; Vyas, D. M.; Verdoorn, T. A.; Bollini, S.; Vinitsky, A. 2-Aryl-2,2-difluoroacetamide FKBP12 ligands: synthesis and X-ray structural studies. *Org. Lett.* 2001, 3, 3987–3990.
23. Bollini, S.; Herbst, J. J.; Gaughan, G. T.; Verdoorn, T. A.; Ditta, J.; Dubowchik, G. M.; Vinitsky, A. High-throughput fluorescence polarization method for identification of FKBP12 ligands. *J. Biomol. Screening* 2002, 7, 526–530.
24. Ye, X. M.; Konradi, A. W.; Smith, J.; Aubele, D. L.; Garofalo, A. W.; Marugg, J.; Neitzel, M. L.; Semko, C. M.; Sham, H. L.; Sun, M.; Truong, A. P.; Wu, J.; Zhang, H.; Goldbach, E.; Sauer, J.-M.; Brigham, E. F.; Bova, M.; Basi, G. S. Discovery of a novel sulfonamidopyrazolopiperidine series as potent and efficacious γ -secretase inhibitors (Part II). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 3502–3506

25. Xiamuxi, H.; Wang, Z.; Li, J.; Wang, Y.; Wu, C.; Yang, F.; Jiang, X.; Liu, Y.; Zhao, Q.; Chen, W.; Zhang, J.; Xie, Y.; Hu, T.; Xu, M.; Guo, S.; Akber Aisa, H.; He, Y.; Shen, J. Synthesis and biological investigation of tetrahydropyridopyrimidinone derivatives as potential multi-receptor atypical antipsychotics. *Bioorg. Med. Chem.* 2017, 25, 4904–4916.
26. Zanda, M. Trifluoromethyl group: an effective xenobiotic function for peptide backbone modification. *New J. Chem.* 2004, 28, 1401–1411.
27. Sani, M.; Volonterio, A.; Zanda, M. The trifluoroethylamine function as peptide bond replacement. *ChemMedChem* 2007, 2, 1693–1700.
28. Brusoe, A. T.; Hartwig, J. F. Palladium-catalyzed arylation of fluoroalkylamines. *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 8460–8468.
29. Naim, M. J.; Alam, O.; Alam, M. J.; Alam, P.; Shrivastava, N. A review on pharmacological profile of morpholine derivatives. *Int. J. Pharmacol. Pharm. Sci.* 2015, 3, 40–51.
30. Morgenthaler, M.; Schweizer, E.; Hoffmann-Röder, A.; Benini, F.; Martin, R. E.; Jaeschke, G.; Wagner, B.; Fischer, H.; Bendels, S.; Zimmerli, D.; Schneider, J.; Diederich, F.; Kansy, M.; Müller, K. Predicting and tuning physicochemical properties in lead optimization: amine basicities. *ChemMedChem* 2007, 2, 1100–1115.
31. Martin, R. E.; Plancq, B.; Gavelle, O.; Wagner, B.; Fischer, H.; Bendels, S.; Müller, K. Remote modulation of amine basicity by a phenylsulfone and a phenylthio group. *ChemMedChem* 2007, 2, 285–287.
32. Geneste, P.; Hugon, I.; Reminiac, C.; Lamaty, G.; Roque, J. P. The pKa of substituted 4-piperidones. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1976, 5–6, 845–846.
33. Huang, H.; Dutta, D. A.; Rinker, J. M.; Hu, H.; Parsons, W. H.; Schubert, C.; DesJarlais, R. L.; Crysler, C. S.; Chaikin, M. A.; Donatelli, R. R.; Chen, Y.; Cheng, D.; Zhou, Z.; Yurkow, E.; Manthey, C. L.; Player, M. R. Pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-ones: a novel class of antiinflammatory macrophage colony-stimulating factor-1 receptor inhibitors. *J. Med. Chem.* 2009, 52, 1081–1099.

34. Gleave, R. J.; Beswick, P. J.; Brown, A. J.; Giblin, G. M. P.; Goldsmith, P.; Haslam, C. P.; Mitchell, W. L.; Nicholson, N. H.; Page, L. W.; Patel, S.; Roomans, S.; Slingsby, B. P.; Swarbrick, M. E. Synthesis and evaluation of 3-amino-6-aryl-pyridazines as selective CB2 agonists for the treatment of inflammatory pain. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 465–468.
35. Sundar, B. G.; Bailey, T. R.; Dunn, D.; Hostetler, G. A.; Chatterjee, S.; Bacon, E. R.; Yue, C.; Schweizer, D.; Aimone, L. D.; Gruner, J. A.; Lyons, J.; Raddatz, R.; Lesur, B. Novel morpholine ketone analogs as potent histamine H3 receptor inverse agonists with wake activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22, 1546–1549.
36. Zulli, A.; Aimone, L. D.; Mathiasen, J. R.; Gruner, J. A.; Raddatz, R.; Bacon, E. R.; Hudkins, R. L. Substituted phenoxypropyl-(R)-2-methylpyrrolidine aminomethyl ketones as histamine-3 receptor inverse agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22, 2807–2810.
37. Zhou, Q.; Ruffoni, A.; Gianatassio, R.; Fujiwara, Y.; Sella, E.; Shabat, D.; Baran, P. S. Direct synthesis of fluorinated heteroarylether bioisosteres. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2013, 52, 3949–3952.
38. Xue, F.; Li, H.; Delker, S. L.; Fang, J.; Martasek, P.; Roman, L. J.; Poulos, T. L.; Silverman, R. B. Potent, Highly selective, and orally bioavailable gem-difluorinated monocationic inhibitors of neuronal nitric oxide synthase. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 14229–14238.
39. Anderson, M. O.; Zhang, J.; Liu, Y.; Yao, C.; Phuan, P.-W.; Verkman, A. S. Nanomolar potency and metabolically stable inhibitors of kidney urea transporter UT-B. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 5942–5950.
40. Piotrowski, D. W.; Futatsugi, K.; Warmus, J. S.; Orr, S. T.M.; Freeman-Cook, K. D.; Londregan, A. T.; Wei, L.; Jennings, S. M.; Herr, M.; Coffey, S. B.; Jiao, W.; Storer, G.; Hepworth, D.; Wang, J.; Lavergne, S. Y.; Chin, J. E.; Hadcock, J. R.; Brenner, M. B.; Wolford, A. C.; Janssen, A. M.; Roush, N. S.; Buxton, J.; Hinchey, T.; Kalgutkar, A. S.; Sharma, R.; Flynn, D. A. Identification of

- tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidine amides as a new class of orally bioavailable TGR5 agonists. *ACS Med. Chem. Lett.* 2013, 4, 63–68.
41. Patrick, T. B.; Flory, P. A. Direct Fluorination of Aryl Ketone Hydrazones. *J. Fluorine Chem.* 1984, 25, 157–164.
 42. Mathey, F.; Bensoam, J. Reactions de l'hexafluorure de Molybdene Avec Les Aldehydes et Les Cetones Fonctionnels. *Tetrahedron* 1975, 31, 391–401.
 43. Middleton, W. J. New Fluorinating Reagents. Dialkylaminosulfur Fluorides. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 574–578.
 44. Markovskij, L. N.; Pashinnik, V. E.; Kirsanov, A. N. Application of Dialkylaminosulfur Trifluorides in the Synthesis of Fluoroorganic Compounds. *Synthesis* 1973, 787–789
 45. Messina, P. A.; Mange, K. C.; Middleton, W. J. Aminosulfur Trifluorides: Relative Thermal Stability. *J. Fluorine Chem.* 1989, 42, 137–143.
 46. Lal, G. S.; Fez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F. M. Bis(2-Methoxyethyl)Aminosulfur Trifluoride: A New Broad-Spectrum Deoxofluorinating Agent with Enhanced Thermal Stability. *Chem. Commun.* 1999, 215–216.
 47. Lheureux, A.; Beaulieu, F.; Bennett, C.; Bill, D. R.; Clayton, S.; Laflamme, F.; Mirmehrabi, M.; Tadayon, S.; Tovell, D.; Couturier, M. Aminodifluorosulfinium Salts: Selective Fluorination Reagents with Enhanced Thermal Stability and Ease of Handling. *J. Org. Chem.*
 48. Middleton, W. J.; Bingham, E. M. α , α -Difluoroarylacetic Acids: Preparation from (Diethylamino)Sulfur Trifluoride and α Oxoarylacetates. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 2883–2887
 49. Singh, R. P.; Majumder, U.; Shreeve, J. M. Nucleophilic Di- and Tetrafluorination of Dicarbonyl Compounds. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 6263–6267.
 50. Singh, R. P.; Shreeve, J. M. Concentration-Dependent Reactions of Deoxofluor with Arylglyoxal Hydrates: A New Route to Polyfluoro Ethers. *Org. Lett.* 2001, 3, 2713–2714.

51. Buss, C. W.; Coe, P. L.; Tatlow, J. C. 3,3-Difluorochlorambucil. *J. Fluorine Chem.* 1986, 34, 83–104.
52. Das, S.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Grée, R. Ionic Liquids as Recyclable Solvents for Diethylaminosulfur Trifluoride (DAST) Mediated Fluorination of Alcohols and Carbonyl Compounds. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 5305–5307.
53. Chalyk, B. A.; Hrebeniuk, K. V.; Fil, Y. V.; Gavrilenko, K. S.; Rozhenko, A. B.; Vashchenko, B. V.; Borysov, O. V.; Biitseva, A. V.; Lebed, P. S.; Bakanovych, I.; Moroz, Y. S.; Grygorenko, O. O. Synthesis of 5-(Fluoroalkyl)Isoxazole Building Blocks by Regioselective Reactions of Functionalized Halogenoximes. *J. Org. Chem.* 2019, 84, 15877–15899.
54. Kotoku, M.; Maeba, T.; Fujioka, S.; Yokota, M.; Seki, N.; Ito, K.; Suwa, Y.; Ikenogami, T.; Hirata, K.; Hase, Y.; Katsuda, Y.; Miyagawa, N.; Arita, K.; Asahina, K.; Noguchi, M.; Nomura, A.; Doi, S.; Adachi, T.; Crowe, P.; Tao, H.; Thacher, S.; Hashimoto, H.; Suzuki, T.; Shiozaki, M. Discovery of Second Generation ROR γ Inhibitors Composed of an Azole Scaffold. *J. Med. Chem.* 2019, 62, 2837–2842.
55. Le, T. G.; Kundu, A.; Ghoshal, A.; Nguyen, N. H.; Preston, S.; Jiao, Y.; Ruan, B.; Xue, L.; Huang, F.; Keiser, J.; Hofmann, A.; Chang, B. C. H.; Garcia-Bustos, J.; Jabbar, A.; Wells, T. N. C.; Palmer, M. J.; Gasser, R. B.; Baell, J. B. Optimization of Novel 1-Methyl-1H-Pyrazole-5- Carboxamides Leads to High Potency Larval Development Inhibitors of the Barber's Pole Worm. *J. Med. Chem.* 2018, 61, 10875–10894.
56. Meegalla, S. K.; Doller, D.; Liu, R.; Sha, D. Y.; Lee, Y. K.; Soll, R. M.; Wisnewski, N.; Silver, G. M.; Dhanoa, D. Synthesis and Insecticidal Activity of Fluorinated 2-(2,6-Dichloro-4-Trifluoromethylphenyl)-2,4,5,6-Tetrahydrocyclopentapyrazoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 1702–1706.
57. Subota, A. I.; Ryabukhin, S. V.; Gorlova, A. O.; Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M. An Approach to the Synthesis of 3-Substituted Piperidines Bearing Partially Fluorinated Alkyl Groups. *J. Fluorine Chem.* 2019, 224, 61– 66.

58. Debaillie, A. C.; Jones, C. D.; Magnus, N. A.; Mateos, C.; Torrado, A.; Wepsiec, J. P.; Tokala, R.; Raje, P. Synthesis of an ORL-1 Receptor Antagonist via a Radical Bromination and Deoxyfluorination to Afford a Gem-Difluorospirocycle. *Org. Process Res. Dev.* 2015, 19, 1568–1575.
59. Heffron, T. P.; Salphati, L.; Alicke, B.; Cheong, J.; Dotson, J.; Edgar, K.; Goldsmith, R.; Gould, S. E.; Lee, L. B.; Lesnick, J. D.; Lewis, C.; Ndubaku, C.; Nonomiya, J.; Olivero, A. G.; Pang, J.; Plise, E. G.; Sideris, S.; Trapp, S.; Wallin, J.; Wang, L.; Zhang, X. The Design and Identification of Brain Penetrant Inhibitors of Phosphoinositide 3-Kinase α . *J. Med. Chem.* 2012, 55, 8007–8020.
60. Mattson, M. N.; Neitzel, M. L.; Quincy, D. A.; Semko, C. M.; Garofalo, A. W.; Keim, P. S.; Konradi, A. W.; Pleiss, M. A.; Sham, H. L.; Brigham, E. F.; Goldbach, E. G.; Zhang, H.; Sauer, J. M.; Basi, G. S. Discovery of Sulfonamide-Pyrazole γ -Secretase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 2148–2150.
61. Shiozaki, M.; Maeda, K.; Miura, T.; Kotoku, M.; Yamasaki, T.; Matsuda, I.; Aoki, K.; Yasue, K.; Imai, H.; Ubukata, M.; Suma, A.; Yokota, M.; Hotta, T.; Tanaka, M.; Hase, Y.; Haas, J.; Fryer, A. M.; Laird, E. R.; Littmann, N. M.; Andrews, S. W.; Josey, J. A.; Mimura, T.; Shinozaki, Y.; Yoshiuchi, H.; Inaba, T. Sulfamidocyclopropanecarboxylates: Novel and Highly Selective Aggrecanase Inhibitors. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 2839–2863.
62. Turlington, M.; Noetzel, M. J.; Bridges, T. M.; Vinson, P. N.; Steckler, T.; Lavreysen, H.; Mackie, C.; Bartolomé-Nebreda, J. M.; Conde-Ceide, S.; Tong, H. M.; Macdonald, G. J.; Daniels, J. S.; Jones, C. K.; Niswender, C. M.; Conn, P. J.; Lindsley, C. W.; Stauffer, S. R. Discovery and SAR of a Novel Series of Metabotropic Glutamate Receptor 5 Positive Allosteric Modulators with High Ligand Efficiency. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014, 24, 3641–3646.
63. Watterson, S. H.; Guo, J.; Spergel, S. H.; Langevine, C. M.; Moquin, R. V.; Shen, D. R.; Yarde, M.; Cvijic, M. E.; Banas, D.; Liu, R.; Suchard, S. J.; Gillooly, K.; Taylor, T.; Rex-Rabe, S.; Shuster, D. J.; McIntyre, K. W.; Cornelius, G.; D'Arienzo, C.; Marino, A.; Balimane, P.; Warrack, B.; Salter-Cid, L.; McKinnon, M.; Barrish, J. C.; Carter, P. H.; Pitts, W. J.; Xie, J.; Dyckman, A. J.

- Potent and Selective Agonists of Sphingosine 1-Phosphate 1 (S1P1): Discovery and SAR of a Novel Isoxazole Based Series. *J. Med. Chem.* 2016, 59, 2820–2840.
64. Deng, W.-P.; Nam, G.; Fan, J.; Kirk, K. L. Syntheses of α,α -Difluorotryptamines. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 2798–2802.
65. Sondej, S. C.; Katzenellenbogen, J. A. gem-Difluoro Compounds: A Convenient Preparation from Ketones and Aldehydes by Halogen Fluoride Treatment of 1,3-Dithiolanes. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3508–3513.
66. Zhang, D.; Li, P.; Lin, Z.; Huang, H. An Efficient and Convenient Protocol for the Synthesis of 1,1-Difluoro-6-nitro-2,3-dihydro-1H-indene Derivatives. *Synthesis* 2014, 46, 613–620.
67. Grygorenko, O. O.; Artamonov, O. S.; Komarov, I. V.; Mykhailiuk, P. K. Trifluoromethyl-substituted cyclopropanes. *Tetrahedron* 2011, 67, 803–823.
68. Bos, M.; Poisson, T.; Pannecoucke, X.; Charette, A. B.; Jubault, P. Recent Progress Toward the Synthesis of Trifluoromethyl- and Difluoromethyl-Substituted Cyclopropanes. *Chem. Eur. J.* 2017, 23, 4950–4961.
69. Decaens, J.; Couve-Bonnaire, S.; Charette, A. B.; Poisson, T.; Jubault, P. Synthesis of Fluoro-, Monofluoromethyl-, Difluoromethyl-, and Trifluoromethyl-Substituted Three-Membered Rings. *Chem. Eur. J.* 2021, 27, 2935–29.
70. Wu, W.-F.; Lin, J.-H.; Xiao, J.-C.; Cao, Y.-C.; Ma, Y. Recent Advances in the Synthesis of CF₃- or HCF₂-Substituted Cyclopropanes. *Asian J. Org. Chem.* 2021, 10, 485–495.
71. Gianatassio, R.; Kawamura, S.; Eprile, C. L.; Foo, K.; Ge, J.; Burns, A. C.; Collins, M. R.; Baran, P. S. Simple Sulfinic Acid Synthesis Enables CH Trifluoromethylcyclopropanation. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2014, 53, 9851–9855.
72. Mercadante, M. A.; Kelly, C. B.; Hamlin, T. A.; Delle Chiaie, K. R.; Drago, M. D.; Duffy, K. K.; Dumas, M. T.; Fager, D. C.; Glod, B. L. C.; Hansen, K. E.; Hill, C. R.; Leising, R. M.; Lynes, C. L.; MacInnis, A. E.; McGohey, M. R.; Murray, S. A.; Piquette, M. C.; Roy, S. L.; Smith, R. M.; Sullivan, K. R.; Truong, B. H.;

- Vailonis, K. M.; Gorbatyuk, V.; Leadbeater, N. E.; Tilley, L. J. 1,3-y-Silyl-elimination in electrondeficient cationic systems. *Chem. Sci.* 2014, 5, 3983–3994.
73. Phelan, J. P.; Lang, S. B.; Compton, J. S.; Kelly, C. B.; Dykstra, R.; Gutierrez, O.; Molander, G. A. Redox-Neutral Photocatalytic Cyclopropanation via Radical/Polar Crossover. *J. Am. Chem. Soc.* 2018, 140, 8037–8047.
74. Cyr, P.; Flynn-Robitaille, J.; Boissarie, P.; Marinier, A. Mild and Diazo-Free Synthesis of Trifluoromethyl-Cyclopropanes Using Sulfonium Ylides. *Org. Lett.* 2019, 21, 2265–2268
75. Guo, C.; McAlpine, I.; Zhang, J.; Knighton, D. D.; Kephart, S.; Johnson, M. C.; Li, H.; Bouzida, D.; Yang, A.; Dong, L.; Marakovits, J.; Tikhe, J.; Richardson, P.; Guo, L. C.; Kania, R.; Edwards, M. P.; Kraynov, E.; Christensen, J.; Piraino, J.; Lee, J.; Dagostino, E.; DelCarmen, C.; Deng, Y.-L.; Smeal, T.; Murray, B. W. Discovery of Pyrroloaminopyrazoles as Novel PAK Inhibitors. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 4728–4739.
76. Lazerwith, S. E.; Lew, W.; Zhang, J.; Morganelli, P.; Liu, Q.; Canales, E.; Clarke, M. O.; Doerffler, E.; Byun, D.; Mertzman, M.; Ye, H.; Chong, L.; Xu, L.; Appleby, T.; Chen, X.; Fenaux, M.; Hashash, A.; Leavitt, S. A.; Mabery, E.; Matles, M.; Mwangi, J. W.; Tian, Y.; Lee, Y.-J.; Zhang, J.; Zhu, C.; Murray, B. P.; Watkins, W. J. Discovery of GS-9669, a Thumb Site II Non-Nucleoside Inhibitor of NS5B for the Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Infection. *J. Med. Chem.* 2014, 57, 1893–1901.
77. Liu, G.; Abraham, S.; Liu, X.; Xu, S.; Rooks, A. M.; Nepomuceno, R.; Dao, A.; Brigham, D.; Gitnick, D.; Insko, D. E.; Gardner, M. F.; Zarrinkar, P. P.; Christopher, R.; Belli, B.; Armstrong, R. C.; Holladay, M. W. Discovery and Optimization of a Highly Efficacious Class of 5-Aryl-2-Aminopyridines as FMS-like Tyrosine Kinase 3 (FLT3) Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015, 25, 3436–3441
78. Nageswara Rao, D.; Zephyr, J.; Henes, M.; Chan, E. T.; Matthew, A. N.; Hedger, A. K.; Conway, H. L.; Saeed, M.; Newton, A.; Petropoulos, C. J.; Huang, W.;

- Kurt Yilmaz, N.; Schiffer, C. A.; Ali, A. Discovery of Quinoxaline-Based P1–P3 Macrocyclic NS3/4A Protease Inhibitors with Potent Activity against Drug-Resistant Hepatitis C Virus Variants. *J. Med. Chem.* 2021, 64, 11972–11989.
79. Ren, Y.; Su, Y.; Sun, L.; He, S.; Meng, L.; Liao, D.; Liu, X.; Ma, Y.; Liu, C.; Li, S.; Ruan, H.; Lei, X.; Wang, X.; Zhang, Z. Discovery of a Highly Potent, Selective, and Metabolically Stable Inhibitor of Receptor-Interacting Protein 1 (RIP1) for the Treatment of Systemic Inflammatory Response Syndrome. *J. Med. Chem.* 2017, 60, 972–986.
80. Han, S.; Thoresen, L.; Jung, J.-K.; Zhu, X.; Thatte, J.; Solomon, M.; Gaidarov, I.; Unett, D. J.; Yoon, W. H.; Barden, J.; Sadeque, A.; Usmani, A.; Chen, C.; Semple, G.; Grottick, A. J.; Al-Shamma, H.; Christopher, R.; Jones, R. M. Discovery of APD371: Identification of a Highly Potent and Selective CB2 Agonist for the Treatment of Chronic Pain. *ACS Med. Chem. Lett.* 2017, 8, 1309–1313.
81. Buzard, D. J.; Kim, S. H.; Lehmann, J.; Han, S.; Calderon, I.; Wong, A.; Kawasaki, A.; Narayanan, S.; Bhat, R.; Gharbaoui, T.; Lopez, L.; Yue, D.; Whelan, K.; Al-Shamma, H.; Unett, D. J.; Shu, H.-H.; Tung, S.-F.; Chang, S.; Chuang, C.-F.; Morgan, M.; Sadeque, A.; Chu, Z.-L.; Leonard, J. N.; Jones, R. M. Discovery and Optimization of 5-Fluoro-4,6-Dialkoxypyrimidine GPR119 Agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014, 24, 4332–4335.
82. Hoyt, S. B.; London, C.; Abbadie, C.; Felix, J. P.; Garcia, M. L.; Jochnowitz, N.; Karanam, B. V.; Li, X.; Lyons, K. A.; McGowan, E.; Priest, B. T.; Smith, M. M.; Warren, V. A.; Thomas-Fowlkes, B. S.; Kaczorowski, G. J.; Duffy, J. L. A Novel Benzazepinone Sodium Channel Blocker with Oral Efficacy in a Rat Model of Neuropathic Pain. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 3640–3645.
83. Smith, W. C. The Chemistry of Sulfur Tetrafluoride. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1962, 1, 467–475.
84. Trofymchuk, S.; Kliukovskyi, D.; Semenov, S.; Khairulin, A.; Shevchenko, V.; Bugera, M.; Tarasenko, K.; Volochnyuk, D.; Ryabukhin, S. Semi-Industrial

- Fluorination of β -Keto Esters with SF₄: Safety vs Efficacy. *Synlett* **2020**, 31 (6), 565–574.
85. Bugera, M.; Trofymchuk, S.; Tarasenko, K.; Zaporozhets, O.; Pustovit, Y.; Mykhailiuk, P. K. Deoxofluorination of Aliphatic Carboxylic Acids: A Route to Trifluoromethyl-Substituted Derivatives. *J. Org. Chem.* 2019, 84, 16105–16115
 86. Serhii Trofymchuk, Maksym Ya. Bugera, Anton A. Klipkov, Bohdan Razhyk, Sergey Semenov, Karen Tarasenko, Viktoriia S. Starova, Olga A. Zaporozhets, Oksana Yu. Tananaiko, Anatoliy N. Alekseenko, Yurii Pustovit, Oleksandr Kiriakov, Igor I. Gerus, Andrei A. Tolmachev, and Pavel K. Mykhailiuk. Deoxofluorination of (Hetero)aromatic Acids. *J. Org. Chem.* 2020 85 (5), 3110–3124
 87. Doering, W. v. E.; Pasternak, V. Z. Mechanism of the Decarboxylation of α -Pyridylacetic Acid. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, 72, 143–147
 88. Artis Klapars, Jacob H. Waldman, Kevin R. Campos, Mark S. Jensen, Mark McLaughlin, John Y. L. Chung, Raymond J. Cvetovich, and Cheng-yi Chen. Mild and Practical Method for the α -Arylation of Nitriles with Heteroaryl Halides. *J. Org. Chem.* 2005 70 (24), 10186–10189.
 89. Bayburt, E. K.; Clapham, B.; Cox, P. B.; Daanen, J. F.; Gomtsyan, A.; Kort, M. E.; Kym, P. R.; Voight, E. A.; Schmidt, R. G.; Dart, M. J.; Gfesser, G. Novel TRPV3 Modulators. WO2013062966A2, May 2, 2013.
 90. Bell, I. M.; et al. Heterocyclic cgrp receptor antagonists. Patent WO2016022644A1, 2015, p 107.
 91. Aversa, R. J.; et al. Compounds and compositions as raf kinase inhibitors. Patent WO2016038582A1, 2015, p 136.
 92. Кристалічні структури доступні в Кембриджському центрі кристалографічних даних під наступними номерами: **5.3a** - 2339931, **5.5a** - 2339932, **5.14a** - 2339936, **5.18a** - 2339937, **5.28a** - 2339938, **5.29a** - 2339939, **5.31a** - 2339940, **5.1e** - 2339930, **5.10e** -2339934, **5.11e** -2339935, **5.7f** - 2339933

93. Розрахунки було виконано онлайн у 2024 році:
<https://www.molinspiration.com/cgi/properties>.
94. Taft, R. W.; Price, E.; Fox, I. R.; Lewis, I. C.; Andersen, K. K.; Davis, G. T. Fluorine Nuclear Magnetic Resonance Shielding in metaSubstituted Fluorobenzenes. The Effect of Solvent on the Inductive Order. J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 709–724.
95. W. L. F. Armarego, C. Chai, Purification of Laboratory Chemicals, Elsevier: Oxford, 2003.
96. E.-J. Seo and T. Efferth, Interaction of antihistaminic drugs with human translationally controlled tumor protein (TCTP) as novel approach for differentiation therapy, Oncotarget 2016, 7, 16818-16839

ДОДАТКИ

ДОДАТОК 1

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. **Volodymyr Ahunovych**, Anton A. Klipkov, Maksym Bugera, Karen Tarasenko, Serhii Trofymchuk, Oleh Stanko, Andrii Boretskyi, Mykola Zheludenko, Iryna V. Sadkova, and Pavel K. Mykhailiuk. General and Scalable Approach to Trifluoromethyl-Substituted Cyclopropanes. *The Journal of Organic Chemistry* **2023**, 88 (6), 3859-3870. *Особистий внесок здобувача: літературний пошук, хімічний синтез, аналіз спектральних даних та підготовка статті.*
2. **Volodymyr Ahunovych**, Anton A. Klipkov, Maksym Bugera, Karen Tarasenko, Serhii Trofymchuk, Bohdan Razhyk, Andrii Boretskyi, Oleh Stanko, Yaroslav Panasiuk, Oleh Shablykin, Galeb Al-Maali, Dmytro Lesyk, Oleksii Klymenko-Ulianov, Kateryna Horbatok, Iryna Bodenchuk, Viktoriia Kosach, Petro Borysko, Vladimir Kubyshkin, and Pavel K. Mykhailiuk. CF₃-Cyclobutanes: Synthesis, Properties, and Evaluation as a Unique *tert*-Butyl Group Analogue. *JACS Au* **2024**, 4 (11), 4507-4517. *Особистий внесок здобувача: літературний пошук, хімічний синтез, аналіз спектральних даних та підготовка статті.*