



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **85676** (13) **C2**

(51) МПК (2009)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

A61P 29/00

A61P 35/00

C07C 275/26 (2006.01)

C07D 265/32 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КАРБОНІЛЬНІ СПОЛУКИ

1

2

(21) a200510222

(22) 08.03.2004

(24) 25.02.2009

(86) PCT/EP2004/002350, 08.03.2004

(31) 103 15 377.2

(32) 03.04.2003

(33) DE

(31) 103 29 295.0

(32) 30.06.2003

(33) DE

(31) 60/483,897

(32) 02.07.2003

(33) US

(46) 25.02.2009, Бюл.№ 4, 2009 р.

(72) TSAKLAKIDIS KRISTOS, DE/DE, DORSH DITER,
MEDERSKI WERNER, DE/DE, SEZANNE BERTRAM,
DE/DE, GLAYTCE JOHANNES, DE/DE

(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ

(56) WO 01/64642 A 07.09.2001

WO 00/71516 A 30.11.2000

WO 02/22575 A 21.03.2002

WO 02/074735 A 26.09.2002

WO 02/14308 A 21.02.2002

WO 02/057236 A 25.07.2002

US 5 691 356 A 25.11.1997

WO 02/48099 A 20.06.2002

WO 95/23609 A 08.09.1995

WO 00/39118 A 06.07.2000

WO 02/083624 A 24.10.2002

GB 1 503 244 A 08.03.1978

DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE
FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN,
DE; 27. Juni 1988 (1988-06-27), XP002282645
Database accession no. BRN 88135 & HAMILTON: J.
BIOL. CHEM., Bd. 198, 1952, Seite 587,
DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE
FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN,
DE; 27. Juni 1988 (1988-06-27), XP002282646
Database accession no. BRN 102211 & FISCHER:
CHEM. BER., Bd. 34, 1901, Seite 452,
DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE
FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN,
DE; 19. Marz 1991 (1991-03-19), XP002282647
Database accession no. BRN 3971830 &
MORTIMER: J. CHEM. SOC., 1961, Seiten 189-201,
DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE
FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN,
DE; 9. August 1996 (1996-08-09), XP002283422
Database accession no. BRN 7437586 & GLASS ET
AL: ARCH. PHARM., Bd. 328, Nr. 10, 1995, Seiten
709-719,

WO 03/045912 A 05.06.2003

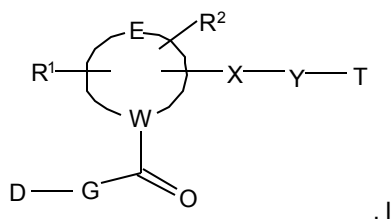
WO 03/050088 A 19.06.2003

(57) 1. Сполуки формули I

(13) **C2**

(11) **85676**

(19) **UA**



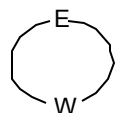
в якій:

D являє собою феніл, піридил або тієніл, кожний з яких однозаміщений або двозаміщений Hal, R¹ являє собою H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, N₃, етиніл, вініл, алілокси, -OCOR³, NHCOA або NHSO₂A, R² являє собою H, =O, OH, OA або алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю,

R¹ і R² разом альтернативно являють собою спіроциклічно зв'язане 3-6-членне карбоциклічне кільце,

R³ являє собою H або A,

R⁴ являє собою H або A,



являє собою піролідін-1,2-дііл, піперидин-1,2-дііл, оксазолідін-3,4- або 3,5-дііл, тіазолідін-3,4-дііл, 2,5-дигідро-1H-пірол-1,5-дііл, 1,3-діоксолан-4,5-дііл, 1,3-оксазинан-3,4-дііл, піперазин-1,4-дііл, тетрагідрофуран-3,4-дііл або азетидин-1,2-дііл,

G являє собою (CH₂)_n або (CH₂)_nNH-,

X являє собою CONH,

Y являє собою 1,3- або 1,4-фенілен, що незаміщений або однозаміщений або двозаміщений метилом, трифторметилом, етилом, пропілом, Cl або F, T являє собою морфолін-4-іл, що однозаміщений або двозаміщений карбонільним киснем,

A являє собою нерозгалужений або розгалужений алкіл, що має 1-10 атомів вуглецю та в якому 1-7 атомів водню можуть бути замінені F,

Hal представляє F, Cl, Br або I,

n являє собою 0, 1 або 2;

і їхні фармацевтично придатні похідні, сольвати, солі і стереоізмери, включаючи їхні суміші у всіх співвідношеннях.

2. Сполуки за пунктом 1, вибрані з групи, що включає:

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(R)-піролідін-1,2-дикарбоксамід,

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(R)-піролідін-1,2-дикарбоксамід,

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[3-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(R)-піролідін-1,2-дикарбоксамід,

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(R)-піролідін-1,2-дикарбоксамід,

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[3-трифторметил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(R)-піролідін-1,2-дикарбоксамід,

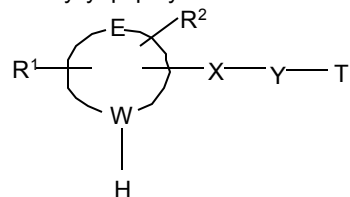
1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(R)-піперидин-1,2-дикарбоксамід,

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-

іл)феніл]]-(R)-2,5-дигідропірол-1,2-дикарбоксамід,
N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]-(R)-1-(5-хлортіофен-2-карбоніл)піролідін-2-карбоксамід,
N-[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]-(R)-1-(5-хлортіофен-2-карбоніл)піролідін-2-карбоксамід,
3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(R)-оксазолідін-3,4-дикарбоксамід,
3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(R)-оксазолідін-3,4-дикарбоксамід,
3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(4R,5S)-5-метилоксазолідін-3,4-дикарбоксамід,
3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(4R,5S)-5-метилоксазолідін-3,4-дикарбоксамід,
3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[4-(2-оксо-2H-піридин-1-іл)феніл]]-(4R,5S)-5-метилоксазолідін-3,4-дикарбоксамід,
3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[3-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(4R,5S)-5-метилоксазолідін-3,4-дикарбоксамід,
3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[3-хлор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(4R,5S)-5-метилоксазолідін-3,4-дикарбоксамід,
3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(4R,5S)-5-метилоксазолідін-3,4-дикарбоксамід,
3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(S)-тіазолідін-3,4-дикарбоксамід,
3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(S)-1,1-діоксо-1λ⁶-тіазолідін-3,4-дикарбоксамід,
3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(S)-тіазолідін-3,4-дикарбоксамід,
3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(S)-1,1-діоксо-1λ⁶-тіазолідін-3,4-дикарбоксамід,
N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-3-(5-хлортіофен-2-карбоніл)оксазолідін-5-карбоксамід,
N-[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-3-(5-хлортіофен-2-карбоніл)оксазолідін-5-карбоксамід,
1-N-[[5-хлорпіридин-2-іл]]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід,
1-N-[[5-хлорпіридин-2-іл]]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(R)-4,4-диметоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід,
1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід,
1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід,
1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід,
1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[3-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,3S)-3-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід,
1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[3-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,3S)-3-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід,
1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-

карбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(3-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(2R,4R)-4-етоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(2R,4R)-4-(проп-2-інілокси)піролідін-1,2-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(2R,4R)-4-(бут-2-інілокси)піролідін-1,2-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(2R,4R)-4-(2,3-дигідроксипропокси)піролідін-1,2-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(2R,4R)-4-(2-гідрокси-3-піролідін-1-ілпропокси)піролідін-1,2-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(2R,4R)-4-(2-оксооксазолідін-5-ілметокси)піролідін-1,2-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(2R,4R)-4-(3-аміно-2-гідроксипропокси)піролідін-1,2-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(3-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(R)-2,5-дигідропірол-1,2-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(R)-2,5-дигідропірол-1,2-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(2S,3S)-3-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(2S,4S)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(2-карбокси-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(2R,4R)-3-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(2R,3S,4R)-3,4-дигідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(2R,4R)-4-алілоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(2R,4R)-4-(проп-2-інілокси)піролідін-1,2-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(2R,4S)-4-(проп-2-інілокси)піролідін-1,2-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(2R,4R)-4-(метоксикарбонілметокси)піролідін-1,2-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(2R,4R)-4-(карбоксиметокси)піролідін-1,2-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-бромфеніл)]-2-N-[(2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(2R,4R)-4-(2,3-дигідроксипропокси)піролідін-1,2-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(2-амінокарбоніл-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід,

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(2R,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідін-1,2-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-3-N-[(4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]піперидин-1,3-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-3-N-[(3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]піперидин-1,3-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(2R,4R)-4-(2-метоксіетокси)піролідін-1,2-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(2-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід,
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(2-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід,
 і їхні фармацевтично придатні похідні, сольвати, солі і стереоізомери, включаючи їхні суміші у всіх співвідношеннях.
 3. Спосіб одержання сполук формули I за пп. 1 або 2 і їх фармацевтично придатних похідних, сольватів, солей і стереоізомерів, який характеризується тим, що для одержання сполук формули I, в якій W являє собою N і G являє собою NH, сполуку формули II



, II

в якій
 R^1 , R^2 , E, X, Y і T мають значення, зазначені в пункті 1, і

W являє собою N,
 піддають взаємодії зі сполукою формули III
 $D-N=C=O$, III

в якій
 D являє собою моноциклічне або біциклічне, ароматичне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить від 0 до 4 атомів N, O та/або S, яке незаміщене або однозаміщене або багаторазово заміщене Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$ або $CON(R^3)_2$,

та/або
 основу або кислоту формули I перетворюють в одну з її солей.

4. Сполуки формули I за пп. 1 або 2 як інгібітори фактора коагуляції Ха.

5. Сполуки формули I за пп. 1 або 2 як інгібітори фактора коагуляції VIIa.

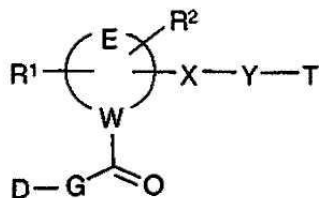
6. Лікарський засіб, що містить принаймні одну сполуку формули I за пп. 1 або 2 та/або її фармацевтично придатні похідні, сольвати, солі і стереоізомери, включаючи їхні суміші у всіх співвідношеннях, і, за необхідності, наповнювачі та/або допоміжні речовини.

7. Лікарський засіб, що містить принаймні одну

сполуку формули I за пп. 1 або 2 та/або її фармацевтично придатні похідні, сольвати і стереоізомери, включаючи їхні суміші у всіх співвідношеннях і

принаймні один додатковий активний компонент лікарського засобу.

Винахід відноситься до сполук формули I



в якій

R¹, R² кожний, незалежно один від одного, являє собою H, =O, Hal, A, етиніл, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, N₃, COOR³, CON(R³)₂, -[C(R⁴)₂]_n-Ar, -[C(R⁴)₂]_n-Het, -[C(R⁴)₂]_n-циклоалкіл, -OCOR³, NR³COA або NR³SO₂A,

R¹ і R² разом альтернативно являють собою біциклічно або спіроциклічно зв'язане 3-х - 7-ми членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить від 0 до 3 атомів N, O та/або S,

R³ являє собою H, A, H-C≡C-CH₂-, CH₃-C≡C-CH₂-, -CH₂-CH(OH)-CH₂OH-, -CH₂-CH(OH)-CH₂NH₂-, -CH₂-CH(OH)-CH₂Het', -[C(R⁴)₂]_n-Ar', -[C(R⁴)₂]_n-Het', -[C(R⁴)₂]_n-циклоалкіл, -[C(R⁴)₂]_n-COOA або -[C(R⁴)₂]_nN(R⁴)₂,

R⁴ являє собою H або A,

W являє собою N, CR³ або sp²-гібридизований атом вуглецю,

E разом з W являє собою 3-х - 7-ми членне насичене карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить від 0 до 3 атомів N, від 0 до 2 атомів O та/або від 0 до 2 атомів S, яке може включати подвійний зв'язок,

D являє собою моноциклічне або біциклічне, ароматичне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить від 0 до 4 атомів N, O та/або S, яке незаміщене або однозаміщене або багаторазово заміщене Hal, A, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³ або CON(R³)₂,

G являє собою -[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nNR³-, -[C(R⁴)₂]_nO-, -[C(R⁴)₂]_nS- або -[C(R⁴)₂]_n-,

X являє собою -[C(R⁴)₂]_nCONR³[C(R⁴)₂]_n-, [C(R⁴)₂]_nNR³CO[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nNR³[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nO[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nCO[C(R⁴)₂]_n або -[C(R⁴)₂]_nCOO[C(R⁴)₂]_n-,

Y представляє алкілен, циклоалкілен, Het-дііл або Ar-дііл,

T являє собою моноциклічне або біциклічне, насичене або ненасичене карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить від 0 до 4 атомів N, O та/або S, що однозаміщене або двозаміщене =O, =S, =NR³, =N-CN, =N-NO₂, =NOR³, =NCOR³, =NCOOR³ або =NOCOR³ і яке, крім того, може бути однозаміщене, двозаміщене або тризаміщене R³, Hal, A, -[C(R⁴)₂]_n-Ar, -[C(R⁴)₂]_n-Het, -[C(R⁴)₂]_n-циклоалкілом, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³CON(R³)₂, NR³SO₂A, COR³, SO₂NR³ та/або S(O)_nA,

A являє собою нерозгалужений або розгалу-

жений алкіл, що містить 1-10 атомів вуглецю, в якому одна або дві CH₂-групи можуть бути замінені атомами O або S та/або -CH=CH-групами та/або додатково 1-7 атомів водню можуть бути замінені F,

Ar являє собою феніл, нафтил або біфеніл, кожний з яких незаміщений або однозаміщений, двозаміщений або тризаміщений Hal, A, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³CON(R³)₂, NR³SO₂A, COR³, SO₂N(R³)₂, S(O)_nA, -[C(R⁴)₂]_n-COOR³ або -O[C(R⁴)₂]_n-COOR³,

Ar' являє собою феніл, нафтил або біфеніл, кожний з яких незаміщений або однозаміщений, двозаміщений або тризаміщений Hal, A, OR⁴, N(R⁴)₂, NO₂, CN, COOR⁴, CON(R⁴)₂, NR⁴COA, NR⁴CON(R⁴)₂, NR⁴SO₂A, COR⁴, SO₂N(R⁴)₂, S(O)_nA, -[C(R⁴)₂]_n-COOR⁴ або -O[C(R⁴)₂]_n-COOR⁴,

Het являє собою моноциклічне або біциклічне, насичене або ненасичене ароматичне гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 4 атомів N, O та/або S, що може бути незаміщене або однозаміщене, двозаміщене або тризаміщене Hal, A, -[C(R⁴)₂]_n-Ar, -[C(R⁴)₂]_n-Het', -[C(R⁴)₂]_n-циклоалкілом, OR³, N(R³)₂, NR³CON(R³)₂, NO₂, CN, -[C(R⁴)₂]_n-COOR³, -[C(R⁴)₂]_n-CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, COR³, SO₂NR³, S(O)_mA та/або карбонільним киснем,

Het' являє собою моноциклічне або біциклічне, насичене, ненасичене або ароматичне гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 4 атомів N, O та/або S, що може бути незаміщене або однозаміщене або двозаміщене карбонільним киснем, =S, =N(R⁴)₂, Hal, A, OR⁴, N(R⁴)₂, NO₂, CN, COOR⁴, CON(R⁴)₂, NR⁴COA, NR⁴CON(R⁴)₂, NR⁴SO₂A, COR⁴, SO₂NR⁴ та/або S(O)_nA,

Hal являє собою F, Cl, Br або I,

n являє собою 0, 1 або 2,

o являє собою 1, 2 або 3,

та до їх фармацевтично придатних похідних, сольватів, солей і стереоізомерів, включаючи їхні суміші у всіх співвідношеннях.

Метою винаходу є виявлення нових сполук, що володіють корисними властивостями, зокрема таких, котрі можуть використовуватися для одержання лікарських засобів.

Було виявлено, що сполуки формули I і їхні солі мають надзвичайно цінні фармакологічні властивості, а також гарною переносимістю. Зокрема, вони мають властивості інгібувати фактор Ха і тому можуть використовуватися для лікування і профілактики тромбоемболічних захворювань, таких як тромбоз, інфаркт міокарда, артеріосклероз, запалення, апоплексія, стенокардія, рестеноз після пластичних операцій на судинах і переміжна кульгавість.

Сполуки формули I відповідно до винаходу можуть, крім того, також інгібувати фактори коагуляції VIIa, IXa і тромбін у каскаді згортання крові.

Похідні ароматичного амідину, що володіють

антітромботичною активністю, описані, наприклад, в EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 і WO 00/71516. Циклічні гуанідини для лікування тромбоемболічних захворювань описані, наприклад, у WO 97/08165. Ароматичні гетероциклічні сполуки, що володіють активністю інгібувати фактор Ха, описані, наприклад, у WO 96/10022. Заміщені N-[(аміноімінометил)фенілалкіл]-азагетероцикліламиди як інгібітори фактора Ха описані в WO 96/40679. Інші похідні карбоксаміду описані в WO 02/48099 і WO 02/57236, інші похідні піролідину описані в WO 02/100830. Інші гетероциклічні похідні описані в WO 03/045912.

Антитромботичний і антикоагуляційний ефект сполук відповідно до винаходу обумовлений інгібіторною дією стосовно активованої коагуляційної протеази, відомої за назвою фактор Ха, або інгібуванням інших активованих серинових протеаз, таких як фактор VIIa, фактор IXa або тромбін.

Фактор Ха являє собою одну з протеаз, залучених у складний процес згортання крові. Фактор Ха каталізує перетворення протромбіну в тромбін. Тромбін розщеплює фібриноген на мономери фібрину, котрі, після поперечного зшивання, ініціюють утворення тромбу. Активація тромбіну може приводити до виникнення тромбоемболічних захворювань. Однак інгібування тромбіну може інгібувати утворення фібрину, залученого в процес утворення тромбів.

Інгібування тромбіну може бути визначено, наприклад, за допомогою методу G.F. Cousins та ін. у *Circulation* 1996, 94, 1705-1712.

Інгібування фактора Ха також може запобігати утворенню тромбіну. Сполуки формули I відповідно до винаходу і їхні солі залучені у процес згортання крові шляхом інгібування фактора Ха й таким чином інгібують утворення тромбів.

Інгібування фактора Ха сполуками відповідно до винаходу і вимірювання антикоагуляційної і антітромботичної активності може бути визначено за допомогою традиційних способів *in-vitro* або *in-vivo*. Придатний спосіб описаний, наприклад, J. Naurtman та ін. у *Thrombosis and Haemostasis* 1990, 63, 220-223.

Інгібування фактора Ха може бути виміряно, наприклад, за допомогою методу T. Naga та ін. у *Thromb. Haemostas.* 1994, 71, 314-319.

Фактор коагуляції VIIa ініціює зовнішню частину каскаду згортання крові після зв'язування з тканинним фактором і робить свій внесок в активацію фактора X з одержанням фактора Ха. Таким чином, інгібування фактора VIIa запобігає утворенню фактора Ха і відповідно наступне утворенню тромбіну.

Інгібування фактора VIIa сполуками відповідно до винаходу і вимірювання антикоагуляційної і антітромботичної активності може бути визначено за допомогою традиційних способів *in-vitro* або *in-vivo*. Традиційний спосіб для визначення інгібування фактора VIIa описаний, наприклад, H. F. Ronning та ін. у *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81.

Фактор коагуляції IXa генерується у внутріш-

ньому каскаді згортання крові і також залучається в активацію фактора X з одержанням фактора Ха. Отже, інгібування фактора IXa може запобігати утворенню фактора Ха іншим шляхом.

Інгібування фактора IXa сполуками відповідно до винаходу і вимірювання антикоагуляційної і антітромботичної активності може бути визначено за допомогою традиційних способів *in-vitro* або *in-vivo*. Придатний спосіб описаний, наприклад, J. Chang та ін. у *Journal of Biological Chemistry* 1998, 273, 12089-12094.

Сполуки відповідно до винаходу, крім того, можуть застосовуватися для лікування пухлин, пухлинних захворювань та/або пухлинних метастаз. Кореляція між співвідношенням тканинного фактора TF/фактора VIIa і розвитком різних видів злоякісних пухлин продемонстрована T. Taniguchi і N.R. Lemoine у *Biomed. Health Res.* (2000), 41 (*Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer*), 57-59. У публікаціях, наведених нижче, описана протипухлинна дія TF-VII і інгібітори фактора Ха пухлин різних типів: K.M. Donnelly та ін. у *Thromb. Haemost.* 1998; 79: 1041-1047; E.G. Fischer та ін. у *J. Clin. Invest.* 104: 1213-1221 (1999); B.M. Muller та ін. у *Clin. Invest.* 101: 1372-1378 (1998); M.E. Bromberg та ін. у *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 88-92.

Сполуки формули I можуть застосовуватися як активні компоненти лікарських засобів при лікуванні людей і у ветеринарії, зокрема для лікування і профілактики тромбоемболічних захворювань, таких як тромбоз, інфаркт міокарда, артеріосклероз, запалення, апоплексія, стенокардія, рестеноз після пластичних операцій на судинах, переміжна кульгавість, венозний тромбоз, емболія легень, артеріальний тромбоз, ішемія міокарда, нестабільна стенокардія й удари внаслідок тромбозу.

Сполуки відповідно до винаходу також можуть застосовуватися для лікування або профілактики атеросклеротичних захворювань, таких як захворювання коронарної артерії, захворювання церебральної артерії або захворювання периферичних артерій. Сполуки також можуть застосовуватися в сполученні з іншими тромболітичними засобами при інфаркті міокарда, крім того, для профілактики повторної закупорки після тромболізу, черезшкірної транслюмінальної ангіопластики (PTCA) і операцій коронарного шунтування.

Сполуки відповідно до винаходу, крім того, застосовуються для запобігання повторного тромбозу в мікрохірургії, крім того, як антикоагулянти при використанні штучних органів або при гемодіалізі.

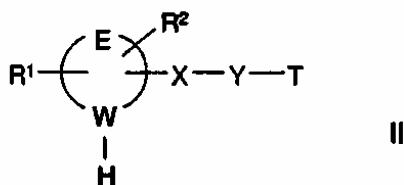
Сполуки, крім того, застосовуються для очищення катетерів і медичних пристосувань *in vivo* у пацієнтів, або як антикоагулянти для консервування крові, плазми й інших продуктів крові *in vitro*. Сполуки відповідно до винаходу, крім того, застосовуються при захворюваннях, при яких згортання крові відіграє критичну роль у перебігу хвороби або є джерелом вторинної патології, при таких як, наприклад, злоякісні пухлини, включаючи метастази, запальні захворювання, включаючи артрити, і діабет.

Сполуки відповідно до винаходу, крім того, застосовуються для лікування мігрені (F. Morales-Asin та ін., *Headache*, 40, 2000, 45-47).

При лікуванні описаних захворювань сполуки відповідно до винаходу також застосовуються в сполученні з іншими тромболітичними активними сполуками, такими як, наприклад, "активатор тканинного плазміногена" t-PA, модифікований t-PA, стрептокіназа або урокіназа. Сполуки відповідно до винаходу вводяться або одночасно з зазначеними речовинами, або до або після зазначених речовин. Особливо переважним є одночасне введення з аспірином для запобігання повторного утворення тромбів. Сполуки відповідно до винаходу також застосовуються в сполученні з антагоністами глікопротеїнового рецептора тромбоцитів (IIb/IIIa), що інгібують агрегацію тромбоцитів.

Винахід відноситься до сполук формули I та їхніх солей і до способу одержання сполук формули I відповідно до пунктів 1-16 та їх фармацевтично прийнятних похідних, сольватів, солей і стереоізомерів, який характеризується тим, що

- а) для одержання сполук формули I, в якій
W являє собою N і
G являє собою NH,
сполуку формули II



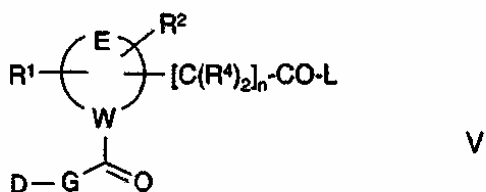
в якій
R¹, R², E, X, Y і T мають значення, зазначені в пункті 1, і

- W являє собою H,
піддають взаємодії зі сполукою формули III
D-N=C=O
в якій D має значення, зазначені в пункті 1,
або

б) для одержання сполук формули I, в якій X являє собою - [C(R⁴)₂]_nCONR³[C(R⁴)₂]_n, сполуку формули IV

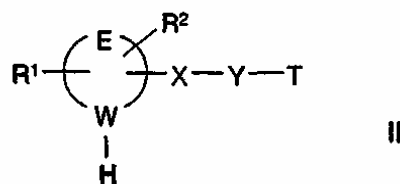


в якій R³, n, Y і T мають значення, зазначені в пункті 1, піддають взаємодії зі сполукою формули V



в якій
L являє собою Cl, Br, I або вільну або реакційно здатну функціонально модифіковану OH групу, і R¹, R², R⁴, D, E, G, W і n мають значення, зазначені в пункті 1,
або

в) для одержання сполук формули I, в якій W являє собою N,
сполуку формули II



в якій
R¹, R², E, X, Y і T мають значення, зазначені в пункті 1, і

- W являє собою N,
піддають взаємодії зі сполукою формули VI
D-G-CO-L
VI

в якій

D і G мають значення, зазначені в пункті 1, і

L являє собою Cl, Br, I або вільну або реакційно здатну функціонально модифіковану OH групу, та/або

основу або кислоту формули I перетворюють в одну з його солей.

Винахід також відноситься до оптично активних форм (стереоізомерам), енантіомерам, рацематам, діастереомерам і підратам і сольватам цих сполук. Термін сольвати сполук розуміють у значенні адуктів молекул інертного розчинника на сполуках, що утворюються завдяки силі їхнього взаємного притягання. Сольвати являють собою, наприклад, моно- або дигідрати або алкоголяти.

Під поняттям «фармацевтично прийнятні похідні» розуміють, наприклад, солі сполук відповідно до винаходу і також так звані проліки сполук.

Під поняттям «похідні проліків» розуміють, наприклад, сполуки формули I, що є модифікованими, наприклад, алкільною або ацильною групами, цукрами або олігопептидами, і які швидко розщеплюються в організмі з утворенням активних сполук у відповідності з винаходом. Це поняття також включає похідні біорозкладуваних полімерів сполук відповідно до винаходу, як описано, наприклад, у Int. J. Pharm. 115,61-67(1995).

Винахід також відноситься до сумішей сполук формули I відповідно до винаходу, наприклад, до сумішей двох діастереомерів, наприклад, у співвідношенні 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 або 1:1000. Особливо переважними є суміші стереоізомерних сполук.

Винахід також відноситься до похідних піролідина карбонової кислоти, вибраних із групи, що включає:

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(1'-метил-[1,4'] біпіридиніл-4-іл)]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідин-1,2-дикарбоксамід,

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(3,4,5,6-тетрагідро-2-N-[1,4'] біпіридиніл-4-іл)]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідин-1, 2-дикарбоксамід,

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(3,4,5,6-тетрагідро-2-N-[1,4'] Н-біпіридиніл-4-іл)]-(2R,4R)-4-етоксипіролідин-1,2-дикарбоксамід,

N-(4-хлорфеніл)-(2R,4R)-4-гідрокси-2-(4-піридин-4-іл)піперазин-1-карбонілпіролідин-1-карбоксамід,

N-(4-хлорфеніл)-(2R,4R)-4-гідрокси-2-[4-(2-метоксифеніл)-піперазин-1-карбоніл]піролідин-1-карбоксамід,

N-(4-хлорфеніл)-(2R,4R)-2-[4-(4-фторфеніл)піперазин-1-карбоніл]-4-гідроксипіролідін-1-карбоксамід,

N-(4-хлорфеніл)-(2R,4R)-4-гідрокси-2-[4-гідрокси-4-(4-метоксифеніл)піперидин-1-карбоніл]піролідін-1-карбоксамід,

N-(4-хлорфеніл)-(2R,4R)-4-гідрокси-2-(4-піридин-2-ілпіперазин-1-карбоніл)піролідін-1-карбоксамід,

N-(4-хлорфеніл)-(2R,4R)-2-[4-(4-етилпіперазин-1-іл)піперидин-1-карбоніл]-4-гідроксипіролідін-1-карбоксамід,

N-(4-хлорфеніл)-(2R,4R)-2-[4-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-піперазин-1-карбоніл]-4-гідроксипіролідін-1-карбоксамід,

N-(4-хлорфеніл)-(2R,4R)-4-гідрокси-2-[4-(1-метилпіперидин-4-іл)-піперазин-1-карбоніл]піролідін-1-карбоксамід;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(2-(2-диметиламіноетокси)-4-морфолін-4-ілфеніл)]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід,

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(2-етокси-4-морфолін-4-ілфеніл)]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід,

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(4-морфолін-4-іл-2-пропоксифеніл)]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, і їх фармацевтично прийнятні похідні, сольвати, солі і стереоізомери, включаючи їхні суміші у всіх співвідношеннях.

Винахід також відноситься до похідних циклопентанкарбонової кислоти, вибраних із групи, що включає

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(рац)-2-[3-(4-хлорфеніл)-уреїдо]циклопентанкарбоксамід,

N-[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(рац)-2-[3-(4-хлорфеніл)уреїдо]циклопентанкарбоксамід, і їхні фармацевтично прийнятні похідні, сольвати, солі і стереоізомери, включаючи їхні суміші у всіх співвідношеннях.

Для всіх радикалів, що зустрічаються більш одного разу, таких, наприклад, як A, їхні значення є незалежними один від одного.

При згадуванні вище і нижче, радикали або параметри D, E, G, W, X, Y, T, R¹ і R² мають значення, зазначені під формулою I, якщо спеціально не зазначено інше.

A являє собою алкіл, що є нерозгалуженим (лінійним) або розгалуженим і має 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів вуглецю. A переважно являє собою метил, крім того, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл або трет-бутіл, крім того, також пентил, 1-, 2- або 3-метилбутіл, 1,1-, 1,2- або 2,2-диметилпропіл, 1-етилпропіл, гексил, 1-, 2-, 3- або 4-метилпентил, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- або 3,3-диметилбутіл, 1- або 2-етилбутіл, 1-етил-1-метилпропіл, 1-етил-2-метилпропіл, 1,1,2- або 1,2,2-триметилпропіл, крім того, переважно, наприклад, трифторметил. A найбільш переважно являє собою алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, переважно метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, гексил, трифторметил, пентафторетил або 1,1,1-трифторетил.

Циклоалкіл переважно являє собою циклопро-

піл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або циклогептил.

Алкілен переважно являє собою метилен, етилен, пропілен, бутилен, пентилен або гексилен, крім того, розгалужений алкілен.

R¹ і R² кожний, незалежно один від одного, являє собою, переважно, наприклад, H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, N₃, етиніл, вініл, алілокси, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA або OCH₂COOH.

R¹ переважно являє собою H, =O, COOR³, такий як, наприклад, COOA, OH, OA, NH₂, алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, N₃, етиніл, вініл, алілокси, -OCOR³, такий як, наприклад, метилкарбонілокси, NHCOA, такий як, наприклад, ацетаміно, або NHSO₂A, такий як, наприклад, метилсульфоніламіно; OCH₂COOA, такий як, наприклад, OCH₂COOCH₃; або OCH₂COOH.

R² переважно являє собою H, =O, OH, OA, такий як, наприклад, метокси, або алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю.

В подальшому переважному варіанті здійснення винаходу, R¹ являє собою H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, N₃, етиніл, вініл, алілокси, -OCOR³, NHCOA, NHSO₂A, H-C≡C-CH₂-, CH₃-C=C-CH₂-O-, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂NH₂, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂He^t, OCH₂COOCH₃ або OCH₂COOH;

R² являє собою H, =O, OH, OA або алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю;

He^t являє собою насичене 3-х - 6-ти членне гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 3 атомів N та/або O, яке може бути незаміщене або однозаміщене або двозаміщене карбонільним киснем, Hal, A, OH, NH₂, NO₂, CN, COOA або CONH₂.

В подальшому переважному варіанті здійснення винаходу,

R¹ являє собою етиніл, вініл, алілокси, CH₃-C≡C-CH₂-O-, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂NH₂, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂He^t, OCH₂COOCH₃ або OCH₂COOH,

R² являє собою H, A або OH,

He^t являє собою насичене 3-х - 6-ти членне гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 3 атомів N та/або O, що може бути незаміщене або однозаміщене або двозаміщене карбонільним киснем, Hal, A, OH, NH₂, NO₂, CN, COOA або CONH₂.

В подальшому переважному варіанті здійснення винаходу,

R¹ являє собою етиніл, вініл, алілокси, CH₃-C≡C-CH₂-O-, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂NH₂, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂He^t, OCH₂COOCH₃ або OCH₂COOH,


R² являє собою H, A або OH,

He^t являє собою насичене 3-х - 6-ти членне гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 3 атомів N та/або O, яке може бути незаміщене або однозаміщене або двозаміщене карбонільним киснем.


He^t у даному варіанті найбільш переважно являє собою піролілін, піперидин або оксазолідин, кожний з яких незаміщений або однозаміщений карбонільним киснем.

R¹ і R² разом альтернативно являють собою 3-х - 6-ти членне карбоциклічне або гетероциклічне

кільце, що містить від 0 до 3 атомів N, O та/або S, що спіроциклічно або біциклічно зв'язане (сполу-

чено) з  кільцевою системою. У даному варіанті 3-х - 6-ти членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце являє собою, наприклад, феніл, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, піридил, імідазоліл, піперидиніл або 1,3-діоксоланіл.

R¹ і R² разом утворюють, зокрема, 3-х - 6-ти членне карбоциклічне кільце, що спіроциклічно

зв'язане з  кільцевою системою. У даному варіанті 3-х - 6-ти членне карбоциклічне кільце переважно являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил.

R³ переважно являє собою H або A, крім того, також феніл, бензил або [C(R⁴)₂]_nCOOA, такий як, наприклад, CH₂COOCH₃.

R⁴ переважно являє собою H або A, найбільш переважно H.

COR², COR³ і COR⁴ являють собою, наприклад, CHO або -COA.

-COA (ацил) переважно являє собою ацетил, пропіоніл, крім того, також бутирил, пентаноїл, гексаноїл або, наприклад, бензоїл.

Hal переважно являє собою F, Cl або Br, але також альтернативно I.

Ag являє собою, наприклад, феніл, о-, м- або п-толіл, о-, м- або п-етилфеніл, о-, м- або п-пропілфеніл, о-, м- або п-ізопропілфеніл, о-, м- або п-трет-бутилфеніл, о-, м- або п-гідроксифеніл, о-, м- або п-нітрофеніл, о-, м- або п-амінофеніл, о-, м- або п- (N-метиламіно) феніл, о-, м- або п- (N-метиламінокарбоніл)-феніл, о-, м- або п-ацетамідофеніл, о-, м- або п-метоксифеніл, о-, м- або п-етоксифеніл, о-, м- або п-етоксикарбонілфеніл, о-, м- або п- (N,N-диметиламіно)феніл, о-, м- або п- (N,N-диметиламінокарбоніл)феніл, о-, м- або п- (N-етиламіно)феніл, о-, м- або п- (N,N-діетиламіно)феніл, о-, м- або п-фторфеніл, о-, м- або п-бромфеніл, о-, м- або п-хлорфеніл, о-, м- або п- (метилсульфонамідо) феніл, о-, м- або п- (метилсульфоніл)феніл, о-, м- або п-феноксифеніл, більш переважно 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дифторфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дихлорфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дибромфеніл, 2,4- або 2,5-динітрофеніл, 2,5- або 3,4-диметоксифеніл, 3-нітро-4-хлорфеніл, 3-аміно-4-хлор-, 2-аміно-3-хлор-, 2-аміно-4-хлор-, 2-аміно-5-хлор- або 2-аміно-6-хлорфеніл, 2-нітро-4-N,N-диметиламіно- або 3-нітро-4-N,N-диметиламінофеніл, 2,3-діамінофеніл, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- або 3,4,5-трихлорфеніл, 2,4,6-триметоксифеніл, 2-гідрокси-3,5-дихлорфеніл, п-йодфеніл, 3,6-дихлор-4-амінофеніл, 4-фтор-3-хлорфеніл, 2-фтор-4-бромфеніл, 2,5-дифтор-4-бромфеніл, 3-бром-6-метоксифеніл, 3-хлор-6-метоксифеніл, 3-хлор-4-ацетамідофеніл, 3-фтор-4-метоксифеніл, 3-аміно-6-метилфеніл, 3-хлор-4-

ацетамідофеніл або 2,5-диметил-4-хлорфеніл.

Ag переважно являє собою, наприклад, феніл, що незаміщений або однозаміщений, двозаміщений або тризаміщений Hal, A, OR², OR³, SO₂A, COOR² або CN.

Ag більш переважно являє собою, наприклад, феніл, що незаміщений або однозаміщений або двозаміщений Hal, A, OA, фенокси, SO₂A, SO₂NH₂, COOR² або CN, такий як, наприклад, феніл, 2-метилсульфонілфеніл, 2-аміносульфонілфеніл, феноксифеніл, 2-, 3- або 4-хлорфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 4-метилфеніл, 4-бромфеніл, 3-фтор-4-метоксифеніл, 4-трифторметоксифеніл, 4-етоксифеніл, 2-метоксифеніл, 3-ціанофеніл, 4-етоксикарбонілфеніл, метоксикарбонілфеніл, карбоксифеніл або амінокарбонілфеніл.

Ag найбільш переважно являє собою незаміщений феніл, 4-хлорфеніл або 2-метилсульфонілфеніл.

G більш переважно являє собою (CH₂)_n, (CH₂)_nNH-, -CH=CH- або -CH=CH-CH=CH-.

X більш переважно являє собою -CONH- або -CON(CH₂COOA)-.

X переважно являє собою циклоалкілен, Нет-діл або Ag-діл, більш переважно 1,4-фенілен, що незаміщений або однозаміщений або двозаміщений A, OA, Cl, F, COOCH₃, COOH, фенокси або амінокарбонілом, крім того, також піридинділ, переважно піридин-2,5-діл, піперидинділ або циклогексilen.

X являє собою, зокрема, піридинділ, піперидинділ, циклогексilen, або фенілен, що незаміщений або однозаміщений або двозаміщений A, OA, Cl, F, COOCH₃, COOH, фенокси або амінокарбонілом.

Нет являє собою, наприклад, 2- або 3-фурил, 2- або 3-тієніл, 1-, 2- або 3-піроліл, 1-, 2-, 4- або 5-імідазоліл, 1-, 3-, 4- або 5-піразоліл, 2-, 4- або 5-оксазоліл, 3-, 4- або 5-ізоксазоліл, 2-, 4- або 5-тіазоліл, 3-, 4- або 5-ізотіазоліл, 2-, 3- або 4-піридил, 2-, 4-, 5- або 6-піримідиніл, крім того, переважно 1,2,3-триазол-1-, -4- або -5-іл, 1,2,4-триазол-1-, -3- або -5-іл, 1- або 5-тетразоліл, 1,2,3-оксадіазол-4- або -5-іл, 1,2,4-оксадіазол-3- або -5-іл, 1,3,4-тіадіазол-2- або -5-іл, 1,2,4-тіадіазол-3- або -5-іл, 1,2,3-тіадіазол-4- або -5-іл, 3- або 4-піридазиніл, піразиніл, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-індоліл, 4- або 5-ізоіндоліл, 1-, 2-, 4- або 5-бензімідазоліл, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензопіразоліл, 2-, 4-, 5-, 6- або 7-бензоксазоліл, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензізоксазоліл, 2-, 4-, 5-, 6- або 7-бензотіазоліл, 2-, 4-, 5-, 6- або 7-бензізотіазоліл, 4-, 5-, 6- або 7-бенз-2,1,3-оксадіазоліл, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-хіноліл, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-ізохіноліл, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-циноліл, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-хіназолініл, 5- або 6-хіноксалініл, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- або 8-2H-бензо-1,4-оксазиніл, крім того, переважно 1,3-бензодіоксол-5-іл, 1,4-бензодіоксан-6-іл, 2,1,3-бензотіадіазол-4- або -5-іл або 2,1,3-бенз-оксадіазол-5-іл.

Гетероциклічні радикали також можуть бути частково або цілком гідровані.

Нет може, таким чином, також являти собою, наприклад, 2,3-дигідро-2-, -3-, -4- або -5-фурил, 2,5-дигідро-2-, -3-, -4- або -5-фурил, тетрагідро-2-

або -3-фурил, 1,3-діоксолан-4-іл, тетрагідро-2- або -3-тієніл, 2,3-дигідро-1-, -2-, -3-, -4- або -5-піроліл, 2,5-дигідро-1-, -2-, -3-, -4- або -5-піроліл, 1-, 2- або 3-піролідиніл, тетрагідро-1-, -2- або -4-імідазоліл, 2,3-дигідро-1-, -2-, -3-, -4- або -5-піразоліл, тетрагідро-1-, -3- або -4-піразоліл, 1,4-дигідро-1-, -2-, -3- або -4-піридил, 1,2,3,4-тетрагідро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- або -6-піридил, 1-, 2-, 3- або 4-піперидиніл, 2-, 3- або 4-морфолініл, тетрагідро-2-, -3- або -4-піраніл, 1,4-діоксанеїл, 1,3-діоксан-2-, -4- або -5-іл, гексагідро-1-, -3- або -4-піридазиніл, гексагідро-1-, -2-, -4- або -5-піримідиніл, 1-, 2- або 3-піперазиніл, 1,2,3,4-тетрагідро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- або -8-хіноліл, 1,2,3,4-тетрагідро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- або -8-ізохіноліл, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- або 8-3,4-дигідро-2Н-бензо-1,4-оксазиніл, крім того, переважно 2,3-метилендіоксифеніл, 3,4-метилендіоксифеніл, 2,3-етилендіоксифеніл, 3,4-етилендіоксифеніл, 3,4-(дифторметилендіокси)феніл, 2,3-дигідробензофуран-5- або -6-іл, 2,3-(2-оксометилендіокси)феніл або альтернативно 3,4-дигідро-2Н-1,5-бенздіоксепін-6- або -7-іл, крім того, переважно 2,3-дигідробензофураніл або 2,3-дигідро-2-оксофураніл.

Не^t переважно являє собою, наприклад, 2- або 3-фурил, 2- або 3-тієніл, 1-, 2- або 3-піроліл, 1-, 2-, 4- або 5-імідазоліл, 1-, 3-, 4- або 5-піразоліл, 2-, 4- або 5-оксазоліл, 3-, 4- або 5-ізоксазоліл, 2-, 4- або 5-тіазоліл, 3-, 4- або 5-ізотіазоліл, 2-, 3- або 4-піридил, 2-, 4-, 5- або 6-піримідиніл, крім того, переважно 1,2,3-тріазол-1-, -4- або -5-іл, 1,2,4-тріазол-1-, -3- або -5-іл, 1- або 5-тетразоліл, 1,2,3-оксадіазол-4- або -5-іл, 1,2,4-оксадіазол-3- або -5-іл, 1,3,4-тіадіазол-2- або -5-іл, 1,2,4-тіадіазол-3- або -5-іл, 1,2,3-тіадіазол-4- або -5-іл, 3- або 4-піридазиніл, піразиніл, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-індоліл, 4- або 5-ізоіндоліл, 1-, 2-, 4- або 5-бензімідазоліл, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензопіразоліл, 2-, 4-, 5-, 6- або 7-бензоксазоліл, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензізоксазоліл, 2-, 4-, 5-, 6- або 7-бензо-тіазоліл, 2-, 4-, 5-, 6- або 7-бензізотіазоліл, 4-, 5-, 6- або 7-бенз-2,1,3-оксадіазоліл, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-хіноліл, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-ізохіноліл, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-цинолініл, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-хіназолініл, 5- або 6-хіноксалініл, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- або 8-2Н-бензо-1,4-оксазиніл, крім того, переважно 1,3-бензодіоксол-5-іл, 1,4-бензодіоксан-6-іл, 2,1,3-бензотіадіазол-4- або -5-іл або 2,1,3-бензохадіазол-5-іл.

Гетероциклічні радикали також можуть бути частково або цілком гідровані.

Не^t може, таким чином, також являти собою, наприклад, 2,3-дигідро-2-, -3-, -4- або -5-фурил, 2,5-дигідро-2-, -3-, -4- або -5-фурил, тетрагідро-2- або -3-фурил, 1,3-діоксолан-4-іл, тетрагідро-2- або -3-тієніл, 2,3-дигідро-1-, -2-, -3-, -4- або -5-піроліл, 2,5-дигідро-1-, -2-, -3-, -4- або -5-піроліл, 1-, 2- або 3-піролідиніл, тетрагідро-1-, -2- або -4-імідазоліл, 2,3-дигідро-1-, -2-, -3-, -4- або -5-піразоліл, тетрагідро-1-, -3- або -4-піразоліл, 1,4-дигідро-1-, -2-, -3- або -4-піридил, 1,2,3,4-тетрагідро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- або -6-піридил, 1-, 2-, 3- або 4-піперидиніл, 2-, 3- або 4-морфолініл, тетрагідро-2-, -3- або -4-піраніл, 1,4-діоксанеїл, 1,3-діоксан-2-, -4- або -5-іл, гексагідро-1-, -3- або -4-піридазиніл, гексагідро-1-, -2-, -4-

або -5-піримідиніл, 1-, 2- або 3-піперазиніл, 1,2,3,4-тетрагідро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- або -8-хіноліл, 1,2,3,4-тетрагідро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- або -8-ізохіноліл, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- або 8-3,4-дигідро-2Н-бензо-1,4-оксазиніл, крім того, переважно 2,3-метилендіоксифеніл, 3,4-метилендіоксифеніл, 2,3-етилендіоксифеніл, 3,4-етилендіоксифеніл, 3,4-(дифторметилендіокси)феніл, 2,3-дигідробензофуран-5- або -6-іл, 2,3-(2-оксометилендіокси)феніл або альтернативно 3,4-дигідро-2Н-1,5-бенздіоксепін-6- або -7-іл, крім того, переважно 2,3-дигідробензофураніл або 2,3-дигідро-2-оксофураніл.

Т переважно являє собою моноциклічне або біциклічне, насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що містить 1-2 атоми N та/або O, що однозаміщене або двозаміщене =O, =S, =NR², =N-CN, =N-NO₂, =NOR², =NCOR², =NCOOR² або =NOCOR² і яке, крім того, може бути однозаміщене або двозаміщене Hal, A або OA.

У подальшому варіанті здійснення винаходу, Т переважно являє собою, наприклад, 2-імінопіридин-1-іл, 2-імінопіролідин-1-іл, 2-іміно-1Н-піридин-1-іл, 3-іміноморфолін-4-іл, 4-іміно-1Н-піридин-1-іл, 2,6-діімінопіридин-1-іл, 2-імінопіперазин-1-іл, 2,6-діімінопіперазин-1-іл, 2,5-діімінопіролідин-1-іл, 2-іміно-1,3-оксазолідин-3-іл, 3-іміно-2Н-піридазин-2-іл, 2-іміноазепан-1-іл, 2-гідрокси-6-імінопіперазин-1-іл або 2-метокси-6-імінопіперазин-1-іл.

Т являє собою, зокрема, моноциклічне, насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що містить 1-2 атоми N та/або O, що однозаміщене або двозаміщене =O, =S або =NH і яке, крім того, може бути однозаміщене або двозаміщене Hal, A та/або OA.

Т більш переважно являє собою піридин-1-іл, піролідин-1-іл, піридин-1-іл, морфолін-4-іл, піперазин-1-іл, 1,3-оксазолідин-3-іл, піридазин-2-іл, піразин-1-іл, азепан-1-іл, 2-азабіцикло[2.2.2]октан-2-іл, імідазолідиніл, тіазоліл або 1,4-оксазепаніл, кожний з яких однозаміщений або двозаміщений =O або =NH і де радикали також можуть бути однозаміщені або двозаміщені Hal, A та/або OA; найбільш переважними є 3-оксоморфолін-4-іл.

Т крім того, переважно являє собою також 2-оксо-3-метокси-1Н-піридин-1-іл.

D переважно являє собою феніл, тієніл, піридил, фурил, тіазоліл, піроліл або імідазоліл, кожний з яких однозаміщений або двозаміщений Hal, більш переважно феніл, піридил, тієніл, фурил або імідазоліл, кожний з яких однозаміщений або двозаміщений Hal.



Радикал переважно являє собою пі-

ролідин-1,2-дііл, піперидин-1,2-дііл, піперидин-1,3-дііл, оксазолідин-3,4- або -3,5-дііл, тіазолідин-3,4-дііл, 2,5-дигідро-1Н-пірол-1,5-дііл, 1,3-діоксолан-4,5-дііл, 1,3-оксазинан-3,4-дііл, піперазин-1,4-дііл, тетрагідрофуран-3,4-дііл або азетидин-1,2-дііл.

Сполуки формули I можуть мати один або декілька хіральних центрів і тому можуть зустрічатися в різних стереоізомерних формах. Формула I

охоплює всі ці форми.

Таким чином, винахід відноситься, зокрема, до сполук формули I, в яких принаймні один із зазначених радикалів має одне з переважних значень, зазначених вище. Деякі переважні групи сполук можуть бути представлені наступними підформулами Ia-Iw, що відповідають формулі I в яких значення радикалів суттєво не відрізняються від значень, приведених для формули I, але в яких

в Ia D являє собою моноциклічне або біциклічне, ароматичне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить від 0 до 4 атомів N, O та/або S, що незаміщене або однозаміщене або двозаміщене Hal;

в Ib D являє собою феніл, піридил, тієніл, фурил або імідазоліл, кожний з яких однозаміщений або двозаміщений Hal;

в Ic R¹, R² кожний, незалежно один від одного, являє собою H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, N₃, етиніл, вініл, алілокси, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA або OCH₂COOH;

в Id G являє собою (CH₂)_n, (CH₂)_nNH-, -CH=CH- або -CH=CH-CH=CH-;

в Ie X являє собою -[C(R⁴)₂]_nCONR³[C(R⁴)₂]_n;

в If X являє собою -CONH- або -CON(CH₂COOA)-;

в Ig Y являє собою циклоалкілен, Het-дііл або Ar-дііл;

в Ih Y являє собою піридиндііл, піперидиндііл, циклогексилен, або 1,4-фенілен, що незаміщений або однозаміщений або двозаміщений A, OA, Cl, F, COOCH₃, COOH, фенокси або амінокарбонілом;

в Ii T являє собою моноциклічне, насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що містить 1-2 атоми N та/або O, що однозаміщене або двозаміщене =O, =S або =NH і може бути однозаміщене або двозаміщене Hal, A та/або OA;

в Ij T являє собою піперидин-1-іл, піролідін-1-іл, піридин-1-іл, морфолін-4-іл, піперазин-1-іл, 1,3-оксазолідін-3-іл, піридазин-2-іл, піразин-1-іл, азепа-пан-1-іл, 2-азабіцикло[2.2.2]октан-2-іл, імідазолідін-іл, тіазоліл або 1,4-оксазепаніл, кожний з яких однозаміщений або двозаміщений =O або =NH і де радикали також можуть бути однозаміщені або двозаміщені Hal, A та/або OA;

в Ik Ar являє собою феніл, що незаміщений або однозаміщений або двозаміщений Hal, A, OA, SO₂A, COOR², SO₂NH₂, CN, COOA, COOH або фенокси;

в Il D являє собою моноциклічне або біциклічне, ароматичне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить від 0 до 4 атомів N, O та/або S, що незаміщене або однозаміщене або двозаміщене Hal,

R¹, R² кожний, незалежно один від одного, являє собою H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, N₃, етиніл, вініл, алілокси, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA або OCH₂COOH,

R¹ і R² разом альтернативно являють собою спіроциклічно зв'язане 3-х - 6-ти членне карбоциклічне кільце,

R³ являє собою H, A, феніл, бензил або [C(R⁴)₂]_nCOOA,

R⁴ являє собою H або A,

W являє собою N, CR³ або sp²-гібридизований атом вуглецю,

Е разом з W являє собою 3-х - 7-ми членне насичене карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить від 0 до 3 атомів N, від 0 до 2 атомів O та/або від 0 до 2 атомів S, яке може включати подвійний зв'язок,

G являє собою (CH₂)_n, (CH₂)_nNH-, -CH=CH- або -CH=CH-CH=CH-,

X являє собою -[C(R⁴)₂]_nCONR³[C(R⁴)₂]_n,

Y являє собою циклоалкілен, Het-дііл або Ar-дііл,

Ar являє собою феніл, що незаміщений або однозаміщений або двозаміщений Hal, A, OA, SO₂A, COOR², SO₂NH₂, CN, COOA, COOH або фенокси,

T являє собою моноциклічне, насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, що містить 1-2 атоми N та/або O, що однозаміщене або двозаміщене =O, =S або =NH і може бути однозаміщене або двозаміщене Hal, A та/або OA,

A являє собою нерозгалужений або розгалужений алкіл, що має 1-10 атомів вуглецю та в якому 1-7 атомів водню можуть бути замінені F,

Hal являє собою F, Cl, Br або I,

n являє собою 0, 1 або 2;

y Im D являє собою феніл, піридил, тієніл, фурил або імідазоліл, кожний з яких однозаміщений або двозаміщений Hal,

R¹, R² кожний, незалежно один від одного, являє собою H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, N₃, етиніл, вініл, алілокси, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA або OCH₂COOH,

R¹ і R² разом альтернативно являють собою спіроциклічно зв'язане 3-х - 6-ти членне карбоциклічне кільце,

R³ являє собою H, A або CH₂COOA,

R⁴ являє собою H або A,

W являє собою N, CR³ або sp²-гібридизований атом вуглецю,

Е разом з W являє собою 3-х - 7-ми членне насичене карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить від 0 до 3 атомів N, від 0 до 2 атомів O та/або від 0 до 2 атомів S, яке може включати подвійний зв'язок,

G являє собою (CH₂)_n, (CH₂)_nNH-, -CH=CH- або -CH=CH-CH=CH-,

X являє собою -CONH- або -CON(CH₂COOA)-,

Y являє собою піридиндііл, піперидиндііл, циклогексилен, або фенілен, що незаміщений або однозаміщений або двозаміщений A, OA, Cl, F, COOCH₃, COOH, фенокси або амінокарбонілом,

T являє собою піперидин-1-іл, піролідін-1-іл, піридин-1-іл, морфолін-4-іл, піперазин-1-іл, 1,3-оксазолідін-3-іл, піридазин-2-іл, піразин-1-іл, азепа-пан-1-іл, 2-азабіцикло[2.2.2]октан-2-іл, імідазолідін-іл, тіазоліл або 1,4-оксазепаніл, кожний з яких однозаміщений або двозаміщений =O або =NH і де радикали також можуть бути однозаміщені або двозаміщені Hal, A та/або OA,

A являє собою нерозгалужений або розгалужений алкіл, що має 1-10 атомів вуглецю та в якому 1-7 атомів водню можуть бути замінені F,

Hal являє собою F, Cl, Br або I,
 n являє собою 0, 1 або 2;
 у In D являє собою феніл, піридил або тініл,
 кожний з яких однозаміщений або двозаміщений Hal,

R^1 являє собою H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂,
 алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, N₃,
 етиніл, вініл, алілокси, -OCOR³, NHCOA або
 NHSO₂A,

R^2 являє собою H, =O, OH, OA або алкіл, що
 має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю,

R^1 і R^2 разом альтернативно являють собою
 спіроциклічно зв'язане 3-х - 6-ти членне карбоцик-
 лічне кільце,

R^3 являє собою H або A,

R^4 являє собою H або A,



являє собою піролідін-1,2-дііл, піперидин-1,2-
 дііл, оксазолідін-3,4- або 3,5-дііл, тіазолідін-3,4-
 дііл, 2,5-дигідро-1H-пірол-1,5-дііл, 1,3-діоксолан-
 4,5-дііл, 1,3-оксазинан-3,4-дііл, піперазин-1,4-дііл,
 тетрагідрофуран-3,4-дііл або азетидин-1,2-дііл,

G являє собою (CH₂)_n або (CH₂)_nNH-,

X являє собою CONH,

Y являє собою 1,3- або 1,4-фенілен, що неза-
 міщений або однозаміщений або двозаміщений
 метилом, трифторметилом, етилом, пропілом, Cl
 або F,

T являє собою піперидин-1-іл, піролідін-1-іл,
 1H-піридин-1-іл, морфолін-4-іл, піперазин-1-іл, 1,3-
 оксазолідін-3-іл, 2H-піридазин-2-іл, піразин-1-іл,
 азапан-1-іл або 2-азабіцикло-[2.2.2]октан-2-іл, кож-
 ний з яких однозаміщений або двозаміщений кар-
 бонільним киснем,

A являє собою нерозгалужений або розгалу-
 жений алкіл, що має 1-10 атомів вуглецю та в яко-
 му 1-7 атомів водню можуть бути замінені F,

Hal являє собою F, Cl, Br або I,

n являє собою 0, 1 або 2,

у Io D являє собою феніл, піридил або тініл,
 кожний з яких однозаміщений або двозаміщений Hal,

R^1 являє собою H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂,
 алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, N₃,
 етиніл, вініл, алілокси, -OCOR³, NHCOA або
 NHSO₂A,

R^2 являє собою H, =O, OH, OA або алкіл, що
 має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю,

R^1 і R^2 разом альтернативно являють собою
 спіроциклічно зв'язане 3-х - 6-ти членне карбоцик-
 лічне кільце,

R^3 являє собою H або A,

R^4 являє собою H або A,



являє собою піролідін-1,2-дііл, піперидин-1,2-
 дііл, оксазолідін-3,4- або 3,5-дііл, тіазолідін-3,4-
 дііл, 2,5-дигідро-1H-пірол-1,5-дііл, 1,3-діоксолан-
 4,5-дііл, 1,3-оксазинан-3,4-дііл, піперазин-1,4-дііл,

тетрагідрофуран-3,4-дііл або азетидин-1,2-дііл,

G являє собою (CH₂)_n або (CH₂)_nNH-,

X являє собою CONH,

Y являє собою 1,3- або 1,4-фенілен, що неза-
 міщений або однозаміщений або двозаміщений
 метилом, трифторметилом, етилом, пропілом, Cl
 або F,

T являє собою морфолін-4-іл, що однозаміще-
 ний або двозаміщений карбонільним киснем,

A являє собою нерозгалужений або розгалу-
 жений алкіл, що має 1-10 атомів вуглецю та в яко-
 му 1-7 атомів водню можуть бути замінені F,

Hal представляє F, Cl, Br або I,

n являє собою 0, 1 або 2,

у Ip X являє собою - [C(R⁴)₂]CONR³ [C(R⁴)₂]_n-
 або -[C(R⁴)₂]CO[C(R⁴)₂]_n;

у Iq X являє собою CONH або COCH₂,

у Ir D являє собою феніл, піридил або тініл,
 кожний з яких однозаміщений або двозаміщений Hal,

R^1 являє собою H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂,
 алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, N₃,
 етиніл, вініл, алілокси, -OCOR³, NHCOA або
 NHSO₂A,

R^2 являє собою H, =O, OH, OA або алкіл, що
 має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю,

R^1 і R^2 разом альтернативно являють собою
 спіроциклічно зв'язане 3-х - 6-ти членне карбоцик-
 лічне кільце,

R^3 являє собою H або A,

R^4 являє собою H або A,



являє собою піролідін-1,2-дііл, піперидин-1,2-
 дііл, оксазолідін-3,4- або 3,5-дііл, тіазолідін-3,4-
 дііл, 2,5-дигідро-1H-пірол-1,5-дііл, 1,3-діоксолан-
 4,5-дііл, 1,3-оксазинан-3,4-дііл, піперазин-1,4-дііл,
 тетрагідрофуран-3,4-дііл або азетидин-1,2-дііл,

G являє собою (CH₂)_n або (CH₂)_nNH-,

X являє собою CONH або COCH₂,

Y являє собою 1,3- або 1,4-фенілен, що неза-
 міщений або однозаміщений або двозаміщений
 метилом, трифторметилом, етилом, пропілом, Cl
 або F,

T являє собою морфолін-4-іл, що однозаміще-
 ний або двозаміщений карбонільним киснем,

A являє собою нерозгалужений або розгалу-
 жений алкіл, що має 1-10 атомів вуглецю та в яко-
 му 1-7 атомів водню можуть бути замінені F,

Hal являє собою F, Cl, Br або I,

n являє собою 0, 1 або 2,

у Is D являє собою моноциклічне або біцикліч-
 не, ароматичне карбоциклічне або гетероциклічне
 кільце, що містить від 0 до 4 атомів N, O та/або S,
 що незаміщене або однозаміщене або двозаміще-
 не Hal,

R^1 , R^2 кожний, незалежно один від одного, яв-
 ляє собою H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, алкіл, що
 має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, N₃, етиніл,
 вініл, алілокси, -OCOR³, NHCOA або NHSO₂A,

R^1 і R^2 разом альтернативно являють собою
 спіроциклічно зв'язане 3-х - 6-ти членне карбоцик-
 лічне кільце,

R^3 являє собою H або A,

R^4 являє собою H або A,

W являє собою N, CR^3 або sp^2 -гібридизований атом вуглецю,

E разом з W являє собою 3-х - 7-ми членне насичене карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить від 0 до 3 атомів N, від 0 до 2 атомів O та/або від 0 до 2 атомів S, яке може включати подвійний зв'язок,

G являє собою $(CH_2)_n$ або $(CH_2)_nNH-$,

X являє собою $-[C(R^4)_2]_nCONR^3[C(R^4)_2]_n-$ або $-[C(R^4)_2]_nCO[C(R^4)_2]_n-$,

Y являє собою Ar-дііл,

Ar являє собою феніл, що незаміщений або одно заміщений або двозаміщений Hal, A, OA, SO_2A , $COOR^2$, SO_2NH_2 або CN,

T являє собою морфолін-4-іл, що однозаміщений або двозаміщений карбонільним киснем,

A являє собою нерозгалужений або розгалужений алкіл, що має 1-10 атомів вуглецю та в якому 1-7 атомів водню можуть бути замінені F,

Hal являє собою F, Cl, Br або I,

n являє собою 0, 1 або 2,

у It D являє собою феніл, піридил або тієніл, кожний з яких однозаміщений або двозаміщений Hal,

R^1 являє собою H, =O, $COOR^3$, OH, OA, NH_2 , алкіл, який має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, N_3 , етиніл, вініл, алілокси, $-OCOR^3$, $NHCOA$, $NHSO_2A$, $CH_3-C=C-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$, $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2NH_2$ або $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2Het'$,

R^2 являє собою H, =O, OH, OA або алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю,

R^1 і R^2 разом альтернативно являють собою спіроциклічно зв'язане 3-х - 6-ти членне карбоциклічне кільце,

R^3 являє собою H або A,

R^4 являє собою H або A,



являє собою піролідін-1,2-дііл, піперидин-1,2-дііл, оксазолідін-3,4- або 3,5-дііл, тіазолідін-3,4-дііл, 2,5-дигідро-1H-пірол-1,5-дііл, 1,3-діоксолан-4,5-дііл, 1,3-оксазинан-3,4-дііл, піперазин-1,4-дііл, тетрагідрофуран-3,4-дііл або азетидин-1,2-дііл,

G являє собою $(CH_2)_n$ або $(CH_2)_nNH-$,

X являє собою CONH або $COCH_2$,

Y являє собою 1,3- або 1,4-фенілен, що незаміщений або однозаміщений або двозаміщений метилом, трифторметилом, етилом, пропілом, Cl або F,

T являє собою морфолін-4-іл, що однозаміщений або двозаміщений карбонільним киснем,

Het' являє собою насичене 3-х - 6-ти членне гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 3 атомів N та/або O, що може бути незаміщене або однозаміщене або двозаміщене карбонільним киснем, Hal, A, OH, NH_2 , NO_2 , CN, $COOA$ або $CONH_2$,

A являє собою нерозгалужений або розгалужений алкіл, що має 1-10 атомів вуглецю та в якому 1-7 атомів водню можуть бути замінені F,

Hal являє собою F, Cl, Br або I,

n являє собою 0, 1 або 2;

у lu D являє собою феніл, піридил або тієніл, кожний з яких однозаміщений або двозаміщений Hal,

R^1 являє собою H, =O, $COOR^3$, OH, OA, NH_2 , алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, N_3 , етиніл, вініл, алілокси, $-OCOR^3$, $NHCOA$, $NHSO_2A$, $H-C=C-CH_2-$, $CH_3-C=C-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$, $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2NH_2$ або $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2Het'$,

R^2 являє собою H, =O, OH, OA або алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю,

R^1 і R^2 разом альтернативно являють собою спіроциклічно зв'язане 3-х - 6-ти членне карбоциклічне кільце,

R^3 являє собою H або A,

R^4 являє собою H або A,



являє собою піролідін-1,2-дііл, піперидин-1,2-дііл, оксазолідін-3,4- або 3,5-дііл, тіазолідін-3,4-дііл, 2,5-дигідро-1H-пірол-1,5-дііл, 1,3-діоксолан-4,5-дііл, 1,3-оксазинан-3,4-дііл, піперазин-1,4-дііл, тетрагідрофуран-3,4-дііл або азетидин-1,2-дііл,

G являє собою $(CH_2)_n$ або $(CH_2)_nNH-$,

X являє собою CONH, $COCH_2$, CO або COO,

Y являє собою 1,3- або 1,4-фенілен, що незаміщений або однозаміщений або двозаміщений метилом, трифторметилом, етилом, пропілом, Cl або F,

T являє собою морфолін-4-іл, що однозаміщений або двозаміщений карбонільним киснем,

Het' являє собою насичене 3-х - 6-ти членне гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 3 атомів N та/або O, що може бути незаміщене або однозаміщене або двозаміщене карбонільним киснем, Hal, A, OH, NH_2 , NO_2 , CN, $COOA$ або $CONH_2$,

A являє собою нерозгалужений або розгалужений алкіл, що має 1-10 атомів вуглецю та в якому 1-7 атомів водню можуть бути замінені F,

Hal являє собою F, Cl, Br або I,

n являє собою 0, 1 або 2;

у Iv D являє собою феніл, піридил або тієніл, кожний з яких однозаміщений або двозаміщений Hal,

R^1 являє собою етиніл, вініл, алілокси, $CH_3-C=C-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$, $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2NH_2$ або $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2Het'$,

R^2 являє собою H або OH,

R^1 і R^2 разом альтернативно являють собою спіроциклічно зв'язане 3-х - 6-ти членне карбоциклічне кільце,

R^3 являє собою H або A,

R^4 являє собою H або A,



являє собою піролідін-1,2-дііл, піперидин-1,2-дііл, оксазолідін-3,4- або 3,5-дііл, тіазолідін-3,4-дііл, 2,5-дигідро-1H-пірол-1,5-дііл, 1,3-діоксолан-4,5-дііл, 1,3-оксазинан-3,4-дііл, піперазин-1,4-дііл,

тетрагідрофуран-3,4-дііл або азетидин-1,2-дііл,

G являє собою $(CH_2)_n$ або $(CH_2)_nNH-$,

X являє собою $CONH$, CO , COO або $COCH_2$,

Y являє собою 1,3- або 1,4-фенілен, що незаміщений або однозаміщений або двозаміщений метилом, трифторметилом, етилом, пропілом, Cl або F,

T являє собою піперидин-1-іл, піролідин-1-іл, 1H-піридин-1-іл, морфолін-4-іл, піперазин-1-іл, 1,3-оксазолідин-3-іл, 2H-піридазин-2-іл, піразин-1-іл, азапан-1-іл або 2-азабіцикло-[2.2.2]октан-2-іл, кожний з яких однозаміщений або двозаміщений карбонільним киснем або OA,

Net' являє собою насичене 3-х - 6-ти членне гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 3 атомів N та/або O, що може бути незаміщене або однозаміщене або двозаміщене карбонільним киснем, Hal, A, OH, NH_2 , NO_2 , CN, $COOA$ або $CONH_2$,

A являє собою нерозгалужений або розгалужений алкіл, що має 1-10 атомів вуглецю та в якому 1-7 атомів водню можуть бути замінені F,

Hal являє собою F, Cl, Br або I,

n являє собою 0, 1 або 2;

y lw D являє собою феніл, піридил, тієніл, фурил або імідазоліл, кожний з яких однозаміщений або двозаміщений Hal,

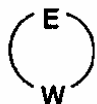
R^1 являє собою H, =O, $COOR^3$, OH, OA, NH_2 , алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, N_3 , етиніл, вініл, алілокси, $NHCOA$, $NHSO_2A$, OCH_2COOA або OCH_2COOH ,

R^2 являє собою H, =O, OH, OA або алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю,

R^1 і R^2 разом альтернативно являють собою спіроциклічно зв'язане 3-х - 6-ти членне карбоциклічне кільце,

R^3 являє собою H або A,

R^4 являє собою H або A,



являє собою піролідин-1,2-дііл, піперидин-1,2-дііл, оксазолідин-3,4- або 3,5-дііл, тіазолідин-3,4-дііл, 2,5-дигідро-1H-пірол-1,5-дііл, 1,3-діоксолан-4,5-дііл, 1,3-оксазинан-3,4-дііл, піперазин-1,4-дііл, тетрагідрофуран-3,4-дііл або азетидин-1,2-дііл,

G являє собою $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nNH-$, $-CH=CH-$ або $-CH=CH-CH=CH-$,

X являє собою $CONH$, $COCH_2$ або $-CON(CH_2COOA)-$,

Y являє собою піридиндііл, піперидиндііл, циклогексилен, або фенілен, що незаміщений або однозаміщений або двозаміщений A, OA, Cl, F, $COOCH_3$, $COOH$, фенокси або амінокарбонілом,

T являє собою морфолін-4-іл, що однозаміщений або двозаміщений карбонільним киснем,

A являє собою нерозгалужений або розгалужений алкіл, що має 1-10 атомів вуглецю та в якому 1-7 атомів водню можуть бути замінені F,

Hal являє собою F, Cl, Br або I,

n являє собою 0, 1 або 2;

і їх фармацевтично прийнятні похідні, сольвати, солі і стереоізомери, включаючи їхні суміші у всіх співвідношеннях.

Сполуки формули I, а також вихідні речовини для їхнього одержання можуть, крім того, бути одержані за допомогою методів, відомих *per se*, як описано в літературі (наприклад, у стандартних роботах, таких як Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Методи органічної хімії], Georg-Thieme-Verlag, Штутгарт), відповідно до умов реакцій, що відомі і прийнятні для зазначених реакцій. Також при цьому можна застосовувати різноманітні модифікації, що відомі *per se*, але про які тут докладно не згадується.

За необхідності, вихідні речовини також можуть утворюватися *in situ* таким чином, що вони не виділяються з реакційної суміші, але потім вони безпосередньо перетворюються в сполуки формули I.

Вихідні сполуки формул II, III, IV, V і VI у цілому відомі. Однак, якщо вони є новими, то вони можуть бути одержані методами, відомими *per se*.

Сполуки формули I переважно можуть бути одержані шляхом взаємодії сполук формули II зі сполуками формули III.

Звичайно реакцію здійснюють в інертному розчиннику, у присутності речовини, що зв'язує кислоту, переважно гідроокису лужного або лужноземельного металу, карбонату або бікарбонату або іншої солі слабкої кислоти лужних або лужноземельних металів, переважно калію, натрію, кальцію або цезію. Додання органічної основи, такої як триетиламін, диметиланілін, піридин або ніолін, або надлишку фенольного компонента формули II або алкілованого похідного формули III також може бути сприятливим III. У залежності від застосовуваних умов, тривалість реакції знаходиться в інтервалі від декількох хвилин до 14 днів, і температура реакції знаходиться в інтервалі приблизно від 0° до 150°, звичайно в інтервалі від 20° до 130°.

Прикладами придатних інертних розчинників є вуглеводні, такі як гексан, петролейний ефір, бензол, толуол або ксилол; хлоровані вуглеводні, такі як трихлоретилен, 1,2-дихлоретан, тетрахлорметан, хлороформ або дихлорметан; спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, н-пропанол, н-бутанол або трет-бутанол; прості ефіри, такі як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран (ТГФ) або діоксан; гліколеві ефіри, такі як етиленглікольмонометилловий або моноетиловий ефір або етиленглікольдиметилловий ефір (диглім); кетони, такі як ацетон або бутанон; аміді, такі як ацетамід, диметилацефамід або диметилформамід (ДМФА); нітрили, такі як ацетонітрил; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид (ДМСО); сірковуглець, карбонові кислоти, такі як мурашина кислота або оцтова кислота, нітросполуки, такі як нітрометан або нітробензол; складні ефіри, такі як етилацетат, або суміші зазначених розчинників.

Сполуки формули I, крім того, переважно можуть бути одержані шляхом взаємодії сполук формули IV зі сполуками формули V. Звичайно реакцію здійснюють в інертному розчиннику й в умовах, описаних вище.

У сполуках формули V, L переважно являє собою Cl, Br, I або вільну або реакційно здатну модифіковану OH-групу, таку як, наприклад, активно-

ваний складний ефір, імідазолід або аклілсульфонілокси, що має 1-6 атомів вуглецю (переважно метилсульфонілокси або трифторметилсульфонілокси) або арилсульфонілокси, що має 6-10 атомів вуглецю (переважно феніл-або п-толілсульфонілокси).

Радикали цього типу для активування карбоксильної групи в звичайних реакціях ацилювання описані в літературі (наприклад, у стандартних роботах, таких як Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Методи органічної хімії], Georg-Thieme-Verlag, Штутгарт).

Активовані складні ефіри сприятливо утворюються *in situ*, наприклад, унаслідок додавання HOBT або N -гідроксисукциніміду.

Звичайно реакцію здійснюють в інертному розчиннику, у присутності речовини, що зв'язує кислоту, переважно органічної основи, такої як DIPEA , триетиламін, диметиланілін, піридин або хінолін, або надлишку карбоксильного компонента формули V.

Також може бути сприятливим додання гідроксиду лужного або лужноземельного металу, карбонату або бікарбонату або іншої солі слабкої кислоти лужних або лужноземельних металів, переважно калію, натрію, кальцію або цезію.

У залежності від застосовуваних умов тривалість реакції знаходиться в інтервалі від декількох хвилин до 14 днів, і температура реакції знаходиться в інтервалі приблизно від -30° до 140° , звичайно в інтервалі від -10° до 90° , зокрема від приблизно 0° до приблизно 70° .

Придатними інертними розчинниками є ті, котрі згадані вище.

Сполуки формули I, крім того, переважно можуть бути одержані шляхом взаємодії сполук формули II зі сполуками формули VI. Звичайно реакцію здійснюють в інертному розчиннику й в умовах, описаних вище.

У сполуках формули VI, L переважно являє собою Cl , Br , I або вільну або реакційно здатну модифіковану OH -групу, таку як, наприклад, активований складний ефір, імідазолід або аклілсульфонілокси, що має 1-6 атомів вуглецю (переважно метилсульфонілокси або трифторметилсульфонілокси) або арилсульфонілокси, що має 6-10 атомів вуглецю (переважно феніл-або п-толілсульфонілокси).

Сполуки формули I, крім того, переважно можуть бути одержані шляхом взаємодії сполуки формули D- NH_2 , у якій D має значення, зазначені в пункті 1, з похідним хлорформіату, наприклад 4-нітрофенілхлорформіатом, з одержанням проміжного карбамату, і його наступної взаємодії зі сполукою формули II.

Цю взаємодію здійснюють в умовах, описаних вище.

Сполуки формули I також можуть бути одержані виділенням у вільному стані сполук формули I з одного з їхніх функціональних похідних шляхом обробки сольволізуємим або гідрогенолізуємим агентом.

Переважними вихідними речовинами для сольволізу або гідрогенолізу є ті, котрі відповідають формулі I, але містять відповідні захищені аміно

та/або гідроксильні групи замість однієї або більше вільних аміно та/або гідроксильних груп, переважно ті, котрі несуть аміно-захисну групу замість атома водню, зв'язаного з атомом азоту, особливо ті, котрі несуть $\text{R}'\text{-N}$ групу, де R' являє собою аміно-захисну групу, замість HN групи, та/або ті, які несуть гідроксил-захисну групу замість атома водню гідроксильної групи, наприклад ті, котрі відповідають формулі I, але несуть $-\text{COOR}$ групу, де R являє собою гідроксил-захисну групу, замість $-\text{COOH}$ групи.

Також існує можливість присутності в молекулі вихідної речовини великої кількості - однакових або різних - захищених аміно та/або гідроксильних груп. Якщо присутні захисні групи відрізняються одна від одної, то в багатьох випадках вони можуть бути відщеплені селективно.

Поняття "аміно-захисна група" у цілому відомо і відноситься до груп, які є придатними для захисту (блокування) аміногрупи від хімічних реакцій, але які легко видаляються після того, як бажана хімічна реакція була проведена в іншій частині молекули. Типовими такими групами є, зокрема, незаміщена або заміщена ацильна група, арильна група, аралкоксиметильна група або аралкільна група. Оскільки аміно-захисні групи видаляють після бажаної реакції (чи послідовності реакцій), то їхній тип і розмір не є, крім того, критичними; однак, перевага віддається тим, що мають 1-20, особливо 1-8, атомів вуглецю.

Поняття "ацильна група" слід розуміти в самому широкому розумінні в зв'язку з даним способом. Воно включає ацильні групи, похідні від аліфатичних, араліфатичних, ароматичних або гетероциклічних карбонових кислот або сульфонових кислот, і, зокрема, алкоксикарбонільні, арилоксикарбонільні й особливо аралкоксикарбонільні групи. Прикладами таких ацильних груп є алканойл, такий як ацетил, пропіоніл і бутирил; аралканойл, такий як фенілацетил; ароїл, такий як бензойл і толіл; арилоксалканойл, такий як POA ; алкоксикарбоніл, такий як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл, BOC (трет-бутоксикарбоніл) і 2-йодетоксикарбоніл; аралкоксикарбоніл, такий як CBZ ("карбобензоксил"), 4-метоксибензилоксикарбоніл і FMOC ; і арилсульфоніл, такий як Mtr . Переважними аміно-захисними групами є BOC і Mtr , крім того, CBZ , Fmoc , бензил і ацетил.

Поняття "гідроксил-захисна група" також у цілому відомо і відноситься до груп, що є придатними для захисту гідроксильної групи від хімічних реакцій, але які легко видаляються після того, як бажана хімічна реакція була проведена в іншій частині молекули. Типовими такими групами є зазначені вище незаміщені або заміщені арильна, аралкільна або ацильна групи, крім того, також алкільні групи. Природа і розмір гідроксил-захисних груп не є критичними, тому що їх видаляють після бажаної хімічної реакції або послідовності реакцій; перевага віддається групам, що мають 1-20, особливості 1-10, атомів вуглецю. Прикладами гідроксил-захисних груп є, у числі інших, бензил, 4-метоксибензил, п-нітробензойл, п-толуолсульфоніл, трет-бутил і ацетил, де бензил і

трет-бутил є особливо переважними.

Сполуки формули I виділяють у вільному стані з їхніх функціональних похідних - у залежності від використовуваних захисних груп - наприклад, застосовуючи сильні кислоти, переважно застосовуючи ТФУ або перхлорну кислоту, але також використовують інші сильні неорганічні кислоти, такі як соляна кислота або сірчана кислота, сильні органічні карбонові кислоти, такі як трихлороцтова кислота, або сульфонові кислоти, такі як бензол- або п-толуолсульфонова кислота. Присутність додаткового інертного розчинника допускається, але не завжди необхідна. Прийнятними інертними розчинниками переважно є органічні, наприклад, карбонові кислоти, такі як оцтова кислота, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран або діоксан, аміді, такі як ДМФА, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, крім того, також спирти, такі як метанол, етанол або ізопропанол, і вода. Також прийнятними є суміші зазначених вище розчинників. ТФУ переважно використовують у надлишку без додавання іншого розчинника, і перхлорну кислоту переважно використовують у вигляді суміші оцтової кислоти і 70% перхлорної кислоти в співвідношенні 9:1. Температура реакцій для здійснення розщеплення переважно знаходиться в інтервалі між приблизно 0 і приблизно 50°, переважно між 15 і 30° (кімнатна температура).

ВОС, OBut і Mtr групи можуть, наприклад, переважно бути відщеплені при використанні ТФУ в дихлорметані або використовуючи приблизно 3-5 н. HCl у діоксані при 15-30°, і FMOC група може бути відщеплена, використовуючи приблизно 5-50% розчин диметиламіну, діетиламіну або піперидину в ДМФА при 15-30°.

Захисні групи, що можуть бути вилучені гідрогенолітично (наприклад, CBZ, бензил або виділення у вільному стані амідіно групи з її оксидіазольного похідного), можуть бути відщеплені, наприклад, обробкою воднем у присутності каталізатора (наприклад, каталізатора на основі благородного металу, такого як паладій, переважно на основі, такий як вугілля). При цьому придатними розчинниками є розчинники, зазначені вище, зокрема, наприклад, спирти, такі як метанол або етанол, або аміді, такі як ДМФА. Гідрогеноліз в основному проводиться при температурах в інтервалі між приблизно 0 і 100° і тиску між приблизно 1 і 200 бар, переважно при 20-30° і 1-10 бар. Гідрогеноліз CBZ групи відбувається успішно, наприклад, на 5-10% Pd/C у метанолі або при використанні форміату амонію (замість водню) на Pd/C у метанолі/ДМФА при 20-30°.

Прикладами придатних інертних розчинників є вуглеводні, такі як гексан, петролейний ефір, бензол, толуол або ксилол; хлоровані вуглеводні, такі як трихлоретилен, 1,2-дихлоретан, тетрахлорметан, трифторметилбензол, хлороформ або дихлорметан; спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, н-пропанол, н-бутанол або трет-бутанол; прості ефіри, такі як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран (ТГФ) або діоксан; гліколеві ефіри, такі як етиленглікольмонометилловий або моноетиловий ефір або етиленглікольдиметилловий ефір (диглім); кетони, такі як ацетон або

бутанон; аміді, такі як ацетамід, диметилацетамід, N-метилпіролідон (NMP) або диметилформамід (ДМФА); нітрили, такі як ацетонітрил; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид (ДМСО); сірковуглець, карбонові кислоти, такі як мурашина кислота або оцтова кислота, нітросполуки, такі як нітрометан або нітробензол; складні ефіри, такі як етилацетат, або суміші зазначених розчинників.

Складні ефіри можуть піддаватися омиленню, наприклад, використовуючи оцтову кислоту або використовуючи NaOH або KOH у воді, воді/ТГФ або воді/діоксані при температурах в інтервалі між 0 і 100°.

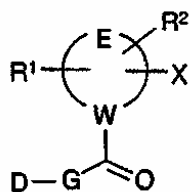
Вільні аміногрупи можна, крім того, ацилювати звичайним способом, використовуючи хлорангідрид або ангідрид кислоти, або алкілювати, використовуючи незаміщений або заміщений галоїдалкіл, або вводити в реакцію зі $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$, переважно в інертному розчиннику, такому як дихлорметан або ТГФ та/або в присутності основи, такої як триетиламін або піридин, при температурах від -60 до +30°.

Основа формули I може бути перетворена із застосуванням кислоти в зв'язану кислотнадитивну сіль, наприклад, шляхом реагування еквівалентних кількостей основи і кислоти в інертному розчиннику, такому як етанол, з наступним розпарюванням. Прийнятними кислотами для цієї реакції є, зокрема, такі, котрі утворюють фізіологічно прийнятні солі. Таким чином, представляється можливим використовувати неорганічні кислоти, наприклад сірчану кислоту, азотну кислоту, галогеноводневі кислоти, такі як соляна кислота або бромисто-воднева кислота, фосфорні кислоти, такі як ортофосфорна кислота, або сульфамінову кислоту, крім того, органічні кислоти, зокрема аліфатичні, аlicиклічні, араліфатичні, ароматичні або гетероциклічні одноосновні або багатоосновні карбонові, сульфонові або сірчані кислоти, наприклад мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, півалінова кислота, діетилоцтова кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, пімелінова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, молочна кислота, винна кислота, яблучна кислота, лимонна кислота, глюконова кислота, аскорбінова кислота, нікотинова кислота, ізонікотинова кислота, метан- або етансульфонова кислота, етандисульфорова кислота, 2-гідрокіетансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, нафталінмоно- і -дисульфонові кислоти, і лаурилсульфонова кислота. Солі з фізіологічно неприйнятними кислотами, наприклад, пікрати, можуть застосовуватися для виділення та/або очищення сполук формули I.

З іншого боку, сполуки формули I можуть бути перетворені у відповідні солі металу, особливо солі лужного металу або лужноземельного металу, або у відповідні амонієві солі, використовуючи основи (наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат натрію або карбонат калію). Також представляється можливим використовувати фізіологічно прийнятні органічні основи, такі як, наприклад, етанолумін.

Винахід також відноситься до проміжних спо-

лук формули 1-1



I-1

в якій

D являє собою феніл, піридил, тієніл, фурил або імідазоліл, кожний з яких однозаміщений або двозаміщений Hal,

R¹ являє собою H, OH, OA, алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, або етиніл,

R² являє собою H, OH, OA або алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю,



являє собою піролідін-1,2-діл, піперидин-1,2-діл, оксазолідін-3,4- або 3,5-діл,

G являє собою (CH₂)_n, (CH₂)_nNH-, -CH=CH- або -CH=CH-CH=CH-,

X являє собою COOH,

A являє собою алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю,

Hal являє собою F, Cl, Br або I,

n являє собою 0, 1 або 2, і їхнім ізомерам і солям.

Найбільш переважними є сполуки, вибрані з групи, що включає:

3-(4-хлорфенілкарбамоїл)оксазолідін-4-карбонову кислоту,

3-(5-хлортіофен-2-карбоніл)оксазолідін-5-карбонову кислоту,

і їхні ізомери і солі.

Сполуки описані в прикладі 2.

Винахід також відноситься до сполук:

(2R,4S)-BOC-4-етиніл-4-гідроксипіролідін-2-карбонова кислота,

(2R,4R)-BOC-4-етиніл-4-гідроксипіролідін-2-карбонова кислота,

алкіл(2R,4S)-BOC-4-етиніл-4-

гідроксипіролідін-2-карбоксилат,

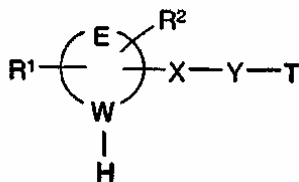
алкіл(2R,4R)-BOC-4-етиніл-4-

гідроксипіролідін-2-карбоксилат,

де алкіл має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, і їх ізомерам і солям.

Одержання описане в прикладі 8а.

Винахід також відноситься до проміжних сполук формули 1-2



I-2

в якій

R¹ являє собою H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, N₃, етиніл, вініл, алілокси, NHCOA, NHSO₂A,

OCH₂COOA або OCH₂COOH,

R² являє собою H, OH, OA або алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю,

R¹ і R² разом альтернативно являють собою спіроциклічно зв'язане 3-х - 6-ти членне карбоциклічне кільце,

R³ являє собою H або A,



являє собою піролідін-1,2-діл, піперидин-1,2-діл, оксазолідін-3,4- або 3,5-діл,

X являє собою CONH,

Y являє собою 1,3- або 1,4-фенілен, що неза-міщений або однозаміщений або двозаміщений метилом, трифторметилом, етилом, пропілом, Cl або F,

T являє собою піперидин-1-іл, піролідін-1-іл, 1H-піридин-1-іл, морфолін-4-іл, піперазин-1-іл, 1,3-оксазолідін-3-іл, 2H-піридазин-2-іл, піразин-1-іл, азепан-1-іл або 2-азабіцикло [2.2.2]октан-2-іл, кож-ний з яких однозаміщений або двозаміщений кар-бонільним киснем,

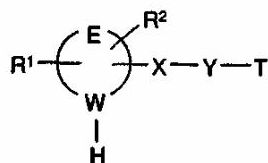
A являє собою алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю,

Hal являє собою F, Cl, Br або I,

n являє собою 0, 1 або 2,

і їхнім ізомерам і солям.

Винахід також відноситься, зокрема, до промі-жних сполук формули I-2a



I-2a

в якій

R¹ являє собою H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, N₃, етиніл, вініл, алілокси, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA або OCH₂COOH,

R² являє собою H, OH, OA або алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю,

R³ являє собою H або A,



являє собою піролідін-1,2-діл,

X являє собою CONH,

Y являє собою 1,3- або 1,4-фенілен, що неза-міщений або однозаміщений або двозаміщений метилом, трифторметилом, етилом, пропілом, Cl або F,

T являє собою піперидин-1-іл, піролідін-1-іл, 1H-піридин-1-іл, морфолін-4-іл, піперазин-1-іл, 1,3-оксазолідін-3-іл, 2H-піридазин-2-іл, піразин-1-іл, азепан-1-іл або 2-азабіцикло [2.2.2]октан-2-іл, кож-ний з яких однозаміщений або двозаміщений кар-бонільним киснем,

A являє собою алкіл, що має 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю,

NaI являє собою F, Cl, Br або I,
п являє собою 0, 1 або 2,
і їхнім ізомерам і солям.

Найбільш переважними є сполуки, вибрані з групи, що включає:

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(S)-
піролідін-2-карбоксамід,

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(R)-
піролідін-2-карбоксамід,

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-4-
гідроксипіролідін-2-карбоксамід,

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-4-
гідроксипіролідін-2-карбоксамід,

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(R)-4,4-
диметоксипіролідін-2-карбоксамід,

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-4-
метоксипіролідін-2-карбоксамід, і їхні ізомери і солі.

Одержання описане, наприклад, у прикладі 1 і 7.

Сполуки формули I відповідно до винаходу і сполуки за пунктами 24 і 25 можуть бути хіральними завдяки їх молекулярній структурі і, відповідно, можуть зустрічатися в різних енантіомерних формах. Тому вони можуть існувати в рацемічній або в оптично активній формі.

Оскільки фармацевтична активність рацематів або стереоізомерів сполук відповідно до винаходу може відрізнятися, то може бути кращим використання енантіомерів. У цих випадках, кінцевий продукт або навіть проміжні продукти можуть бути розділені на енантіомерні сполуки хімічними або фізичними способами, відомими фахівцю в даній галузі техніки, або навіть використовуватися, як такі, у синтезі.

У випадку рацемічних амінів, діастереомери виділяють із суміші реакцією з оптично активним розділяючим агентом. Прикладами придатних розділяючих агентів є оптично активні кислоти, такі як R і S форми винної кислоти, діацетилвинної кислоти, дибензоїлвинної кислоти, мигдальної кислоти, яблучної кислоти, молочної кислоти, придатних N-захищених амінокислот (наприклад, N-бензоїлпроліну або N-бензолсульфонілпроліну), або різні оптично активні камфорсульфонові кислоти. Також переважним є хроматографічний розділ енантіомерів за допомогою оптично активного розділяючого агента (наприклад, динітробензоїлфенілгліцину, триацетату целюлози або інших похідних вуглеводнів або хіральних модифікованих полімерів метакрилату, іммобілізованих на силікагелі). Придатними для цієї мети елюентами є водні або спиртові суміші розчинників, такі як, наприклад, гексан/ізопропанол/ацетонітрил, наприклад, у співвідношенні 82:15:3.

Винахід також відноситься до застосування сполук формули I і сполук за пунктами 24 і 25 та/або їх фізіологічно прийнятних солей для приготування лікарського засобу (фармацевтичного препарату), зокрема, за допомогою хімічних методів. Вони можуть бути перетворені в придатну дозовану форму разом із принаймні одним твердим, рідким та/або напіврідким наповнювачем або допоміжною речовиною і, за необхідності, у комбінації з одним або декількома іншими активними

компонентами.

Винахід, крім того, відноситься до лікарських засобів, що містять принаймні одну сполуку формули I або сполуку за пунктами 24 і 25 та/або її фармацевтично прийнятні похідні, сольвати, солі і стереоізомери, включаючи їхні суміші у всіх співвідношеннях, і, при необхідності, наповнювачі та/або допоміжні речовини.

Ці препарати можуть застосовуватися як лікарські засоби при лікуванні людей або у ветеринарії. Придатні наповнювачі являють собою органічні або неорганічні речовини, що є придатними для ентерального (наприклад, перорального), парентерального або місцевого введення і не реагують з новими сполуками, наприклад, вода, рослинні олії, бензилові спирти, алкіленгліколи, поліетиленгліколи, гліцеролтриацетат, желатин, вуглеводні, такі як лактоза або крохмаль, стеарат магнію, тальк або вазелін. Придатними для перорального введення є, зокрема, таблетки, пігулки, таблетки з покриттям, капсули, порошки, гранули, сиропи, соки або краплі, придатними для ректального введення є супозиторії, придатними для парентерального введення є розчини, переважно на масляній основі або водні розчини, а також суспензії, емульсії або імплантати, і придатними для місцевого введення є мазі, креми або порошки, або також інтраназальні аерозолі. Нові сполуки також можуть бути ліофілізовані й одержані ліофілізати можуть використовуватися, наприклад, для приготування ін'єкційних препаратів. Зазначені препарати можуть стерилізуватися та/або включати допоміжні речовини, такі як змашувальні речовини, консерванти, стабілізатори та/або змочувальні речовини, емульсифікатори, солі для модифікації осмотичного тиску, буферні речовини, барвники й ароматизатори та/або велика кількість інших активних компонентів, наприклад один або кілька вітамінів.

Сполуки формули I, а також сполуки за пунктами 24 і 25 і їх фізіологічно прийнятні солі можуть застосовуватися для лікування і профілактики тромбоемболічних захворювань, таких як тромбоз, інфаркт міокарда, артеріосклероз, запалення, амплексія, стенокардія, рестеноз після пластичних операцій на судинах, переміжна кульгавість, мігрень, пухлин, пухлинних захворювань та/або пухлинних метастаз.

У цілому, речовини відповідно до винаходу переважно вводяться в дозах у діапазоні приблизно 1-500мг, зокрема 5-100мг на дозовану одиницю. Добова доза переважно знаходиться в діапазоні 0,02-10мг/кг ваги тіла. Однак індивідуальна доза для кожного пацієнта залежить від багатьох факторів, наприклад, від ефективності конкретної застосовуваної сполуки, від віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі, харчування, часу і способу введення, від швидкості виділення, сполучення лікарських засобів і важкості конкретного захворювання, що піддається лікуванню. Пероральне введення є переважним.

Крім того, винахід відноситься до лікарських засобів, що містять принаймні одну сполуку формули I або сполуку за пунктами 24 і 25 та/або її фармацевтично прийнятні похідні, сольвати, солі і

стереоізомери, включаючи їхні суміші у всіх співвідношеннях, і принаймні один додатковий активний компонент лікарського засобу.

Винахід також відноситься до комплексу (набору), що складається з окремих пакетів

(а) ефективної кількості сполуки формули I або сполуки за пунктами 24 і 25 та/або її фармацевтично придатних похідних, сольватів, солей і стереоізомерів, включаючи їхні суміші у всіх співвідношеннях,

i

(б) ефективної кількості додаткового активного компонента лікарського засобу.

Комплект включає придатні ємкості, такі як коробки, індивідуальні пляшки, пакети або ампули. Комплект може включати, наприклад, окремі ампули, кожна з яких містить ефективну кількість сполуки формули I або однієї зі сполук за пунктами 24 і 25 та/або її фармацевтично придатних похідних, сольватів і стереоізомерів, включаючи їхні суміші у всіх співвідношеннях, і ефективну кількість додаткового активного компонента лікарського засобу в розчиненій або ліофілізованій формі.

Крім того, винахід відноситься до застосування сполук формули I і сполук за пунктами 24 і 25 та/або їх фармацевтично придатних похідних, сольватів, солей і стереоізомерів, включаючи їхні суміші у всіх співвідношеннях, для приготування лікарського засобу для лікування тромбозу, інфаркту міокарда, артеріосклерозу, запалення, апоплексії, стенокардії, рестеноза після пластичних операцій на судинах, переміжної кульгавості, мігрені, пухлин, пухлинних захворювань та/або пухлинних метастаз, у сполученні принаймні з одним додатковим активним компонентом лікарського засобу.

Винахід також відноситься до лікарського засобу, що містить 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідрокси-

піролідин-1,2-дикарбоксамід та/або його фармацевтично прийнятні похідні, сольвати, солі і стереоізомери, включаючи їхні суміші у всіх співвідношеннях, і аспірин.

Винахід також відноситься до застосування 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідин-1,2-дикарбоксаміду та/або його фармацевтично придатних похідних, сольватів, солей і стереоізомерів, включаючи їхні суміші у всіх співвідношеннях, для приготування лікарського засобу для лікування тромбозу, інфаркту міокарда, артеріосклерозу, запалення, апоплексії, стенокардії, рестеноза після пластичних операцій на судинах, переміжної кульгавості, мігрені, пухлин, пухлинних захворювань та/або пухлинних метастаз, у комбінації з аспірином.

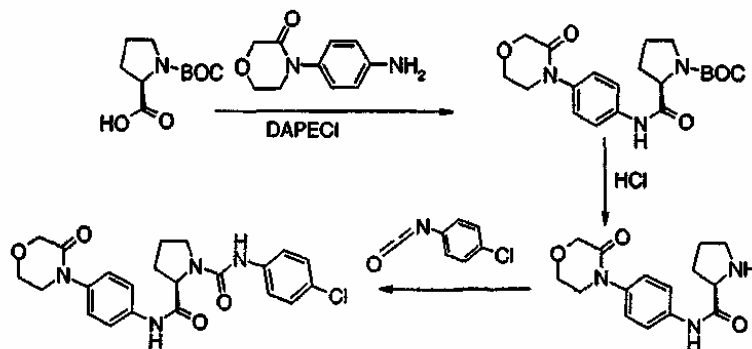
При зазначенні вище і нижче, уся температура наведена в градусах Цельсія °C. У нижченаведених прикладах "звичайна обробка" означає, що при необхідності додають воду, pH, у залежності від сполуки кінцевого продукту, встановлюють, за необхідності, на значенні від 2 до 10, суміш екстрагують етилацетатом або дихлорметаном, фази розділяють, органічну фазу висушують над сульфатом натрію і випарюють, і продукт очищають за допомогою хроматографії на силікагелі та/або кристалізації. Rf значення на силікагелі; елюент: етилацетат/метанол 9:1. Мас-спектрометрія (MS): EI (іонізація електронним ударом) M⁺

FAB (бомбардування швидкими атомами) (M+H)⁺

ESI (електрораспилювальна іонізація) (M+H)⁺ (якщо не зазначене інше)

Приклад 1

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(R)-піролідин-1,2-дикарбоксамід ("A1") одержували аналогічно наступній схемі:



1.1. 0,8г (5,2ммоль) гідрату 1-гідроксибензотриазолу, 1,12г (5,2ммоль) D-Воспроліну, 2г (10,4ммоль) гідрохлориду N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіміду (DAPECI) і 1,26мл N-метилморфоліну послідовно додавали до розчину 1,0г (5,2ммоль) 4-(4-амінофеніл)морфолін-3-ону в 25мл диметилформаміду, і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Потім реакційний розчин упарювали насухо під зниженим тиском, залишок ресуспендували в 10мл 5%-ного розчину гідрокарбонату натрію, і розчин гідрокарбонату натрію двічі екстрагували кожний раз

10мл етилацетату. Потім об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію і розчинник упарювали, твердий залишок розтирали в порошок з 20мл діетилового ефіру, одержуючи 1,4г трет-бутил 2-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)фенілкарбамоїл]піролідин-1-карбоксилату у вигляді білого порошку; ESI 3 90.

1.2. 40мл 4 н. соляної кислоти в діоксані додавали до розчину 1,4г (3,60ммоль) трет-бутил 2-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)фенілкарбамоїл]піролідин-1-карбоксилату в 20мл діоксану, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Після цей осад відфільтровували з відсмоктуван-

ням і послідовно промивали 10мл діетилану і 10мл діетилового ефіру і висушували під зниженим тиском, одержуючи 1,1г гідрохлориду N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]піролідін-2-карбоксаміду у вигляді білого порошку; ESI 290.

1.3. 95мг (0,61ммоль) 4-хлорфенілоцанату додавали до розчину 200мг (0,61ммоль) гідрохлориду N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]піролідін-2-карбоксаміду і 1мл триетиламіну в 5мл метиленхлориду, і реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин. Потім реакційний розчин промивали 5мл 1 н. соляної кислоти і 5мл води, і розчин метиленхлориду висушували над сульфатом натрію. Після цього розчинник упарювали під зниженим тиском, неочищений продукт перекристалізовували з етанолу/діетилового ефіру, одержуючи 12 0мг зазначеної в заголовку сполуки ("A1") у вигляді білого порошку; ESI 443; $t_{\text{пл.}}$ 227,6°.

Наступні сполуки одержували аналогічно

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(R)-піролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 457, $t_{\text{пл.}}$ 147° (розкладання);

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[3-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(R)-піролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 461, $t_{\text{пл.}}$ 155°;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(R)-піролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 461;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[3-трифторметил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(R)-піролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 511, $t_{\text{пл.}}$ 147°;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(R)-піперидин-1,2-дикарбоксамід, ESI 471, $t_{\text{пл.}}$ 140°;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)феніл]]-(R)-піролідін-1,2-дикарбоксамід, $t_{\text{пл.}}$ 221°;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(2-оксо-2Н-піразин-1-іл) феніл]]-(R)-піролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 438, $t_{\text{пл.}}$ 227°;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[3-метил-4-(3-

оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(S)-піролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 457; $t_{\text{пл.}}$ 174°;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)феніл]]-4,4-дифтор-(R)-піролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 473;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[2-фтор-4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)-феніл]]-(R)-піролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 455;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-[[4-(2-оксо-3-метокси-2Н-піридин-1-іл)-феніл]]-(R)-піролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 467.

Приклад 1а

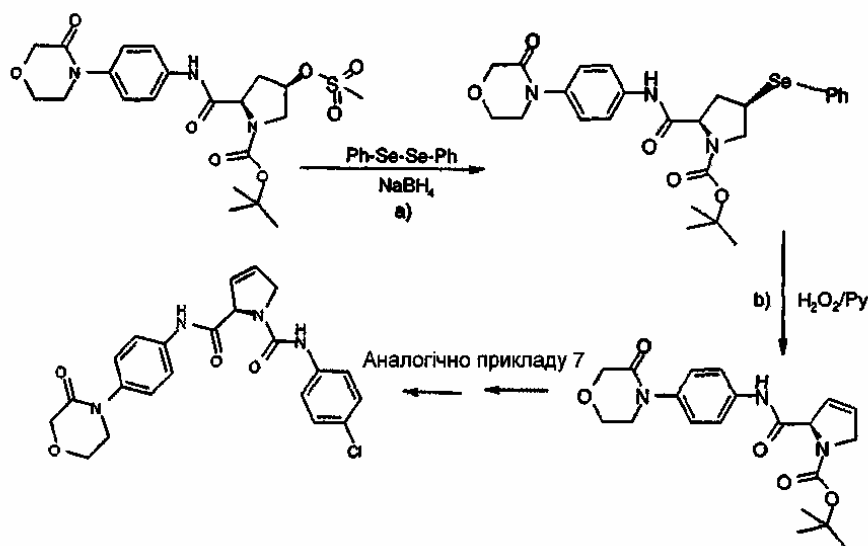
N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(R)-1-(5-хлортіофен-2-карбоніл)-піролідін-2-карбоксамід ("AB1")

0,71г (4,66ммоль) гідрату 1-гідроксибензотриазолу, 0,76г (4,66ммоль) 5-хлортіофенкарбонової кислоти, 1,79г (9,33ммоль) гідрохлориду N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду (DAPEC1) і 1,13мл N-метилморфоліну послідовно додавали до розчину 1,35г (4,66ммоль) N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]піролідін-2-карбоксаміду в 30мл диметилформаміду, і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Потім реакційний розчин упарювали насухо під зниженим тиском, залишок ресуспендували в 10мл 5%-ного розчину гідрокарбонату натрію, і розчин гідрокарбонату натрію двічі екстрагували кожний раз 10мл етилацетату. Потім об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію і розчинник упарювали, твердий залишок розтирали в порошок з 20мл діетилового ефіру, одержуючи 1,2г (59,4%) "AB1", ESI 434; $t_{\text{пл.}}$ 195.

Сполуку N-[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(R)-1-(5-хлортіофен-2-карбоніл) піролідін-2-карбоксамід, ESI 448; $t_{\text{пл.}}$ 113° (розкладання) одержували аналогічно.

Приклад 1b

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(R)-2,5-дигідропірол-1,2-дикарбоксамід одержували таким чином:



а) 0,19г (5,1ммоль) борогідриду натрію (NaBH_4) додавали в атмосфері азоту до суспензії

0,82г (2,63ммоль) дифенілдиселеніду в 12мл трет-бутанолу, і реакційну суміш нагрівали в колбі зі

зворотним холодильником приблизно протягом однієї години доти, поки жовтий реакційний розчин не ставав безбарвним. Потім при цій температурі по краплях додавали розчин 1,99г (4,11ммоль) трет-бутил (2R,4R)-4-метансульфонілокси-2-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)фенілкарбамоїл]-піролідін-1-карбоксилату (див. приклад 9.1) у 12мл трет-бутанолу, і після цього реакційну суміш залишали нагріватися в колбі зі зворотним холодильником протягом 12 годин при перемішуванні. Після цього реакційну суміш охолоджували, розчинник упарювали під зниженим тиском, залишок ресуспендували в 20мл етилацетату, і одержаний розчин промивали 20мл води. Після висушування етилацетатної фази над сульфатом натрію і розпарюванні розчинника одержували 1,82г (81,3%) трет-бутил (1R,4R)-2-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)-фенілкарбамоїл]-4-фенілселанілпіролідін-і-карбоксилату, ESI 545.

б) 1мл 30%-ний перекису водню (H_2O_2) по краплях додавали при $0^\circ C$ до розчину 1,72г (3,16ммоль) сполуки селену, одержаної на стадії а), і 0,4мл піридину в 25мл метиленхлориду. Після цього реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури протягом двох годин, потім додавали 10мл 5%-ного розчину гідросульфату калію, фази розділяли й органічну фазу промивали 10мл насиченого розчину гідрокарбонату на-

трію. Потім органічну фазу висушували над сульфатом натрію і розчинник упарювали, залишок хроматографували на силікагелі, одержуючи 0,73г (59,7%) трет-бутил (R)-2-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)фенілкарбамоїл]-2,5-дигідропірол-1-карбоксилату, ESI 388.

Подальшу реакцію здійснювали аналогічно прикладу 7, одержуючи 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(R)-2,5-дигідропірол-1,2-дикарбоксамід, ESI 441, $t_{пл}$ 245.

Наступні сполуки одержували аналогічно 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(2-оксо-1Н-піразин-1-іл)феніл]]-(R)-2,5-дигідропірол-1,2-дикарбоксамід,

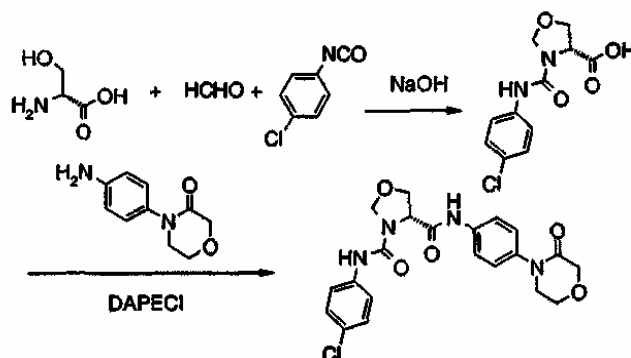
1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(2-оксо-1Н-піридин-1-іл)феніл]]-(R)-2,5-дигідропірол-1,2-дикарбоксамід,

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[3-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(R)-2,5-дигідропірол-1,2-дикарбоксамід,

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(R)-2,5-дигідропірол-1,2-дикарбоксамід.

Приклад 2

3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(R)-оксазолідин-3,4-дикарбоксамід ("A2") одержували аналогічно наступній схемі:



2.1. 1,49мл (20,0ммоль) 37%-ного водного розчину формальдегіду додавали до розчину 2,10г (20,0ммоль) D-серину в 10мл 1 н. водного розчину гідроокису натрію. Одержаний розчин залишали при $5^\circ C$ протягом 18 годин. Розчин нагрівали до $80^\circ C$, додавали 6,14г (40ммоль) 4-хлорфенілізоціанату і суміш перемішували при цій температурі протягом 1 години. Суміш залишали охолонути й утворений осад відфільтровували. Фільтрат підкисляли за допомогою 1 н. HCl і утворений осад відфільтровували й висушували, одержуючи (R)-3-(4-хлорфенілкарбамоїл)оксазолідин-4-карбонову кислоту у вигляді безбарвної твердої речовини; ESI 271.

2.2. 498мг (2,60ммоль) гідрохлориду N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіміду (DAPEC1) додавали до розчину 541мг (2,00ммоль) (R)-3-(4-хлорфенілкарбамоїл)оксазолідин-4-карбонової кислоти і 384мг (2,00ммоль) 4-(4-амінофеніл)морфолін-3-ону в 4мл диметилформаміду (ДМФА), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну су-

міш додавали до насиченого розчину гідрокарбонату натрію й утворений осад відфільтровували, одержуючи 3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(R)-оксазолідин-3,4-дикарбоксамід ("A2") у вигляді безбарвної твердої речовини; ESI 461.

Наступні сполуки одержували аналогічно

3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(R)-оксазолідин-3,4-дикарбоксамід, ESI 459;

3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(4R,5S)-5-метилоксазолідин-3,4-дикарбоксамід, ESI 459;

3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(4R,5S)-5-метилоксазолідин-3,4-дикарбоксамід, ESI 473;

3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)феніл]]-(R)-оксазолідин-3,4-дикарбоксамід, ESI 439;

3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)феніл]]-(4R,5S)-5-метилоксазолідин-3,4-дикарбоксамід, ESI 453;

3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[3-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(4R,5S)-5-метилоксазолідин-3,4-дикарбоксамід, ESI 477;

3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[3-хлор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(4R,5S)-5-метилоксазолідин-3,4-дикарбоксамід, ESI 477;

3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(4R,5R)-5-метилоксазолідин-3,4-дикарбоксамід, ESI 473;

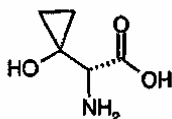
3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[4-(2-оксо-2H-піразин-1-іл)феніл]]-(4R,5S)-5-метилоксазолідин-3,4-дикарбоксамід, ESI 454;

3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[4-(2-оксо-2H-піразин-1-іл)феніл]]-(R)-оксазолідин-3,4-дикарбоксамід, ESI 440;

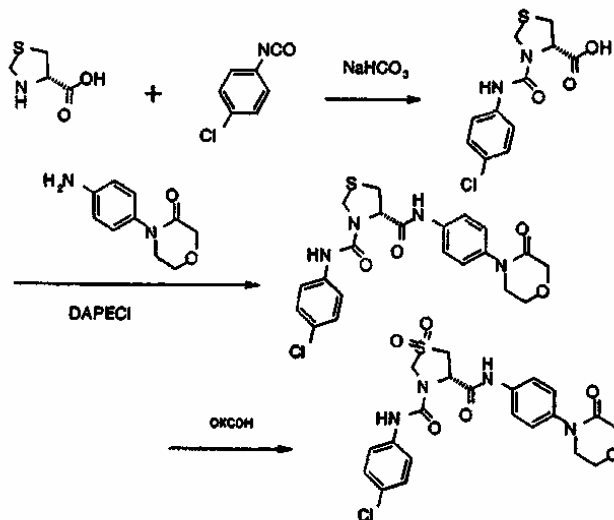
3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[3-хлор-4-(2-оксо-2H-піридин-1-іл)феніл]]-(R)-оксазолідин-3,4-дикарбоксамід, ESI 473.

Приклад 2а

При здійсненні методики аналогічно прикладу 2, виходячи з (R)-клеоніну



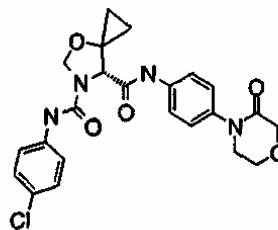
одержували наступну сполуку



3.1. Розчин 4,54г (54,0ммоль) гідрокарбонату натрію і 3,60г (27,0ммоль) 2-(S)-тіазолідин-4-карбонової кислоти в 50мл води нагрівали до 80°C і додавали 8,46г (54,0ммоль) 4-хлорфенілозіанату. Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 1 години. Суміш залишали охолонути й утворений осад відфільтровували. Фільтрат підкисляли за допомогою 1 н. HCl і утворений осад відфільтровували і висушували, одержуючи (S)-3-(4-хлорфенілкарбамоїл)тіазолідин-4-карбонової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини; ESI 287.

3.2. 498мг (2,60ммоль) гідрохлориду N-(3-диметиламінопропіл)-N-етилкарбодіміду (DAPEC1) додавали до розчину 573мг (2,00ммоль)

6-N-[(4-хлорфеніл)]-7-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-4-окса-6-азаспіро[2.4]гептан-6,7-дикарбоксамід



Приклад 3

3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(S)-тіазолідин-3,4-дикарбоксамід ("A3") і

3-N-[(4-хлорфеніл)]-4-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(S)-1,1-діоксо-1λ⁶-тіазолідин-3,4-дикарбоксамід ("A4") одержували аналогічно наступній схемі:

відфільтровували і висушували, одержуючи 3-N-[[4-(4-хлорфеніл)]-4-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(S)-1,1-діоксо-1λ⁶-тіазолідин-3,4-дикарбоксамід ("A4") у вигляді безбарвної твердої речовини; ESI 493.

Наступні сполуки одержували аналогічно 3-N-[[4-(4-хлорфеніл)]-4-N-[[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(S)-тіазолідин-3,4-дикарбоксамід, ESI 475;

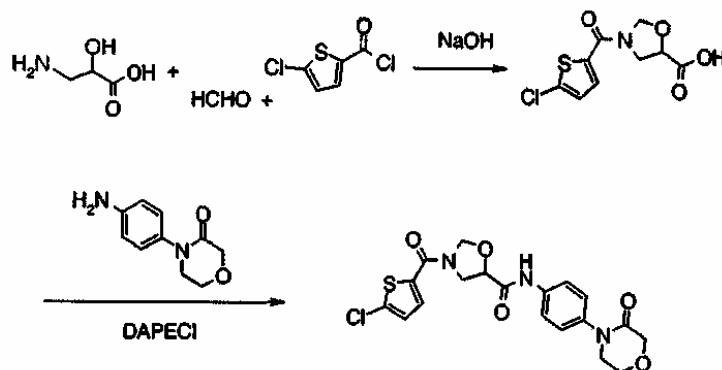
3-N-[[4-(4-хлорфеніл)]-4-N-[[3-метил-4-(3-

оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(S)-1,1-діоксо-1λ⁶-тіазолідин-3,4-дикарбоксамід, ESI 507;

3-N-[[4-(4-хлорфеніл)]-4-N-[[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)феніл]]-(R)-тіазолідин-3,4-дикарбоксамід, ESI 455.

Приклад 4

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-3-(5-хлортіофен-2-карбоніл)-оксазолідин-5-карбоксамід ("A5") одержували аналогічно наступній схемі:



4.1. 1,48мл (19,9ммоль) 37%-ного водного розчину формальдегіду додавали до розчину 2,00г (19,0ммоль) DL-ізосерину в 10мл 1 н. водного розчину гідроокису натрію. Одержаний розчин залишали при 5°C протягом 18 годин. Розчин 3,46г (19,1ммоль) 5-хлортіофенкарбонілхлориду в 10мл ацетону по краплях додавали до цього розчину в температурному інтервалі 0-5°C. При краплинному додаванні значення рН підтримували близько 7 шляхом додавання твердого гідрокарбонату натрію. Після завершення додавання суміш залишали нагрітися до кімнатної температури, додавали воду і суміш екстрагували трет-бутил метиловим ефіром. Водну фазу підкисляли за допомогою 1 н. HCl і екстрагували трет-бутил метиловим ефіром. Цю органічну фазу висушували над сульфатом натрію й упарювали, одержуючи 3-(5-хлортіофен-2-карбоніл)оксазолідин-5-карбонову кислоту у вигляді безбарвної твердої речовини; ESI 262.

4.2. 479мг (2,50ммоль) гідрохлориду N-(3-диметиламінопропіл)-N-етилкарбодіміду (DAPC1) додавали до розчину 500мг (1,91ммоль) 3-(5-хлортіофен-2-карбоніл)оксазолідин-5-

карбонової кислоти і 367мг (1,91ммоль) 4-(4-амінофеніл)морфолін-3-ону в 5мл диметилформаміду (ДМФА), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш додавали до насиченого розчину гідрокарбонату натрію, і утворений осад відфільтровували, одержуючи N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-3-(5-хлортіофен-2-карбоніл)оксазолідин-5-карбоксамід ("A5") у вигляді безбарвної твердої речовини; ESI 436.

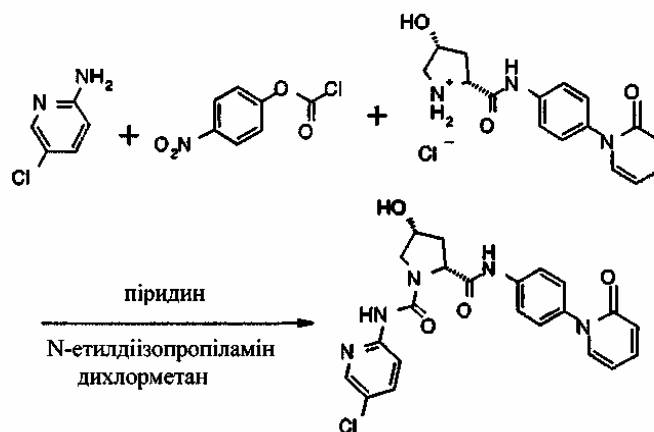
Наступні сполуки одержували аналогічно

N-[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-3-(5-хлортіофен-2-карбоніл)оксазолідин-5-карбоксамід, ESI 450;

N-[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)феніл]-3-(5-хлортіофен-2-карбоніл)оксазолідин-5-карбоксамід, ESI 430.

Приклад 5

1-N-[(5-хлорпіридин-2-іл)]-2-N-[[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідин-1,2-дикарбоксамід ("A6") одержували аналогічно наступній схемі:



894мг (4,43ммоль) 4-нітрофенілхлорформіату додавали до розчину 570мг (4,43ммоль) 2-аміно-5-хлорпіридину і 0,73мл (9,0ммоль) піридину в 50мл дихлорметану, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До одержаної суспензії додавали 1,49г (4,43ммоль) хлориду (2R,4R)-4-гідрокси-2-[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)фенілкарбамоїл]-піролідінію і 1,5мл (9,0ммоль) N-етилдіізопропіламіну, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш упарювали, і залишок хроматографували на силікагелевій колонці з дихлорметаном/метанолом 95:5 як елюентом, одержуючи 1-N-[(5-хлорпіридин-2-іл)]-2-N-[[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід ("A6") у вигляді безбарвної твердої речовини, ESI 454.

Наступні сполуки одержували аналогічно
1-N-[(5-хлорпіридин-2-іл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 460;
1-N-[(5-хлорпіридин-2-іл)]-2-N-[[4-(2-оксо-2Н-

піразин-1-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 455;

1-N-[(5-хлорпіридин-2-іл)]-2-N-[[3-фтор-4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 472;

1-N-[(5-хлорпіридин-2-іл)]-2-N-[[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)феніл]]-(R)-4,4-диметоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 498;

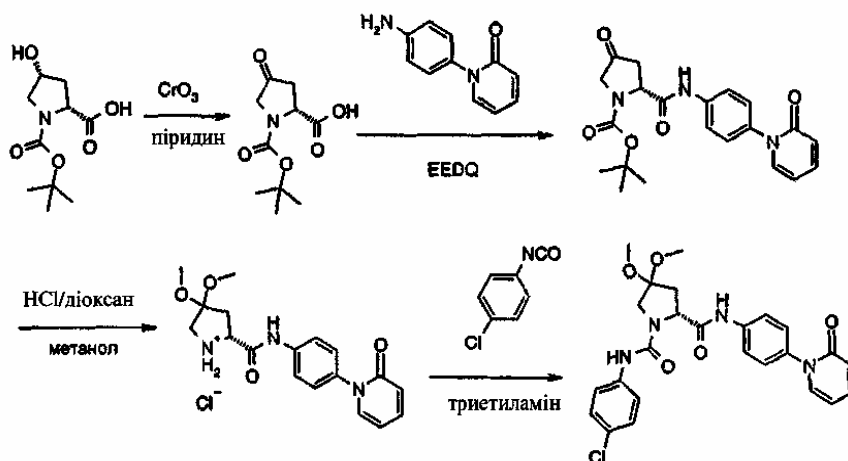
1-N-[(5-хлорпіридин-2-іл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(R)-4,4-диметоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 504;

1-N-[(6-хлорпіридин-3-іл)]-2-N-[[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 454;

1-N-[(6-хлорпіридин-3-іл)]-2-N-[[4-(2-оксо-2Н-піразин-1-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 455.

Приклад 6

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)феніл]]-(R)-4,4-диметоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід ("A7") одержували аналогічно наступній схемі:



6.1. До суміші додавали 12,2г (122ммоль) оксиду хрому (VI), витриманого при 0°C, 22мл піридину і 50мл дихлорметану, і суміш перемішували при такій же температурі протягом 30 хвилин. Розчин залишали нагрітися до кімнатної температури, і по краплях додавали розчин 5,00г цис-Вос-4-гідрокси-D-проліну в 80мл дихлорметану протягом 5 хвилин. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години розчин фільтрували і фільтрат упарювали. Залишок розподіляли між 1 н. HCl і трет-бутил метиловим ефіром. Органічну фазу висушували над сульфатом натрію, упарювали і перекристалізовували з діетилового ефіру/петролейного ефіру, одержуючи Вос-4-кето-D-пролін у вигляді безбарвної твердої речовини; ESI 130.

6.2. 742мг (3,00ммоль) етил 2-етокси-1,2-дигідрохінолін-1-карбоксилату (EEDQ) додавали до суспензії 459мг (2,00ммоль) Вос-4-кето-D-проліну і 372мг (2,00ммоль) 1-(4-амінофеніл)-1Н-піридин-2-ону в 25мл толуолу, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додавали 200мл трет-бутил метилового ефіру й утворений осад відфільтровували. До фільтрату

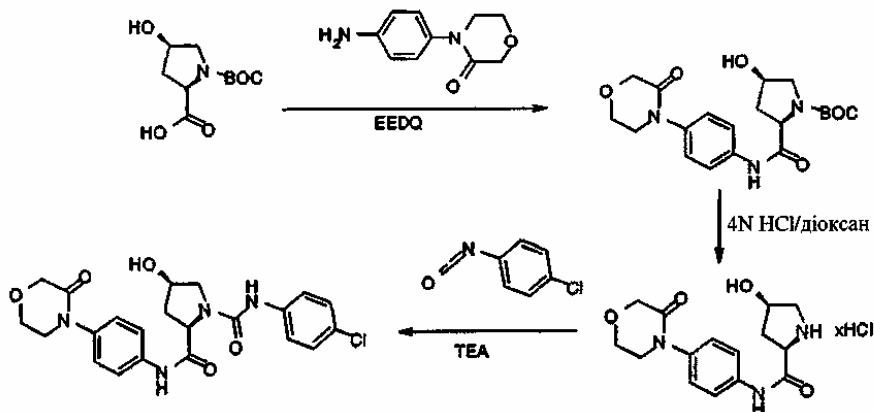
додавали 200мл петролейного ефіру й одержаний осад відфільтровували, одержуючи трет-бутил (R)-4-оксо-2-[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)фенілкарбамоїл]піролідін-1-карбоксилату вигляді коричневої твердої речовини; ESI 398.

6.3. 10мл метанолу додавали до суспензії 400мг (1,01ммоль) трет-бутил (R)-4-оксо-2-[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)фенілкарбамоїл]піролідін-1-карбоксилату в 5мл 4н. HCl у діоксані, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Реакційну суміш упарювали, одержуючи хлорид (R)-4,4-диметокси-2-[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)фенілкарбамоїл]піролідінію у вигляді коричневої твердої речовини; ESI 344.

6.4. 0,12мл триетиламіну і 127мг (0,830ммоль) 4-хлорфенілізоціанату додавали до розчину 250мг (0,658ммоль) хлориду (R)-4,4-диметокси-2-[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)фенілкарбамоїл]піролідінію в 10мл дихлорметану. Після перемішування при кімнатній температурі протягом однієї години реакційну суміш упарювали, і залишок хроматографували на силікагелевій колонці з дихлорметаном/метанолом 95:5 як елюентом, одержуючи 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-

іл)феніл]]-(R)-4,4-диметоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід ("A7") у вигляді безбарвної твердої речовини; ESI 497.

Приклад 7



1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід ("A8") одержували аналогічно наступній схемі:

7.1. 16г (12,86ммоль) етил 2-етокси-1,2-дигідрохіолін-1-карбоксилату (EEDQ) додавали до суспензії 15г (64,86ммоль) цис-N'-BOC-4-гідрокси-D-проліну і 12,47г (64,86ммоль 1-(4-амінофеніл)-1N-піридин-2-ону в 250мл толуолу, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Потім осаджений продукт відфільтровували, послідовно промивали 50мл толуолу і 50мл діетилового ефіру і висушували в сушильній шафі, одержуючи 24,5г (93,2%) трет-бутил (2R,4R)-4-гідрокси-2-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)фенілкарбамоїл]піролідін-1-карбоксилату у вигляді сіро-білого порошку. ESI 406.

7.2. 300мл 4 н. соляної кислоти в діоксані додавали до розчину 15г (37ммоль) трет-бутил (2R,4R)-4-гідрокси-2-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)фенілкарбамоїл]піролідін-1-карбоксилату в 200мл діоксану, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Потім осад відфільтровували, промивали 50мл діоксану і 50мл діетилового ефіру і висушували в сушильній шафі, одержуючи 12,64г (100%) гідрохлориду N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-2-карбоксаміду у вигляді білого порошку. ESI 306.

7.3. 12,64г (36,98ммоль) гідрохлориду N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-2-карбоксаміду суспендували в 1200мл дихлорметану і додавали 5,4мл триетиламіну при охолодженні на льодяній бані. Потім до суміші по краплях додавали розчин 5,96г (38,83ммоль) 4-хлорфенілізоціанату в 100мл дихлорметану при 2°C протягом 1,5 годин, і після цього реакційний розчин залишали перемішуватися додатково протягом 30 хвилин при охолодженні на льоді. Потім дихлорметановий розчин послідовно промивали 100мл 1 н. соляної кислоти і 100мл води і висушували над сульфатом натрію. Після цього осушувач відфільтровували і розчин метилхлориду упарювали до 1/3 первинного об'єму на роторному випарнику, осаджений продукт відфільтровували, промивали 50мл петролейного ефіру і висушували в сушильній шафі, одержуючи

14,6г (86%) 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксаміду ("A8") у вигляді білого порошку, ESI 459; $t_{пл}$ 216°.

Наступні сполуки одержували аналогічно

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 473; $t_{пл}$ 250°;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 453; $t_{пл}$ 160°;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 477; $t_{пл}$ 235°;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(2-оксопіразин-1-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 454;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[2-фтор-4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)-феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 471;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[3-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(2R,3R)-3-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід,

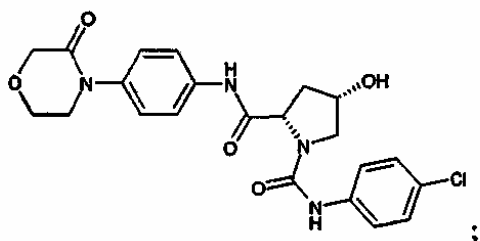
1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[3-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(2R,3S)-3-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід,

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[3-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід,

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(2-оксо-3-метокси-2Н-піридин-1-іл)-феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 483.

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2S,3S)-3-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 459;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2S,4S)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 459



1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[2-метоксикарбоніл-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-3-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 517, $t_{пл}$ 119; і з нього шляхом гідролізу

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[2-карбокси-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-3-

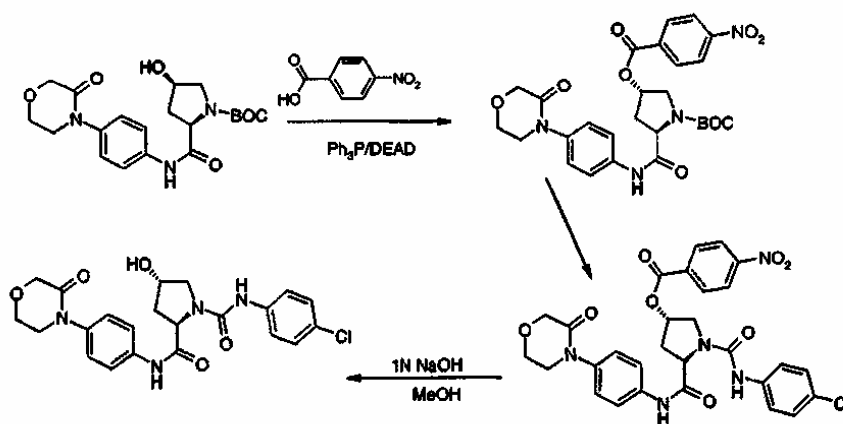
гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 503, $t_{пл}$ 145°;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[2-метоксикарбоніл-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, і з нього шляхом гідролізу

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[2-карбокси-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід.

Приклад 8

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4S)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід одержували аналогічно наступній схемі:



8.1. 5,51мл (35ммоль) діетил азодикарбоксилату (DEAD) по краплях додавали при 0°С в атмосфері азоту до розчину 7,0г (7,26ммоль) трет-бутил (2R,4R)-4-гідрокси-2-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)фенілкарбамоїл]піролідін-1-карбоксилату, 5,77г (34,5ммоль) *p*-нітробензойної кислоти і 9,18г (35ммоль) трифенілфосфіну у 350мл тетрагідрофурану. Після цього реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 12 годин і упарювали насухо під зниженим тиском, до залишку додавали 20мл метиленхлориду, і розчин метиленхлориду послідовно промивали 10мл насиченого розчину хлориду натрію і 10мл води і висушували над сульфатом натрію. Потім осушувач відфільтровували і розчинник упарювали на роторному випарнику, залишок розтирали в порошок з 30мл діетилового ефіру, одержуючи 8,5г (88,8%) трет-бутил (2R,4S)-4-(4-нітробензоїлокси)-2-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)фенілкарбамоїл]піролідін-1-карбоксилат у вигляді злегка жовтуватих кристалів, ESI 555.

8.2. Аналогічно прикладу 7, при взаємодії трет-бутил (2R,4S)-4-(4-нітробензоїлокси)-2-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)фенілкарбамоїл]піролідін-1-карбоксилату одержували сполуку (3S,5R)-1-(4-хлорфенілкарбамоїл)-5-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)фенілкарбамоїл]піролідін-3-іл 4-нітробензоат у вигляді жовтуватих кристалів, ESI 608.

8.3. 0,075мл 1 н. розчину гідроокису натрію додавали при охолодженні на льоді до розчину 50мг (0,082ммоль) (3S,5R)-1-(4-хлорфенілкарбамоїл)-5-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)фенілкарбамоїл]піролідін-3-ілу 4-нітробензоату в 2мл метанолу, і реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин. Осад відфільтровували і промивали 2мл метанолу і висушували, одержуючи 35мг (93%) 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4S)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід у вигляді безбарвних кристалів, ESI 459, $t_{пл}$ 243° (розкладання).

За аналогічною методикою одержували

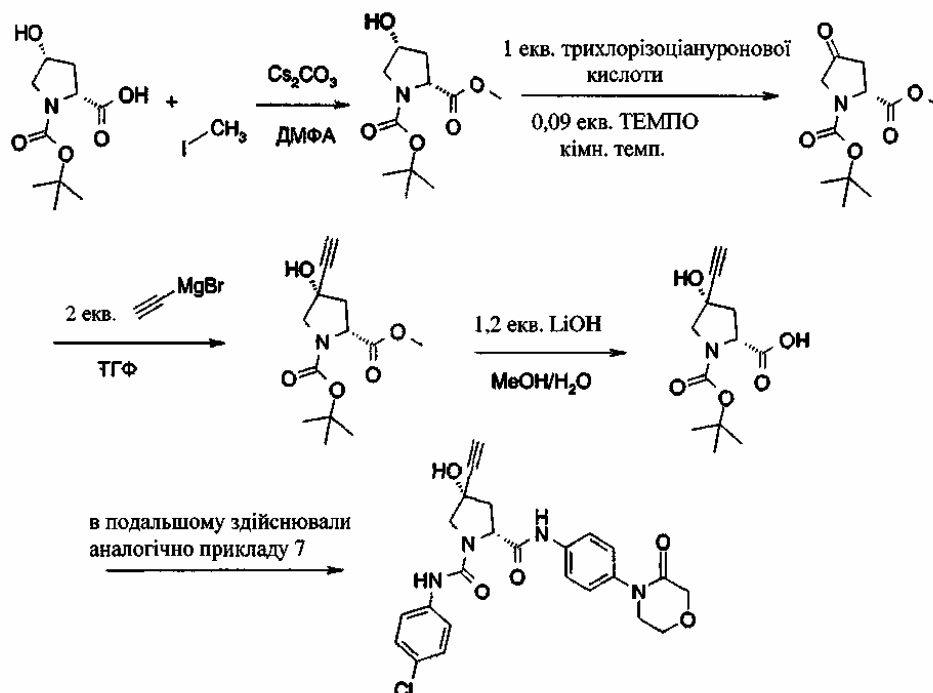
1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,3S,4R)-3,4-дигідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 475, $t_{пл}$ 247°;

1-N-(4-хлорфеніл)-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2S,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 459; $t_{пл}$ 253°;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-3,4-дигідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід.

Приклад 8а

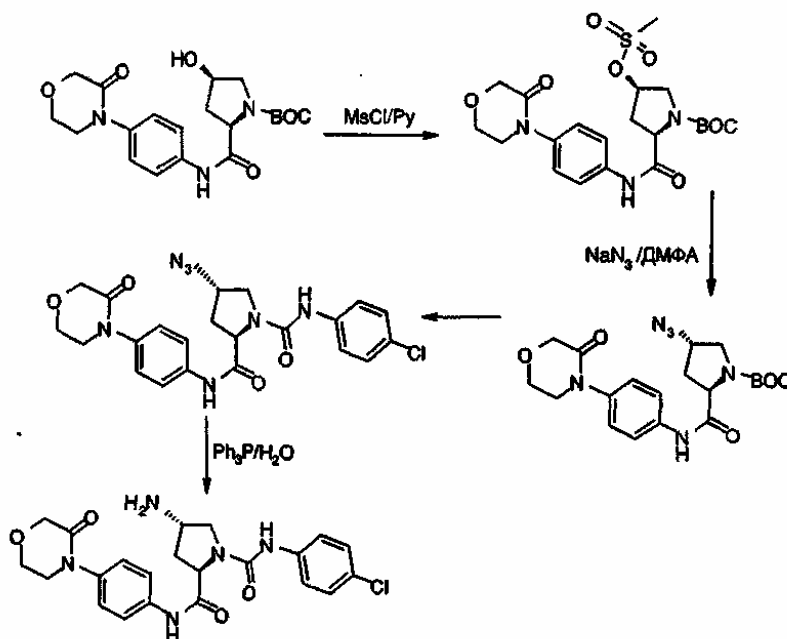
1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4S)-4-етиніл-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 483, одержували аналогічно наступній схемі:



Наступні сполуки одержували аналогічно
1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(2-оксо-1Н-піридин-1-іл)феніл]]-(2R,4S)-4-етиніл-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 477;
1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(2-оксо-2Н-піразин-1-л)феніл]]-(2R,4S)-4-етиніл-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 478.

Приклад 9

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4S)-4-азидопіролідін-1,2-дикарбоксамід ("A9") і 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4S)-4-амінопіролідін-1,2-дикарбоксамід ("A 10") одержували аналогічно наступній схемі:



9.1. 1,3мл (16,65ммоль) метансульфонілхлориду по краплях додавали при охолодженні на льоді до розчину 4,5г (11,1ммоль) трет-бутил (2R,4R)-4-гідрокси-2-[4-(3-оксоморфолін-4-іл) фенілкарбамоіл]піролідін-1-карбоксилату в 20мл

піридину, і реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Потім піридин упарювали під зниженим тиском, до залишку додавали 10мл насиченого розчину лимонної кислоти, і кислий розчин двічі екстрагували кожний

раз 10мл метиленхлориду. Після цього об'єднані органічні фази промивали 10мл насиченого розчину хлориду натрію і висушували над сульфатом натрію. При видаленні осушувача шляхом фільтрації і розпарюванні розчинника одержували 5,4г (100%) трет-бутил (2R,4R)-4-метансульфоніл-окси-2-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)фенілкарбамоїл] піролідін-1-карбоксилату у вигляді жовтуватої олії, ESI 484.

9.2. Суміш 5,4г (11,7ммоль) трет-бутил (2R,4R)-4-метан-сульфонілокси-2-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)фенілкарбамоїл]-піролідін-1-карбоксилату і 3,69г (56,8ммоль) азиду натрію в 50мл диметилформаміду (ДМФА) перемішували при 60°C протягом 12 годин. Потім нерозчинну речовину відфільтровували, і фільтрат упарювали насухо під зниженим тиском. Після цього залишок розчиняли в 20мл води, і водний розчин двічі екстрагували кожний раз 10мл метиленхлориду. На завершення об'єднані метиленхлоридні екстракти один раз промивали 10мл насиченого розчину хлориду натрію і висушували над сульфатом натрію. При видаленні осушувача шляхом фільтрації і розпарюванні розчинника одержували 4,8г (100%) трет-бутил (2R,4S)-4-азидо-2-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)фенілкарбамоїл]піролідін-1-карбоксилату у вигляді злегка жовтуватих кристалів, ESI 431.

9.3. Аналогічно прикладу 7, при взаємодії трет-бутил (2R,4S)-4-азидо-2-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)фенілкарбамоїл]-піролідін-1-карбоксилату одержували сполуку 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(2R,4S)-4-азидопіролідін-1,2-дикарбоксамід ("A9") у вигляді білого порошку, ESI 459, $t_{пл}$ 145.

9.4. Розчин 25мг (0,052ммоль) "A9" і 20,46мг (0,08ммоль) трифенілфосфіну в суміші 0,5мл тетрагідрофурану і 0,5мл води перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Потім осадований оксид трифенілфосфіну відфільтровували, фільтрат упарювали насухо, і залишок очищали шляхом препаративної ВЕРХ (ацетонітрил/вода/0,1% трифтороцтова кислота), одержуючи 12мг (40%) 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4S)-4-амінопіролідін-1,2-дикарбоксамід ("10") у вигляді безбарвних кристалів, ESI 458.

За аналогічною методикою одержували сполуки

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-

іл)феніл]]-(2R,4R)-4-азидопіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 484, $t_{пл}$ 125°;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-амінопіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 458, $t_{пл}$ 110°;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(2R,4S)-4-амінопіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 472, $t_{пл}$ 218.

Виходячи з 4-аміносполук,

а) при взаємодії з ацетилхлоридом одержували сполуки

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4S)-4-ацетамінопіролідін-1,2-дикарбоксамід,

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-ацетамінопіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 458;

і аналогічно

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(2R,4S)-4-ацетамінопіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 514, $t_{пл}$ 170°;

б) при взаємодії з метилхлоридом одержували сполуки

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4S)-4-метилсульфоніламінопіролідін-1,2-дикарбоксамід і

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-метилсульфоніламінопіролідін-1,2-дикарбоксамід;

с) при взаємодії з бутилсульфонілхлоридом одержували сполуки

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-

бутилсульфоніламінопіролідін-1,2-дикарбоксамід,

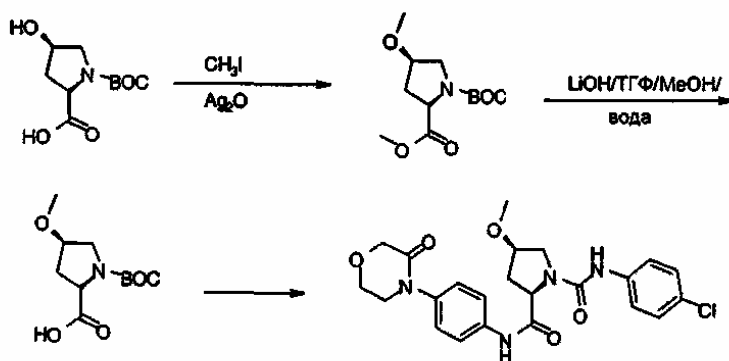
1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4S)-4-

бутилсульфоніламінопіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 592;

д) при взаємодії з ізобутирилхлоридом одержували сполуку 1-N-(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4S)-4-(2-метилпропаноїламіно)піролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 542; $t_{пл}$ 169.

Приклад 10

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід ("A11") одержували аналогічно наступній схемі:



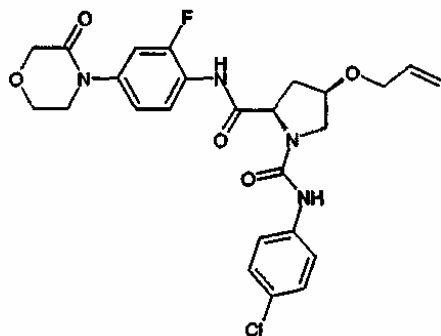
10.1. 0,94мл (15,1ммоль) метилйодиду додавали в атмосфері азоту до суміші 1г (4,32ммоль) цис-N'-ВОС-4-гідрокси-D-проліну і 3,31г (14,27ммоль) оксиду срібла в 15мл ацетону, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4-8 годин. Потім осад відфільтровували і фільтрат упарювали насухо під зниженим тиском, одержуючи 1г (89,2%) метилового ефіру цис-N'-ВОС-4-метокси-D-проліну у вигляді безбарвної олії, що піддавали подальшій реакції без додаткового очищення, ESI 260.

10.2. 25мл метанолу, 25мл води і 0,28г (11,57ммоль) гідроокису літію додавали до розчину 1г (3,85ммоль) метилового ефіру цис-N'-ВОС-4-метокси-D-проліну в 75мл тетрагідрофурану (ТГФ), і реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Потім метанол і ТГФ упарювали на роторному випарнику, водний розчин один раз екстрагували шляхом струшування з 10мл метиленхлориду і підкисляли до pH 2 за допомогою насиченого розчину лимонної кислоти, і кислий розчин двічі екстрагували кожний раз 10мл метиленхлориду. При висушуванні об'єднаних органічних фаз над сульфатом натрію і розпарюванні розчинника одержували 0,5г (53%) цис-N'-ВОС-4-метокси-D-проліну у вигляді блідої олії, що поступово кристалізувалася, ESI 246.

10.3. Аналогічно прикладу 7, при взаємодії цис-N'-ВОС-4-метокси-D-проліну одержували сполуку 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід ("A11") у вигляді білого порошку, ESI 473, $t_{пл}$ 133.

Наступні сполуки одержували аналогічно

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(2R,4R)-4-алілоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 517, $t_{пл}$ 106°



1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-етоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 487, $t_{пл}$ 136°;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-пропоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 501, $t_{пл}$ 106°;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-алілоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 499, $t_{пл}$ 100° і у вигляді побічного продукту

2-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-1-N-

[[4-хлорфеніл]]-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 499;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 487, $t_{пл}$ 140°;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(2-оксо-2H-піридин-1-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 467, $t_{пл}$ 133°;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 491, $t_{пл}$ 109°;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(2-оксо-2H-піразин-1-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 468, $t_{пл}$ 127°;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[3-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 491, $t_{пл}$ 99°;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[2-фтор-4-(2-оксо-2H-піридин-1-іл)-феніл]]-(2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 485;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(2-оксо-2H-піразин-1-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-етоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 482, $t_{пл}$ 132°;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[3-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(2R,4R)-4-етоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 505, $t_{пл}$ 131°;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-(проп-2-інілокси)піролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 497, $t_{пл}$ 120°;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-(бут-2-інілокси)піролідін-1,2-дикарбоксамід,

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(2R,4R)-4-(проп-2-інілокси)піролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 515, $t_{пл}$ 108°;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(2R,4S)-4-(проп-2-інілокси)піролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 515, $t_{пл}$ 92°;

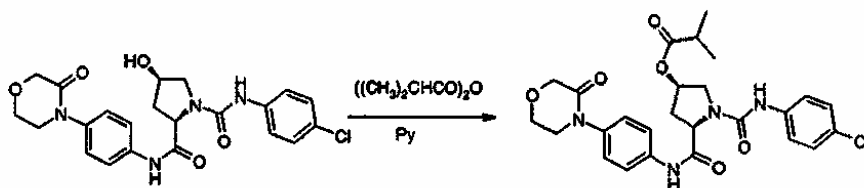
1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-(метоксикарбонілметокси)піролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 531, $t_{пл}$ 106°; і з нього шляхом гідролізу

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-(карбоксиметокси)піролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 517, $t_{пл}$ 134°;

1-N-[(4-бромфеніл)]-2-N-[[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 536, $t_{пл}$ 103.

Приклад 11

(3R,5R)-1-(4-хлорфенілкарбамоїл)-5-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)фенілкарбамоїл]піролідін-3-іл ізобутират ("A12") одержували аналогічно наступній схемі:



Розчин 0,2г (0,44ммоль) "A8" і 0,146мл ізомасляного ангідриду в 1мл піридину перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Потім до реакційної суміші додавали 10мл етилацетату, і етилацетатний розчин послідовно промивали 5мл 1 н. соляної кислоти і 5мл насиченого розчину хлориду натрію і висушували над сульфатом натрію. При видаленні осушувача шляхом фільтрації і розпарюванні розчинника одержували 183мг (79,3%) (3R,5R)-1-(4-хлорфенілкарбамоїл)-5-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)фенілкарбамоїл]піролідін-3-ілу ізобутирату

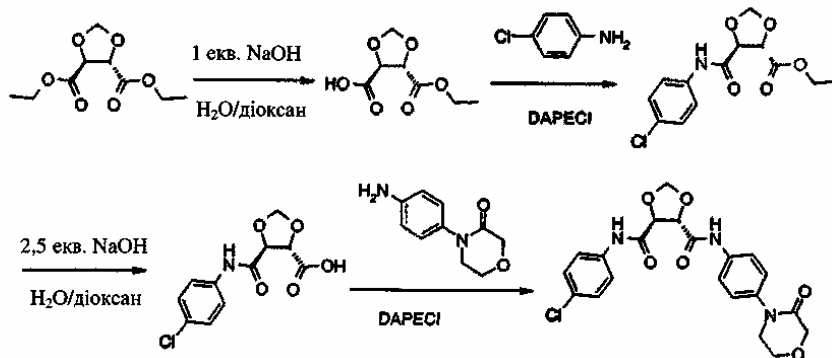
("12") у вигляді білих кристалів, ESI 529, $t_{пл}$ 129.

Наступні сполуки одержували аналогічно (3R,5R)-1-(4-хлорфенілкарбамоїл)-5-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)фенілкарбамоїл]піролідін-3-іл пропіонат, ESI 515;

(3R,5R)-1-(4-хлорфенілкарбамоїл)-5-[4-(3-оксоморфолін-4-іл) фенілкарбамоїл] піролідін-3-іл ацетат, ESI 501, $t_{пл}$ 148.

Приклад 12

4-N-[(4-хлорфеніл)]-5-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-1,3-діоксолан-4,5-дикарбоксамід одержували аналогічно наступній схемі:



Наступні сполуки одержували аналогічно

4-N-[(4-хлорфеніл)]-5-N-[[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-1,3-діоксолан-4,5-дикарбоксамід,

4-N-[(4-хлорфеніл)]-5-N-[[4-(2-оксо-2Н-піридин-1-іл)феніл]]-1,3-діоксолан-4,5-дикарбоксамід, ESI 440;

4-N-[(4-хлорфеніл)]-5-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-1,3-діоксолан-2,2-диметил-4,5-дикарбоксамід, ESI 474;

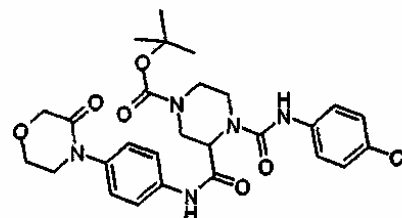
4-N-[(4-хлорфеніл)]-5-N-[[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-1,3-діоксолан-2,2-диметил-4,5-дикарбоксамід, ESI 488;

4-N-[(4-хлорфеніл)]-5-N-[[4-(2-оксо-1Н-піридин-1-іл)-феніл]]-1,3-діоксолан-2,2-диметил-4,5-дикарбоксамід, ESI 468.

Приклад 13

Аналогічно прикладу 7, при взаємодії N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл) феніл]-1-ВОС-піперазин-2-карбоксаміду з 4-хлорфенілізоціанатом одержували сполуку

1-N-[4-хлорфеніл]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-1-ВОС-піперазин-1,2-дикарбоксамід



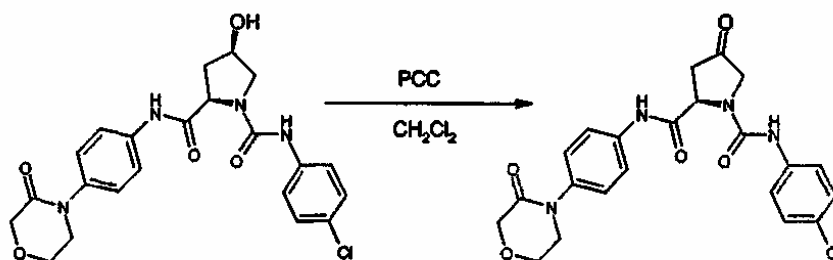
При видаленні ВОС-групи одержували 1-N-[4-хлорфеніл]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-піперазин-1,2-дикарбоксамід.

При аналогічній реакції 4-хлорфенілізоціанату з N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-1,3-оксазинан-4-карбоксамідом одержували сполуку

1-N-[4-хлорфеніл]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-1,3-оксазинан-3,4-дикарбоксамід.

Приклад 13-1

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(R)-4-оксо-піролідін-1,2-дикарбоксамід одержували аналогічно наступній схемі:

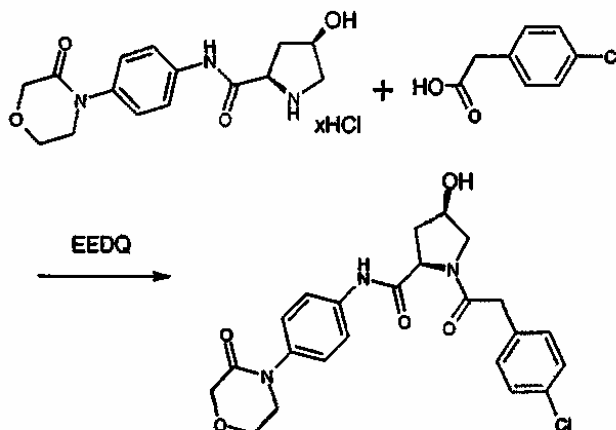


0,21г (0,98ммоль) хлорформіату піридинію (PCC) додавали до розчину 0,3г (0,65ммоль) 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(1R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксаміду (приклад 7) у 15мл метиленхлориду, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4-8 годин. Потім осад відфільтровували, і фільтрат тричі промивали кожний раз 20мл води і висушували над сульфатом натрію. Після цього розчинник упарювали, залишок

очищали шляхом препаративної ВЕРХ, одержуючи 140мг (47%) 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(R)-4-оксо-піролідін-1,2-дикарбоксаміду у вигляді білого порошку, ESI 457, $t_{пл}$ 154.

Приклад 13-2

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[2-(4-хлорфеніл)ацетил]-4-гідроксипіролідін-2-карбоксамід одержували аналогічно наступній схемі:



0,25г (1,46ммоль) 4-хлорфенілоцтової кислоти і 0,36г (1,46ммоль) етил 2-етокси-1,2-дигідрохінолін-1-карбоксилату (EEDQ) послідовно додавали при кімнатній температурі до розчину 0,5г (1,46ммоль) N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-2-карбоксаміду (приклад 7.2) і 0,2мл триетиламіну в 20мл толуолу. Потім одержану реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 12 годин, після цього послідовно промивали 10мл 1 н. соляної кислоти і 10мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію, і органічну фазу висушували над сульфатом натрію. Після цього розчинник упарювали, неочищений продукт очищали шляхом препаративної ВЕРХ, одержуючи 0,31г (46,4%) N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[2-(4-хлорфеніл)ацетил]-4-гідроксипіролідін-2-

карбоксаміду у вигляді білого порошку, ESI 458, $t_{пл}$ 141°.

Наступні сполуки одержували аналогічно

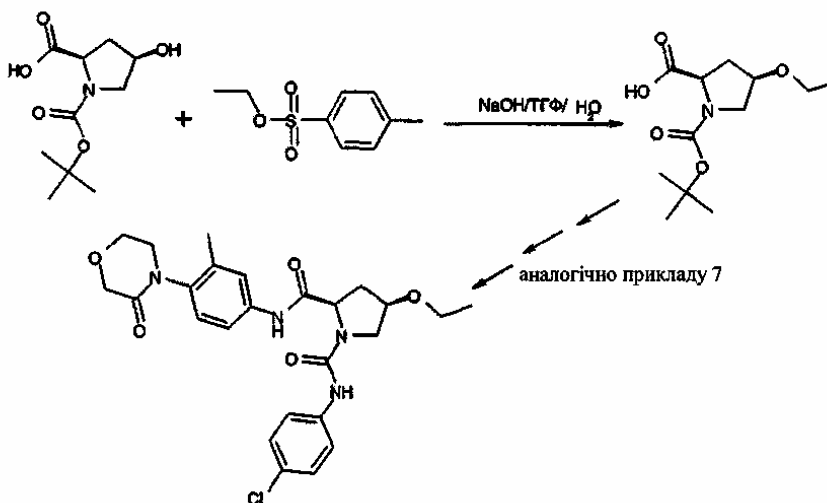
N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-(4-хлорбензоїл)-4-гідроксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 444, $t_{пл}$ 216°;

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-(1-Н-індол-3-іл-метаноїл)-4-гідроксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 449, $t_{пл}$ 283°;

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-(1-Н-індол-6-іл-метаноїл)-4-гідроксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 449, $t_{пл}$ 148.

Приклад 13-3

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-етоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід одержували аналогічно наступній схемі:



Суспензію 5г (21,62ммоль) цис-N'-Вос-4-гідрокси-D-проліну і 8,66г (43,24ммоль) етил 4-толуолсульфонату в 5мл тетрагідрофурану (ТГФ) додавали до розчину 2,94г (73,5ммоль) гідроокису натрію в 5мл води. Потім реакційну суміш перемішували при 40°C протягом 12 годин і після цього упарювали на роторному випарнику, і залишок ресуспендували в 10мл води.

Після цього водний розчин двічі промивали кожний раз 10мл метиленхлориду і підкисляли за допомогою 2 н. соляної кислоти. Одержаний кислий розчин тричі екстрагували кожний раз 20мл метиленхлориду. При висушуванні об'єднаних метиленхлоридних екстрактів над сульфатом натрію і розпарюванні розчинника одержували 4,87г (86,9%) цис-N'-Вос-4-етокси-D-проліну у вигляді безбарвної олії. ESI: 232.

Аналогічно прикладу 7, при взаємодії цис-N'-

Вос-4-етокси-D-проліну одержували сполуку

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-етоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 501, $t_{\text{пл}}$ 117°.

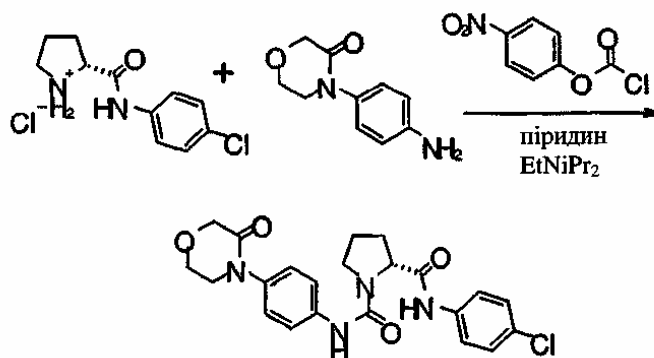
Сполуки

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(2-оксо-1Н-піридин-1-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-етоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 481, $t_{\text{пл}}$ 209°;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-етоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 505, $t_{\text{пл}}$ 187°; одержували аналогічно.

Приклад 13-4

2-N-[(4-хлорфеніл)]-1-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(R)-піролідін-1,2-дикарбоксамід одержували аналогічно наступній схемі:



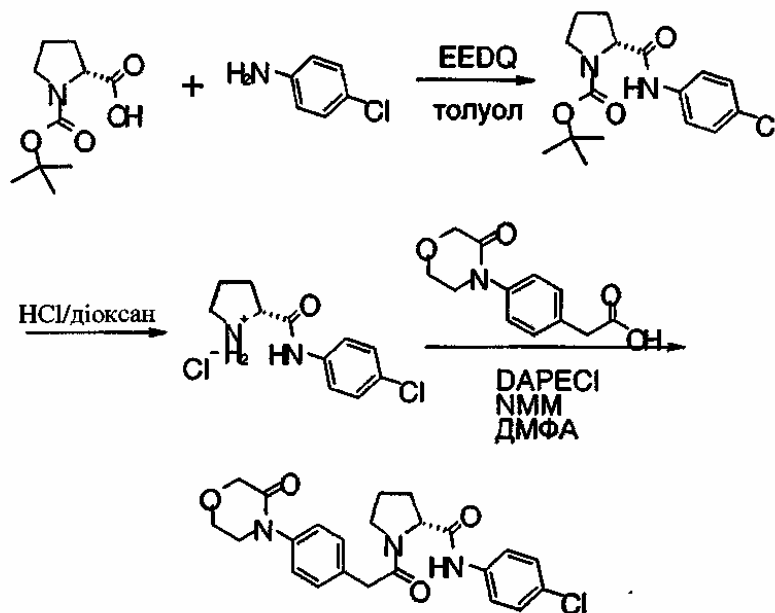
1,01г (5,00ммоль) 4-нітрофенілхлорформіату і 0,404мл (5,00ммоль) піридину додавали до розчину 961мг (5,00ммоль) 4-(4-амінофеніл)морфолін-3-ону в 10мл дихлорметану, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До суспензії додавали 1,31г (5,00ммоль) хлориду (R)-2-(4-хлорфенілкарбамоїл)піролідіну і 2,55мл (15,0ммоль) N-етилдіізопропіламіну. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин і потім упарювали, і залишок хроматографували на силікагелевій колонці, одержуючи

2-N-[(4-хлорфеніл)]-1-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(R)-піролідін-1,2-дикарбоксамід у вигляді жовтуватої твердої речовини, ESI 443.

2-N-[(4-хлорфеніл)]-1-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(S)-піролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 443, одержували аналогічно.

Приклад 13-5

N-(4-хлорфеніл)-(R)-1-{2-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]ацетил}піролідін-2-карбоксамід одержували аналогічно наступній схемі:



4,82г (19,5ммоль) етил 2-етокси-1,2-дигідрохінолін-1-карбоксилату (EEDQ) додавали до суспензії 2,80г (13,0ммоль) N-Вос-D-проліну і 1,66г (13,0ммоль) 4-хлораніліну в 50мл толуолу і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрували і до фільтрату додавали петролейний ефір. Утворений осад відфільтровували і висушували, одержуючи трет-бутил (R)-2-(4-хлорфенілкарбамоїл)піролідін-1-карбоксилат у вигляді безбарвних кристалів; ESI 325.

4,00г (12,3ммоль) трет-бутил (R)-2-(4-хлорфенілкарбамоїл)піролідін-1-карбоксилату розчиняли в 20мл

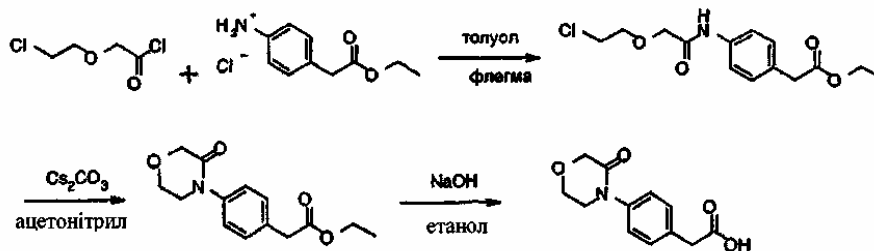
4 н. HCl у діоксані і залишали при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш упарювали і висушували, одержуючи хлорид (R)-2-(4-хлорфенілкарбамоїл)піролідінію у вигляді злег-

ка коричнюватої твердої речовини; ESI 225.

0,26мл (2,4ммоль) 4-метилморфоліну і 230мг (1,2ммоль) гідрохлориди N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіміду (DAPEC1) додавали до розчину 261мг (1,00ммоль) хлориду (R)-2-(4-хлорфенілкарбамоїл)піролідінію і 235мг (1,00ммоль) 4-(3-оксо-морфолін-4-іл)фенілоцтової кислоти в 2мл ДМФА, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш вносили у воду й утворений осад відфільтровували, одержуючи N-(4-хлорфеніл)-(R)-1-{2-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]ацетил}піролідін-2-карбоксамід у вигляді злегка коричнюватої твердої речовини; ESI 442.

N-(4-хлорфеніл)-(S)-1-{2-[4-(3-оксоморфолін-4-іл) феніл] ацетил}піролідін-2-карбоксамід, ESI 442, одержували аналогічно.

Одержання компонента карбонової кислоти



14,6г (92,7ммоль) хлориду (2-хлоретокси)ацетилу додавали до суспензії 20,0г (92,7ммоль) гідрохлориду етил 4-амінофенілацетату в 25мл толуолу, і суміш нагрівали при кипінні протягом 24 годин. Реакційну суміш упарювали і висушували, одержуючи етил {4-[2-(2-хлоретокси)ацетиламіно]феніл}ацетат у вигляді жовтуватої твердої речовини; ESI 300.

43,4г (133ммоль) карбонату цезію додавали до розчину 26,6г (88,8ммоль) етил {4-[2-(2-

хлоретокси)ацетиламіно]феніл}ацетату в 100мл ацетонітрилу і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували, і фільтрат упарювали, одержуючи етил [4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]ацетат у вигляді жовтуватої олії; ESI 264.

20,2г (76,8ммоль) етил [4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]ацетату розчиняли в розчині 3,37г гідроксиду натрію в 40мл етанолу, і реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом

18 годин. Реакційну суміш упарювали, і залишок розчиняли у воді і підкисляли до pH 3 за допомогою 1 н. соляної кислоти. Суміш екстрагували етилацетатом, і органічну фазу висушували над сульфатом натрію й упарювали, одержуючи 4-(3-оксоморфолін-4-іл)фенілоцтову кислоту у вигляді жовтуватої твердої речовини; ESI 236.

Наступні сполуки одержували аналогічно прикладу 13-5:

N-(4-хлорфеніл)-(2R,4R)-1-{2-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-ацетил}-4-метоксипіролідін-2-карбоксамід,

N-(4-хлорфеніл)-(2R,4S)-1-{2-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-ацетил}-4-метоксипіролідін-2-карбоксамід,

N-(4-хлорфеніл)-(2S,4R)-1-{2-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-ацетил}-4-

метоксипіролідін-2-карбоксамід,

N-(4-хлорфеніл)-(S)-1-{2-[4-(2-оксо-1Н-піридин-1-іл)феніл]ацетил}-піролідін-2-карбоксамід,

N-(4-хлорфеніл)-(S)-1-{2-[4-(2-оксопіролідін-1-іл)феніл]ацетил}-піролідін-2-карбоксамід,

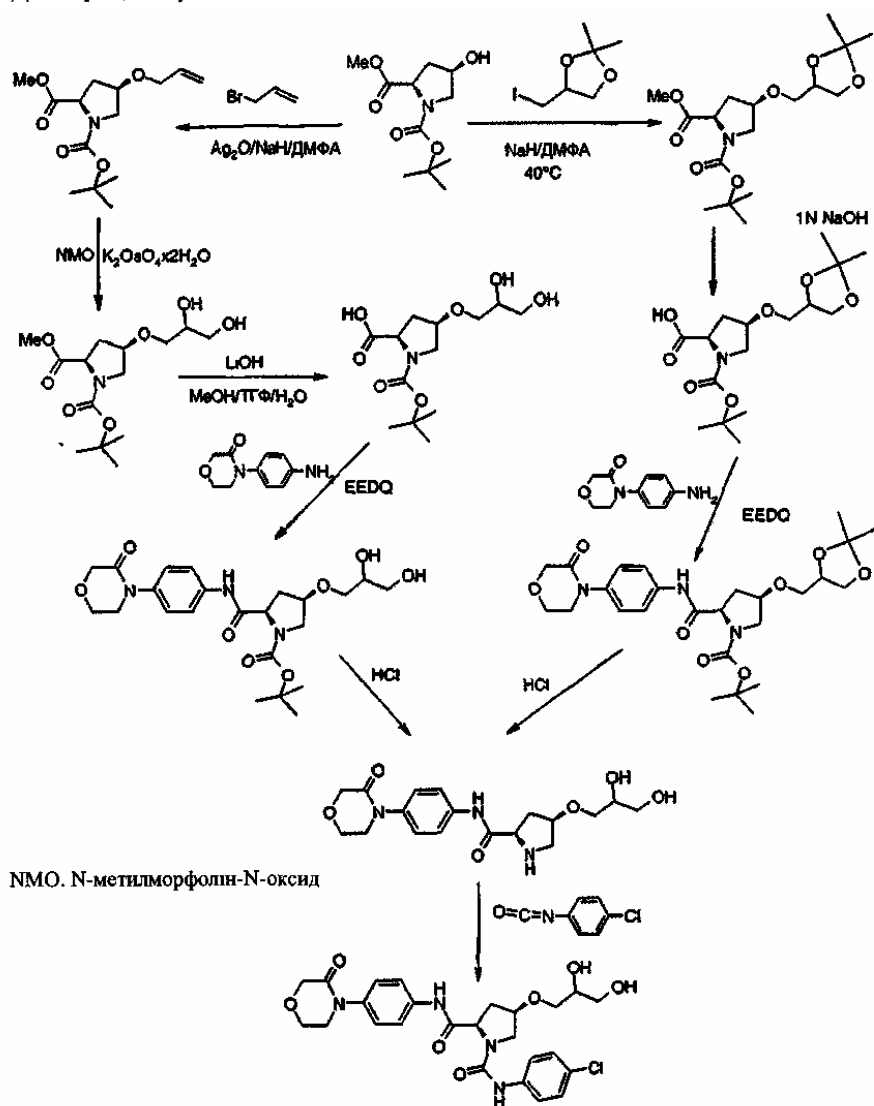
N-(4-хлорфеніл)-(R)-1-{2-[4-(2-оксопіролідін-1-іл)феніл]ацетил}-піролідін-2-карбоксамід,

N-(4-хлорфеніл)-(R)-1-[4-(2-оксопіперидин-1-іл)бензоїл]піролідін-2-карбоксамід,

N-(4-хлорфеніл)-(R)-1-[4-(2-оксопіперидин-1-іл)фенілоксикарбоніл]-піролідін-2-карбоксамід.

Приклад 13-6

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-(2,3-дигідроксипрокси) піролідін-1, 2-дикарбоксамід одержували аналогічно наступній схемі:



1,55г (38,6ммоль) гідриду натрію порціями додавали в атмосфері азоту до розчину 10,3г (42ммоль) 1-трет-бутил 2-метил (2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксилату і 36,34мл (420ммоль) 3-бром-1-пропену в 100мл диметилформаміду (ДМФА), і потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин.

Потім до реакційної суміші порціями додавали 9,73г (42ммоль) оксиду срібла, і реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі додатково протягом 12 годин. Після цього реакційну суміш фільтрували, фільтрат упарювали насухо під зниженим тиском, і залишок ресуспендували в 20мл насиченого розчину лимонної кис-

лоти. Після цей осад відфільтровували, фільтрат двічі екстрагували кожний раз 20мл етилацетату. При висушуванні об'єднаних органічних фаз над сульфатом натрію і розпарюванні розчинника одержували 11,6г трет-бутил 2-метил (2R,4R)-4-алілоксипіролідін-1,2-дикарбоксилату у вигляді червоно-коричневої олії; ESI 286.

6,16г (52,6ммоль) N-метилморфоліну N-оксиду (NMO) і 193,7мг дигідрату осмату калію послідовно додавали при кімнатній температурі до розчину 5г (17,52ммоль) 1-трет-бутил 2-метил (2R,4R)-4-алілоксипіролідін-1,2-дикарбоксилату в 60мл води, 25мл ацетону і 10мл трет-бутанолу, і суміш перемішували протягом 48 годин. Потім до реакційної суміші додавали 6,6г (52,6ммоль) сульфату натрію, суміш перемішували при кімнатній температурі додатково протягом години. Після цього реакційну суміш упарювали під зниженим тиском, залишок ресуспендували в 50мл води, і водний розчин двічі екстрагували кожний раз 20мл етилацетату. При висушуванні об'єднаних органічних фаз над сульфатом натрію і розпарюванні розчинника одержували 4,7г 1-трет-бутил 2-метил (2R,4R)-4-(2,3-дигідроксипропокси)піролідін-1,2-дикарбоксилату у вигляді жовтуватої олії; ESI 320. 1,06г гідроокису літію додавали до розчину 4,6г цього метилового ефіру в 40мл тетрагідрофурану, 10мл метанолу і 10мл води, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Потім реакційну суміш упарювали під зни-

женим тиском, до водного розчину додавали 10мл насиченого розчину лимонної кислоти, що залишився, і суміш тричі екстрагували кожний раз 20мл етилацетату. При висушуванні об'єднаних органічних фаз над сульфатом натрію і розпарюванні розчинника одержували 4,3г трет-бутил (2R,4R)-4-(2,3-дигідроксипропокси)піролідін-1,2-дикарбоксилату у вигляді жовтого порошку; ESI 306. Аналогічно прикладу 7, з цієї кислоти одержували сполуку 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-(2,3-дигідроксипропокси)піролідін-1,2-дикарбоксамід; ESI 533.

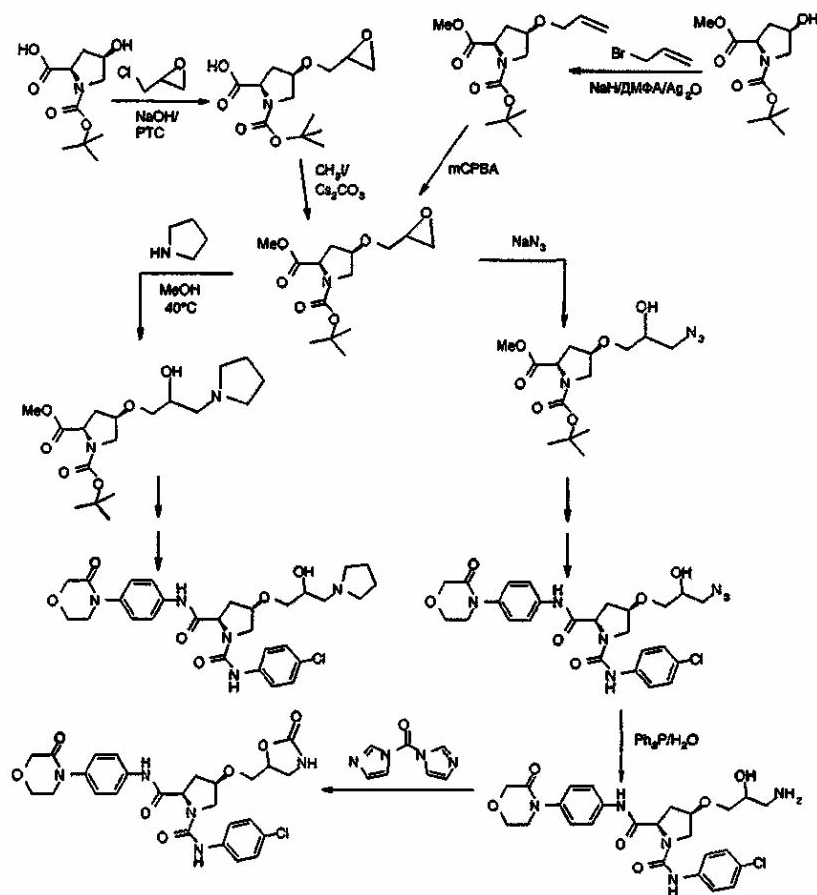
1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-(2,3-дигідроксипропокси)піролідін-1,2-дикарбоксамід; ESI 551, одержували аналогічно.

Приклад 13-7

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-(2-гідрокси-3-піролідін-1-ілпропокси)піролідін-1,2-дикарбоксамід,

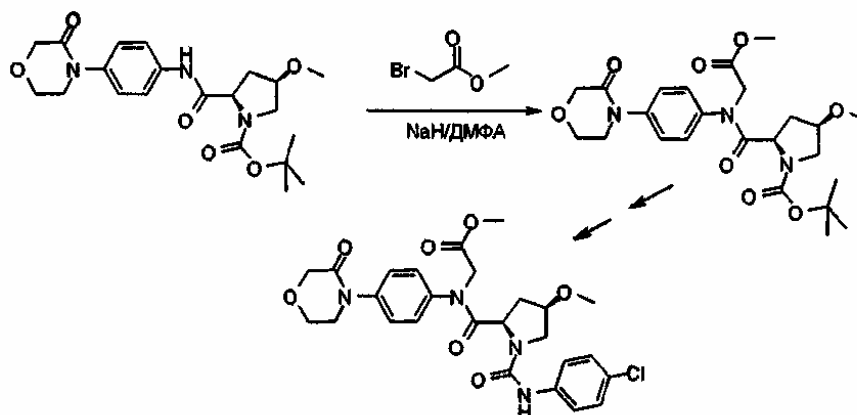
1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-(2-оксооксазолідін-5-ілметокси)піролідін-1,2-дикарбоксамід і

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-(3-аміно-2-гідроксипропокси)піролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 532, $t_{\text{пл}}$ 115; одержували аналогічно наступній схемі:



Приклад 13-8
1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-{N-метоксикарбонілметил-N'-[4-(3-оксоморфолін-4-

іл)феніл]}-(2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід одержували аналогічно наступній схемі:



61 мг (2,54 ммоль) гідриду натрію додавали до розчину 1 г (2,31 ммоль) трет-бутил (2R,4R)-4-метокси-2-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)-фенілкарбамоїл]піролідін-1-карбоксилату (одержаного аналогічно прикладу 7.1) у 20 мл диметилформаміду, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім до реакційної суміші додавали 0,22 мг (2,31 ммоль) метил бромацетату, після цього суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 12 годин. Потім реакційну суміш упарювали під зниженим тиском, залишок ресуспендували в 20 мл води, і водний розчин тричі екстрагували кожний раз 20 мл метиленхлориду. При висушуванні об'єднаних органічних фаз над сульфатом натрію і розпарюванні розчинника одержували 1,1 г трет-бутил (2R,4R)-4-метокси-2-[метоксикарбонілметил-4-(3-оксоморфолін-4-

іл)феніл]карбамоїл]піролідін-1-карбоксилату у вигляді жовтуватої олії; ESI (M-BOC) 392.

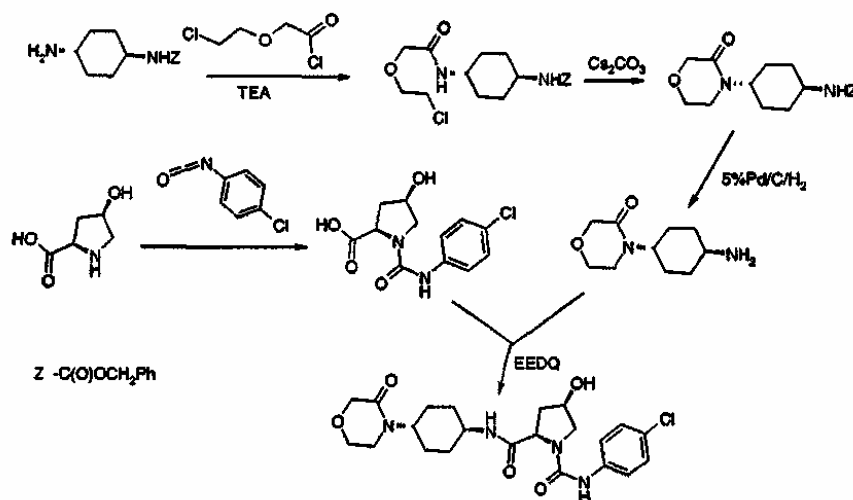
При видаленні BOC-групи одержували 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-{N-метокси-карбонілметил-N'-[4-(3-оксоморфолін-4-іл) феніл]}-(2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 545, $t_{пл}$ 106°.

Сполуку

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-{N-метоксикарбонілметил-N'-[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]}-(2R,4R)-4-метоксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 563, $t_{пл}$ 100°, одержували аналогічно.

Приклад 13-9

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-{[4-(3-оксоморфолін-4-іл)циклогексан-1-іл]}-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід одержували аналогічно наступній схемі



13-9.1. 6,32 г (40,3 ммоль) (2-хлоретокси)ацетилхлориду додавали до розчину 10 г (40,3 ммоль) бензил (4-аміноциклогексил)карбамату і 6,2 мл триетиламіну (TEA) у 300 мл тетрагідрофурани, і потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім реакційну суміш упарювали під

зниженим тиском, залишок ресуспендували в 20 мл води, і водний розчин тричі екстрагували кожний раз 20 мл етилацетату. Після цього об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію і розчинник упарювали, залишок ресуспендували в 20 мл ацетонітрила, і до одержаного розчину додавали 2,3 г карбонати цезію. Потім реакційну суміш

залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 48 годин і після цього упарювали під зниженим тиском, залишок ресуспендували в 20мл води, і водний розчин чотири рази екстрагували кожний раз 20мл етилацетату. Потім об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію і розчинник упарювали, залишок ресуспендували в 50мл тетрагідрофурану, до одержаного розчину додавали 0,3г 5% паладію/вугіллі, і суміш гідрували до припинення поглинання водню. Після цього каталізатор відфільтровували, і фільтрат упарювали насухо під зниженим тиском, одержуючи 1,5г 4-(4-аміноциклогексил)морфолін-3-ону у вигляді безбарвної олії; ESI 199.

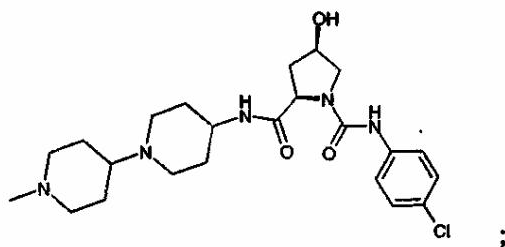
13-9.2. Аналогічно прикладу 7.3, при взаємодії цис-N'-BOC-4-гідрокси-D-проліну і 4-хлорфенілізоціанату одержували сполуку (2R,4R)-1-(4-хлорфенілкарбамоіл)-4-гідроксипіролідін-2-карбонову кислоту; ESI 285; $t_{\text{пл.}}$ 132°

13-9.3. Аналогічно прикладу 7.1, при взаємодії аміну 13-9.1 і кислоти 13-9.2 одержували сполуку 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(4-(3-оксоморфолін-4-іл)циклогексан-1-іл)]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 465; $t_{\text{пл.}}$ 245°.

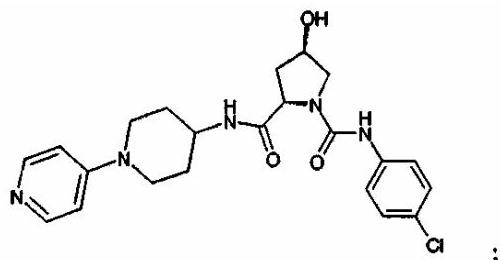
Приклад 13-10

Наступні сполуки одержували аналогічно прикладу 7

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(1'-метил-[1,4'] біпіридиніл-4-іл)]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 464; $t_{\text{пл.}}$ 78°

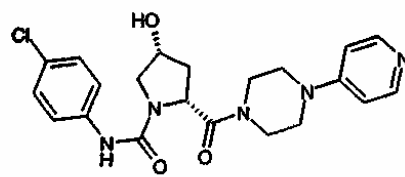


1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,4'] біпіридиніл-4-іл)]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 444

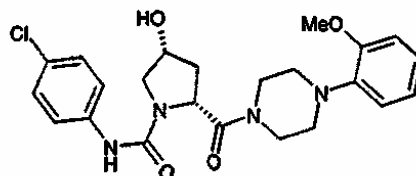


1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,4'] біпіридиніл-4-іл)]-(2R,4R)-4-етоксипіролідін-1, 2-дикарбоксамід, ESI 472;

N-(4-хлорфеніл)-(2R,4R)-4-гідрокси-2-(4-піридин-4-ілпіперазин-1-карбоніл)піролідін-1-карбоксамід, ESI 430



N-(4-хлорфеніл)-(2R,4R)-4-гідрокси-2-[4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-карбоніл]піролідін-1-карбоксамід, ESI 459



N-(4-хлорфеніл)-(2R,4R)-2-[4-(4-фторфеніл)піперазин-1-карбоніл]-4-гідроксипіролідін-1-карбоксамід, ESI 447;

N-(4-хлорфеніл)-(2R,4R)-4-гідрокси-2-[4-гідрокси-4-(4-метоксифеніл)піперидин-1-карбоніл]піролідін-1-карбоксамід, ESI 456;

N-(4-хлорфеніл)-(2R,4R)-4-гідрокси-2-(4-піридин-2-ілпіперазин-1-карбоніл)піролідін-1-карбоксамід, ESI 430;

N-(4-хлорфеніл)-(2R,4R)-2-[4-(4-етилпіперазин-1-іл)піперидин-1-карбоніл]-4-гідроксипіролідін-1-карбоксамід, ESI 465;

N-(4-хлорфеніл)-(2R,4R)-2-[4-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-піперазин-1-карбоніл]-4-гідроксипіролідін-1-карбоксамід, ESI 459;

N-(4-хлорфеніл)-(2R,4R)-4-гідрокси-2-[4-(1-метилпіперидин-4-іл)-піперазин-1-карбоніл]піролідін-1-карбоксамід, ESI 450;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[2-(2-диметиламіноетокси)-4-морфолін-4-ілфеніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 532;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(2-етокси-4-морфолін-4-ілфеніл)]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 489;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[(4-морфолін-4-іл-2-пропоксифеніл)]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 504;

Приклад 13-11

Наступні сполуки одержували аналогічно прикладу 7

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(2-імінопіролідін-1-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 442;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[3-метил-4-(2-імінопіролідін-1-іл)-феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 456;

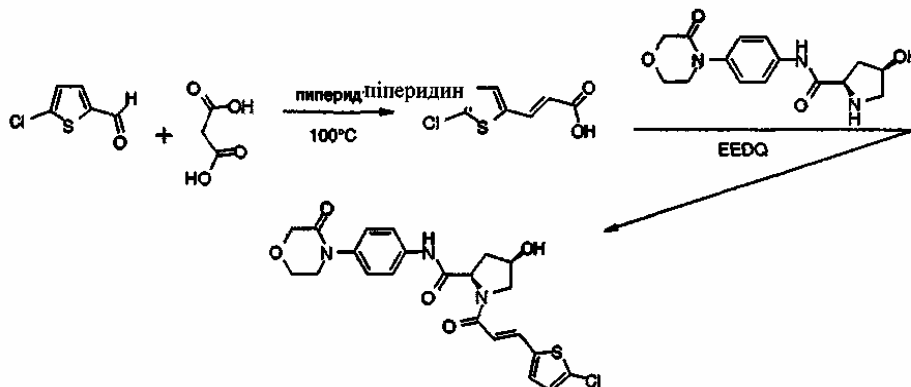
1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-{2-[(E)-ціаніміно]імідазолідин-1-іл}-феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 468;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(2-іміно-5-метилтіазол-3-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 473;

1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[2-амінокарбоніл-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 502;

1-N-[(4-хлорфеніл)-2-N-[(4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл)]-(2R,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідін-1,2-дикарбоксамід, ESI 457.

Приклад 13-12



Розчин 1г (6,62ммоль) 5-хлор-2-тіофенкарбоксальдегіду і 1,3 8г (13,23ммоль) маленової кислоти в 0,07мл піперидину і 5мл піридину нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Після цього реакційний розчин залишали охолонути, потім вливали в 20мл води і підкисляли до pH 1 за допомогою 2 н. соляної кислоти. Продукт, що випав в осад у цьому процесі, відфільтровували з відсмоктуванням і висушували в сушильній камері при 80°C, одержуючи 1,02г (E)-3-(5-хлортіофен-2-іл)акрилової кислоти у вигляді коричневих кристалів, ESI 189. Аналогічно прикладу 7.1, при взаємодії між сполукою з прикладу 7.2 і (E)-3-(5-хлортіофен-2-іл)акриловою кислотою одержували сполуку N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-хлортіофен-2-іл)акрилоїл]-4-гідроксипіролідін-2-карбоксамід у вигляді безбарвних кристалів, ESI 476, $t_{пл}$ 151.

Наступні сполуки одержували аналогічно

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-тіофен-3-ілакрилоїл]-4-гідроксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 442, $t_{пл}$ 137°;

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(2E,4E)-5-фенілпента-2,4-дієнілоїл]-4-гідроксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 462, $t_{пл}$ 127°;

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-метилфуран-2-іл)акрилоїл]-4-гідроксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 440, $t_{пл}$ 133°;

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-тіофен-2-іл-акрилоїл]-4-гідроксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 442;

N-[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-хлор-тіофен-2-іл)акрилоїл]-4-метоксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 508;

N-[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-хлор-тіофен-2-іл)акрилоїл]-4-гідроксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 494, $t_{пл}$ 111°;

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-хлорфеніл)акрилоїл]-4-гідроксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 470;

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-дихлорфеніл)акрилоїл]-4-гідроксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 504;

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-хлорфеніл)акрилоїл]-4-метоксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 484;

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-хлортіофен-2-іл)акрилоїл]-4-гідроксипіролідін-2-карбоксамід одержували аналогічно наступній схемі:

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-дихлор-феніл)акрилоїл]-4-метоксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 518;

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-імідазол-4-ілакрилоїл]-4-гідроксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 426;

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-хлортіофен-2-іл)акрилоїл]-4-метоксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 490;

N-[4-(3-оксоморфолін-4-хл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-хлорфуран-2-іл)акрилоїл]-4-гідроксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 460;

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-хлорфуран-2-іл)акрилоїл]-4-метоксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 474;

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-хлорфеніл)акрилоїл]-4-етоксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 498;

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-дихлорфеніл)акрилоїл]-4-етоксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 532;

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-хлорфуран-2-іл)акрилоїл]-4-етоксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 488;

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-хлортіофен-2-іл)акрилоїл]-4-етоксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 504;

N-[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-хлорфеніл)акрилоїл]-4-гідроксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 488;

N-[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-дихлорфеніл)акрилоїл]-4-гідроксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 522;

N-[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-хлорфуран-2-іл)акрилоїл]-4-гідроксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 478;

N-[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-хлорфуран-2-іл)акрилоїл]-4-метоксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 492;

N-[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-хлорфеніл)акрилоїл]-4-метоксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 502;

N-[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-дихлорфеніл)акрилоїл]-4-метоксипіролідін-2-карбоксамід, ESI 536;

N-[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-

(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-хлорфеніл)акрилоїл]-4-етоксипіролідин-2-карбоксамід, ESI 516;
 N-[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-
 (2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-дихлорфеніл)акрилоїл]-4-етоксипіролідин-2-карбоксамід, ESI 550;
 N-[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-
 (2R,4R)-1-[(E)-3-(5-хлорфуран-2-іл)акрилоїл]-4-етоксипіролідин-2-карбоксамід, ESI 506;
 N-[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-
 (2R,4R)-1-[(E)-3-(5-хлортіофен-2-іл)акрилоїл]-4-етоксипіролідин-2-карбоксамід, ESI 522;
 N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-імідазол-4-іл-акрилоїл]-4-етоксипіролідин-2-карбоксамід, ESI 454;
 N-[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-
 (2R,4R)-1-[(E)-3-1H-імідазол-4-ілакрилоїл]-4-гідроксипіролідин-2-карбоксамід, ESI 444;
 N-[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-
 (2R,4R)-1-[(E)-3-1H-імідазол-4-ілакрилоїл]-4-метоксипіролідин-2-карбоксамід, ESI 458;
 N-[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-
 (2R,4R)-1-[(E)-3-1H-імідазол-4-ілакрилоїл]-4-етоксипіролідин-2-карбоксамід, ESI 472;
 N-[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-
 (2R,4R)-1-[(E)-3-піридин-3-ілакрилоїл]-4-гідроксипіролідин-2-карбоксамід, ESI 455;
 N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-піридин-3-ілакрилоїл]-4-етоксипіролідин-2-карбоксамід, ESI 465;
 N-[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-
 (2R,4R)-1-[(E)-3-піридин-3-ілакрилоїл]-4-метоксипіролідин-2-карбоксамід, ESI 469;
 N-[2-фтор-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-
 (2R,4R)-1-[(E)-3-піридин-3-ілакрилоїл]-4-етоксипіролідин-2-карбоксамід, ESI 483;
 N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-піридин-3-ілакрилоїл]-4-гідроксипіролідин-2-карбоксамід, ESI 437;
 N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-піридин-3-ілакрилоїл]-4-метоксипіролідин-2-карбоксамід, ESI 451;
 N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-піридин-4-ілакрилоїл]-4-гідроксипіролідин-2-карбоксамід, ESI 437;
 N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-піридин-4-ілакрилоїл]-4-етоксипіролідин-2-карбоксамід, ESI 465;
 N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-імідазол-4-іл-акрилоїл]-4-метоксипіролідин-2-карбоксамід, ESI 440;
 N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-бромтіофен-2-іл)акрилоїл]-4-гідроксипіролідин-2-карбоксамід, ESI 521;
 N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-бромтіофен-2-іл)акрилоїл]-4-етоксипіролідин-2-карбоксамід, ESI 549;
 N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-бромтіофен-2-іл)акрилоїл]-4-гідроксипіролідин-2-карбоксамід, ESI 521;
 N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-бромтіофен-2-іл)акрилоїл]-4-етоксипіролідин-2-карбоксамід, ESI 549.

Приклад 13-13

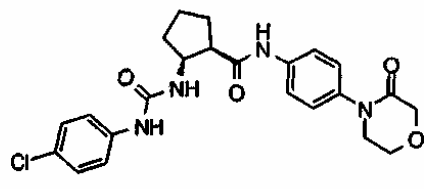
Наступні сполуки одержували аналогічно прикладу 7

N-(4-хлорфеніл)-(R)-1-[4-(2-оксопіперидин-1-іл)бензоїл]піролідин-2-карбоксамід, ESI 426;
 N-(4-хлорфеніл)-(S)-1-[4-(2-оксопіперидин-1-іл)бензоїл]піролідин-2-карбоксамід, ESI 426;
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(5-оксо-1,4-оксазепан-4-іл)феніл]]-(R)-піролідин-1,2-дикарбоксамід, ESI 457;
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(5-оксо-1,4-оксазепан-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідин-1,2-дикарбоксамід, ESI 473;
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(S)-2-метил-3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідин-1,2-дикарбоксамід, ESI 473;
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(S)-2-метил-3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(2R)-піролідин-1,2-дикарбоксамід, ESI 457;
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(R)-2-метил-3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідин-1,2-дикарбоксамід, ESI 473;
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(R)-2-метил-3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(2R)-піролідин-1,2-дикарбоксамід, ESI 457;
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)-2-феноксифеніл]]-(2R)-піролідин-1,2-дикарбоксамід, ESI 535;
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[2-фтор-4-(R)-2-метил-3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідин-1,2-дикарбоксамід, ESI 491;
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-3-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]піперидин-1,3-дикарбоксамід, ESI 457;
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-3-N-[[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]піперидин-1,3-дикарбоксамід, ESI 471;
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксо-1,4-оксазепан-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідин-1,2-дикарбоксамід, ESI 473;
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[2-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)-феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідин-1,2-дикарбоксамід, ESI 473;
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідин-1,2-дикарбоксамід, ESI 459;
 1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[2-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-гідроксипіролідин-1,2-дикарбоксамід, ESI 459.

Приклад 13-14

Наступні сполуки одержували аналогічно прикладу 7

N-[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(рац)-2-[3-(4-хлорфеніл)уреїдо]циклопентанкарбоксамід, ESI 457

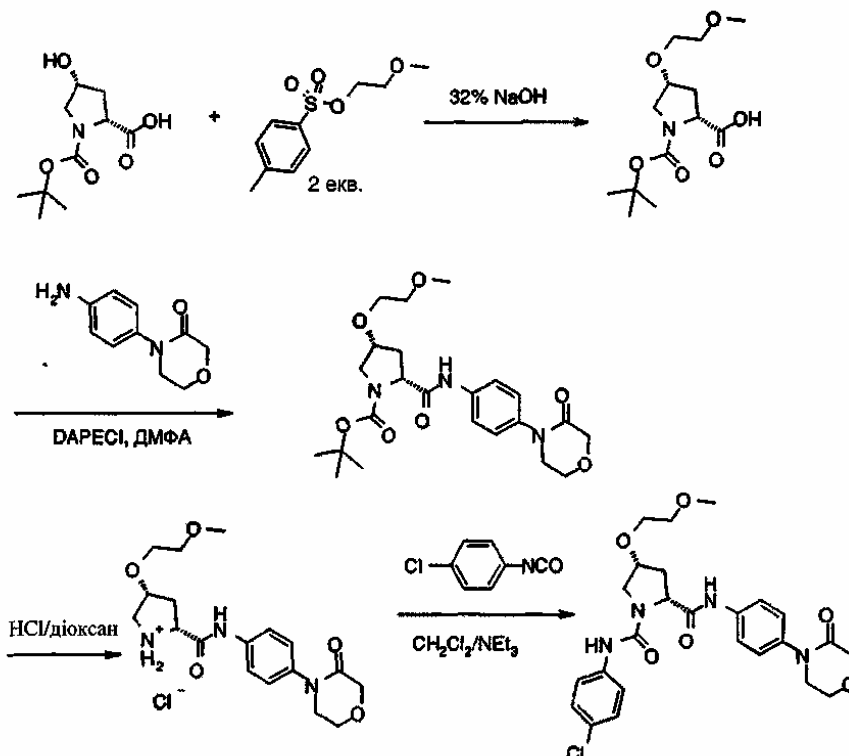


N-[3-метил-4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]-(рац)-2-[3-(4-хлорфеніл)уреїдо]циклопентанкарбоксамід, ESI 471.

Приклад 13-15

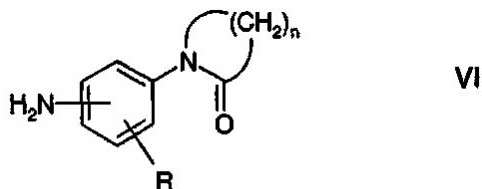
1-N-[(4-хлорфеніл)]-2-N-[[4-(3-оксоморфолін-4-іл)феніл]]-(2R,4R)-4-(2-метоксіетокси)піролідин-

1,2-дикарбоксамід, ESI 517, одержували, як описано

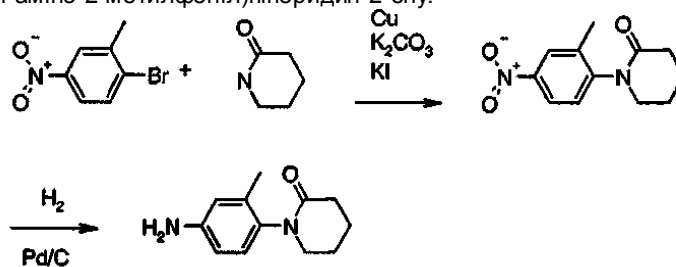


14. Приклади одержання проміжних сполук
14.1. Усі сполуки наступної формули VI (в якій

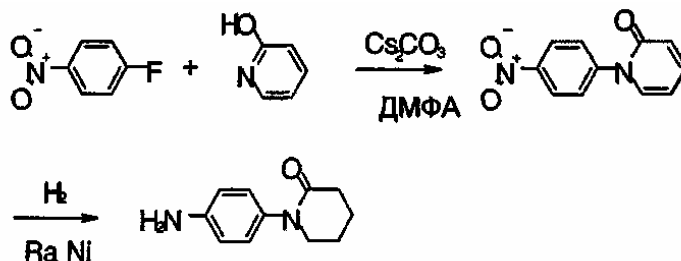
R = H або метил; n = 3, 4 або 5) можуть бути синтезовані відповідно до наступної схеми.



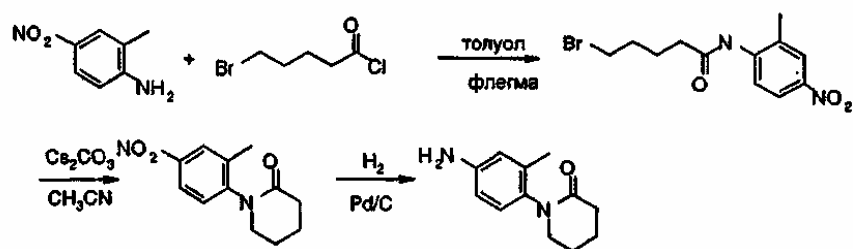
Наприклад, синтез 1-(4-аміно-2-метилфеніл)піперидин-2-ону:



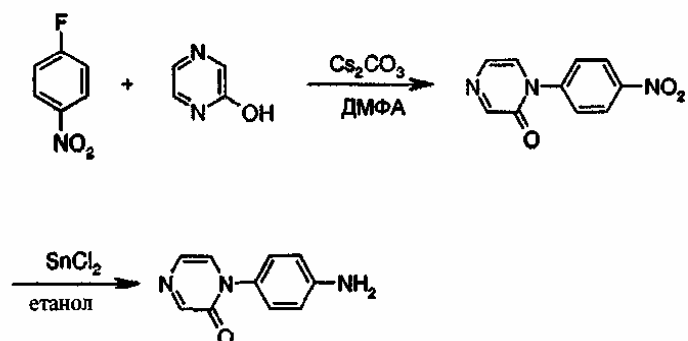
14.2. Синтез фенілпіперидинової ланки без метильної групи:



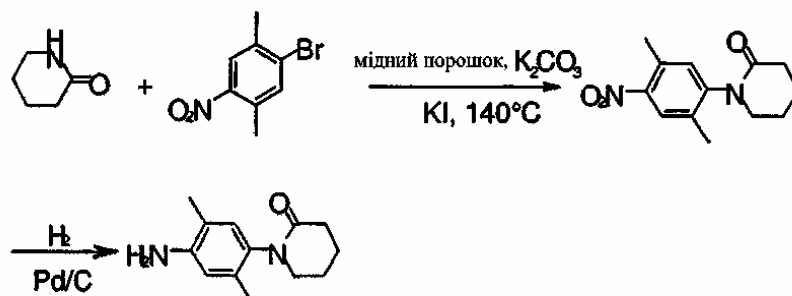
1-(4-Аміно-2-метилфеніл)піперидин-2-он одержували, наприклад, як описано далі:



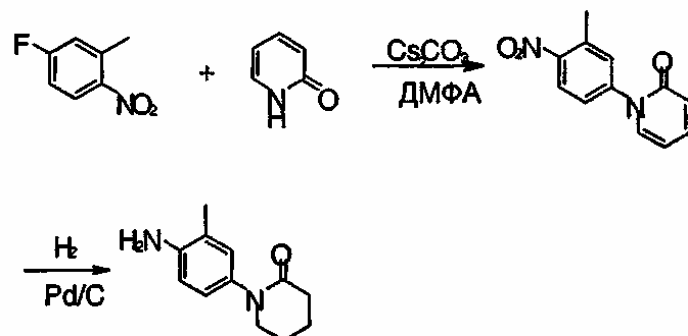
14.3. 1-(4-Амінофеніл)-1Н-піразин-2-он



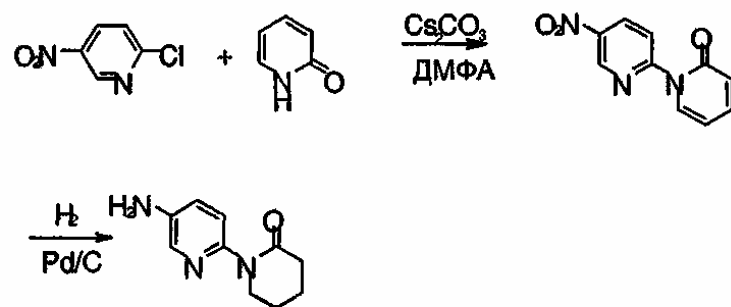
14.4. 1-(4-аміно-2,5-диметилфеніл)піперидин-2-он



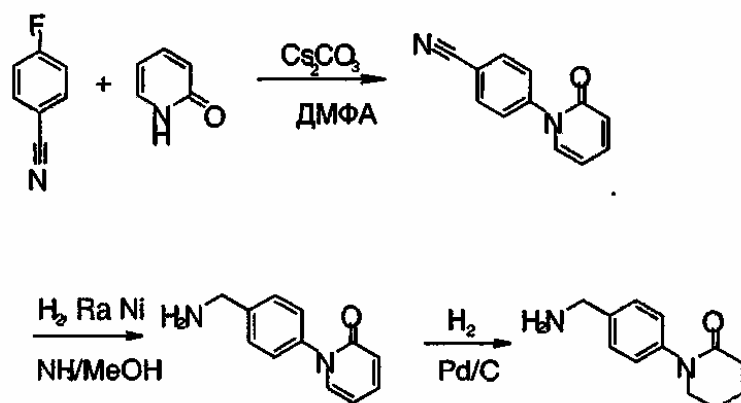
14.5. 1-(4-Аміно-3-метилфеніл)піперидин-2-он



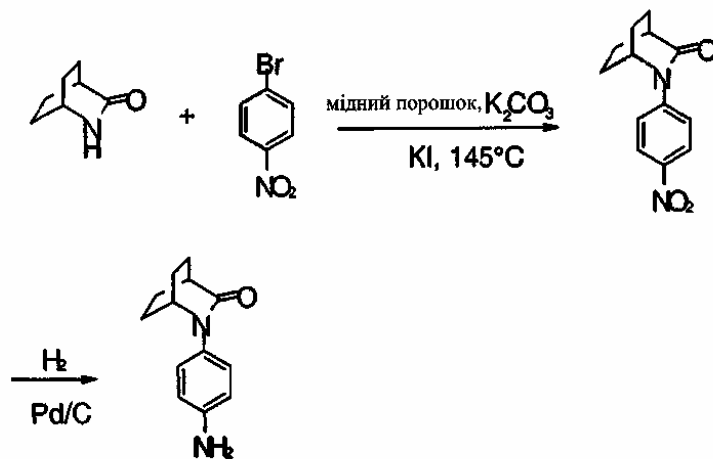
14.6. 1-(5-Амінопіридин-2-іл)піперидин-2-он



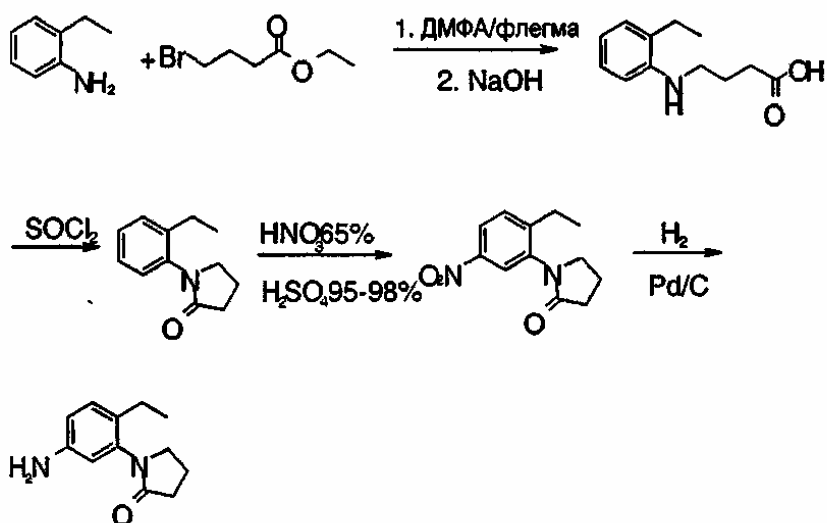
14.7. 1-(4-Амінометилфеніл)піперидин-2-он



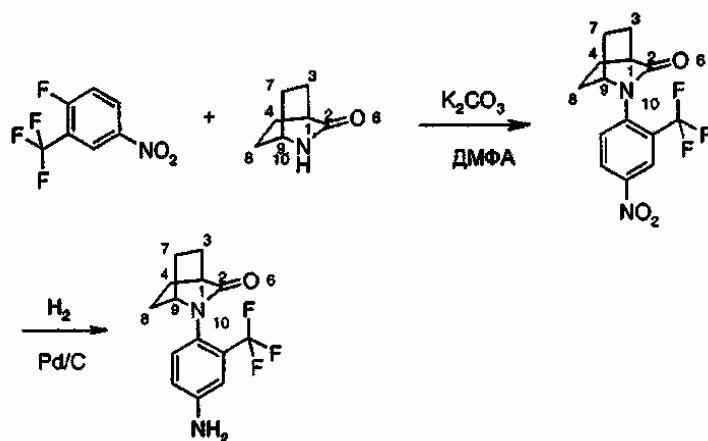
14.8. 2-(4-Амінофеніл)-2-азабіцикло[2.2.2]октан-3-он



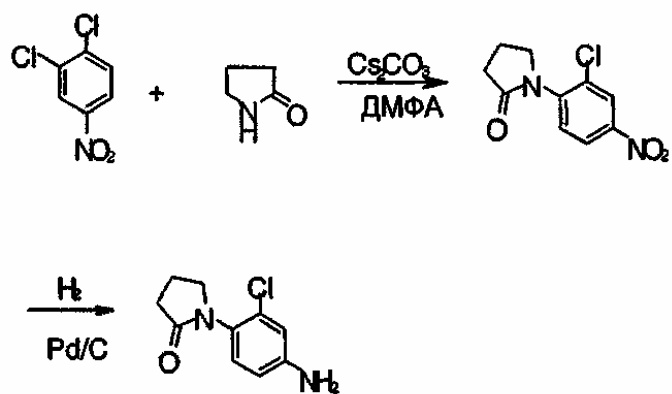
14.9. 1-(3-Аміно-6-етилфеніл)піролідин-2-он



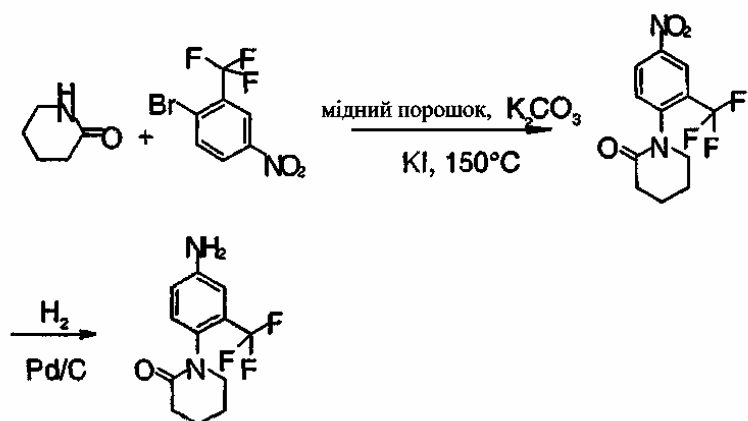
14.10. 2-(4-Аміно-2-трифторметилфеніл)-2-азабіцикло-[2.2.2]октан-3-он



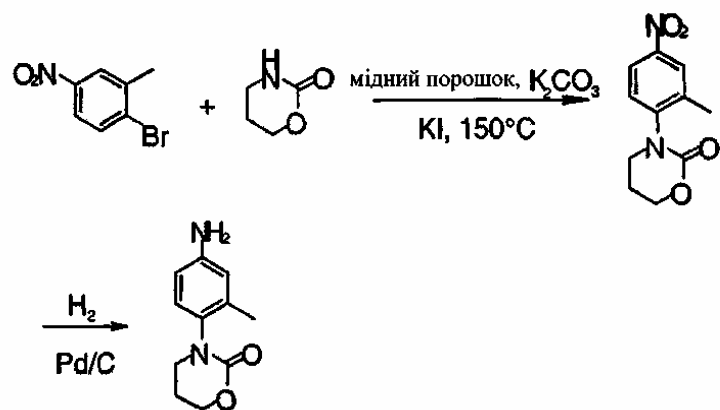
14.11. 1-(4-Аміно-3-хлорфеніл)піролідин-2-он



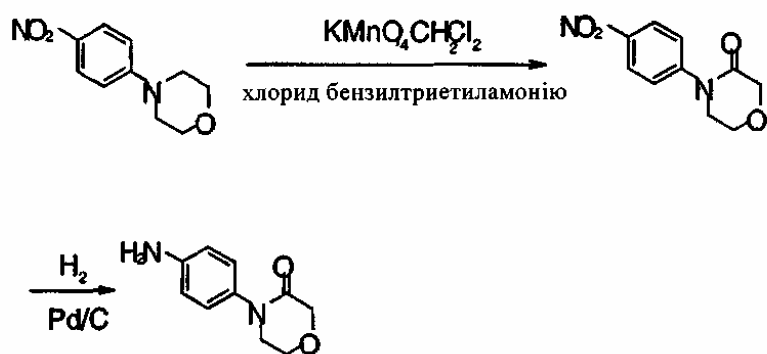
14.12. 1-(4-Аміно-2-трифторметилфеніл)піперидин-2-он



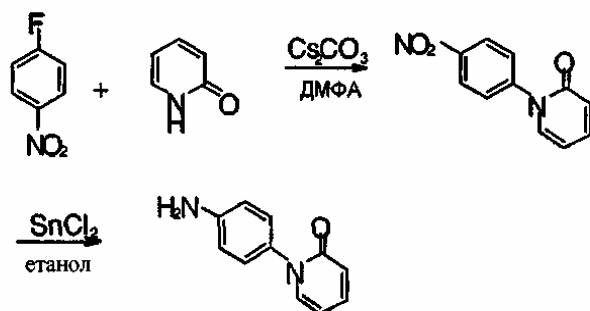
14.13. 3-(4-Аміно-2-метилфеніл)-1,3-оксазинан-2-он



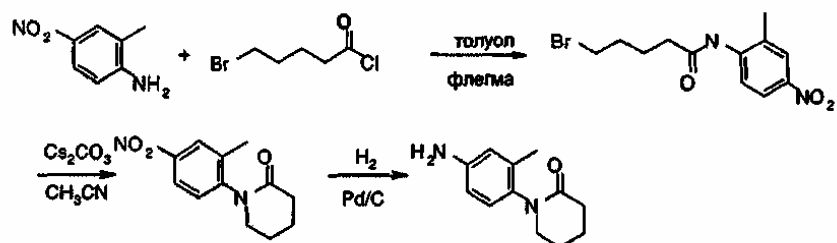
14.14. 4-(4-Амінофеніл)морфолін-3-он



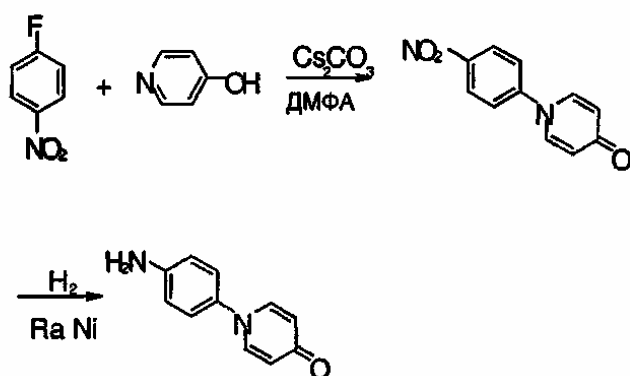
14.15. 1-(4-Амінофеніл)піридин-2-ОН



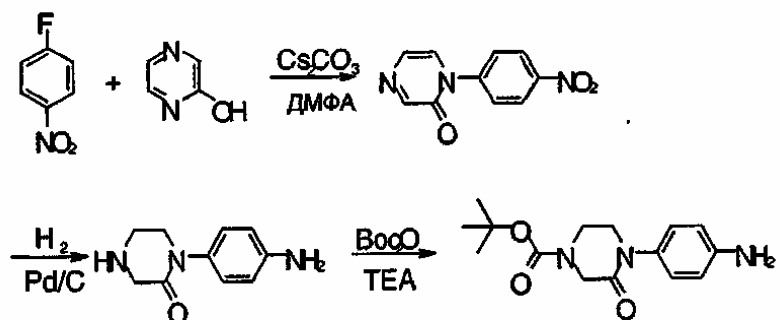
14.16. 1-(4-Аміно-2-метилфеніл)піперидин-2-он



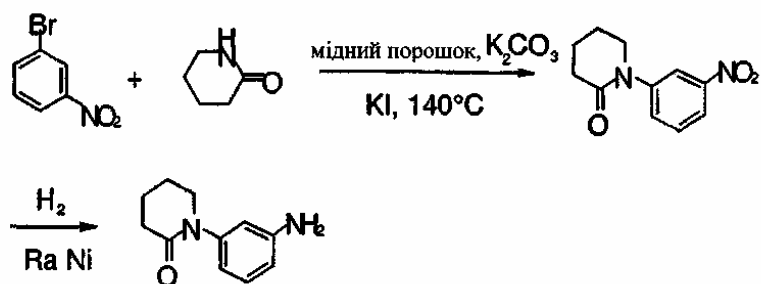
14.17. 1-(4-Амінофеніл)-1Н-піридин-4-он



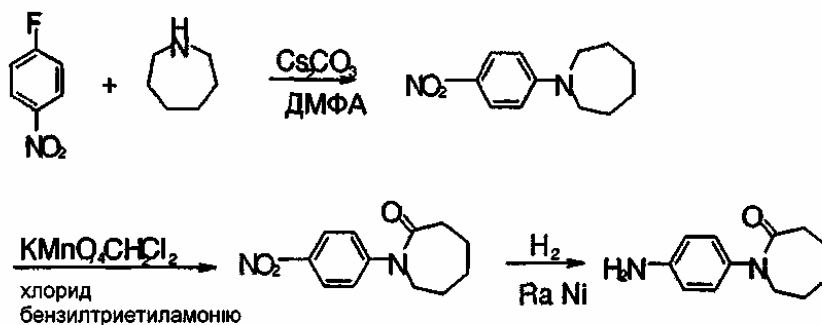
14.18. 1-(4-Амінофеніл)-4-трет-бутилоксикарбонілпіперазин-2-он



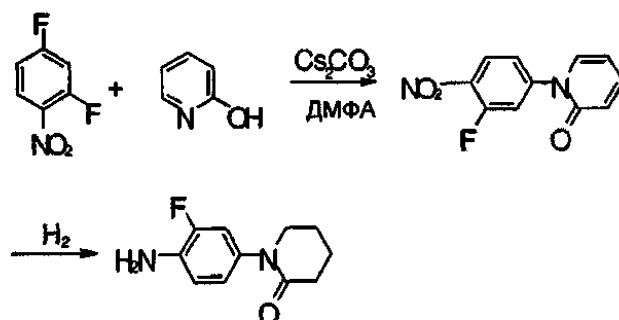
14.19. 1-(3-Амінофеніл)піперидин-2-он



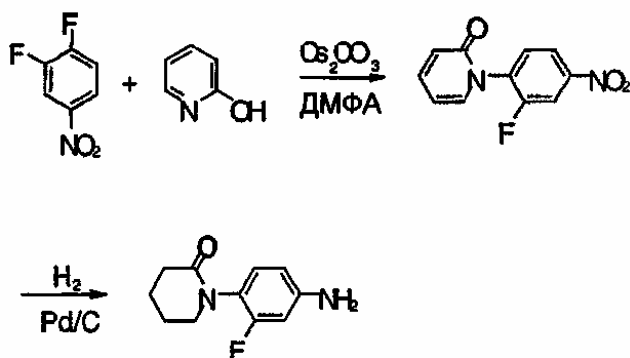
14.20. 1-(4-Амінофеніл)-2-капролактam



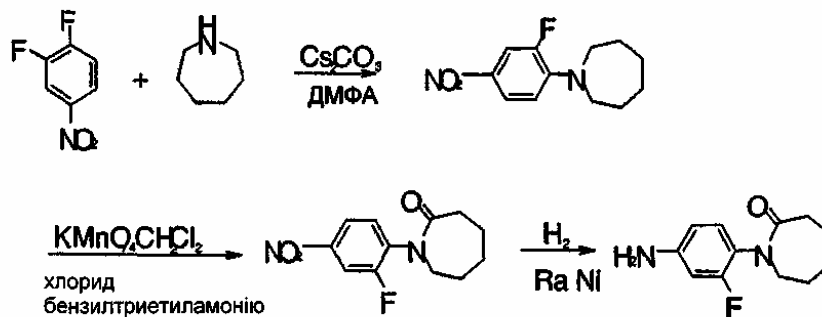
14.21. 1-(4-Аміно-3-фторфеніл)піперидин-2-он



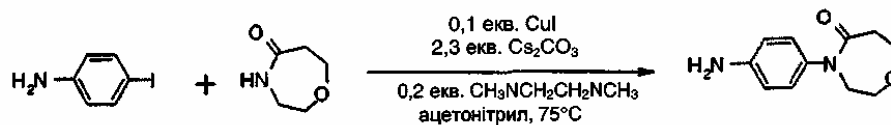
14.22. 1-(4-Аміно-2-фторфеніл)піперидин-2-он



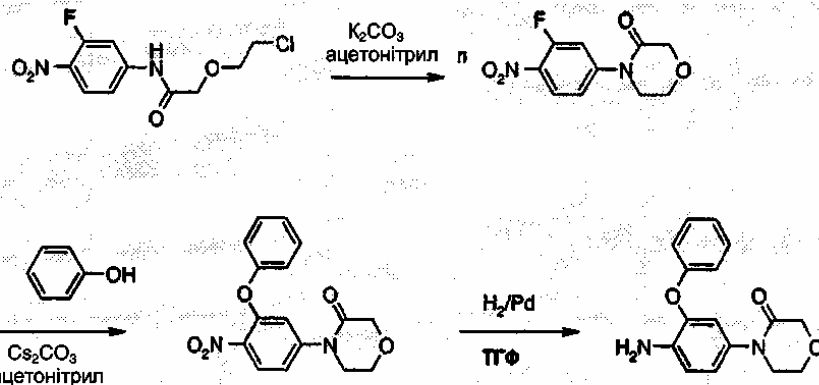
14.23. 1-(4-Аміно-2-фторфеніл)-2-капролактam



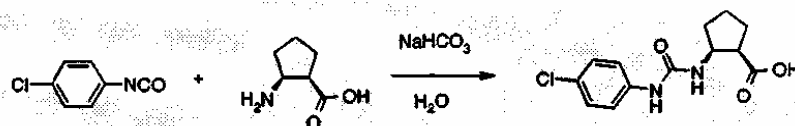
14.24. 4-(4-Аміно-2-фторфеніл)-1,4-оксазепан-5-он



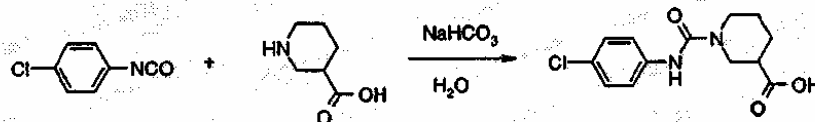
14.25. 4-(4-Аміно-3-феноксифеніл)морфолін-3-он



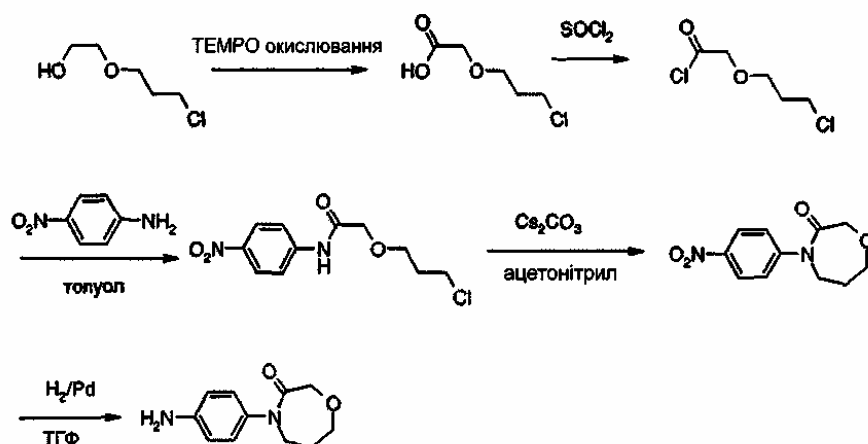
14.26. 2-[3-(4-Хлорфеніл)уреїдо]циклопентанкарбонова кислота



14.27. 1-(4-Хлорфенілкарбамоїл)піперидин-3-карбонова кислота



14.28. 4-(4-Амінофеніл)-1,4-оксазепан-3-он



Окислювання TEMPO здійснювали відповідно до описаного в наступній літературі: L. DeLuca та ін., J. Org. Chem. 68, 4999-5001 (2003).

Фармакологічні дані
Спорідненість до рецепторів

Таблиця 1

№ сполуки	FXa-IC ₅₀ [M]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [M]
"A1"	1,8×10 ⁻⁸	2,3×10 ⁻⁸
"A2"	2,7×10 ⁻⁸	
"AB1"	1,8×10 ⁻⁶	3,9×10 ⁻⁶
"A6"	3,7×10 ⁻⁹	

Нижченаведені приклади стосуються фармацевтичних препаратів:

Приклад А: Флакони для ін'єкцій

pH розчину 100г активного компонента формули I і 5г Na₂HPO₄ у 3л бідистильованої води встановлювали на 6,5, використовуючи 2н. соляну кислоту, стерилізували фільтрацією, переносили у флакони для ін'єкцій, ліофілізували в стерильних умовах і запечатували в стерильних умовах. Кожний флакон для ін'єкцій містить 5мг активного компонента.

Приклад В: Супозиторії.

Суміш 20г активного компонента формули I розплавляли з 100г соєвого лецитину і 1400г какао-олії, розливали в прес-форми і охолоджували. Кожний супозиторій містить 20мг активного компонента.

Приклад С: Розчин

Розчин готували з 1г активного компонента

формули I, 9,38г NaH₂PO₄·2H₂O, 28,48г Na₂HPO₄·12H₂O і 0,1г бензалконійхлориду в 940мл бідистильованої води. pH розчину встановлювали на 6,8 і об'єм розчину доводили до 1л і стерилізували шляхом опромінювання. Цей розчин може використовуватися у формі очних крапель.

Приклад D: Мазь

500мг активного компонента формули I змішували з 99,5г вазеліну в асептичних умовах.

Приклад E: Таблетки

Суміш 1кг активного компонента формули I, 4кг лактози, 1,2кг картопляного крохмалю, 0,2кг тальку і 0,1кг стеарату магнію спресовували для одержання таблеток звичайним способом таким чином, щоб кожна таблетка містила 10мг активного компонента.

Приклад F: Таблетки з покриттям

Таблетки спресовували аналогічно до Прикладу E і потім покривали звичайним способом покриттям із сахарози, картопляного крохмалю, тальку, трагаканту і барвника.

Приклад G: Капсули

2кг активного компонента формули I поміщали у тверді желатинові капсули звичайним способом таким чином, щоб кожна капсула містила 20мг активного компонента.

Приклад H: Ампули

Розчин 1кг активного компонента формули I у 60л бідистильованої води стерилізували фільтрацією, переносили в ампули, ліофілізували в стерильних умовах і запечатували в стерильних умовах. Кожна ампула містить 10мг активного компонента.