



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112873** (13) **C2**

(51) МПК (2016.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 43/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

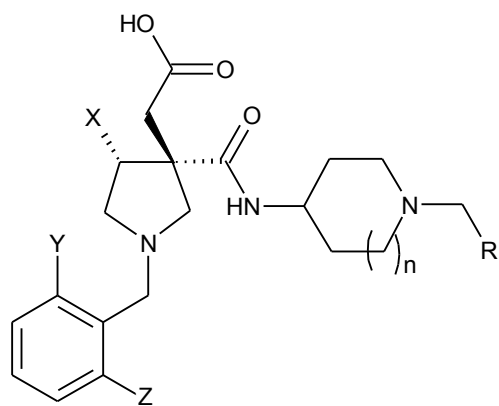
(21) Номер заявки: а 2014 01661	(72) Винахідник(и): Йошіда Ічіро (JP), Окабе Тадаші (JP), Мацумото Ясунобу (JP), Ватанабе Нобухіса (JP), Охаші Йошіакі (JP), Онізава Юджі (JP), Харада Хітоші (JP)
(22) Дата подання заявки: 11.09.2012	(73) Власник(и): ЕЙСЕЙ Р ЕНД Д МЕНЕДЖМЕНТ КО., ЛТД., 6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, 1128088, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.11.2016	(74) Представник: Бондаренко Ольга Миколаївна, реєстр. №308
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 2011-199482	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: JP 2008-535834 A, 04.09.2008 JP 2007-507494 A, 29.03.2007 JP 2011-513371 A, 28.04.2011 US 2010/210633 A1, 19.08.2010 US 2005/143372 A1, 30.06.2005 WO 2006/107257 A1, 12.10.2006 WO 2005/033115 A1, 14.04.2005 WO 2009/109654 A2, 11.09.2009
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 13.09.2011	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: JP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.07.2014, Бюл.№ 14	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.11.2016, Бюл.№ 21	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/JP2012/073171, 11.09.2012	

(54) ПОХІДНА ПІРОЛІДИН-3-ІЛОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

(57) Реферат:

Сполука, представлена формулою (1), або її фармацевтично прийнятна сіль виявляє інгібуючий ефект на шлях факталкін-CX3CR1,

UA 112873 C2



, (1)

де R являє собою C_{1-6} алкільну групу, незаміщену або таку, що містить 1-3 замісники, вибрані із групи замісників А, C_{3-8} циклоалкільну групу, незаміщену або таку, що містить 1-3 замісники, вибрані із групи замісників А, або C_{3-8} циклоалкенільну групу, незаміщену або таку, що містить 1-3 замісники, вибрані із групи замісників А, X являє собою C_{1-6} алкільну групу, Y та Z є однаковими або відмінними один від одного і кожний із них являє собою атом галогену або C_{1-6} алкільну групу, незаміщену або таку, що містить 1-3 замісники, вибрані із групи замісників В, n дорівнює 0 або 1, при цьому група замісників А складається із атомів галогену, та група замісників В складається із атомів галогену.

Галузь техніки

[0001] Даний винахід відноситься до похідної піролідін-3-ілоцтової кислоти. Конкретніше, даний винахід відноситься до похідної піролідін-3-ілоцтової кислоти, яка є придатною у якості терапевтичного засобу від запального захворювання кишечника.

5 Попередній рівень техніки

[0002] Хемокини є головними факторами міграції клітин і регулюють інфільтрацію лімфоцитів у тканини за допомогою посилення пересування клітин та активації молекул адгезії. Хемокини класифікують на чотири підродиної CC, CXC, C та CX3C виходячи з їхніх послідовностей із першими двома залишками цистеїну.

10 [0003] Фракталін є єдиним представником сімейства хемокинів CX3C і має відмінні особливості в структурі та функціях, які не виявлені в інших хемокинів. Фракталін зв'язується з рецептором, CX3CR1, який може опосередковувати сильну адгезію без участі в цьому опосередкуванні селектину або інтегрину навіть у присутності фізіологічного кровотоку. Це означає, що система фракталін-CX3CR1 забезпечує опосередкування багатоступінчастого

15 механізму інфільтрації, а за участю селектину або інтегрину тільки одноступінчасту реакцію.
[0004] Експресію фракталіну на ендотеліальних клітинах судин індують запальні цитокіни TNF та IL-1. У той же час CX3CR1 експресується на моноцитах, практично всіх NK-клітинах та деяких Т-клітинах, але не експресується на нейтрофілах. Таким чином, вважається, що система фракталін-CX3CR1 є досить ефективним механізмом мобілізації імунних клітин поблизу від

20 ендотеліальних клітин ушкоджених тканин або в тканинах.
[0005] Беручи до уваги взаємозв'язок між системою фракталін-CX3CR1 і патологічними процесами, припустили, що система фракталін-CX3CR1 залучена до розвитку та патологічних процесів аутоімунних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, запальне захворювання кишечника, вовчаковий нефрит та розсіяний склероз (непатентне літературне джерело 1). Зокрема, що стосується запального захворювання кишечника, повідомляється, що експресія фракталіну підвищується у запалених ділянках тканин товстої кишки пацієнтів, і що CX3CR1 відіграє важливу роль в інфільтрації імунних клітин у тканину товстої кишки (непатентне літературне джерело 2).

30 [0006] Антитіла, описані в патентному літературному джерелі 1, та низькомолекулярні сполуки, описані в патентних літературних джерелах 2-6, раніше були відомі як інгібітори фракталіну.

[0007] Крім того, описано, що сполуки, описані в патентному літературному джерелі 7, є придатними в якості антагоністів хемокинового рецептора CCR2, але відрізняються від подібних інгібіторів із сімейства речовин, що діють на хемокини.

35 Список згаданих документів

Патентне літературне джерело

[0008]

Патентне літературне джерело 1: викладена публікація заявки на патент Японії № 2002-345454

40 Патентне літературне джерело 2: WO 2006/107257

Патентне літературне джерело 3: WO 2006/107258

Патентне літературне джерело 4: WO 2008/039138

Патентне літературне джерело 5: WO 2008/039139

Патентне літературне джерело 6: WO 2009/120140

45 Патентне літературне джерело 7: викладена публікація заявки на патент США № 2010/0210633

Непатентне літературне джерело

[0009]

50 Непатентне літературне джерело 1: Umehara et al., "Fractalkine in Vascular Biology", Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., Vol. 24, pp. 34-40, 2004

Непатентне літературне джерело 2: Kobayashi et al., "Exclusive Increase of CX3CR1⁺CD28⁺CD4⁺ T Cells in Inflammatory Bowel Disease and Their Recruitment as Intraepithelial Lymphocytes", Inflamm. Bowel. Dis., Vol. 13, pp. 837-846, 2007

Короткий опис винаходу

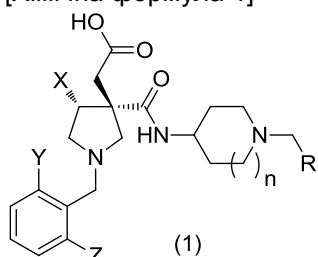
55 Технічна задача

[0010] Метою даного винаходу є забезпечення сполуки із інгібуючим ефектом на шлях фракталін-CX3CR1.

Вирішення задачі

60 [0011] У результаті інтенсивних досліджень автори даного винаходу здійснили даний винахід. Конкретно, даний винахід відноситься до

[1] сполуки, представлені формулою (1), або її фармацевтично прийнятної солі,
[Хімічна формула 1]



де R являє собою C₁₋₆алкільну групу, незаміщену або таку, що містить 1-3 замісники, вибрані із групи замісників А, C₃₋₈циклоалкільну групу, незаміщену або таку, що містить 1-3 замісники, вибрані із групи замісників А, або C₃₋₈циклоалкенільну групу, незаміщену або таку, що містить 1-3 замісники, вибрані із групи замісників А,

X являє собою C₁₋₆алкільну групу,

Y і Z є однаковими або відмінними один від одного, і кожний із них являє собою атом галогену або C₁₋₆алкільну групу, незаміщену або таку, що містить 1-3 замісники, вибрані із групи замісників В,

n дорівнює 0 або 1,

група замісників А складається із атомів галогену, і

група замісників В складається із атомів галогену;

[2] сполуки або її фармацевтично прийнятної солі згідно [1], де R є фторбутильною групою, пентильною групою, циклогексильною групою, дифторциклогексильною групою, циклопентенільною групою або циклогексенільною групою;

[3] сполуки або її фармацевтично прийнятної солі згідно [1] або [2], де X є метильною групою;

[4] сполуки або її фармацевтично прийнятної солі згідно із будь-яким із [1]-[3], де Y є атомом хлору;

[5] сполуки або її фармацевтично прийнятної солі згідно із будь-яким із [1]-[4], де Z є атомом хлору, метильною групою, дифторметильною групою або трифторметильною групою;

[6] сполуки або її фармацевтично прийнятної солі згідно із будь-яким із [1]-[5], де n дорівнює 1;

[7] сполуки, вибраної із групи, що складається із 2-[(3S,4R)-1-{[2-хлор-6-(трифторметил)феніл] метил}-3-{[1-(2-фторпентил)піперидин-4-іл] карбамоїл}-4-метилпіролідин-3-іл] оцтової кислоти,

2-[(3S,4R)-1-{[2,6-дихлорфеніл]метил}-3-{[1-(4,4-дифторциклогексил)метил] піперидин-4-іл]карбамоїл}-4-метилпіролідин-3-іл] оцтової кислоти,

2-[(3S,4R)-1-{[2-хлор-6-(трифторметил)феніл] метил}-3-{[1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл] карбамоїл}-4-метилпіролідин-3-іл] оцтової кислоти,

2-[(3S,4R)-1-{[2-хлор-6-метилфеніл]метил}-3-{[1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл] карбамоїл}-4-метилпіролідин-3-іл] оцтової кислоти,

2-[(3S,4R)-1-{[2-хлор-6-(трифторметил)феніл] метил}-3-{[1-(циклопент-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл] карбамоїл}-4-метилпіролідин-3-іл] оцтової кислоти,

2-[(3S,4R)-1-{[2-хлор-6-метилфеніл]метил}-3-{[1-(циклопент-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл] карбамоїл}-4-метилпіролідин-3-іл] оцтової кислоти,

2-[(3S,4R)-3-{[(3S)-1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піролідин-3-іл] карбамоїл}-1-{[2,6-дихлорфеніл]метил}-4-метилпіролідин-3-іл] оцтової кислоти,

2-[(3S,4R)-1-{[2-хлор-6-(дифторметил)феніл] метил}-3-{[1-гексилпіперидин-4-іл]карбамоїл}-4-метилпіролідин-3-іл] оцтової кислоти,

2-[(3S,4R)-3-{[1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл] карбамоїл}-1-{[2,6-дихлорфеніл]метил}-4-метилпіролідин-3-іл] оцтової кислоти,

2-[(3S,4R)-1-{[2-хлор-6-(дифторметил)феніл] метил}-3-{[1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл] карбамоїл}-4-метилпіролідин-3-іл] оцтової кислоти,

2-[(3S,4R)-1-{[2-хлор-6-(дифторметил)феніл] метил}-3-{[1-(циклопент-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл] карбамоїл}-4-метилпіролідин-3-іл] оцтової кислоти та

2-[(3S,4R)-1-{[2-хлор-6-(дифторметил)феніл] метил}-3-{[1-(циклогексилметил)піперидин-4-іл] карбамоїл}-4-метилпіролідин-3-іл] оцтової кислоти,

або її фармацевтично прийнятної солі;

[8] лікарського засобу, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль згідно із будь-яким із [1]-[7] у якості активного інгредієнта;

[9] терапевтичного засобу від запального захворювання кишечника, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль згідно із будь-яким із [1]-[7] у якості активного інгредієнта;

[10] терапевтичного засобу згідно [9], де запальне захворювання кишечника є виразковим колітом або хворобою Крона;

5 [11] інгібітору шляху фракталкін-CX3CR1, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль згідно із будь-яким із [1]-[7] у якості активного інгредієнта;

[12] інгібітору фракталкіну, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль згідно із будь-яким із [1]-[7] у якості активного інгредієнта;

10 [13] інгібітору CX3CR1, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль згідно із будь-яким із [1]-[7] у якості активного інгредієнта;

[14] способу лікування запального захворювання кишечника, що включає введення пацієнтові сполуки або її фармацевтично прийнятної солі згідно із будь-яким із [1]-[7] ;

[15] способу згідно [14], де запальне захворювання кишечника є виразковим колітом або хворобою Крона;

15 [16] способу інгібування шляху фракталкін-CX3CR1, що включає введення пацієнтові сполуки або її фармацевтично прийнятної солі згідно із будь-яким із [1]-[7] ;

[17] способу інгібування фракталкіну, що включає введення пацієнтові сполуки або її фармацевтично прийнятної солі згідно із будь-яким із [1]-[7] ;

20 [18] способу інгібування CX3CR1, що включає введення пацієнтові сполуки або її фармацевтично прийнятної солі згідно із будь-яким із [1]-[7] ;

[19] сполуки або її фармацевтично прийнятної солі згідно із будь-яким із [1]-[7], яку застосовують для лікування запального захворювання кишечника;

[20] сполуки або її фармацевтично прийнятної солі згідно [19], де запальне захворювання кишечника є виразковим колітом або хворобою Крона;

25 [21] сполуки або її фармацевтично прийнятної солі згідно із будь-яким із [1]-[7], яку застосовують для інгібування шляху фракталкін-CX3CR1;

[22] сполуки або її фармацевтично прийнятної солі згідно із будь-яким із [1]-[7], яку застосовують для інгібування фракталкіну;

30 [23] сполуки або її фармацевтично прийнятної солі згідно із будь-яким із [1]-[7], яку застосовують для інгібування CX3CR1;

[24] застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі згідно із будь-яким із [1]-[7] при одержанні терапевтичного засобу від запального захворювання кишечника;

[25] застосування згідно [24], де запальне захворювання кишечника є виразковим колітом або хворобою Крона;

35 [26] застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі згідно із будь-яким із [1]-[7] при одержанні інгібітору шляху фракталкін-CX3CR1;

[27] застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі згідно із будь-яким із [1]-[7] при одержанні інгібітору фракталкіну та

40 [28] застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі згідно із будь-яким із [1]-[7] при одержанні інгібітору CX3CR1.

Корисні ефекти винаходу

[0012] Згідно із результатами описаних нижче тестів сполуки згідно із даним винаходом виявляють інгібуючий ефект на шляху фракталкін-CX3CR1. Таким чином, сполуки згідно із даним винаходом є придатними в якості терапевтичних засобів від запального захворювання кишечника.

Короткий опис графічних матеріалів

[0013] На Фіг. 1 показаний графік, що демонструє результати тестового прикладу 2 для сполук із прикладів 3, 6 та 11;

50 на Фіг. 2 показаний графік, що демонструє результати тестового прикладу 2 для сполук із прикладів 2, 7 та 8;

на Фіг. 3 показаний графік, що демонструє результати тестового прикладу 2 для сполук із прикладів 1, 9 та 10; і

на Фіг. 4 показаний графік, що демонструє результати тестового прикладу 2 для сполук із прикладів 12, 13 та 14.

55 Опис варіантів здійснення

[0014] Даний винахід буде докладно описаний нижче.

[0015] У даному описі даний винахід не обмежений конкретною кристалічною формою, а може передбачати будь-яку із кристалічних форм або їх сумішей, хоча можуть існувати кристалічні поліморфи. Даний винахід також передбачає аморфні форми, і при цьому сполуки згідно із даним винаходом передбачають ангідриди, гідрати та сольвати.

[0016] Далі в даному документі будуть описані значення виразів, символів і т.п., описаних у даному описі, і даний винахід буде докладно описаний.

[0017] Вираз " C_{1-6} алкільна група" у даному описі означає лінійну або розгалужену алкільну групу, що містить 1-6 атомів вуглецю, та приклади включають метильну групу, етильну групу, 1-пропільну групу, 2-пропільну групу, 2-метил-1-пропільну групу, 2-метил-2-пропільну групу, 1-бутильну групу, 2-бутильну групу, 1-пентильну групу, 2-пентильну групу, 3-пентильну групу, 1-гексильну групу, 2-гексильну групу та 3-гексильну групу.

[0018] Вираз " C_{3-8} циклоалкільна група" у даному описі означає моноциклічну насичену аліфатичну вуглеводневу групу, що містить 3-8 атомів вуглецю, та приклади включають циклопропільну групу, циклобутильну групу, циклопентильну групу, циклогексильну групу, циклогептильну групу та циклооктильну групу.

[0019] Вираз " C_{3-8} циклоалкенільна група" у даному описі означає моноциклічну аліфатичну вуглеводневу групу, що містить 3-8 атомів вуглецю та містить 1-4 подвійні зв'язки в кільці, та приклади включають циклопропенільну групу, циклобутенільну групу, циклопентенільну групу, циклогексенільну групу, циклогептенільну групу та циклооктенільну групу.

[0020] Вираз "атом галогену" у даному описі означає атом фтору, атом хлору, атом бром у або атом йоду.

[0021] R у сполуці, представлений формулою (1), являє собою C_{1-6} алкільну групу, незаміщену або таку, що містить 1-3 замісники, вибрані із групи замісників А, C_{3-8} циклоалкільну групу, незаміщену або таку, що містить 1-3 замісники, вибрані із групи замісників А, або C_{3-8} циклоалкенільну групу, незаміщену або таку, що містить 1-3 замісники, вибрані із групи замісників А. Переважно R являє собою фторбутильну групу, пентильну групу, циклогексильну групу, дифторциклогексильну групу, циклопентенільну групу або циклогексенільну групу.

[0022] X у сполуці, представлений формулою (1), являє собою C_{1-6} алкільну групу. Переважно X являє собою метильну групу.

[0023] Y і Z у сполуці, представлений формулою (1), є однаковими або відмінними один від одного, і кожний із них являє собою атом галогену або C_{1-6} алкільну групу, незаміщену або таку, що містить 1-3 замісники, вибрані із групи замісників В. Переважно Y являє собою атом хлору. Переважно Z являє собою атом хлору, метильну групу, дифторметильну групу або трифторметильну групу.

[0024] У сполуці, представлений формулою (1), n дорівнює 0 або 1 та переважно дорівнює 1.

[0025] Група замісників А складається із атомів галогену та переважно є атомом фтору.

[0026] Група замісників В складається із атомів галогену та переважно є атомом фтору, атомом хлору або атомом бром у, більш переважно атомом фтору.

[0027] Вираз "фармацевтично прийнятна сіль" у даному описі не обмежений особливим чином, оскільки утворюється сіль зі сполукою, представленою формулою (1), і вона є фармацевтично прийнятною, і приклади включають неорганічні кислоти солі, органічні кислоти солі, неорганічні основні солі, органічні основні солі та кислотні або основні солі амінокислот.

[0028] Переважні приклади неорганічних кислотних солей включають гідрохлориди, гідроброміди, сульфати, нітрати та фосфати, і переважні приклади органічних кислотних солей включають ацетати, сукцинати, фумарати, малеати, тартрати, цитрати, лактати, стеарати, бензоати, солі мигдальної кислоти, метансульфонати, етансульфонати, р-толуолсульфонати та бензолсульфонати.

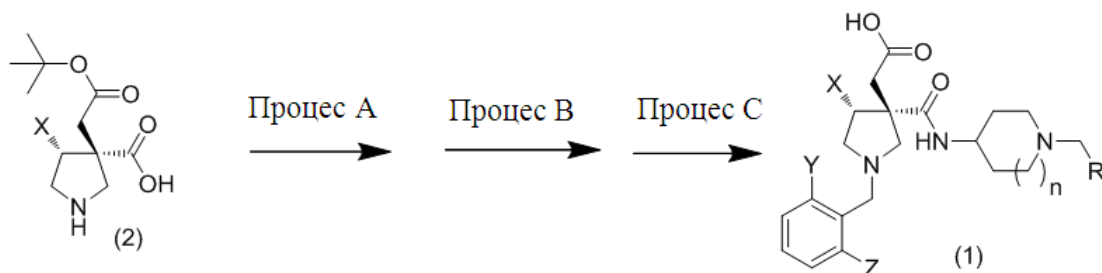
[0029] Переважні приклади неорганічних основних солей включають солі лужних металів, такі як солі натрію та солі калію, солі лужноземельних металів, такі як солі кальцію та солі магнію, солі алюмінію та солі амонію, і переважні приклади органічних основних солей включають солі диетиламіну, солі діетаноламіну, солі меглуміну та солі N,N'-дибензилетилендіаміну.

[0030] Переважні приклади кислотних солей амінокислот включають аспартати та глутамати, та переважні приклади основних солей амінокислот включають солі аргініну, солі лізину та солі орнітину.

[0031] Сполуку, представлену формулою (1), можна одержувати описаним нижче способом і також можна одержувати за допомогою вдосконалення способу, описаного нижче, фахівцями в даній галузі техніки виходячи із базових знань. Однак, спосіб одержання сполуки, представленої формулою (1), не обмежений цими способами.

[0032] Сполуку, представлену формулою (1) (що далі в даному документі також називається сполукою (1)), можна одержувати за допомогою процесу А, процесу В і процесу С, докладно описаних нижче, із використанням проміжного продукту, представленого формулою (2), у якості вихідного матеріалу.

[Хімічна формула 2]



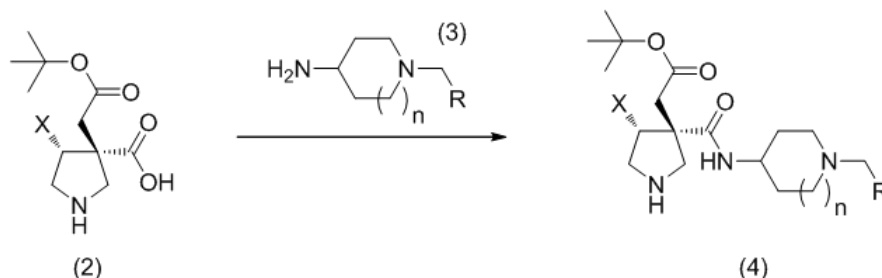
[На схемі R, X, Y, Z та n є такими, як визначено вище.]

- [0033] При необхідності послідовність відповідних процесів можна змінити виходячи із базових знань фахівців у даній галузі техніки. За кожним процесом можуть іти способи очищення, відомі фахівцям в даній галузі техніки, або можна перейти до здійснення наступного процесу без виділення та очищення.

[0034] (Процес А) Амідкування

[Хімічна формула 3]

Процес А



- [де X, R та n є такими, як визначено вище.]

[0035] Даний процес є процесом одержання сполуки (4) шляхом піддання карбоксильної групи сполуки (2) та аміногрупи сполуки (3) дегідратаційній конденсації в інертному розчиннику в присутності конденсуючого засобу і основи із утворенням амідного зв'язку.

- [0036] Застосовуваний розчинник не обмежений особливим чином у тій мірі, у якій він до певної міри розчиняє вихідний матеріал та не інгібує реакцію, і приклади включають аміди, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід та 1-метилпіролідинон, ефіри, такі як тетрагідрофуран, і сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид, при цьому N,N-диметилформамід є переважним.

- [0037] Приклади застосовуваних конденсуючих засобів включають гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(піролідино)фосфонію (що далі в даному документі називається RuBOR), біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфіновий хлорид (що далі в даному документі називається BOR-Cl), гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію, гексафторфосфат 2-(бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію та діетилціанофосфат, при цьому RuBOR або BOR-Cl є переважними та RuBOR є найбільш переважним.

- [0038] Приклади застосовуваної основи включають триетиламін та діізопропілетиламін, при цьому триетиламін є переважним.

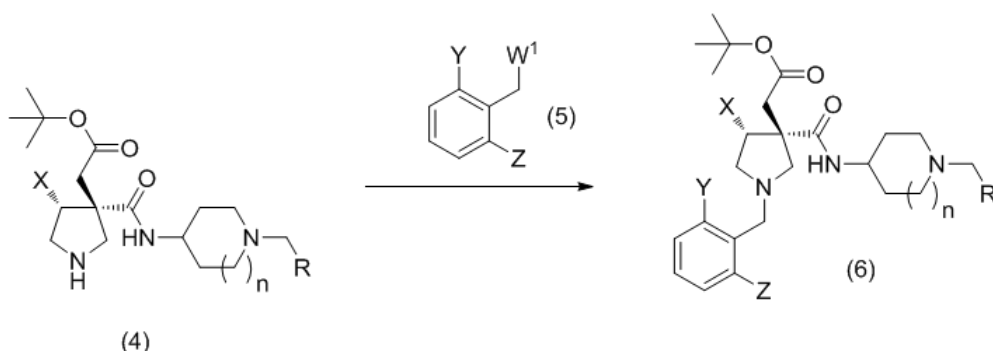
[0039] Температура реакції варіює залежно від вихідного матеріалу, розчинника, конденсуючого засобу та основи, але зазвичай складає від -20°C до 100°C, переважно від 0°C до 60°C.

- [0040] Час реакції варіює залежно від вихідного матеріалу, розчинника, конденсуючого засобу та основи, але зазвичай складає від 30 хвилин до п'яти днів, переважно від однієї години до трьох днів.

[0041] (Процес В) Арилметилування

[Хімічна формула 4]

Процес В



[де R, X, Y, Z та n є такими, як визначено вище, і W¹ являє собою атом галогену, алкілсульфонілокси групу або арилсульфонілокси групу.]

[0042] Даний процес є процесом одержання сполуки (6) шляхом реакції сполуки (4) зі сполукою (5) в інертному розчиннику в присутності основи.

[0043] Застосовуваний розчинник не обмежений особливим чином у тій мірі, у якій він до певної міри розчиняє вихідний матеріал та не інгібує реакцію, і приклади включають аміді, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід та 1-метилпіролідінон, та сульфокси, такі як диметилсульфоксид, при цьому N,N-диметилформамід є переважним.

[0044] Приклади застосовуваної основи включають неорганічні основи, такі як карбонат натрію та карбонат калію, при цьому карбонат калію є переважним.

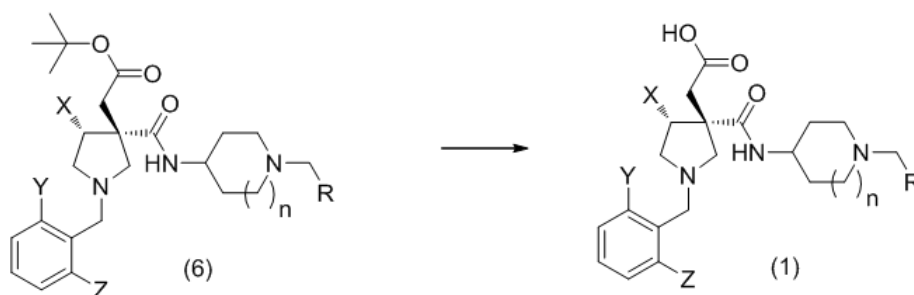
[0045] Температура реакції варіює залежно від вихідного матеріалу, розчинника та основи, але зазвичай складає від -20°C до 100°C, переважно від 0°C до 60°C.

[0046] Час реакції варіює залежно від вихідного матеріалу, розчинника та основи, але зазвичай складає від 30 хвилин до п'яти днів, переважно від 1 до 24 годин.

[0047] (Процес С) Видалення трет-бутильної групи

[Хімічна формула 5]

Процес С



[де R, X, Y, Z та n є такими, як визначено вище.]

[0048] Даний процес є процесом одержання сполуки (1) шляхом реакції сполуки (6) з кислотою у відсутності розчинника або в інертному розчиннику.

[0049] Застосовуваний розчинник не обмежений особливим чином у тій мірі, у якій він до певної міри розчиняє вихідний матеріал та не інгібує реакцію, і приклади включають галогензаміщені вуглеводні, такі як дихлорметан та хлороформ, толуол, діоксан, воду та змішаний розчинник із діоксану та води, при цьому дихлорметан є переважним.

[0050] Приклади застосовуваної кислоти включають карбонові кислоти, такі як трифтороцтова кислота, та неорганічні кислоти, такі як соляна кислота, при цьому трифтороцтова кислота є переважною.

[0051] Температура реакції варіює залежно від вихідного матеріалу, розчинника та кислоти, але зазвичай складає від -20°C до 100°C, переважно від 0°C до 40°C.

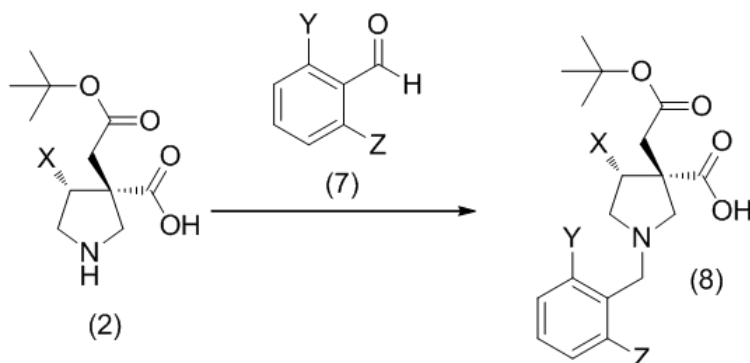
[0052] Час реакції варіює залежно від вихідного матеріалу, розчинника та кислоти, але зазвичай складає від 30 хвилин до одного дня, переважно від 1 до 12 годин.

[0053] Спосіб одержання за допомогою процесу D та процесу F також можна застосовувати в якості іншого способу одержання сполуки (1).

[0054] (Процес D) Відновне амінування

[Хімічна формула 6]

Процес D



[де X, Y та Z є такими, як визначено вище.]

[0055] Даний процес є процесом одержання сполуки (8) шляхом реакції сполуки (2) зі сполукою (7) і відновником в інертному розчиннику в присутності або відсутності кислоти.

5 [0056] Застосовуваний розчинник не обмежений особливим чином у тій мірі, у якій він до певної міри розчиняє вихідний матеріал та не інгібує реакцію, і приклади включають ефіри, такі як тетрагідрофуран, та спирти, такі як метанол та етанол, при цьому тетрагідрофуран або метанол є переважними.

10 [0057] Приклади застосовуваного відновника включають боргідридні сполуки, такі як триацетоксидборгідрид натрію, ціаноборгідрид натрію та боргідрид натрію, при цьому триацетоксидборгідрид натрію є переважним.

[0058] У даному процесі можна застосовувати або не застосовувати кислоту, і якщо застосовують, то застосовувана кислота не обмежена особливим чином у тій мірі, у якій вона не інгібує реакцію, і переважно є оцтовою кислотою.

15 [0059] Температура реакції варіює залежно від вихідного матеріалу, розчинника, відновника та кислоти, але зазвичай складає від -20°C до 100°C, переважно від 0°C до 60°C.

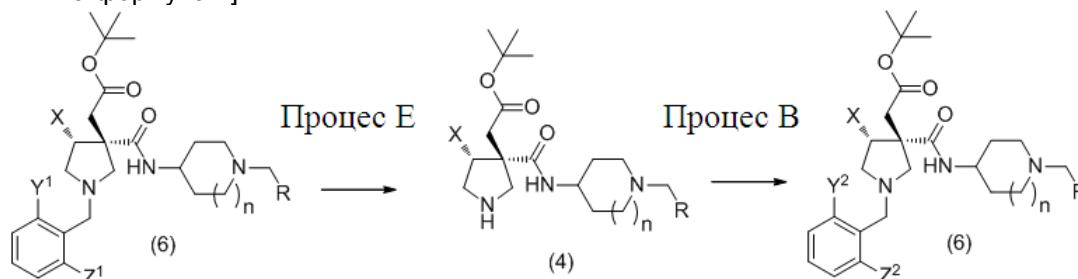
[0060] Час реакції варіює залежно від вихідного матеріалу, розчинника, відновника та кислоти, але зазвичай складає від 30 хвилин до п'яти днів, переважно від 1 до 48 годин.

20 [0061] Навіть якщо сполука (2), будучи вихідним матеріалом, утворює сіль, подальше протікання реакції можна забезпечити шляхом додавання органічного аміну, такого як триетиламін, у кількості одного або декількох еквівалентів щодо кількості карбонової кислоти, що утворює сіль.

[0062] (Процес E) Гідрування

25 Сполуку (4), у якій арилметильна група видалена, можна одержувати шляхом піддання сполуки (6), одержаної при вищеописаному процесі B, реакції гідрування. Сполука (4) далі може бути перетворена за допомогою процесу B у сполуку (6), до якої додана арилметильна група, що містить різні замісники.

[Хімічна формула 7]



30 [де R, Z та n є такими, як визначено вище, Y¹ та Y² мають таке ж значення, як і вищевказаний Y, і Z¹, і Z² мають таке ж значення, як і вищевказаний Z.]

[0063] Даний процес є процесом одержання сполуки (4) шляхом реакції сполуки (6) із воднем в інертному розчиннику в присутності відновного каталізатора із видаленням арилметильної групи.

35 [0064] Застосовуваний розчинник не обмежений особливим чином у тій мірі, у якій він до певної міри розчиняє вихідний матеріал та не інгібує реакцію, і приклади включають спирти, такі

як метанол та етанол, ефіри, такі як тетрагідрофуран, діоксан та диметилоксиетан, і складні ефіри органічних кислот, такі як етилацетат, при цьому ефіри, спирти, складні ефіри органічних кислот або змішані розчинники із них є переважними, та метанол або етанол є найбільш переважними.

5 [0065] Приклади застосовуваних відновних каталізаторів включають Pd/C, гідроксид паладію, нікель Ренея, оксид платини та платинову чернь, при цьому Pd/C або гідроксид паладію є переважним.

[0066] Температура реакції варіює залежно від вихідного матеріалу та розчинника, але зазвичай складає від 0°C до 70°C, переважно від 10°C до 50°C.

10 [0067] Час реакції варіює залежно від вихідного матеріалу, розчинника та температури реакції, але зазвичай складає від 30 хвилин до п'яти днів, переважно від одного до трьох днів.

[0068] У випадку застосування відновного каталізатора тиск водню в ході реакції зазвичай складає від 0,5 до 10 атмосфер, переважно від 1 до 5 атмосфер.

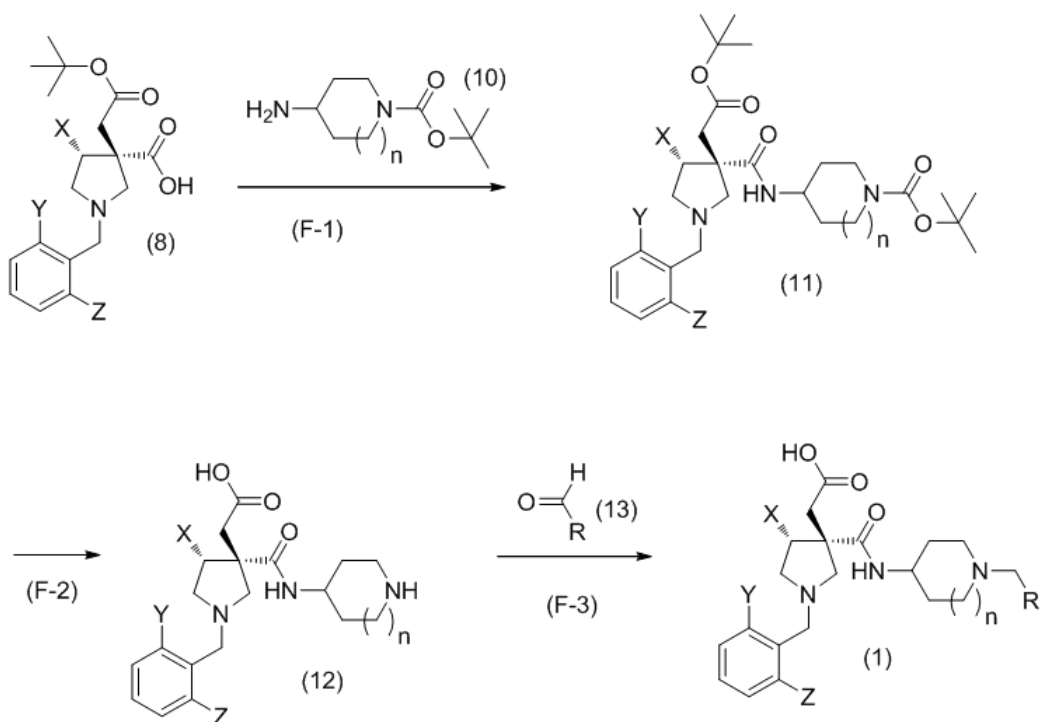
[0069] Як правило, сполуку, одержану в даному процесі, можна використовувати в наступному процесі тільки після відфільтрування каталізатора.

[0070] (Процес F)

Сполуку (1) також можна одержувати за допомогою процесу F.

[Хімічна формула 8]

Процес F



20 [де R, X, Y, Z та n є такими, як визначено вище.]

[0071] (Процес F-1) Амідування

Даний процес є процесом одержання сполуки (11) шляхом піддання карбоксильної групи сполуки (8) та аміногрупи сполуки (10) дегідратаційній конденсації, та його можна здійснювати за допомогою способу, подібного до такого процесу А.

25 [0072] (Процес F-2) Видалення трет-бутильної групи та трет-бутилоксикарбонільної групи

Даний процес є процесом одержання сполуки (12) шляхом реакції сполуки (11) з кислотою, та його можна здійснювати за допомогою способу, подібного до такого процесу С.

[0073] (Процес F-3) Відновне амінування

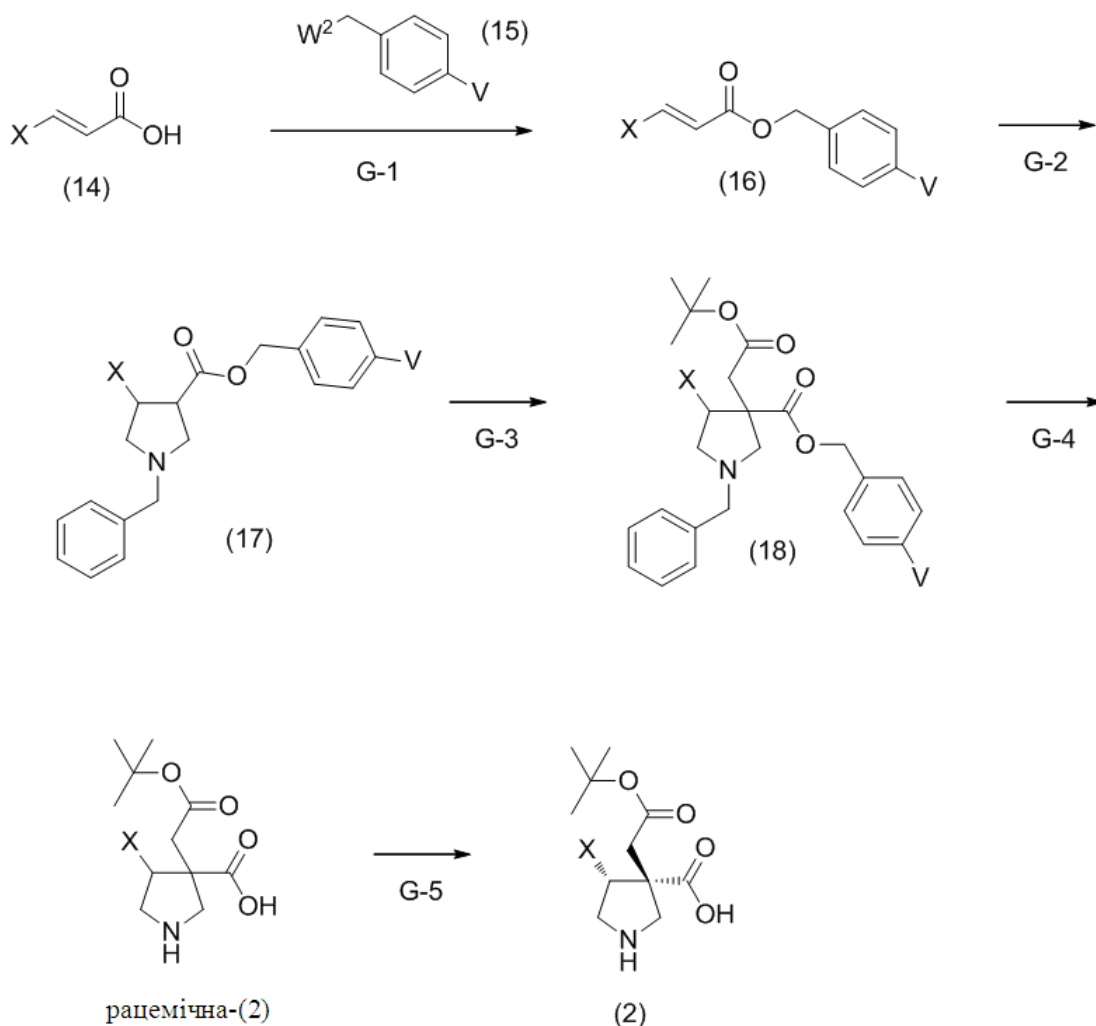
30 Даний процес є процесом одержання сполуки (1) шляхом реакції сполуки (12) з альдегідною сполукою (13) у присутності відновника, та його можна здійснювати за допомогою способу, подібного до такого процесу D.

[0074] Сполуки (10) та (13) можуть бути доступні в якості комерційно доступних сполук, або їх можна легко одержати із комерційно доступних сполук за допомогою способів, зазвичай здійснюваних фахівцями в даній галузі техніки.

35 [0075] (Процес G)

Сполуку (2) також можна одержувати за допомогою нижчеописаного процесу G.
[Хімічна формула 9]

Процес G



[де X є таким, як визначено вище, V являє собою атом водню або метоксигрупу, та W^2 являє собою атом галогену.]

[0076] (Процес G-1) Етерифікація

Даний процес є процесом одержання сполуки (16) шляхом реакції сполуки (14) зі сполукою (15) в інертному розчиннику в присутності основи. Даний процес можна здійснювати згідно із процесом B.

[0077] (Процес G-2) Циклоприєднання

Даний процес є процесом одержання сполуки (17) шляхом реакції сполуки (16) з N-(метоксиметил)-N-(триметилсилілметил)бензиламіном в інертному розчиннику в присутності кислоти.

[0078] Застосовуваний розчинник не обмежений особливим чином у тій мірі, у якій він до певної міри розчиняє вихідний матеріал та не інгібує реакцію, і приклади включають ефіри, такі як тетрагідрофуран, галогензаміщені вуглеводні, такі як дихлорметан та хлороформ, та ароматичні вуглеводні, такі як бензол та толуол, при цьому дихлорметан, та толуол, та змішаний розчинник із них є переважними.

[0079] Застосовувана кислота може бути будь-якою кислотою, зазвичай використовуваною фахівцями в даній галузі техніки, і переважно є трифтороцтовою кислотою.

[0080] Температура реакції варіює залежно від вихідного матеріалу, розчинника, відновника та кислоти, але зазвичай складає від $-20^{\circ}C$ до $60^{\circ}C$, переважно від $10^{\circ}C$ до $40^{\circ}C$.

[0081] Час реакції варіює залежно від вихідного матеріалу, розчинника, відновника та кислоти, але зазвичай складає від 30 хвилин до п'яти днів, переважно від 1 до 24 годин.

[0082] Реакція може бути екзотермічною, переважно додавати по краплях N-(метоксиметил)-

N-(триметилсилілметил)бензиламін після змішування сполуки (16), розчинника та кислоти, у той же час слід виявляти обережність щодо виділення тепла.

[0083] (Процес G-3) Алкілування

Даний процес є процесом одержання сполуки (18) шляхом впливу основою на сполуку (17) в інертному розчиннику та потім реакції із трет-бутилбромацетатом.

[0084] Застосовуваний розчинник не обмежений особливим чином у тій мірі, у якій він до певної міри розчиняє вихідний матеріал та не інгібує реакцію, і приклади включають ефіри, такі як тетрагідрофуран та діетиловий ефір, аліфатичні вуглеводні, такі як гексан, ароматичні вуглеводні, такі як толуол, та змішані розчинники із них, при цьому тетрагідрофуран і змішаний розчинник із тетрагідрофурану та гексану є переважними.

[0085] Переважні приклади застосовуваної основи включають літієві солі органічних амінів, такі як діізопропіламід літію та біс(триметилсиліл)амід літію, при цьому діізопропіламід літію та біс(триметилсиліл)амід літію є більш переважними.

[0086] Температура реакції варіює залежно від вихідного матеріалу, розчинника та основи, але зазвичай складає від -100°C до 50°C , переважно від -80°C до -40°C , найбільш переважно від -80°C до -70°C .

[0087] Час реакції варіює залежно від вихідного матеріалу, розчинника та основи, але зазвичай складає від 30 хвилин до п'яти днів, переважно від 1 до 24 годин, найбільш переважно від 2 до 5 годин.

[0088] (Процес G-4) Реакція гідратування

Даний процес є процесом, у якому здійснюють реакцію сполуки (18) із воднем в інертному розчиннику в присутності відновного каталізатора із видаленням бензильної групи.

[0089] Даний процес можна здійснювати згідно із вищеописаним процесом E.

[0090] (Процес G-5) Хіральне розділення

Даний процес є процесом одержання сполуки (2) шляхом піддання рацемату сполуки (2) хіральному розділенню.

[0091] Застосовуваний розчинник для рухливої фази або завантаження зразка при розділенні не обмежений особливим чином у тій мірі, у якій він до певної міри розчиняє вихідний матеріал та не виявляє несприятливих ефектів на колонки або зразки, і приклади включають воду, водні сольові розчини, спирти, такі як метанол, етанол та 2-пропанол, гексан, ацетонітрил, тетрагідрофуран, трифтороцтову кислоту, діетиламін або змішані розчинники із них, при цьому ацетонітрил, етанол або змішаний розчинник із етанолу та гексану є переважними.

[0092] Приклади застосовуваної колонки для розділення включають різні комерційно доступні колонки для оптичного розділення, при цьому CHIRALPAK AD-H, CHIRALPAK IA та CHIRALCEL OZ-H, виготовлені Daicel Chemical Industries, Ltd., є переважними.

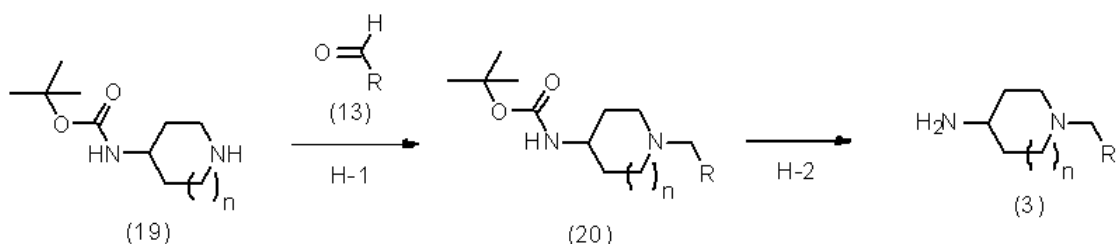
[0093] Температура колонки в ході розділення переважно складає від 10°C до 45°C .

[0094] (Процес H)

Сполуку (3), застосовувану в процесі A або подібному, також можна одержувати за допомогою нижчеописаного процесу H.

[Хімічна формула 10]

Процес H



[де R та n є такими, як визначено вище.]

[0095] (Процес H-1) Відновне амінування

Даний процес є процесом одержання сполуки (20) шляхом реакції сполуки (19) зі сполукою (13) у присутності відновника в інертному розчиннику в присутності або відсутності кислоти, та його можна здійснювати згідно із процесом D.

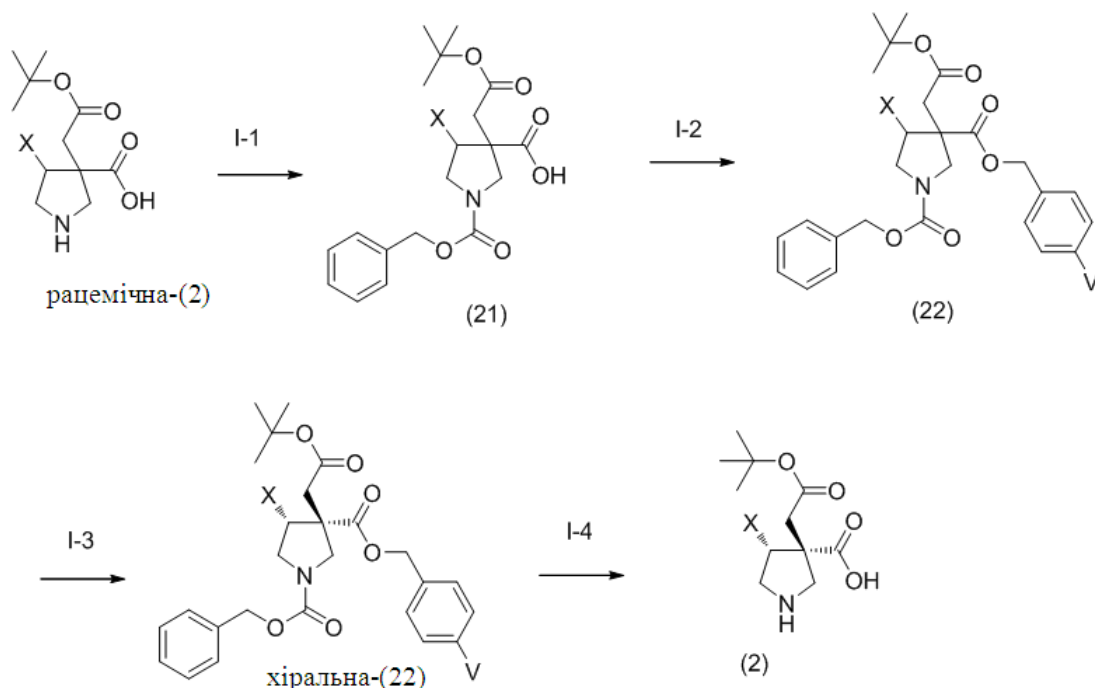
[0096] (Процес H-2) Видалення трет-бутилоксикарбонільної групи

Даний процес є процесом одержання сполуки (3) шляхом реакції сполуки (20) з кислотою у відсутності розчинника або в інертному розчиннику із видаленням трет-бутилоксикарбонільної групи, та його можна здійснювати згідно із процесом C.

[0097] (Процес I)

Сполуку (2) також можна одержувати за допомогою нижчеописаного процесу I з використанням рацемату сполуки (2) у якості вихідного матеріалу.
[Хімічна формула 11]

Процес I



5 [де X та V є такими, як визначено вище.]

[0098] (Процес I-1) Введення бензилоксикарбонільної групи

Даний процес є процесом, у якому здійснюють реакцію рацемату сполуки (2) з бензилхлорформіатом в інертному розчиннику в присутності основи із уведенням бензилоксикарбонільної групи.

10 [0099] Застосовуваний розчинник не обмежений особливим чином у тій мірі, у якій він до певної міри розчиняє вихідний матеріал та не інгібує реакцію, і приклади включають ефіри, такі як тетрагідрофуран та 1,4-діоксан, воду, N,N-диметилформамід, дихлорметан, ацетон та змішані розчинники із них, при цьому змішаний розчинник із води та ацетону є переважним.

15 [0100] Приклади застосовуваної основи включають неорганічні основи, такі як гідроксид натрію, гідроксид калію, бікарбонат натрію, карбонат натрію та карбонат калію, та органічні аміни, такі як триетиламін та діізопропілетиламін, при цьому гідроксид натрію є переважним.

[0101] Температура реакції варіює залежно від вихідного матеріалу, розчинника та основи, але зазвичай складає від -30°C до 20°C, переважно від -10°C до 15°C.

20 [0102] Час реакції варіює залежно від вихідного матеріалу, розчинника та основи, але зазвичай складає від 30 хвилин до п'яти днів, переважно від 1 до 24 годин.

[0103] (Процес I-2) Реакція етерифікації

Даний процес є процесом одержання сполуки (22) шляхом реакції сполуки (21) з галогідним бензилом в інертному розчиннику в присутності основи. Даний процес можна здійснювати згідно із процесом B.

25 [0104] (Процес I-3) Хіральне розділення

Даний процес є процесом одержання хіральної форми сполуки (22) шляхом піддання сполуки (22) хіральному розділенню. Даний процес можна здійснювати згідно із процесом G-5.

[0105] (Процес I-4) Реакція гідрування

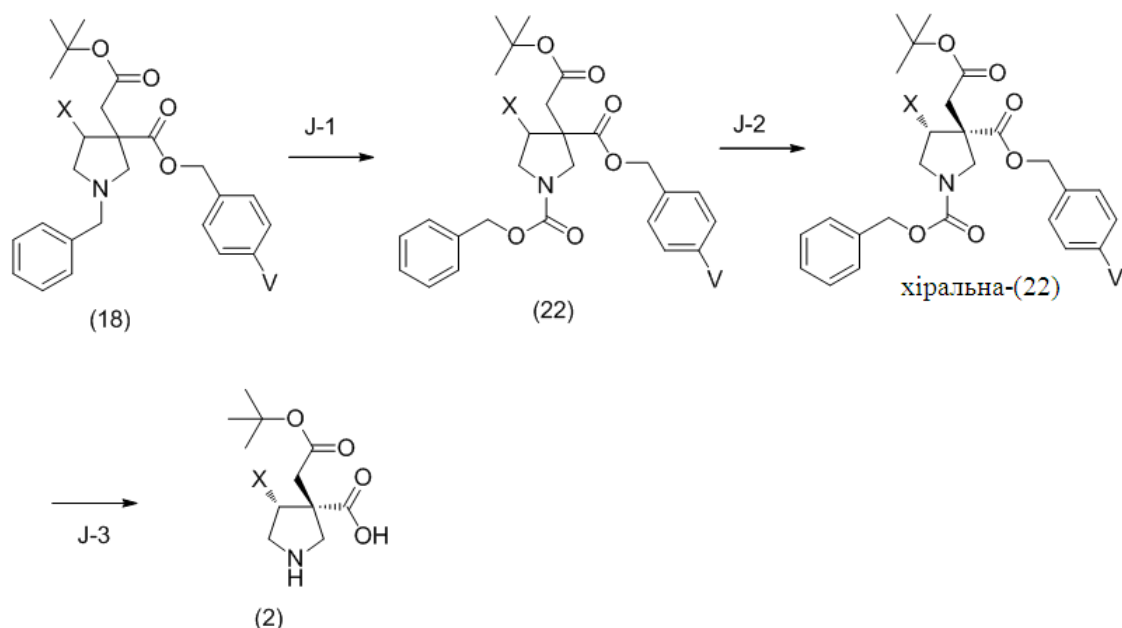
30 Даний процес є процесом одержання сполуки (2) шляхом реакції хіральної форми сполуки (22) із воднем в інертному розчиннику в присутності відновного каталізатора. Даний процес можна здійснювати згідно із процесом E.

[0106] (Процес J)

Сполуку (2) також можна одержувати за допомогою нижчеописаного процесу J із використанням сполуки (18) у якості вихідного матеріалу.

35 [Хімічна формула 12]

Процес J



[де X та V мають таке ж значення, як зазначено вище.]

[0107] (Процес J-1) Введення бензилоксикарбонільної групи

Даний процес є процесом одержання сполуки (22) шляхом реакції сполуки (18) із бензилхлорформіатом в інертному розчиннику із заміщенням бензильної групи бензилоксикарбонільною групою.

[0108] Застосовуваний розчинник не обмежений особливим чином у тій мірі, у якій він до певної міри розчиняє вихідний матеріал та не інгібує реакцію, і приклади включають тетрагідрофуран, толуол, дихлорметан, хлороформ та змішані розчинники із них, при цьому дихлорметан є переважним.

[0109] Температура реакції варіює залежно від вихідного матеріалу та розчинника, але зазвичай складає від -20°C до 60°C , переважно від 0°C до 40°C .

[0110] Час реакції варіює залежно від вихідного матеріалу та розчинника, але зазвичай складає від 30 хвилин до п'яти днів, переважно від 1 до 24 годин.

[0111] (Процес J-2) Хіральне розділення

Даний процес є процесом одержання хіральної форми сполуки (22) шляхом піддання сполуки (22) хіральному розділенню. Даний процес можна здійснювати згідно із процесом G-5.

[0112] (Процес J-3) Реакція гідрування

Даний процес є процесом одержання сполуки (2) шляхом реакції хіральної форми сполуки (22) із воднем в інертному розчиннику в присутності відновного каталізатора. Даний процес можна здійснювати згідно із процесом E.

[0113] Після завершення реакції в кожному процесі кожного способу, описаного вище, цільову сполуку в кожному процесі можна зібрати із реакційної суміші згідно зі звичайним способом.

[0114] Наприклад, якщо вся реакційна суміш являє собою рідину, реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури або, при необхідності, охолоджують льодом та нейтралізують, у відповідних випадках, кислотою, лугом, окисником або відновником, додають органічний розчинник, що не змішується із водою та не реагує із цільовою сполукою, такий як етилацетат, та відокремлюють шар, що містить цільову сполуку. Далі додають розчинник, що не змішується із одержаним у результаті шаром та не реагує із цільовою сполукою, промивають шар, що містить цільову сполуку, та відокремлюють шар. Більш того, якщо шар є органічним шаром, цільову сполуку можна зібрати шляхом висушування за допомогою осушника, такого як безводний сульфат магнію або безводний сульфат натрію, та відгону розчинника. Якщо шар є водним шаром, цільову сполуку можна зібрати шляхом електричного знесолення та потім ліофілізації шару.

[0115] До того ж, якщо вся реакційна суміш являє собою рідину та, якщо можливо, цільову сполуку можна зібрати тільки шляхом відгону речовин, відмінних від цільової сполуки (таких як розчинник або реагент), при нормальному тиску або зниженому тиску.

[0116] Далі, якщо тільки цільову сполуку осаджують у вигляді твердої речовини, або якщо

вся реакційна суміш, описана вище, являє собою рідину та у ході збору осаджують тільки цільову сполуку, цільову сполуку далі можна зібрати шляхом збору цільової сполуки за допомогою спочатку фільтрації, промивання цільової сполуки, зібраної за допомогою фільтрації, відповідним органічним або неорганічним розчинником та висушування, так що маточний розчин обробляють способом, подібним до такого у випадку, коли уся реакційна суміш, описана вище, являє собою рідину.

[0117] Більше того, якщо тільки реагент або каталізатор присутні у вигляді твердої речовини, або вся реакційна суміш, описана вище, являє собою рідину, та в ході збору тільки реагент або каталізатор осаджують у вигляді твердої речовини, і цільова сполука розчинена в розчині, цільову сполуку можна зібрати за допомогою спочатку відфільтровування реагенту або каталізатора, промивання відфільтрованого реагенту або каталізатора відповідним органічним або неорганічним розчинником, об'єднання одержаних у результаті промивних вод із маточним розчином і обробки одержаної в результаті суміші способом, подібним до такого у випадку, коли вся реакційна суміш, описана вище, являє собою рідину.

[0118] Зокрема, якщо речовини, відмінні від цільової сполуки, які містяться в реакційній суміші, не інгібують реакцію на наступному етапі, реакційну суміш також можна використовувати на наступному етапі як є, без виділення цільової сполуки яким-небудь особливим чином.

[0119] При необхідності рекристалізацію, різні хроматографічні способи та перегонку можна здійснювати для того, щоб підвищити ступінь чистоти цільової сполуки, зібраної вищеописаним способом.

[0120] Як правило, якщо зібрана цільова сполука є твердою речовиною, ступінь чистоти цільової сполуки можна підвищити шляхом рекристалізації. При рекристалізації можна застосовувати один розчинник або суміш декількох розчинників, що не реагують із цільовою сполукою. Зокрема, цільову сполуку спочатку розчиняють в одному або декількох розчинниках, що не реагують із цільовою сполукою при кімнатній температурі або при нагріванні. Одержану в результаті суміш охолоджують крижаною водою або подібним чином, або перемішують, або витримують при кімнатній температурі, так що цільова сполука може кристалізуватися із суміші.

[0121] Ступінь чистоти зібраної цільової сполуки можна підвищити шляхом різних хроматографічних способів. Загалом, можливо застосовувати слабкі кислотні силікагелі, такі як силікагель 60, виготовлений Merck KGaA (70-230 меш або 340-400 меш), і BW-300, виготовлений Fuji Silysia Chemical Ltd. (300 меш). У тих випадках, якщо цільова сполука є основною та адсорбується на вищеописаних силікагелях занадто сильно, також можливо використовувати NH-силікагелі, такі як силікагель, покритий пропіламіном, виготовлений Fuji Silysia Chemical Ltd. (200-350 меш), і одноразову попередньо заповнену колонку для препаративної хроматографії при середньому тиску, виготовлену Yamazen Corporation (Hi-Flash Amino). У тих випадках, якщо цільова сполука є біполярною або повинна бути елюйована за допомогою більш полярного розчинника, такого як метанол, наприклад, також можливо використовувати NAM-200H або NAM-300H, виготовлений NAM Laboratory, або YMC GEL ODS-A, виготовлений YMC Co. Ltd. Також можливо використовувати одноразові попередньо заповнені колонки для препаративної хроматографії при середньому тиску, як описано вище, які попередньо заповнені наповнювачами та виготовлені Yamazen Corporation, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Biotage AB або W. R. Grace & Co. (Hi-Flash Amino). Цільову сполуку, ступінь чистоти якої підвищують, можна одержувати шляхом елюювання цільової сполуки одним або декількома розчинниками, що не реагують із цільовою сполукою, із використанням цих силікагелів та відгону розчинника(розчинників).

[0122] У тих випадках, якщо зібрана цільова сполука являє собою рідину, ступінь чистоти цільової сполуки також можна підвищити шляхом перегонки. При перегонці цільову сполуку можна відігнати шляхом піддання цільової сполуки зниженому тиску при кімнатній температурі або при нагріванні.

[0123] Типові приклади способу одержання сполуки (1) були описані вище. При одержанні сполуки (1) сировинні сполуки та різні реагенти можуть утворювати солі або сольвати, такі як гідрати, причому усі з них варіюють залежно від вихідного матеріалу, застосовуваного розчинника або подібного та не обмежені особливим чином у тій мірі, у якій вони не інгібують реакцію. Крім того, застосовуваний розчинник варіює залежно від вихідного матеріалу, реагенту або подібного та, зрозуміло, не обмежений особливим чином у тій мірі, у якій він не інгібуює реакцію та розчиняє вихідний матеріал до певної міри. Якщо сполуки (1) одержують у вигляді вільних форм, вони можуть бути перетворені в солі, які можуть бути утворені сполуками (1), або сольватами сполук, або солями, за допомогою звичайних способів.

[0124] Якщо сполуки (1) одержують у вигляді солей або сольватів, вони можуть бути перетворені у вільні форми сполук (1) за допомогою звичайних способів.

[0125] Різні ізомери, одержані для сполук (1) (такі як геометричні ізомери, оптичні ізомери, ротамери, стереоізомери та таутомери), можна очистити та виділити з використанням загальних способів розділення, наприклад, рекристалізації, утворення діастереомерної солі, ферментативного розділення та різних хроматографічних способів (таких як тонкошарова хроматографія, колонкова хроматографія та газова хроматографія).

[0126] Сполуки (1) або їх фармацевтично прийнятні солі можна скласти за допомогою звичайних способів, і приклади лікарських форм включають пероральні складки (такі як таблетки, гранули, порошки, капсули та сиропи), складки для ін'єкцій (для внутрішньовенного введення, внутрішньом'язового введення, підшкірного введення та інтраперитонеального введення) і складки для зовнішнього застосування (такі як сполуки для усмоктування через шкіру (такі як мазі та пластирі), офтальмологічні препарати, назальні препарати та супозиторії).

[0127] Ці тверді складки, такі як таблетки, капсули, гранули та порошки можуть містити, як правило, від 0,001 до 99,5 ваг. %, переважно від 0,01 до 90 ваг. % або т.п. сполук (1) або їх фармацевтично прийнятних солей.

[0128] При виробництві пероральних твердих складів таблетки, гранули, порошки та капсули можна одержувати шляхом додавання, при необхідності, розріджувачів, зв'язуючих речовин, розпушувачів, змащувальних речовин, барвників або т.п. до сполук (1) або їх фармацевтично прийнятних солей та обробки за допомогою звичайних способів. При необхідності таблетки, гранули, порошки, капсули та т.п. також можна покрити оболонкою.

[0129] Приклади розріджувачів включають лактозу, кукурудзяний крохмаль та мікрористалічну целюлозу, приклади зв'язуючих речовин включають гідроксипропілцелюлозу та гідроксипропілметилцелюлозу, і приклади розпушувачів включають кальцій-карбоксиметилцелюлозу та кроскармелозу натрію.

[0130] Приклади змащувальних речовин включають стеарат магнію та стеарат кальцію, і приклади барвників включають оксид титану.

[0131] Приклади речовин, що входять до складу плівкової оболонки, включають гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу та метилцелюлозу.

[0132] Зрозуміло, що будь-які допоміжні речовини, описані вище, не обмежені цими прикладами.

[0133] При одержанні сполук для ін'єкцій (для внутрішньовенного введення, внутрішньом'язового введення, підшкірного введення та інтраперитонеального введення), їх можна одержати шляхом додавання, при необхідності, регуляторів рН, буферів, суспендуєчих засобів, солюбілізуючих компонентів, антиоксидантів, консервантів (антисептиків), речовин, що регулюють тонічність, або т.п. до сполук (1) або їх фармацевтично прийнятних солей та обробки за допомогою звичайних способів. Ліофілізовані сполуки, які необхідно розчинити перед застосуванням, також можна одержати шляхом ліофілізації. Ці сполуки для ін'єкцій можна вводити внутрішньовенно, підшкірно та внутрішньом'язово, наприклад.

[0134] Приклади регуляторів рН та буферів включають органічні кислоти або неорганічні кислоти та/або їх солі, приклади суспендуєчих засобів включають метилцелюлозу, полісорбат 80 та натрій-карбоксиметилцелюлозу, приклади солюбілізуючих компонентів включають полісорбат 80 та поліоксіетиленсорбітанмонолаурат, приклади антиоксидантів включають α -токоферол, приклади консервантів включають метилпарагідроксибензоат та етилпарагідроксибензоат, і приклади речовин, що регулюють тонічність, включають глюкозу, хлорид натрію та маніт; проте, зрозуміло, що допоміжні речовини не обмежені цими прикладами.

[0135] Ці сполуки для ін'єкцій можуть містити, як правило, від 0,000001 до 99,5 ваг. %, переважно від 0,00001 до 90 ваг. % або т.п. сполук (1) або їх фармацевтично прийнятних солей.

[0136] При одержанні складів для зовнішнього застосування складки для усмоктування через шкіру (такі як мазі та пластирі), очні краплі, краплі для носа, супозиторії та т.п. можна одержати шляхом додавання основних речовин та, при необхідності, емульгаторів, консервантів, регуляторів рН, барвників і т.п., описаних вище, до сполук (1) або їх фармацевтично прийнятних солей та обробки за допомогою звичайних способів.

[0137] Різні сировинні матеріали, традиційно застосовувані для фармацевтичних препаратів, препаратів загального впливу, косметичних засобів і т.п. можна використовувати в якості основних речовин, і приклади включають сировинні матеріали, такі як тваринні та рослинні масла, мінеральні масла, складноефірні синтетичні масла, воски, вищі спирти та очищену воду.

[0138] Ці складки для зовнішнього застосування можуть містити, як правило, від 0,000001 до 99,5 ваг. %, переважно від 0,00001 до 90 ваг. % або т.п. сполук (1) або їх фармацевтично прийнятних солей.

[0139] Доза лікарського засобу згідно із даним винаходом зазвичай варіює залежно від

симптому, віку, статі, ваги або т.п., але є припустимою, якщо вона є дозою, достатньою для одержання необхідного ефекту. Наприклад, для дорослої людини дозу від приблизно 0,1 до 5000 мг (переважно 0,5-1000 мг, більш переважно 1-600 мг) у день вводять за допомогою одного введення протягом одного або декількох днів або вводять дозу, розділену на 2-6 введень, протягом одного дня.

[0140] Даний винахід також передбачає ізотопно-мічені сполуки (1), і такі сполуки є такими ж, як і сполуки (1), за винятком того, що один або декілька атомів заміщені атомом(атомами) з атомною масою або масовим числом, відмінним від атомної маси або масового числа, що зазвичай виявляється в природі. Ізотопи, які можуть бути включені в сполуки (1), є ізотопами водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору, йоду та хлору, наприклад, та включають ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{13}C , ^{15}C , ^{18}O , ^{19}F , ^{32}P , ^{35}S , ^{123}I та ^{125}I .

[0141] Сполуки (1), що містять вищеописані ізотопи та/або інші ізотопи, або їх фармацевтично прийнятні похідні (такі як солі), перебувають у межах формули винаходу даного опису. Ізотопно-мічені сполуки за даним винаходом, наприклад, сполуки, у які включені радіоактивні ізотопи, такі як ^3H та/або ^{14}C , є придатними для аналізів розподілення в тканинах відносно лікарських засобів та/або субстратів. Вважається, що ^3H та ^{14}C є придатними через легкість їх одержання та виявлення. Вважається, що ізотопи ^{11}C та ^{18}F є придатними для PET (позитронно-емісійної томографії), вважається, що ізотоп ^{125}I є придатним для SPECT (однофотонної емісійної комп'ютерної томографії), та всі ці ізотопи є придатними для томографії головного мозку. Заміщення більш важкими ізотопами, такими як ^2H , дає певні терапевтичні переваги, такі як збільшення періоду напіввиведення in vivo завдяки більш високій метаболічній стабільності або зниження необхідної дози, і, таким чином, за певних умов його вважають придатним. Ізотопно-мічені сполуки (1) можна постійно одержувати шляхом здійснення методик, розкритих у наступних схемах та/або прикладах, із використанням легко доступних ізотопно-мічених реагентів замість реагентів, що не є ізотопно-міченими.

[0142] Сполуки (1) можна застосовувати в якості хімічних зондів, для того щоб уловлювати цільові білки серед біологічно активних низькомолекулярних сполук. Зокрема, сполуку (1) можна перетворити на зонд для афінної хроматографії, фотоафінний зонд або т.п. шляхом уведення групи-мітки, лінкеру або т.п. у фрагмент, що відрізняється від структурного фрагмента, необхідного для виявлення активності сполуки, за допомогою методики, описаної в J. Mass Spectrum. Soc. Jpn., Vol. 51, No. 5, 2003, pp. 492-498, або патентному документі WO 2007/139149, або т.п.

[0143] Приклади груп-міток, лінкерів або т.п., використовуваних для хімічних зондів, включають групи, показані в групі, що складається з (1) - (5) нижче:

(1) групи для мічення білків, такі як групи для фотоафінного мічення (такі як бензоїльна група, бензофенонова група, азидогрупа, карбонілазидогрупа, діазиридинова група, група енону, діазогрупа та нітрогрупа) та групи, що мають хімічну спорідненість (такі як кетонна група, у якій α -вуглецевий атом заміщений атомом галогену, карбамоїльна група, складноєфірна група, алкілтіогрупа, акцептори Міхаеля, такі як α,β -ненасичені кетони та складні ефіри, та епоксидна група),

(2) розщеплювані лінкери, такі як -S-S-, -O-Si-O-, моносахариди (такі як група глюкози та група галактози) або дисахариди (такі як лактоза) та олігопептидні лінкери, які розщеплюються шляхом ферментативної реакції,

(3) маркерні групи для фішингу, такі як біотин та 3-(4,4-дифтор-5,7-диметил-4Н-3а,4а-діаза-4-бора-s-індацен-3-іл)пропіонільна група,

(4) маркери, що виявляються, такі як мічені радіоактивним ізотопом групи, такі як ^{125}I , ^{32}P , ^3H та ^{14}C ; флуоресцентні групи-мітки, такі як флуоресцеїн, родамін, дансил, умбеліферон, 7-нітрофуразанільна та 3-(4,4-дифтор-5,7-диметил-4Н-3а,4а-діаза-4-бора-s-індацен-3-іл)пропіонільна група; хемілюмінесцентні групи, такі як люциферин та люмінол; та іони важких металів, такі як іони металів-лантаноїдів та іони радію; або

(5) групи, зв'язані із твердофазними носіями, такими як скляні кульки, скляні пластини, титраційні мікропланшети, агарозні гранули, агарозні шари, полістирольні гранули, полістирольні шари, поліамідні гранули та поліамідні шари.

Зонди, одержані шляхом уведення груп-міток або т.п., вибраних із групи, що складається з (1) - (5) вище, у сполуки (1) згідно зі способом, описаним у вищезгаданих документах, або т.п., можна застосовувати в якості хімічних зондів для визначення мічених білків, які є застосовними, наприклад, для пошуку нових мішеней для лікарської речовини.

Приклади

[0144] Сполуки (1) можна одержувати за допомогою способів, описаних у прикладах нижче, наприклад, та ефекти сполук (1) можна підтверджувати за допомогою способів, описаних нижче

в тестових прикладах. Однак, ці способи є ілюстративними, і даний винахід так або інакше не обмежений наступними конкретними прикладами.

[0145] У тих випадках, коли оксид дейтерію застосовували в якості розчинника, використовуваного для вимірювання в ^1H -ЯМР для підтвердження структур сполук, хімічний зсув спектра кожної сполуки показаний у вигляді значення, скоректованого стосовно хімічного зсуву залишкового піка розчинника в оксиді дейтерію як 4,79.

[0146] (Приклад 1) Хіральна форма 2-[(3S,4R)-1-[[2-хлор-6-(трифторметил)феніл] метил]-3-[[1-(2-фторпентил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідін-3-іл] оцтової кислоти

[0147] (Приклад 1а) Трет-бутил-4-[[[(бензилокси)карбоніл] аміно}піперидин-1-карбоксилат

Трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилат (10 г, 49,9 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (26 мл, 149 ммоль), бензилхлорформіат (8,5 мл, 59,5 ммоль) та дихлорметан (дегідратований) (300 мл) змішували при охолодженні льодом. Одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Водний насичений розчин бікарбонату натрію додавали до реакційної суміші, яку три рази екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію, та відганяли розчинник. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (силікагель, розчинник для елюювання: етилацетат/гептан) із одержанням титульної сполуки (13,1 г, вихід 78,5%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm; 1,24-1,38 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,88-2,00 (2H, br), 2,80-2,94 (2H, br), 3,60-3,72 (1H, br), 3,92-4,10 (2H, br), 4,63-4,75 (1H, m), 5,09 (2H, s), 7,26-7,40 (5H, m).

[0148] (Приклад 1b) Бензил-N-(піперидин-4-іл)карбамат

Суміш трет-бутил-4-[[[(бензилокси)карбоніл] аміно}піперидин-1-карбоксилату, одержаного в прикладі 1а (13,1 г, 39,2 ммоль), 5 N водного розчину соляної кислоти (40 мл, 200 ммоль) та метанолу (40 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 23 годин. 5 N водний розчин гідроксиду натрію (40 мл) додавали до реакційної суміші при охолодженні льодом. Воду та розчинник відганяли із реакційної суміші, у той час як суміш азеотропно переганяли із етанолом. Етанол додавали до залишку, нерозчинну речовину видаляли за допомогою фільтрації та фільтрат концентрували із одержанням титульної сполуки (9,10 г, вихід 99,1%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm; 1,31-1,42 (2H, m), 1,92-2,04 (2H, br), 2,70 (2H, d, J=12 Гц), 3,10 (2H, d, J=12 Гц), 3,56-3,68 (1H, br), 4,72-4,81 (1H, br), 5,09 (2H, s), 7,26-7,40 (5H, m).

[0149] (Приклад 1с) Хіральна форма бензил-N-[1-(2-фторпентил)піперидин-4-іл] карбамату

(5S)-(-)-2,2,3-Триметил-5-бензил-4-імідазолідинондихлороцтову кислоту (90 мг, 0,259 ммоль), N-фторбензолсульфонімід (484 мг, 1,53 ммоль), 2-пропанол (0,4 мл) та тетрагідрофуран (дегідратований) (3,6 мл) змішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували до -10°C та потім додавали пентаналь (0,175 мл, 1,67 ммоль) із наступним перемішуванням протягом трьох годин та 20 хвилин, у той же час вона природним чином нагрівалася від -10°C до кімнатної температури. Бензил-N-(піперидин-4-іл)карбамат, одержаний у прикладі 1b (304 мг, 1,3 ммоль), та триацетоксиборогідрид натрію (600 мг, 2,83 ммоль) додавали до реакційної суміші, яку перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин та 40 хвилин. Воду та водний розчин бікарбонату натрію додавали до реакційної суміші, нерозчинну речовину видаляли за допомогою фільтрації та одержаний у результаті фільтрат двічі екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію, та відганяли розчинник. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (силікагель, розчинник для елюювання: етилацетат/гептан) із одержанням суміші хіральних форм титульної сполуки (44 мг, вихід 10,5%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm; 0,94 (3H, t, J=7 Гц), 1,38-1,70 (6H, m), 1,85-2,00 (2H, br), 2,14-2,24 (2H, m), 2,35-2,48 (1H, m), 2,55-2,64 (1H, m), 2,80-3,00 (2H, m), 3,48-3,60 (1H, m), 4,59-4,72 (2H, m), 5,09 (2H, s), 7,26-7,37 (5H, m).

Розділення оптичних ізомерів за допомогою HPLC

(Умови аналізу) Колонка: CHIRALPAK AD-H (виготовлена Daicel Chemical Industries, Ltd.) (0,46 см у діаметрі \times 15 см), елюент: гексан/етанол = 9/1 (об./об.), швидкість потоку: 1 мл/хв., виявлення: UV (210 нм).

(Результат аналізу) Одержану в результаті суміш хіральних форм аналізували при вищевказаних умовах аналізу та спостерігали пік при часі втримання, що складає 7,30 хвилини (енантіомерний надлишок: 80% ee), та пік при часі втримання, що складає 8,28 хвилини.

Далі одержували дві партії суміші хіральних форм за допомогою способу, подібного до вищеописаного способу. Загалом три партії суміші хіральних форм (451 мг, 1,4 ммоль) розчиняли в етанолі (18 мл), та декілька разів розділяли на оптичні ізомери при наступних умовах фракціонування, та пік з більш коротким часом утримання розділяли на фракції із

одержанням титильної сполуки (318 мг).

(Умови фракціонування) Колонка: CHIRALPAK AD-H (виготовлена Daicel Chemical Industries, Ltd.) (2 см у діаметрі × 25 см), елюент: гексан/етанол = 9/1 (об./об.), швидкість потоку: 10 мл/хв., виявлення: UV (220 нм).

5 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 0,94 (3H, t, J=7 Гц), 1,38-1,70 (6H, m), 1,85-2,00 (2H, br), 2,14-2,24 (2H, m), 2,35-2,48 (1H, m), 2,55-2,64 (1H, m), 2,80-3,00 (2H, m), 3,48-3,60 (1H, m), 4,59-4,72 (2H, m), 5,09 (2H, s), 7,26-7,37 (5H, m).

Одержану в результаті титильну сполуку аналізували при вищевказаних умовах аналізу із виявленням того, що час утримання складав 7,41 хвилини, та енантіомерний надлишок складав

10 >99% ee.

[0150] (Приклад 1d) Хіральна форма 1-(2-фторпентил)піперидин-4-аміну

Суміш хіральної форми (з більш коротким часом утримання) бензил-N-[1-(2-фторпентил)піперидин-4-іл] карбамату, одержаної в прикладі 1c (318 мг, 0,986 ммоль), 10% Pd/C (100 мг) та метанолу (7 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин в атмосфері водню. Атмосферу в реакційній посудині заміняли азотом, відфільтровували 10% Pd/C та розчинник відганяли із одержанням титильної сполуки (249 мг).

15 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 0,95 (3H, t, J=7 Гц), 1,35-1,70 (4H, m), 1,92-2,10 (2H, br), 2,20-2,32 (2H, br), 2,48-2,62 (2H, br), 2,65-2,91 (2H, m), 3,18-3,30 (2H, br), 3,31-3,42 (1H, br), 4,72-4,93 (1H, m).

20 [0151] (Приклад 1e) Бензил-(2E)-бут-2-еноат

Кротонову кислоту (70 г, 812 ммоль) розчиняли в N,N-диметилформаміді (467 мл), який охолоджували на льодяній бані в атмосфері азоту, та додавали карбонат калію (61,6 г, 447 ммоль). Бромистий бензил (91,7 мл, 772 ммоль) додавали по краплях до реакційної суміші протягом 20 хвилин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Етилацетат додавали до реакційної суміші, яку фільтрували через целіт. Профільтрований розчин етилацетату промивали водою, насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску із одержанням титильної сполуки (142 г, вихід: 99,4%).

30 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 1,87-1,90 (3H, m), 5,17 (2H, s), 5,87-5,92 (1H, m), 6,98-7,07 (1H, m), 7,26-7,39 (5H, m).

[0152] (Приклад 1f) Бензил-(3RS,4SR)-1-бензил-4-метилпіролідін-3-карбоксилат

Бензил-(2E)-бут-2-еноат, одержаний у прикладі 1e (20,5 г, 116 ммоль), розчиняли в дихлорметані (5 мл), і суміш охолоджували на льодяній бані із перемішуванням. Додавали трифтороцтову кислоту (257 мкл, 3,47 ммоль) та N-(метоксиметил)-N-(триметилсилілметил)бензиламін (33,1 г, 139 ммоль) додавали по краплях до реакційної рідини протягом 15 хвилин, так що внутрішня температура не перевищувала 62°C, у той же час здійснювали промивання дихлорметаном (25 мл). Реакційну рідину витримували, поки вона не досягала кімнатної температури, і перемішували протягом 15 годин. Реакційну рідину концентрували та очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (розчинник для елюювання: етилацетат/гептан) із одержанням титильної сполуки (38 г).

35 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 1,14 (3H, d, J=6 Гц), 2,18-2,22 (1H, m), 2,48-2,65 (2H, m), 2,75-2,85 (2H, m), 2,90-2,94 (1H, m), 3,54-3,66 (2H, m), 5,13 (2H, s), 7,20-7,40 (10H, m).

40 [0153] (Приклад 1g) Бензил-(3RS,4SR)-1-бензил-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-3-карбоксилат

Бензил-(3RS,4SR)-1-бензил-4-метилпіролідін-3-карбоксилат, одержаний у прикладі 1f (30 г, 97,4 ммоль), розчиняли в тетрагідрофурані (300 мл), який охолоджували до -70°C із перемішуванням в атмосфері азоту. 1,11 М розчин діізопропіламіду літію/н-гексан-тетрагідрофурану (105 мл, 116 ммоль) додавали по краплях протягом 20 хвилин, так що внутрішня температура не перевищувала -64,3°C. Суміш перемішували при -70°C протягом 1 години та потім по краплях додавали тетрагідрофуран (30 мл) та трет-бутил-бромацетат (26,6 г, 136 ммоль) протягом 10 хвилин, так що внутрішня температура не перевищувала -60°C. Реакційну суміш перемішували при -70°C протягом додаткової однієї години та потім до реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію. Відразу після цього реакційну суміш розводили водою та додавали етилацетат. Органічний шар промивали сольовим розчином та 5 N водним розчином соляної кислоти та потім висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (розчинник для елюювання: етилацетат/гептан). Залишок додатково очищували за допомогою колонкової хроматографії на NH-силікагелі (розчинник для елюювання: гептан/етилацетат = 98/2) із одержанням титильної сполуки (6 г,

60

вихід: 14,5%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 0,86 (3H, d, J=6 Гц), 1,34 (9H, s), 2,05-2,15 (2H, m), 2,53 (1H, d, J=17 Гц), 2,91-3,00 (3H, m), 3,28 (1H, d, J=10 Гц), 3,59-3,72 (2H, m), 5,08-5,16 (2H, m), 7,19-7,39 (10H, m).

5 За допомогою подібного способу одержували 18,1 г титильної сполуки.

[0154] (Приклад 1h) 1,3-Дибензил-(3RS,4SR)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-1,3-дикарбоксилат

Бензил-(3RS,4SR)-бензил-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-3-карбоксилат, одержаний способом, подібним до такого у прикладі 1g (11,7 г, 27,6 ммоль), розчиняли в дихлорметані (117 мл) та бензилхлорформіат (23,7 мл, 166 ммоль) додавали по краплях до реакційної рідини протягом 20 хвилин, так що внутрішня температура не перевищувала 22°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин та потім відганяли розчинник. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на NH-силікагелі (розчинник для елюювання: етилацетат/гептан) із одержанням титильної сполуки (9,1 г, вихід: 70,5%).

15 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 0,84-0,90 (3H, m), 1,32-1,46 (9H, m), 2,09-2,16 (1H, m), 2,21-2,27 (1H, m), 3,04-3,14 (2H, m), 3,33-3,38 (1H, m), 3,60-3,68 (1H, m), 4,32 (1H, t, J=12 Гц), 5,07-5,20 (4H, m), 7,26-7,36 (10H, m).

Аналіз за допомогою HPLC

20 (Умови аналізу 1) Колонка: CHIRALPAK AD-H (виготовлена Daicel Chemical Industries, Ltd.) (0,46 см у діаметрі 15 см), елюент: гексан/етанол = 95/5 (об./об.), швидкість потоку: 1 мл/хв., виявлення: UV (210 нм).

(Результат аналізу) Одержану в результаті титильну сполуку аналізували при вищевказаних умовах аналізу 1 та спостерігали пік при часі втримання, що складав 8,56 хвилини, та пік при часі втримання, що складав 10,85 хвилини.

25 Титильну сполуку, одержану окремо, аналізували на хіральній колонці, відмінній від вищеописаної колонки.

(Умови аналізу 2) Колонка: CHIRALPAK IA (виготовлена Daicel Chemical Industries, Ltd.) (0,46 см у діаметрі 15 см), елюент: гексан/етанол = 95/5 (об./об.), швидкість потоку: 1 мл/хв., виявлення: UV (210 нм)

30 (Результат аналізу) Одержану в результаті титильну сполуку аналізували при вищеописаних умовах аналізу 2 та спостерігали пік при часі втримання, що складав 6,78 хвилини, та пік при часі втримання, що складав 8,20 хвилини.

[0155] (Приклад 1i) (3S,4R)-3-[2-(Трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-3-карбонова кислота

35 1,3-Дибензил-(3RS,4SR)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-1,3-дикарбоксилат, одержаний у прикладі 1h (9,1 г), декілька разів розділяли на оптичні ізомери при наступних двох типах умов А або В.

Розділення оптичних ізомерів за допомогою HPLC

40 (Умови фракціонування А) Колонка: CHIRALPAK AD-H (виготовлена Daicel Chemical Industries, Ltd.) (2 см у діаметрі × 25 см), елюент: гексан/етанол = 85/15 (об./об.), швидкість потоку: 8-10 мл/хв.

(Умови фракціонування В) Колонка: CHIRALPAK IA (виготовлена Daicel Chemical Industries, Ltd.) (3 см у діаметрі × 25 см), елюент: гексан/етанол = 95/5 (об./об.), швидкість потоку: 22 мл/хв.

45 Пік з більш коротким часом утримання розділяли на фракції та одержані в результаті три партії потім аналізували при наступних умовах аналізу.

Аналіз за допомогою HPLC

(Умови аналізу) Колонка: CHIRALPAK AD-H (виготовлена Daicel Chemical Industries, Ltd.) (0,46 см у діаметрі × 15 см), елюент: гексан/етанол = 95/5 (об./об.), швидкість потоку: 1 мл/хв., виявлення: UV (210 нм).

50 (Результат аналізу) Час утримання складав від 9,0 хвилини до 9,3 хвилини, та енантіомерний надлишок складав >99% ee для всіх партій.

Об'єднували три партії, одержану в результаті хіральну форму (4,04 г) розчиняли в метанолі (121 мл), додавали 10% Pd/C (0,77 г) та атмосферу заміняли газоподібним воднем. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 13 годин, та потім перемішували із додаванням теплої води (від 30 до 40°C, 122 мл), та розчиняли осаджену тверду речовину. Після того, як відфільтровували Pd/C, розчинник концентрували та висушували із одержанням титильної сполуки (2,1 г).

60 ¹H-ЯМР (400 МГц, D₂O) δ ppm; 0,97 (3H, d, J=7 Гц), 1,42 (9H, s), 2,15-2,22 (1H, m), 2,30 (1H, d, J=17 Гц), 2,93 (1H, d, J=17 Гц), 3,04 (1H, t, J=12 Гц), 3,18 (1H, d, J=12 Гц), 3,49 (1H, dd, J=8, 12 Гц), 4,03 (1H, d, J=12 Гц).

[0156] (Приклад 1j) (3S,4R)-1-бензил-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-3-карбонова кислота

Суміш (3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-3-карбонової кислоти, одержаної в прикладі 1i (1,8 г, 7,4 ммоль), бензальдегіду (1,51 мл, 14,8 ммоль), оцтової кислоти (0,635 мл, 11,1 ммоль), триацетоксиборогідриду натрію (3,14 г, 14,8 ммоль) та метанолу (35 мл) нагрівали при 40°C протягом 38 годин та 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували та одержаний у результаті залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ODS-силікагель, розчинник для елюювання: вода/метанол) із одержанням титульної сполуки у вигляді партії А (584 мг) та партії В (708 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) для партії А δ ppm; 1,02 (3H, d, J=7 Гц), 1,38 (9H, s), 2,14 (1H, d, J=17 Гц), 2,15-2,28 (1H, br), 2,97 (1H, d, J=17 Гц), 3,10-3,42 (3H, m), 4,00-4,10 (1H, m), 4,30-4,40 (1H, br), 4,46 (1H, d, J=12 Гц), 7,45-7,53 (5H, m).

¹H-ЯМР для партії В: такий же, як ЯМР для партії А.

[0157] (Приклад 1k) Хіральна форма трет-бутил-2-[(3S,4R)-1-бензил-3-[[1-(2-фторпентил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідін-3-іл] ацетату

Суміш (3S,4R)-1-бензил-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-3-карбонової кислоти, одержаної в прикладі 1j (300 мг, 0,9 ммоль), хіральної форми 1-(2-фторпентил)піперидин-4-аміну, одержаної в прикладі 1d (182 мг, 0,967 ммоль), триетиламіну (0,376 мл, 2,7 ммоль), PyBOP (656 мг, 1,26 ммоль) і N,N-диметилформаміду (4,5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 61 години та 30 хвилин. Триетиламін (0,207 мл, 1,49 ммоль) та PyBOP (360 мг, 0,69 ммоль) потім додавали із наступним перемішуванням протягом чотирьох годин та 30 хвилин. Воду додавали до реакційної суміші, яку двічі екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду амонію, та висушували над безводним сульфатом магнію, та відганяли розчинник. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (NH-силікагель, розчинник для елюювання: етилацетат/гептан) із одержанням титульної сполуки (161 мг, вихід 35,5%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 0,92 (3H, d, J=7 Гц), 0,96 (3H, t, J=7 Гц), 1,40 (9H, s), 1,40-1,60 (6H, m), 1,82-2,09 (4H, m), 2,16-2,28 (2H, m), 2,36 (1H, d, J=10 Гц), 2,35-2,50 (1H, m), 2,56-2,67 (3H, m), 2,80-2,90 (2H, br), 3,09 (1H, d, J=16 Гц), 3,58-3,79 (4H, m), 4,59-4,80 (1H, m), 7,25-7,40 (5H, m), 8,58 (1H, d, J=8 Гц).

[0158] (Приклад 1l) Хіральна форма трет-бутил-2-[(3S,4R)-1-[[2-хлор-6-(трифторметил)феніл] метил]-3-[[1-(2-фторпентил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідін-3-іл] ацетату

Суміш хіральної форми трет-бутил-2-[(3S,4R)-1-бензил-3-[[1-(2-фторпентил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідін-3-іл] ацетату, одержаної в прикладі 1k (161 мг, 0,32 ммоль), 20% гідроксиду паладію (135 мг) та метанолу (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин в атмосфері водню. Атмосферу в реакційній посудині заміняли азотом, відфільтровували 20% гідроксид паладію та відганяли розчинник. 2-(Бромметил)-1-хлор-3-(трифторметил)бензол (159 мг, 0,581 ммоль), карбонат калію (97 мг, 0,702 ммоль) та N,N-диметилформамід (2 мл) додавали до одержаного в результаті залишку, який нагрівали при 45°C протягом трьох годин та 15 хвилин. Воду додавали до реакційної суміші, яку двічі екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду амонію, та висушували над безводним сульфатом магнію, та відганяли розчинник. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (NH-силікагель, розчинник для елюювання: етилацетат/гептан) із одержанням титульної сполуки (153 мг, вихід 78,9%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 0,91 (3H, d, J=7 Гц), 0,95 (3H, t, J=7 Гц), 1,38-1,70 (7H, m), 1,39 (9H, s), 1,82-1,90 (1H, br), 1,97 (1H, d, J=16 Гц), 2,00-2,20 (3H, m), 2,31-2,45 (1H, m), 2,50-2,68 (3H, m), 2,80-2,92 (3H, m), 3,12 (1H, d, J=16 Гц), 3,57 (1H, d, J=10 Гц), 3,60-3,72 (1H, m), 3,92 (1H, d, J=13 Гц), 3,98 (1H, d, J=13 Гц), 4,56-4,74 (1H, m), 7,37 (1H, t, J=8 Гц), 7,61-7,68 (2H, m), 7,85 (1H, d, J=8 Гц).

[0159] (Приклад 1m) Хіральна форма 2-[(3S,4R)-1-[[2-хлор-6-(трифторметил)феніл] метил]-3-[[1-(2-фторпентил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідін-3-іл] оцтової кислоти

Суміш хіральної форми трет-бутил-2-[(3S,4R)-1-[[2-хлор-6-(трифторметил)феніл] метил]-3-[[1-(2-фторпентил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідін-3-іл] ацетату, одержаної в прикладі 1l (153 мг, 0,252 ммоль), трифтороцтової кислоти (2 мл, 26,9 ммоль) та дихлорметану (дегідратованого) (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин та 35 хвилин. Реакційну суміш концентрували та одержаний у результаті залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ODS-силікагель, розчинник для елюювання: вода/метанол) із одержанням титульної сполуки (122 мг, вихід 88%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 0,94-1,02 (6H, m), 1,32-1,70 (5H, m), 1,82-1,90 (1H, br), 2,07-2,20 (3H, m), 2,35-2,75 (8H, m), 2,81-3,05 (3H, m), 3,19 (1H, d, J=10 Гц), 3,63-3,75 (1H, m), 3,89 (1H, d, J=13 Гц), 4,00 (1H, d, J=13 Гц), 4,56-4,76 (1H, m), 7,40 (1H, t, J=8 Гц), 7,62-7,70 (2H, m), 8,52 (1H, d, J=7 Гц).

5 [0160] (Приклад 2) 2-[(3S,4R)-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-3-({1-[(4,4-дифторциклогексил)метил] піперидин-4-іл}карбамоіл)-4-метилпіролідин-3-іл] оцтова кислота

[0161] (Приклад 2a) 4,4-Дифтор-N-метоксі-N-метилциклогексан-1-карбоксамід

Суміш етил-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксилату (1,9 г, 9,88 ммоль) та тетрагідрофурану (60 мл) охолоджували до -70°C і додавали гідрохлорид N,O-диметилгідроксіаміну (1,44 г, 14,8 ммоль). Далі 1,05 М н-пропілмагнію броміду (24,2 мл, 25,2 ммоль) додавали по краплях до реакційної суміші при -55°C протягом п'яти хвилин, так що внутрішня температура не перевищувала -35°C, і реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. Насичений водний розчин хлориду амонію додавали до реакційної суміші, яку екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над сульфатом магнію та відганяли розчинник. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (розчинник для елюювання: етилацетат/гептан) із одержанням титульної сполуки (1,7 г, вихід 83%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 1,65-1,95 (6H, br), 2,13-2,30 (2H, br), 2,70-2,82 (1H, br), 3,20 (3H, s), 3,70 (3H, s).

[0162] (Приклад 2b) 4,4-Дифторциклогексан-1-карбальдегід

20 Суміш 4,4-дифтор-N-метоксі-N-метилциклогексан-1-карбоксаміду, одержаного в прикладі 2a (1,7 г, 8,21 ммоль), та тетрагідрофурану (60 мл) охолоджували до -70°C, додавали 1,0 М розчин гідриду діізобутилалюмінію/толуолу (9,85 мл, 9,85 ммоль) та реакційну суміш перемішували при -60°C протягом 35 хвилин. Далі додавали 1,0 М розчин гідриду діізобутилалюмінію/толуолу (5 мл, 5 ммоль) при -65°C та реакційну суміш перемішували при -70°C протягом двох годин. 2 N водний розчин соляної кислоти додавали до реакційної суміші, яку екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над сульфатом магнію та відганяли розчинник із одержанням неочищеного продукту на основі титульної сполуки (1,4 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 1,72-1,92 (4H, br), 1,95-2,18 (4H, br), 2,30-2,40 (1H, br), 9,68 (1H, s).

30 [0163] (Приклад 2c) Трет-бутил-N-{1-[(4,4-дифторциклогексил)метил] піперидин-4-іл}карбамат

Суміш неочищеного продукту на основі 4,4-дифторциклогексан-1-карбальдегіду, одержаного в прикладі 2b (1,4 г), та тетрагідрофурану (100 мл) охолоджували до 0°C, до неї додавали трет-бутил-N-(піперидин-4-іл)карбамат (2,27 г, 11,3 ммоль) із наступним перемішуванням протягом 20 хвилин. Триацетоксиборогідрид натрію (2,2 г, 10,4 ммоль) потім додавали до реакційної суміші, яку перемішували при кімнатній температурі протягом восьми годин. Сольовий розчин додавали до реакційної суміші, яку екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над сульфатом магнію та відганяли розчинник. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (розчинник для елюювання: етилацетат/гептан). Одержаний у результаті залишок розчиняли в етилацетаті та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, і потім відганяли розчинник із одержанням титульної сполуки (650 мг, вихід 20,7%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 1,15-2,20 (17H, m), 1,44 (9H, s), 2,70-2,85 (2H, br), 3,38-3,53 (1H, br), 4,37-4,50 (1H, br).

45 [0164] (Приклад 2d) 1-[(4,4-Дифторциклогексил)метил] піперидин-4-амін

4 N розчин хлороводню/1,4-діоксану (11 мл, 43 ммоль) додавали до суміші трет-бутил-N-{1-[(4,4-дифторциклогексил)метил] піперидин-4-іл}карбамату, одержаного в прикладі 2c (650 мг, 1,96 ммоль), та метанолу (11 мл) із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом трьох годин. Після концентрування реакційної рідини залишок розчиняли в етилацетаті, додавали 1 N водний розчин гідроксиду натрію та відокремлювали органічний шар. Далі водний шар двічі екстрагували етилацетатом, органічні шари висушували над сульфатом натрію та потім відганяли розчинник із одержанням титульної сполуки (419 мг, вихід 92%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 1,16-1,42 (7H, m), 1,59-2,16 (12H, m), 2,58-2,68 (1H, m), 2,74-2,82 (2H, m).

55 [0165] (Приклад 2e) (4-Метоксифеніл)метил-(2E)-бут-2-еноат

Кротонову кислоту (17,2 г, 200 ммоль) розчиняли в N,N-диметилформаміді (100 мл) із охолодженням на льодяній бані в атмосфері азоту та додавали порошкоподібний карбонат калію (15,2 г, 110 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хвилин і потім додавали по краплях 4-метоксибензилхлорид (29,8 г, 190 ммоль) протягом 15 хвилин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом чотирьох годин та при 45°C протягом 14 годин. До

реакційної рідини додавали етилацетат (500 мл) та воду (200 мл). Відокремлений органічний шар промивали водою (100 мл × 2) і сольовим розчином (100 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (100 мл). Органічні шари об'єднували, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску із одержанням неочищеного продукту на основі титильної сполуки (40,51 г, вихід: 98,2%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 1,87 (3H, dd, J=2, 7 Гц), 3,81 (3H, s), 5,10 (2H, s), 5,87 (1H, dq, J=2, 16 Гц), 6,86-6,92 (2H, m), 7,00 (1H, dq, J=7, 16 Гц), 7,28-7,34 (2H, m).

[0166] (Приклад 2f) (4-Метоксифеніл)метил-(3RS,4SR)-1-бензил-4-метилпіролідін-3-карбоксилат

Титульну сполуку (57,86 г, вихід: 86,5%) одержували із (4-метоксифеніл)метил-(2E)-бут-2-еноату, одержаного в прикладі 2e (40,6 г, 197 ммоль), за допомогою способу, подібного до способу, описаного в прикладі 1f.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 1,12 (3H, d, J=7 Гц), 2,17-2,24 (1H, m), 2,46-2,62 (2H, m), 2,73-2,86 (2H, m), 2,87-2,93 (1H, m), 3,55 (1H, d, J=13 Гц), 3,63 (1H, d, J=13 Гц), 3,81 (3H, s), 5,03-5,10 (2H, m), 6,86-6,92 (2H, m), 7,21-7,35 (7H, m).

[0167] (Приклад 2g) (4-Метоксифеніл)метил-(3RS,4SR)-1-бензил-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-3-карбоксилат

Титульну сполуку (60,3 г, вихід: 80,1%) одержували із (4-метоксифеніл)метил-(3RS,4SR)-1-бензил-4-метилпіролідін-3-карбоксилату, одержаного в прикладі 2f (56,7 г, 166 ммоль), за допомогою способу, подібного до способу, описаного в прикладі 1g.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 0,83 (3H, d, J=7 Гц), 1,35 (9H, s), 2,05-2,14 (2H, m), 2,51 (1H, d, J=17 Гц), 2,90-2,98 (2H, m), 3,60 (1H, d, J=13 Гц), 3,70 (1H, d, J=13 Гц), 3,81 (3H, s), 5,04 (1H, d, J=12 Гц), 5,07 (1H, d, J=12 Гц), 6,85-6,91 (2H, m), 7,19-7,34 (7H, m).

[0168] (Приклад 2h) 1-Бензил-3-(4-метоксифеніл)метил-(3RS,4SR)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-1,3-дикарбоксилат

Титульну сполуку (15 г, вихід: 65,1%) одержували із (4-метоксифеніл)метил-(3RS,4SR)-1-бензил-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-3-карбоксилату, одержаного в прикладі 2g (21 г, 46,3 ммоль), за допомогою способу, подібного до способу, описаного в прикладі 1h.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 0,80-0,88 (3H, m), 1,38 (9H, d, J=5 Гц), 2,04-2,15 (1H, m), 2,22 (1H, dd, J=3, 7 Гц), 3,00-3,12 (2H, m), 3,30-3,36 (1H, m), 3,57-3,67 (1H, m), 3,79 (3H, d, J=4 Гц), 4,30 (1H, t, J=12 Гц), 5,00-5,16 (4H, m), 6,82-6,86 (2H, m), 7,23-7,39 (7H, m).

Аналіз за допомогою HPLC

(Умови аналізу) Колонка: CHIRALPAK AD-H (виготовлена Daicel Chemical Industries, Ltd.) (0,46 см у діаметрі × 15 см), 40°C, елюент: гексан/етанол = 9/1 (об./об.), швидкість потоку: 1 мл/хв., виявлення: UV (210 нм).

(Результат аналізу) Одержану в результаті титульну сполуку аналізували при вищеописаних умовах аналізу та спостерігали пік при часі втримання, що складав 7,14 хвилини, і пік при часі втримання, що складав 9,06 хвилини.

[0169] (Приклад 2i) 1-Бензил-3-(4-метоксифеніл)метил-(3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-1,3-дикарбоксилат

1-Бензил-3-(4-метоксифеніл)метил-(3RS,4SR)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-1,3-дикарбоксилат, одержаний у прикладі 2h (7,2 г, 14,5 ммоль), декілька разів розділяли на оптичні ізомери за допомогою HPLC (CHIRALPAK AD-H (2 см у діаметрі × 25 см), причому розчинник для елюювання: гексан/етанол = 85/15, швидкість потоку: 8-10 мл/хв.), із одержанням хіральної форми, що відповідає піку з більш коротким часом утримання (2,92 г, вихід: 40,5%).

Аналіз за допомогою HPLC

(Умови аналізу) Колонка: CHIRALPAK AD-H (виготовлена Daicel Chemical Industries, Ltd.) (0,46 см у діаметрі × 15 см), 40°C, елюент: гексан/етанол = 9/1 (об./об.), швидкість потоку: 1 мл/хв., виявлення: UV (210 нм).

(Результат аналізу) Одержану в результаті хіральну форму аналізували при вищеописаних умовах аналізу із виявленням того, що час утримання складав 7,18 хвилини та енантіомерний надлишок складав >99% ee.

[0170] (Приклад 2j) (3S,4R)-3-[2-(Трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-3-карбонова кислота

Етанол (50 мл) та 10% Pd/C (500 мг) додавали до 1-бензил-3-(4-метоксифеніл)метил-(3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-1,3-дикарбоксилату, одержаного в прикладі 2i (2,92 г, 5,87 ммоль), із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 38 годин та п'яти хвилин в атмосфері водню. Воду (100 мл) додавали до реакційної рідини, яку перемішували та фільтрували. Фільтрат концентрували із одержанням титульної

сполуки (1,37 г, вихід: 95,9%).

¹H-ЯМР (400 МГц, D₂O) δ ppm; 1,00 (3H, d, J=7 Гц), 1,45 (9H, s), 2,16-2,37 (1H, m), 2,33 (1H, d, J=17 Гц), 2,96 (1H, d, J=17 Гц), 3,05-3,11 (1H, m), 3,22 (1H, d, J=12 Гц), 3,50-3,56 (1H, m), 4,07 (1H, d, J=12 Гц).

5 [0171] (Приклад 2k) (3S,4R)-3-[2-(Трет-бутоксі)-2-оксоетил]-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-метилпіролідин-3-карбонова кислота

2,6-Дихлорбензальдегід (646 мг, 3,7 ммоль) та триацетоксиборогідрид натрію (782 мг, 3,7 ммоль) додавали до суміші (3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідин-3-карбонової кислоти, одержаної за допомогою способу із прикладу 2j (600 мг, 2,47 ммоль), оцтової кислоти (0,14 мл, 2,47 ммоль) і метанолу (10 мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин. Потім додавали 2,6-дихлорбензальдегід (430 мг, 2,5 ммоль) та триацетоксиборогідрид натрію (522 мг, 2,5 ммоль) із наступним перемішуванням при температурі навколишнього середовища 40°C протягом 10,5 години. Воду додавали до реакційної суміші, яку п'ять раз екстрагували дихлорметаном, і концентрували органічний шар. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (розчинник для елюювання: етилацетат/метанол) із одержанням партії А (32 мг) і партії В (551 мг) титильної сполуки.

Хімічний зсув для партії А показаний нижче. Партія В є об'єднанням трьох фракцій, одержаних при очищенні на колонці, та їх об'єднували після підтвердження, що хімічний зсув для кожної фракції є подібним до хімічного зсуву для партії А.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 1,01 (3H, d, J=7 Гц), 1,42 (9H, s), 2,05-2,11 (1H, m), 2,16-2,22 (1H, m), 2,65-2,69 (2H, m), 2,97-3,04 (2H, m), 3,70 (1H, d, J=10 Гц), 4,07-4,15 (2H, m), 7,22 (1H, dd, J=8, 9 Гц), 7,35 (2H, d, J=8 Гц).

25 [0172] (Приклад 2l) Трет-бутил-2-[(3S,4R)-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-3-({1-[(4,4-дифторциклогексил)метил] піперидин-4-іл}карбамоїл)-4-метилпіролідин-3-іл] ацетат

Титульну сполуку (409 мг, вихід: 92%) одержували із 1-[(4,4-дифторциклогексил)метил] піперидин-4-аміну, одержаного в прикладі 2d (201 мг, 0,87 ммоль), та (3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-метилпіролідин-3-карбонової кислоти, одержаної в прикладі 2k (290 мг, 0,72 ммоль), за допомогою способу, подібного до способу, описаного в прикладі 1k.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 0,85-0,93 (3H, m), 1,15-2,14 (19H, m), 1,41 (9H, s), 2,57-2,71 (4H, m), 2,92 (1H, t, J=10 Гц), 3,12 (1H, d, J=16 Гц), 3,59-3,72 (2H, m), 3,96 (2H, s), 7,18 (1H, t, J=8 Гц), 7,33 (2H, d, J=8 Гц), 8,11 (1H, d, J=8 Гц).

35 [0173] (Приклад 2m) 2-[(3S,4R)-1-[(2,6-Дихлорфеніл)метил]-3-({1-[(4,4-дифторциклогексил)метил] піперидин-4-іл}карбамоїл)-4-метилпіролідин-3-іл] оцтова кислота

Титульну сполуку (242 мг, вихід: 66%) одержували із трет-бутил-2-[(3S,4R)-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-3-({1-[(4,4-дифторциклогексил)метил] піперидин-4-іл}карбамоїл)-4-метилпіролідин-3-іл] ацетату, одержаного в прикладі 2l (409 мг, 0,66 ммоль), за допомогою способу, подібного до способу, описаного в прикладі 1m.

40 ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm; 0,87-0,93 (3H, m), 1,20-2,38 (19H, m), 2,62-2,71 (2H, m), 2,86-3,12 (4H, m), 3,61-3,73 (2H, m), 4,01-4,09 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J=8,9 Гц), 7,43 (2H, d, J=8 Гц).

[0174] (Приклад 3) 2-[(3S,4R)-1-[[2-Хлор-6-(трифторметил)феніл] метил]-3-{{1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл} карбамоїл}-4-метилпіролідин-3-іл] оцтова кислота

45 [0175] (Приклад 3a) Трет-бутил-4-[(3S,4R)-1-бензил-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідин-3-амідо] піперидин-1-карбоксилат

Трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилат (849 мг, 4,24 ммоль), триетиламін (1,18 мл, 8,48 ммоль) та RuBOP (2,21 г, 4,24 ммоль) додавали до розчину (3S,4R)-1-бензил-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідин-3-карбонової кислоти, одержаної за допомогою способу, подібного до такого із прикладу 1j (942 мг, 2,83 ммоль), в N,N-диметилформаміді (20 мл) із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом ночі. Етилацетат додавали до реакційної рідини, яку промивали 1 N водним розчином гідроксиду натрію та сольовим розчином. Це висушували над безводним сульфатом магнію та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (розчинник для елюювання: гептан/етилацетат) із одержанням титильної сполуки (1,33 г, вихід: 91,1%).

55 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 0,92 (3H, d, J=7 Гц), 1,20-1,40 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,78-1,88 (1H, m), 1,92-1,98 (1H, br), 1,96 (1H, d, J=16 Гц), 2,03-2,09 (1H, m), 2,36 (1H, d, J=10 Гц), 2,58-2,68 (2H, m), 2,89-2,95 (2H, m), 3,10 (1H, d, J=16 Гц), 3,59 (1H, d, J=10 Гц), 3,66 (2H, s), 3,83-4,00 (3H, m), 7,23-7,35 (5H, m), 8,65 (1H, d, J=7 Гц).

MS (ESI) m/z: 538,2 (M+Na)⁺.

60 [0176] (Приклад 3b) Трет-бутил-4-[(3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідин-

3-амідо] піперидин-1-карбоксилат

20% гідроксид паладію (724 мг) додавали до розчину трет-бутил-4-[(3S,4R)-1-бензил-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-3-амідо] піперидин-1-карбоксилату, одержаного в прикладі 3a (1,33 г, 2,58 ммоль), у метанолі (30 мл), який перемішували в атмосфері водню протягом ночі. Реакційну рідину фільтрували та концентрували при зниженому тиску із одержанням титильної сполуки (1,04 г, вихід: 94,7%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 0,92 (3H, d, J=7 Гц), 1,20-1,52 (2H, m), 1,41 (9H, s), 1,43 (9H, s), 1,80-2,10 (5H, m), 2,00 (1H, d, J=16 Гц), 2,55-2,61 (1H, m), 2,80-3,06 (2H, m), 2,92 (1H, d, J=10 Гц), 3,12 (1H, d, J=16 Гц), 3,35 (1H, d, J=9 Гц), 3,70 (1H, d, J=10 Гц), 3,80-4,00 (3H, m), 8,30 (1H, d, J=7 Гц).

MS (ESI) m/z: 426,1 (M+H)⁺.

[0177] (Приклад 3c) Трет-бутил-4-[(3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-1-[[2-хлор-6-(трифторметил)феніл] метил]-4-метилпіролідін-3-амідо] піперидин-1-карбоксилат

2-(Бромметил)-1-хлор-3-(трифторметил)бензол (443 мг, 1,62 ммоль) і карбонат калію (244 мг) додавали до розчину трет-бутил-4-[(3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-3-амідо] піперидин-1-карбоксилату, одержаного в прикладі 3b (345 мг, 0,811 ммоль), в N,N-диметилформаміді (дегідратованому) (10 мл), який перемішували при 45°C протягом шести годин і при 40°C протягом двох днів. Етилацетат додавали до реакційної рідини, яку промивали 1 N водним розчином гідроксиду натрію та сольовим розчином. Це висушували над безводним сульфатом магнію та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (розчинник для елюювання: гептан/етилацетат) із одержанням титильної сполуки (320 мг, вихід: 63,8%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 0,92 (3H, d, J=7 Гц), 1,13-1,18 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,49 (9H, s), 1,53-1,65 (1H, m), 1,76-1,86 (1H, m), 1,98 (1H, d, J=16 Гц), 2,02-2,10 (1H, m), 2,51 (1H, d, J=10 Гц), 2,60-2,80 (3H, m), 2,88 (1H, t, J=10 Гц), 3,12 (1H, d, J=16 Гц), 3,53 (1H, d, J=10 Гц), 4,09-4,25 (5H, m), 7,38 (1H, t, J=8 Гц), 7,63 (2H, d, J=8 Гц), 7,96 (1H, d, J=8 Гц).

MS (ESI) m/z: 640,2 (M+Na)⁺.

[0178] (Приклад 3d) 2-[(3S,4R)-1-[[2-хлор-6-(трифторметил)феніл] метил]-4-метил-3-[(піперидин-4-іл)карбамоїл] піролідін-3-іл] оцтова кислота

Трифтороцтову кислоту (8 мл) додавали до розчину трет-бутил-4-[(3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-1-[[2-хлор-6-(трифторметил)феніл] метил]-4-метилпіролідін-3-амідо] піперидин-1-карбоксилату, одержаного в прикладі 3c (320 мг, 0,518 ммоль), у дихлорметані (дегідратованому) (8 мл) при охолодженні льодом із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 2,5 години. Реакційну рідину концентрували при зниженому тиску та залишок очищували за допомогою ODS колонкової хроматографії (розчинник для елюювання: вода/метанол) із одержанням суміші, що містить титильну сполуку (344 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 0,83 (3H, d, J=5 Гц), 1,43-1,63 (2H, m), 1,76-1,89 (1H, m), 1,92-2,00 (1H, m), 2,03-2,19 (2H, m), 2,55-2,68 (2H, m), 2,91-3,10 (4H, m), 3,25-3,36 (2H, m), 3,45-3,59 (1H, m), 3,75-4,18 (3H, m), 7,41-7,76 (3H, m).

MS (ESI) m/z: 462,3 (M+H)⁺.

[0179] (Приклад 3e) 2-[(3S,4R)-1-[[2-хлор-6-(трифторметил)феніл] метил]-3-[[1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідін-3-іл] оцтова кислота

Циклогекс-1-ен-1-карбальдегід (423 мкл, 3,73 ммоль), оцтову кислоту (300 мкл) та триацетоксиборогідрид натрію (789 мг, 3,73 ммоль) додавали до розчину суміші 2-[(3S,4R)-1-[[2-хлор-6-(трифторметил)феніл] метил]-4-метил-3-[(піперидин-4-іл)карбамоїл] піролідін-3-іл] оцтової кислоти, одержаної за допомогою способу із прикладу 3d (344 мг, 0,745 ммоль), у тетрагідрофурані (дегідратованому) (10 мл) із наступним перемішуванням протягом ночі. Воду та метанол додавали до реакційної рідини, яку концентрували при зниженому тиску, і залишок очищували за допомогою ODS колонкової хроматографії (розчинник для елюювання: вода/метанол). Очищений продукт розчиняли в дихлорметані, суспендували шляхом додавання гексану та концентрували із одержанням титильної сполуки (180 мг, вихід: 43,4%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 0,89 (3H, d, J=7 Гц), 1,23-1,38 (2H, m), 1,44-1,82 (6H, m), 1,82-1,96 (1H, m), 1,96-2,25 (5H, m), 2,30-2,45 (2H, m), 2,55-2,68 (2H, m), 2,92-3,20 (5H, m), 3,54 (1H, d, J=10 Гц), 3,64-3,78 (1H, m), 3,95 (1H, d, J=10 Гц), 4,05 (1H, d, J=10 Гц), 5,76 (1H, s), 7,47-7,52 (1H, m), 7,72 (1H, d, J=7 Гц), 7,77 (1H, d, J=8 Гц).

MS (ESI) m/z: 578,3 (M+Na)⁺.

[0180] (Приклад 4. Інший спосіб для сполуки із прикладу 3) 2-[(3S,4R)-1-[[2-хлор-6-(трифторметил)феніл] метил]-3-[[1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил) піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідін-3-іл] оцтова кислота

[0181] (Приклад 4a) Трет-бутил-N-[1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл] карбамат

Суміш трет-бутил-N-(піперидин-4-іл)карбамату (5,3 г, 26,5 ммоль), 1-циклогексен-1-карбоксальдегіду (3,5 г, 31,8 ммоль), триацетоксиборогідриду натрію (7,29 г, 34,4 ммоль), оцтової кислоти (0,5 мл) та тетрагідрофурану (дегідратованого) (80 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 85 годин та 30 хвилин. Воду та бікарбонат натрію додавали до реакційної суміші, яку перемішували та потім двічі екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію, та відганяли розчинник. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (NH-силікагель, розчинник для елюювання: етилацетат/гептан) із одержанням титульної сполуки (7,47 г, вихід: 95,7%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 1,35-1,50 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,51-1,65 (4H, m), 1,84-2,03 (8H, m), 2,68-2,80 (4H, m), 3,39-3,50 (1H, m), 4,38-4,48 (1H, m), 5,54 (1H, s).

[0182] (Приклад 4b) 1-(Циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-амін

Суміш трет-бутил-N-[1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл] карбамату, одержаного в прикладі 4a (7,47 г, 25,4 ммоль), 5 N водного розчину соляної кислоти (25 мл, 125 ммоль) і метанолу (100 мл) перемішували при 70°C протягом 1,5 години. Реакційну суміш охолоджували льодом, додавали 5 N водний розчин гідроксиду натрію (25 мл, 125 ммоль) та відганяли розчинник. Воду додавали до залишку, який двічі екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію, та відганяли розчинник із одержанням титульної сполуки (4,73 г, вихід: 95,8%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 1,30-1,50 (4H, m), 1,51-1,70 (4H, m), 1,75-2,08 (8H, m), 2,59-2,68 (1H, m), 2,72-2,88 (4H, m), 5,55 (1H, s).

[0183] (Приклад 4c) 1-Бензил-3-(4-метоксифеніл)метил-(3RS,4SR)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-1,3-дикарбоксилат

Розчин (4-метоксифеніл)метил-(3RS,4SR)-1-бензил-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-3-карбоксилату, одержаного в прикладі 2g (18 г, 39,7 ммоль), у дихлорметані (85,7 мл) доводили до внутрішньої температури 10-20°C та до нього додавали бензилхлорформіат (11,9 мл, 79,4 ммоль). Після повернення до кімнатної температури та перемішування протягом 0,5 години реакційну суміш негайно концентрували. Одержаний у результаті неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, розчинник для елюювання: етилацетат/гептан) із одержанням титульної сполуки (12,89 г, вихід: 65,3%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 0,80-0,88 (3H, m), 1,38 (9H, d, J=5 Гц), 2,04-2,15 (1H, m), 2,22 (1H, dd, J=3, 17 Гц), 3,00-3,12 (2H, m), 3,62 (1H, m), 3,79 (3H, d, J=4 Гц), 4,30 (1H, t, J=12 Гц), 5,00-5,16 (4H, m), 6,82-6,86 (2H, m), 7,23-7,39 (8H, m).

[0184] (Приклад 4d) 1-Бензил-3-(4-метоксифеніл)метил-(3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-1,3-дикарбоксилат

1-Бензил-3-(4-метоксифеніл)метил-(3RS,4SR)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-1,3-дикарбоксилат, одержаний у прикладі 4c (12,7 г, 26 ммоль), декілька разів розділяли на оптичні ізомери за допомогою HPLC (CHIRALPAK AD-H (2 см у діаметрі × 25 см), розчинник для елюювання: гексан/етанол = 85/15, швидкість потоку: 8-10 мл/хв.) із одержанням хіральної форми, що відповідає піку з більш коротким часом утримання (5,7 г, вихід: 44,9%). Потім дві порції одержаної в результаті хіральної форми (5,3 г) очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (розчинник для елюювання: гептан/етилацетат) із одержанням 5,2 г титульної сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 0,81-0,88 (3H, m), 3,37-3,38 (9H, m), 2,04-2,16 (1H, m), 2,19-2,25 (1H, m), 3,00-3,12 (2H, m), 3,30-3,36 (1H, m), 3,56-3,67 (1H, m), 3,75-3,79 (3H, m), 4,26-4,33 (1H, m), 5,00-5,16 (4H, m), 6,82-6,86 (2H, m), 7,27-7,37 (7H, m).

Аналіз за допомогою HPLC

(Умови аналізу) Колонка: CHIRALPAK AD-H (виготовлена Daicel Chemical Industries, Ltd.) (0,46 см у діаметрі × 15 см), 40°C, елюент: гексан/етанол = 9/1 (об./об.), швидкість потоку: 1 мл/хв., виявлення: UV (210 нм).

(Результат аналізу) Очищену хіральну форму аналізували при вищеописаних умовах аналізу із виявленням, що час утримання складав 7,15 хвилини та енантіомерний надлишок складав >99% ee.

[0185] (Приклад 4e) 1-Бензил-3-(4-метоксифеніл)метил-(3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-1,3-дикарбоксилат

1-Бензил-3-(4-метоксифеніл)метил-(3RS,4SR)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-1,3-дикарбоксилат, одержаний за допомогою способу, подібного до такого із прикладу 4c (7,8 г, 16,5 ммоль), декілька разів розділяли на оптичні ізомери за допомогою HPLC (CHIRALPAK AD-H, розчинник для елюювання: гексан/етанол = 85/15) із одержанням хіральної

форми із більш коротким часом утримання (3,3 г, вихід: 42,3%).

[0186] (Приклад 4f) (3S,4R)-3-[2-(Трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідин-3-карбонова кислота

Метанол (70 мл) та 10% Pd/C (600 мг) додавали до 1-бензил-3-(4-метоксифеніл)метил-(3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідин-1,3-дикарбоксилату, одержаного за допомогою способу із прикладу 4e (3,3 г, 6,63 ммоль), із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом трьох днів в атмосфері водню. Воду (70 мл) додавали до реакційної рідини, яку перемішували та фільтрували. Фільтрат концентрували із одержанням титильної сполуки (1,15 г, вихід: 71,3%).

¹H-ЯМР (400 МГц, D₂O) був таким же, що і ЯМР для сполуки, одержаної в прикладі 2j.

[0187] (Приклад 4g) (3S,4R)-3-[2-(Трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідин-3-карбонова кислота

Метанол (3 мл) та 10% Pd/C (30 мг) додавали до 1-бензил-3-(4-метоксифеніл)метил-(3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідин-1,3-дикарбоксилату, який одержували в прикладі 4d та який використовували без очищення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (104 мг, 0,21 ммоль), із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері водню. Воду додавали до реакційної рідини, яку перемішували та фільтрували. Фільтрат концентрували із одержанням титильної сполуки (48,7 мг, вихід: 95,3%).

¹H-ЯМР (400 МГц, D₂O) був таким же, що і ЯМР для сполуки, одержаної в прикладі 2j.

[0188] (Приклад 4h) (3S,4R)-3-[2-(Трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідин-3-карбонова кислота

Метанол (100 мл) та 10% Pd/C (559 мг) додавали до 1-бензил-3-(4-метоксифеніл)метил-(3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідин-1,3-дикарбоксилату, одержаного в прикладі 4d (5,2 г, 10,5 ммоль), із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом восьми годин та 15 хвилин в атмосфері водню. Воду (100 мл) додавали до реакційної рідини, яку перемішували протягом однієї години та фільтрували. Фільтрат концентрували. Комбінацію (3,2 г, 13,2 ммоль) залишку та (3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідин-3-карбонової кислоти, одержаної в прикладах 2j, 4f та 4g, суспендували шляхом додавання метанолу (25 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, та при цьому збирання за допомогою фільтрації дало 3,02 г титильної сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, D₂O) δ ppm; 0,98 (3H, d, J=7 Гц), 1,43 (9H, s), 2,14-2,24 (1H, m), 2,31 (1H, d, J=17 Гц), 2,94 (1H, d, J=17 Гц), 3,06 (1H, t, J=11 Гц), 3,20 (1H, d, J=12 Гц), 3,51 (1H, dd, J=8, 12 Гц), 4,05 (1H, d, J=12 Гц).

[0189] (Приклад 4i) Трет-бутил-2-[(3S,4R)-1-[[2-хлор-6-(трифторметил)феніл] метил]-3-[[1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл] ацетат

1-(Циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-амін, одержаний у прикладі 4b (240 мг, 1,24 ммоль), N,N-диметилформамід (3 мл), триетиламін (344 мкл, 2,47 ммоль) і PyBOP (856 мг, 1,64 ммоль) додавали до (3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідин-3-карбонової кислоти, одержаної в прикладі 4h (200 мг, 0,822 ммоль), із наступним перемішуванням із нагріванням на масляній бані при 45°C протягом 1,5 години. Воду додавали до реакційної суміші, яку екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над сульфатом магнію та концентрували. До нього додавали 2-(бромметил)-1-хлор-3-(трифторметил)бензол (247 мг, 0,903 ммоль), карбонат калію (170 мг, 1,23 ммоль) та N,N-диметилформамід (1 мл) із наступним нагріванням із перемішуванням на масляній бані при 45°C протягом трьох годин. Воду додавали до реакційної суміші, яку екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином та потім висушували над сульфатом магнію. Одержаний у результаті неочищений продукт двічі очищували за допомогою колонкової хроматографії (NH-силікагель, розчинник для елюювання: етилацетат/гептан та силікагель, розчинник для елюювання: етилацетат/гептан) із одержанням титильної сполуки (353 мг, вихід 70,1%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 0,91 (3H, d, J=7 Гц), 1,31-1,42 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,54-1,66 (5H, m), 1,81-2,09 (9H, m), 2,53 (1H, d, J=10 Гц), 2,63-2,77 (5H, m), 2,88 (1H, t, J=10 Гц), 3,11 (1H, d, J=16 Гц), 3,56 (1H, d, J=10 Гц), 3,61-3,72 (1H, m), 3,92 (1H, d, J=13 Гц), 3,98 (1H, d, J=13 Гц), 5,54 (1H, s), 7,36 (1H, t, J=8 Гц), 7,62 (1H, d, J=4 Гц), 7,64 (1H, d, J=4 Гц), 7,83 (1H, d, J=8 Гц).

[0190] (Приклад 4j) 2-[(3S,4R)-1-[[2-Хлор-6-(трифторметил)феніл] метил]-3-[[1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл] оцтова кислота

Трифтороцтову кислоту (1,5 мл, 20,3 ммоль) додавали до розчину трет-бутил-2-[(3S,4R)-1-[[2-хлор-6-(трифторметил)феніл] метил]-3-[[1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-3-іл] ацетату, одержаного в прикладі 4i (353 мг, 0,577 ммоль), у дихлорметані (400 мкл), який перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та очищували за допомогою ODS колонкової хроматографії

(розчинник для елюювання: метанол/вода) із одержанням титульної сполуки (215 мг, вихід 67%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 1,01 (3H, d, J=7 Гц), 1,22-1,34 (2H, m), 1,42-1,68 (7H, m), 1,79-2,07 (6H, m), 2,38-2,46 (1H, m), 2,49 (1H, d, J=10 Гц), 2,56 (1H, d, J=14 Гц), 2,67-2,82 (6H, m), 3,00 (1H, t, J=10 Гц), 3,16 (1H, d, J=10 Гц), 3,63-3,76 (1H, m), 3,88 (1H, d, J=14 Гц), 4,01 (1H, d, J=14 Гц), 5,55 (1H, s), 7,40 (1H, t, J=8 Гц), 7,64 (1H, d, J=4 Гц), 7,66 (1H, d, J=4 Гц), 8,56 (1H, d, J=8 Гц).

Питоме обертання: [α]_D²⁹ + 37,1 (с 0,11, MeOH).

[0191] (Приклад 5. Інший спосіб для сполуки із прикладу 3.) 2-[(3S,4R)-1-[(2-Хлор-6-(трифторметил)феніл) метил]-3-{1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл} карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл] оцтова кислота

[0192] (Приклад 5a) Трет-бутил-4-[(3RS,4SR)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-метилпіролідин-3-амідо] піперидин-1-карбоксилат

20% гідроксид паладію (300 мг) додавали до розчину бензил-(3RS,4SR)-1-бензил-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідин-3-карбоксилату, одержаного за допомогою способу, подібного до такого із прикладу 1g (3 г, 7,08 ммоль), у метанолі (200 мл) із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері водню. Реакційну рідину фільтрували та промивали метанолом. Теплу воду при приблизно 40°C додавали до продукту, зібраного за допомогою фільтрації, для розчинення твердої речовини з наступною фільтрацією. Фільтрат концентрували разом із першим фільтратом з одержанням незахищеної форми (1,7 г).

Метанол (44 мл), 2,6-дихлорбензальдегід (4,83 г, 27,6 ммоль) та оцтову кислоту (1,1 мл, 18,4 ммоль) додавали до незахищеної форми, одержаної за допомогою способу, подібного до вищеописаного способу (4,47 г, 18,4 ммоль), із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 15 хвилин та додавали триацетоксиборогідрид натрію (6,16 г, 27,6 ммоль) із наступним нагріванням із перемішуванням при 40°C протягом ночі. До реакційної рідини додавали нейтральний буфер [приготований із дигідрогенфосфату калію (13,65 г), додекагідрату гідрогенфосфату динатрію (71,6 г) та води (1,5 л)], додавали етилацетат та гептан і суміш фільтрували. Фільтрат екстрагували етилацетатом, органічний шар висушували над сульфатом натрію та концентрували, та одержаний у результаті неочищений продукт потім очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, розчинник для елюювання: метанол/етилацетат), та об'єднували із продуктом, зібраним за допомогою фільтрації, із одержанням

(3RS,4SR)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-метилпіролідин-3-карбонової кислоти (3,9 г). Трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилат (974 мг, 4,89 ммоль), N,N-диметилформамід (10 мл), триетиламін (1,14 мл, 8,13 ммоль) та PyBOP (2,54 г, 4,89 ммоль) додавали до цієї сполуки (1,64 г, 4,07 ммоль) із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом ночі. Воду додавали до реакційної рідини, яку екстрагували етилацетатом, та органічний шар потім промивали водою та сольовим розчином, та висушували над сульфатом магнію. Неочищений продукт, одержаний шляхом концентрування, очищували за допомогою колонкової хроматографії (NH-силікагель, розчинник для елюювання: етилацетат/гептан) із одержанням титульної сполуки (2,10 г, вихід: 88,1%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 0,91 (3H, d, J=7 Гц), 1,15-1,34 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,49 (9H, s), 1,58-1,70 (2H, m), 1,76-1,84 (1H, br), 1,98 (1H, d, J=16 Гц), 2,03-2,13 (1H, m), 2,54-2,65 (2H, m), 2,66-2,88 (2H, br), 2,92 (1H, t, J=10 Гц), 3,11 (1H, d, J=16 Гц), 3,59 (1H, d, J=10 Гц), 3,81-3,90 (1H, m), 3,95 (2H, s), 3,90-4,07 (2H, br), 7,18 (1H, dd, J=7, 8 Гц), 7,33 (1H, d, J=8 Гц), 8,23 (1H, d, J=8 Гц).

Аналіз за допомогою HPLC

(Умови аналізу) Колонка: CHIRALPAK IA (виготовлена Daicel Chemical Industries, Ltd.) (0,46 см у діаметрі × 15 см), 40°C, елюент: гексан/етанол = 95/5 (об./об.), швидкість потоку: 1 мл/хв., виявлення: UV (210 нм).

(Результат аналізу) Одержану в результаті титульну сполуку аналізували при вищеописаних умовах аналізу та спостерігали пік при часі втримання, що складав 3,46 хвилини, та пік при часі втримання, що складав 6,04 хвилини.

[0193] (Приклад 5b) Трет-бутил-4-[(3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-метилпіролідин-3-амідо] піперидин-1-карбоксилат

Трет-бутил-4-[(3RS,4SR)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-метилпіролідин-3-амідо] піперидин-1-карбоксилат, одержаний у прикладі 5a (2,04 г, 3,49 ммоль), декілька разів розділяли на оптичні ізомери за допомогою HPLC (CHIRALPAK IA (3 см у діаметрі × 25 см), розчинник для елюювання: гексан/етанол = 94/6, швидкість потоку: 22 мл/хв.) із одержанням титульної сполуки (хіральної форми, що відповідає піку з більш коротким часом утримання) (859 мг, 42,1%) і оптичного ізомеру (хіральної форми, що відповідає піку з більш

тривалим часом утримання) (817 мг, 40%), відповідно.

Хіральна форма, що відповідає піку з більш коротким часом утримання; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm; 0,91 (3H, d, $J=7$ Гц), 1,15-1,33 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,49 (9H, s), 1,76-1,84 (1H, m), 1,98 (1H, d, $J=16$ Гц), 2,01-2,11 (1H, m), 2,57 (1H, d, $J=10$ Гц), 2,57-2,64 (1H, m), 2,69-2,82 (2H, m), 2,92 (1H, t, $J=10$ Гц), 3,11 (1H, d, $J=16$ Гц), 3,59 (1H, d, $J=10$ Гц), 3,80-4,09 (2H, m), 3,95 (2H, s), 7,18 (1H, t, $J=8$ Гц), 7,33 (2H, d, $J=8$ Гц), 8,23 (1H, d, $J=8$ Гц).

Аналіз за допомогою HPLC

(Умови аналізу) Колонка: CHIRALPAK IA (виготовлена Daicel Chemical Industries, Ltd.) (0,46 см у діаметрі \times 15 см), 40°C , елюент: гексан/етанол = 95/5 (об./об.), швидкість потоку: 1 мл/хв., виявлення: UV (210 нм).

(Результат аналізу) Одержану в результаті хіральну форму, що відповідає піку з більш коротким часом утримання, аналізували при вищеписаних умовах аналізу із виявленням того, що час утримання складав 3,44 хвилини, та енантіомерний надлишок складав >99% ee.

[0194] (Приклад 5c) Трет-бутил-4-[(3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-1-[[2-хлор-6-(трифторметил)феніл] метил]-4-метилпіролідін-3-амідо] піперидин-1-карбоксилат

20% гідроксид паладію (75,8 мг) додавали до розчину трет-бутил-4-[(3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-1-[[2,6-дихлорфеніл]метил]-4-метилпіролідін-3-амідо] піперидин-1-карбоксилату, одержаного в прикладі 5b (758 мг, 1,29 ммоль), у метанолі (20 мл) із наступним перемішуванням при 40°C протягом трьох годин в атмосфері водню. Реакційну рідину фільтрували та фільтрат концентрували із одержанням неочищеного продукту (501 мг). 2-(Бромметил)-1-хлор-3-(трифторметил)бензол (145 мг, 0,532 ммоль) та карбонат калію (53,2 мг) додавали до розчину цього неочищеного продукту (174 мг) в N,N-диметилформаміді (дегідратованому) (6 мл) із наступним перемішуванням протягом ночі. Потім додавали 2-(бромметил)-1-хлор-3-(трифторметил)бензол (145 мг, 0,532 ммоль) та карбонат калію (106 мг) із наступним перемішуванням протягом чотирьох годин. Етилацетат додавали до реакційної рідини, яку промивали 1 N водним розчином гідроксиду натрію та сольовим розчином. Це висушували над безводним сульфатом магнію та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (розчинник для елюювання: гептан/етилацетат) із одержанням титульної сполуки (82 мг, вихід: 32,4%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm; 0,92 (3H, d, $J=7$ Гц), 1,12-1,18 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,49 (9H, s), 1,53-1,65 (1H, m), 1,76-1,86 (1H, m), 1,98 (1H, d, $J=16$ Гц), 2,02-2,10 (1H, m), 2,51 (1H, d, $J=10$ Гц), 2,61-2,81 (3H, m), 2,89 (1H, t, $J=10$ Гц), 3,12 (1H, d, $J=16$ Гц), 3,53 (1H, d, $J=10$ Гц), 3,80-4,10 (5H, m), 7,38 (1H, t, $J=8$ Гц), 7,63 (2H, d, $J=8$ Гц), 7,96 (1H, d, $J=8$ Гц).

MS (ESI) m/z : 618,1 ($M+H$) $^+$.

[0195] (Приклад 5d) 2-[(3S,4R)-1-[[2-хлор-6-(трифторметил)феніл] метил]-4-метил-3-[[піперидин-4-іл]карбамоїл] піролідін-3-іл] оцтова кислота

Трифтороцтову кислоту (3 мл) додавали до розчину трет-бутил-4-[(3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-1-[[2-хлор-6-(трифторметил)феніл] метил]-4-метилпіролідін-3-амідо] піперидин-1-карбоксилату, одержаного в прикладі 5c (82 мг, 0,133 ммоль), у дихлорметані (дегідратованому) (3 мл) при охолодженні льодом із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 2,5 години. Реакційну рідину концентрували при зниженому тиску та залишок очищували за допомогою ODS колонкової хроматографії (розчинник для елюювання: вода/метанол) із одержанням титульної сполуки (72 мг, вихід: кількісн.).

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm; 0,90 (3H, d, $J=5$ Гц), 1,51-1,70 (2H, m), 1,82-1,91 (1H, m), 1,99-2,08 (1H, m), 2,12-2,23 (2H, m), 2,61 (1H, d, $J=9$ Гц), 2,60-2,70 (2H, m), 2,95-3,12 (4H, m), 3,25-3,36 (2H, m), 3,53 (1H, d, $J=9$ Гц), 3,83-3,92 (1H, m), 3,97 (1H, d, $J=13$ Гц), 4,07 (1H, d, $J=13$ Гц), 7,51 (1H, t, $J=8$ Гц), 7,73 (1H, d, $J=8$ Гц), 7,78 (1H, d, $J=8$ Гц).

MS (ESI) m/z : 462,2 ($M+H$) $^+$.

[0196] (Приклад 5e) 2-[(3S,4R)-1-[[2-Хлор-6-(трифторметил)феніл] метил]-3-[[1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідін-3-іл] оцтова кислота

Циклогекс-1-ен-1-карбальдегід (25,9 мкл, 0,227 ммоль), оцтову кислоту (30 мкл) та триацетоксиборогідрид натрію (68,8 мг, 0,325 ммоль) додавали до розчину 2-[(3S,4R)-1-[[2-хлор-6-(трифторметил)феніл] метил]-4-метил-3-[[піперидин-4-іл]карбамоїл] піролідін-3-іл] оцтової кислоти, одержаної за допомогою способу із прикладу 5d (15 мг, 0,0325 ммоль), у тетрагідрофурані (дегідратованому) (2 мл) із наступним перемішуванням протягом ночі. Воду та метанол додавали до реакційної рідини, яку концентрували при зниженому тиску, та залишок очищували за допомогою ODS колонкової хроматографії (розчинник для елюювання: вода/метанол) із одержанням титульної сполуки (12,8 мг, вихід: 70,8%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm; 0,89 (3H, d, $J=7$ Гц), 1,50-1,90 (2H, m), 1,83-1,95 (1H, m), 2,00-2,22 (5H, m), 2,30-2,45 (2H, m), 2,57-2,68 (2H, m), 2,92-3,14 (5H, m), 3,54 (1H, d, $J=10$ Гц),

3,64-3,78 (1H, m), 3,95 (1H, d, J=13 Гц), 4,05 (1H, d, J=13 Гц), 5,76 (1H, s), 7,49 (1H, t, J=8 Гц), 7,72 (1H, d, J=8 Гц), 7,77 (1H, d, J=8 Гц).

MS (ESI) m/z: 556,3 (M+H)⁺.

[0197] (Приклад 6) 2-[(3S,4R)-1-[(2-Хлор-6-метилфеніл)метил]-3-[[1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл] оцтова кислота

[0198] (Приклад 6a) (3S,4R)-3-[2-(Трет-бутоксі)-2-оксоетил]-1-[(2-хлор-6-метилфеніл)метил]-4-метилпіролідин-3-карбонова кислота

Титульну сполуку (154 мг, вихід 27,2%) одержували із (3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідин-3-карбонової кислоти, одержаної за допомогою способу, подібного до такого із прикладу 1i (360 мг, 1,48 ммоль), та 2-хлор-6-метилбензальдегіду (416 мг, 2,69 ммоль), одержаного за допомогою способу, подібного до способу, описаного в прикладі 1j.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 1,01 (3H, d, J=7 Гц), 1,41 (9H, s), 2,10 (1H, d, J=17 Гц), 2,15-2,23 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,63-2,69 (2H, m), 2,97 (1H, t, J=10 Гц), 3,01 (1H, d, J=17 Гц), 3,68 (1H, d, J=9 Гц), 4,00 (2H, s), 7,09-7,26 (3H, m).

[0199] (Приклад 6b) Трет-бутил-2-[(3S,4R)-1-[(2-хлор-6-метилфеніл)метил]-3-[[1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл] ацетат

Титульну сполуку (212 мг, вихід 94,2%) одержували із (3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-1-[(2-хлор-6-метилфеніл)метил]-4-метилпіролідин-3-карбонової кислоти, одержаної в прикладі 6a (154 мг, 0,403 ммоль), та 1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-аміну, одержаного в прикладі 4b (110 мг, 0,564 ммоль), за допомогою способу, подібного до способу, описаного в прикладі 1k.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 0,92 (3H, d, J=7 Гц), 1,21-1,39 (3H, m), 1,40 (9H, s), 1,52-1,69 (5H, m), 1,81-2,12 (8H, m), 1,99 (1H, d, J=16 Гц), 2,44 (3H, s), 2,52 (1H, d, J=10 Гц), 2,61 (1H, dd, J=6, 9 Гц), 2,68 (2H, br d, J=9 Гц), 2,75 (2H, s), 2,86 (1H, t, J=10 Гц), 3,10 (1H, d, J=16 Гц), 3,58 (1H, d, J=10 Гц), 3,60-3,70 (1H, m), 3,79 (1H, d, J=13 Гц), 3,84 (1H, d, J=13 Гц), 5,54 (1H, s), 7,08-7,14 (2H, m), 7,23-7,26 (1H, m), 8,00 (1H, d, J=8 Гц).

[0200] (Приклад 6c) 2-[(3S,4R)-1-[(2-Хлор-6-метилфеніл)метил]-3-[[1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл] оцтова кислота

Титульну сполуку (140 мг, вихід 73,4%) одержували із трет-бутил-2-[(3S,4R)-1-[(2-хлор-6-метилфеніл)метил]-3-[[1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил) піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл] ацетату, одержаного в прикладі 6b (212 мг, 0,38 ммоль), за допомогою способу, подібного до способу, описаного в прикладі 1m.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm; 0,93 (3H, d, J=7 Гц), 1,57-1,80 (6H, m), 1,90-2,39 (8H, m), 2,49 (3H, s), 2,61-3,38 (8H, m), 3,59-4,20 (4H, m), 5,95 (1H, s), 7,18-7,39 (3H, m).

[0201] (Приклад 7) 2-[(3S,4R)-1-[[2-Хлор-6-(трифторметил)феніл] метил]-3-[[1-(циклопент-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл] оцтова кислота

[0202] (Приклад 7a) Циклопент-1-ен-1-карбальдегід

Суміш періодату натрію (28,6 г, 134 ммоль) та води (250 мл) додавали до суміші 1,2-циклогександіолу (12 г, 103 ммоль) та діетилового ефіру (150 мл), яку перемішували при кімнатній температурі протягом 35 хвилин. 20% водний розчин гідроксиду калію (40 мл, 206 ммоль) додавали до реакційної суміші, яку перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин. Реакційну суміш двічі екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію та відганяли розчинник із одержанням титульної сполуки (6,1 г, вихід 61,6%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 1,96-2,04 (2H, m), 2,50-2,57 (2H, m), 2,58-2,66 (2H, m), 6,87-6,90 (1H, m), 9,80 (1H, s).

[0203] (Приклад 7b) 2-[(3S,4R)-1-[[2-Хлор-6-(трифторметил)феніл] метил]-3-[[1-(циклопент-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл] оцтова кислота

Титульну сполуку (288 мг, вихід: 73,5%) одержували із 2-[(3S,4R)-1-[[2-хлор-6-(трифторметил)феніл] метил]-4-метил-3-[[піперидин-4-іл]карбамоїл] піролідин-3-іл] оцтової кислоти, одержаної в прикладі 3d (334 мг, 0,723 ммоль), циклопент-1-ен-1-карбальдегіду, одержаного в прикладі 7a (209 мг, 2,17 ммоль), оцтової кислоти (300 мкл) та триацетоксиборогідриду натрію (460 мг, 2,17 ммоль) за допомогою способу, подібного до способу, описаного в прикладі 3e.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm; 0,89 (3H, d, J=7 Гц), 1,24-1,35 (2H, m), 1,50-1,66 (2H, m), 1,70-1,78 (1H, m), 1,85-1,99 (3H, m), 2,11-2,22 (2H, m), 2,29-2,42 (4H, m), 2,61 (1H, d, J=10 Гц), 2,60-2,68 (1H, m), 2,91-3,02 (2H, m), 3,07 (1H, d, J=16 Гц), 3,54 (1H, d, J=10 Гц), 3,64-3,78 (1H, m), 3,95 (1H, d, J=14 Гц), 4,05 (1H, d, J=14 Гц), 5,74 (1H, s), 7,50 (1H, t, J=8 Гц), 7,71 (1H, d, J=8 Гц), 7,78 (1H, d, J=8 Гц).

MS (ESI) m/z: 564,3 (M+Na)⁺.

[0204] (Приклад 8) 2-[(3S,4R)-1-[(2-Хлор-6-метилфеніл)метил]-3-[[1-циклопент-1-ен-1-ілметил]піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл] оцтова кислота

[0205] (Приклад 8a) Трет-бутил-4-[(3S,4R)-3-[(2-трет-бутоксі)-2-оксоетил]-1-[(2-хлор-6-метилфеніл)метил]-4-метилпіролідин-3-амідо]піперидин-1-карбоксилат

5 Титульну сполуку (237 мг, вихід 91,7%) одержували із (3S,4R)-3-[(2-трет-бутоксі)-2-оксоетил]-1-[(2-хлор-6-метилфеніл)метил]-4-метилпіролідин-3-карбонової кислоти, одержаної за допомогою способу, подібного до способу, описаного в прикладі 6a (175 мг, 0,458 ммоль), та 4-амінопіперидин-1-карбоксилату (137 мг, 0,684 ммоль) за допомогою способу, подібного до способу, описаного в прикладі 1k.

10 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 0,92 (3H, d, J=8 Гц), 1,15-1,30 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,49 (9H, s), 1,58-1,68 (2H, m), 1,78-1,88 (1H, br), 1,99 (1H, d, J=8 Гц), 2,05-2,11 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,50 (1H, d, J=10 Гц), 2,60-2,66 (1H, m), 2,70-2,81 (2H, br), 2,85 (1H, t, J=10 Гц), 3,10 (1H, d, J=16 Гц), 3,55 (1H, d, J=10 Гц), 3,74-4,10 (4H, m), 7,07-7,15 (2H, m), 7,22-7,27 (1H, m), 8,14 (1H, d, J=8 Гц).

15 [0206] (Приклад 8b) 2-[(3S,4R)-1-[(2-Хлор-6-метилфеніл)метил]-3-[[1-циклопент-1-ен-1-ілметил]піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл] оцтова кислота

Суміш трет-бутил-4-[(3S,4R)-3-[(2-трет-бутоксі)-2-оксоетил]-1-[(2-хлор-6-метилфеніл)метил]-4-метилпіролідин-3-амідо]піперидин-1-карбоксилату, одержаного в прикладі 8a (237 мг, 0,42 ммоль), трифтороцтової кислоти (2,3 мл, 31 ммоль) та дихлорметану (дегідратованого) (2,3 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом трьох годин та 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували та циклопент-1-ен-1-карбальдегід, одержаний у прикладі 7a (121 мг, 1,26 ммоль), триетиламін (0,176 мл, 1,26 ммоль) та тетрагідрофуран (5 мл) додавали до одержаного в результаті залишку з наступним перемішуванням протягом 35 хвилин. Триацетоксиборогідрид натрію (267 мг, 1,26 ммоль) додавали до реакційної суміші, яку перемішували при кімнатній температурі протягом 13 годин. Реакційну суміш концентрували та одержаний у результаті залишок двічі очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ODS силікагель, розчинник для елюювання: вода/метанол) із одержанням титульної сполуки (88 мг, вихід 42,9%).

20 ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm; 0,92 (3H, d, J=7 Гц), 1,50-1,68 (2H, br), 1,74-1,83 (1H, br), 1,88-2,00 (3H, m), 2,19-2,30 (2H, m), 2,31-2,43 (6H, m), 2,48 (3H, s), 2,62-2,72 (2H, m), 2,90-3,09 (4H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 3,61 (1H, d, J=10 Гц), 3,66-3,78 (1H, m), 3,89-4,06 (2H, m), 5,73 (1H, s), 7,14-7,20 (2H, m), 7,25-7,30 (1H, m).

25 [0207] (Приклад 9) 2-[(3S,4R)-3-[(3S)-1-(Циклогекс-1-ен-1-ілметил)піролідин-3-іл] карбамоїл]-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-метилпіролідин-3-іл] оцтова кислота

30 [0208] (Приклад 9a) Трет-бутил-N-[(3S)-1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піролідин-3-іл] карбамат 1-Циклогексен-1-карбоксальдегід (1,48 мл, 13 ммоль) додавали до суміші (3S)-(-)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піролідину (2,0 г, 10,8 ммоль), оцтової кислоти (1,24 мл, 21,6 ммоль) та тетрагідрофурану (дегідратованого) (27 мл) із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, та потім додавали триацетоксиборогідрид натрію (4,58 г, 21,6 ммоль), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин та 45 хвилин. Насичений водний розчин бікарбонату натрію додавали до реакційної суміші, яку екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над сульфатом натрію та відганяли розчинник. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на NH-силікагелі (розчинник для елюювання: етилацетат/гептан) із одержанням титульної сполуки (1,3 г, вихід: 42,9%).

45 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 1,44 (9H, s), 1,50-1,65 (5H, m), 1,95-2,03 (4H, br), 2,17-2,29 (2H, m), 2,40-2,55 (2H, m), 2,65-2,74 (1H, m), 2,84-2,94 (2H, m), 4,10-4,19 (1H, br), 4,77-4,87 (1H, br), 5,56 (1H, br s).

[0209] (Приклад 9b) (3S)-1-(Циклогекс-1-ен-1-ілметил)піролідин-3-амін

50 Суміш трет-бутил-N-[(3S)-1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піролідин-3-іл] карбамату, одержаного в прикладі 9a (1,3 г, 4,64 ммоль), та етанолу (9,2 мл) перемішували при охолодженні льодом, додавали 5 N водний розчин соляної кислоти (9,28 мл, 46,4 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин та 30 хвилин. Реакційну суміш перемішували при охолодженні льодом, додавали 5 N водний розчин гідроксиду натрію (9,28 мл, 46,4 ммоль) та відганяли розчинник. Етанол додавали до залишку, осаджену тверду речовину відфільтровували та розчинник відганяли з фільтрату. Етанол далі додавали до залишку, осаджену тверду речовину відфільтровували та розчинник відганяли з фільтрату з одержанням титульної сполуки (0,8 г, вихід 95,6%).

60 ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm; 1,50-1,68 (6H, m), 1,90-2,05 (3H, m), 2,14-2,23 (1H, m), 2,28-2,32 (1H, m), 2,43-2,49 (1H, m), 2,63-2,73 (2H, m), 2,91-2,98 (2H, m), 3,44-3,50 (1H, m), 5,62 (1H, br s).

[0210] (Приклад 9с) Трет-бутил-2-[(3S,4R)-3-[(3S)-1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піролідин-3-іл] карбамоїл]-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-метилпіролідин-3-іл] ацетат

Титульну сполуку (236 мг, вихід 58%) одержували із (3S)-1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піролідин-3-аміну, одержаного в прикладі 9b (169 мг, 0,94 ммоль), та (3S,4R)-3-[2-(трет-бутокси)-2-оксоетил]-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-метилпіролідин-3-карбонової кислоти, одержаної в прикладі 2k (290 мг, 0,72 ммоль), за допомогою способу, подібного до способу, описаного в прикладі 1k.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 0,91 (3H, d, J=7 Гц), 1,41 (9H, s), 1,50-1,63 (6H, m), 1,87-2,14 (6H, m), 2,20-2,25 (1H, m), 2,33-2,40 (1H, m), 2,51-2,67 (4H, m), 2,79-2,94 (3H, m), 3,11 (1H, d, J=16 Гц), 3,62 (1H, d, J=10 Гц), 3,92-4,02 (2H, m), 4,28-4,38 (1H, m), 5,74 (1H, br s), 7,17 (1H, dd, J=7, 8 Гц), 7,32 (2H, d, J=8 Гц), 8,30 (1H, d, J=7 Гц).

[0211] (Приклад 9d) 2-[(3S,4R)-3-[(3S)-1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил) піролідин-3-іл] карбамоїл]-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-метилпіролідин-3-іл] оцтова кислота

Титульну сполуку (173 мг, вихід 81%) одержували із трет-бутил-2-[(3S,4R)-3-[(3S)-1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піролідин-3-іл] карбамоїл]-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-метилпіролідин-3-іл] ацетату, одержаного в прикладі 9с (236 мг, 0,42 ммоль), за допомогою способу, подібного до способу, описаного в прикладі 1m.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm; 0,89 (3H, d, J=7 Гц), 1,55-1,67 (4H, m), 1,73-1,84 (1H, m), 1,92-2,32 (7H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 2,74-2,85 (2H, m), 2,96-3,15 (4H, m), 3,20-3,34 (2H, m), 3,61 (1H, d, J=10 Гц), 4,00-4,08 (2H, m), 4,18-4,27 (1H, m), 5,74 (1H, br s), 7,29 (1H, dd, J=7, 9 Гц), 7,40-7,44 (2H, m).

[0212] (Приклад 10) 2-[(3S,4R)-1-[(2-Хлор-6-(дифторметил)феніл) метил]-3-[(1-гексилпіперидин-4-іл)карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл] оцтова кислота

[0213] (Приклад 10a) 1-Гексилпіперидин-4-амін

Титульну сполуку одержували за допомогою способу, подібного до способу, описаного в патентному документі US2005/0222175 A1 та прикладах 4a та 4b.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 0,80 (3H, t, J=7 Гц), 1,05-1,45 (12H, m), 1,73 (2H, d, J=6 Гц), 1,88 (2H, t, J=6 Гц), 2,21 (2H, dd, J=6, 8 Гц), 2,52-2,62 (1H, m), 2,79 (2H, d, J=12 Гц)

[0214] (Приклад 10b) Метил-3-хлор-2-метилбензоат

Йодметан (1,96 мл, 31,5 ммоль) додавали до суміші 3-хлор-2-метилбензойної кислоти (3,58 г, 21 ммоль), карбонату калію (5,8 г, 42 ммоль) та N,N-диметилформаміду (35,9 мл) із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 18 годин та 30 хвилин. Воду та етилацетат додавали до реакційної рідини та екстрагували органічний шар. Органічний шар послідовно промивали насиченим водним розчином хлориду амонію та сольовим розчином та потім висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (розчинник для елювання: гептан/етилацетат) із одержанням титульної сполуки (3,67 г, вихід: 97%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 2,60 (3H, s), 3,91 (3H, s), 7,13-7,21 (1H, m), 7,50 (1H, dd, J=1, 8 Гц), 7,70 (1H, dd, J=1, 8 Гц).

[0215] (Приклад 10c) Метил-2-(бромметил)-3-хлорбензоат

Суспензію метил-3-хлор-2-метилбензоату, одержаного в прикладі 10b (1 г, 5,42 ммоль), тетрахлориду вуглецю (13,3 мл), N-бромсукциніміду (1,06 г, 5,96 ммоль) та пероксиду бензоїлу (3,5 мг, 0,0108 ммоль) нагрівали на масляній бані при 90°C в умовах потоку азоту. Через три години та 45 хвилин завершували нагрівання та суміш розводили водою, етилацетатом та насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували із одержанням титульної сполуки (1,43 г, вихід: 100%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 4,00 (3H, s), 5,12 (2H, s), 7,32 (1H, t, J=8 Гц), 7,58 (1H, dd, J=2, 8 Гц), 7,86 (1H, dd, J=2, 8 Гц).

[0216] (Приклад 10d) [2-(Бромметил)-3-хлорфеніл] метанол

Дихлорметан (10 мл) додавали до метил-2-(бромметил)-3-хлорбензоату, одержаного в прикладі 10c (500 мг, 1,9 ммоль), 1,04 М розчин гідриду діізобутилалюмінію/н-гексану (4,57 мл, 4,75 ммоль) додавали при -78°C із наступним перемішуванням протягом однієї години в атмосфері азоту. Додавали насичений водний розчин солі Рошеля та трет-бутилметиловий ефір із наступною екстракцією трет-бутилметиловим ефіром. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію та потім забезпечували проходження через силікагелеву подушку. Елюат концентрували із одержанням титульної сполуки (440 мг, вихід 98,3%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 1,82 (1H, t, J=6 Гц), 4,78 (2H, s), 4,85 (2H, d, J=5 Гц), 7,25-7,28 (1H, m), 7,31-7,40 (2H, m).

[0217] (Приклад 10e) 2-(Бромметил)-3-хлорбензальдегід

Дихлорметан (15 мл) та діоксид марганцю (1,69 г, 19,4 ммоль) додавали до [2-(бромметил)-3-хлорфеніл] метанолу, одержаного в прикладі 10d (440 мг, 1,87 ммоль), із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом ночі. Далі додавали діоксид марганцю (1,2 г, 13,8 ммоль) із наступним нагріванням із перемішуванням при 40°C протягом 2,5 години. Реакційну суміш фільтрували через целіт та промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та одержаний у результаті неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, розчинник для елюювання: гептан/етилацетат = 99/1 → 90/10) із одержанням титульної сполуки (289 мг, вихід 66,2%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 5,13 (2H, s), 7,48 (1H, t, J=8 Гц), 7,66 (1H, dd, J=1, 8 Гц), 7,77 (1H, dd, J=1, 8 Гц), 10,23 (1H, s).

[0218] (Приклад 10f) 2-(Бромметил)-1-хлор-3-(дифторметил)бензол

Дихлорметан (10 мл) додавали до 2-(бромметил)-3-хлорбензальдегіду, одержаного в прикладі 10e (289 мг, 1,24 ммоль), трифторид [біс(2-метоксиетил)аміно] сірки (457 мкл, 2,48 ммоль) додавали при 0°C із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 1,5 години в атмосфері азоту. Насичений водний розчин бікарбонату натрію додавали при 0°C до реакційної суміші, яку екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію та потім концентрували. Одержаний у результаті неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, розчинник для елюювання: гептан/етилацетат = 99/1 → 95/5) із одержанням титульної сполуки (238,3 мг, вихід 75,2%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 4,74 (2H, s), 6,93 (1H, t, J=55 Гц), 7,37 (1H, t, J=8 Гц), 7,53 (2H, t, J=8 Гц).

[0219] (Приклад 10g) (3RS,4SR)-3-[2-(Трет-бутоксі)-2-оксоетил]-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-метилпіролідін-3-карбонова кислота

20% гідроксид паладію (500 мг) додавали до розчину бензил-(3RS,4SR)-1-бензил-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-3-карбоксилату, одержаного за допомогою способу, подібного до способу із прикладу 1g (8,35 г, 19,7 ммоль), у метанолі (200 мл) із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері водню. Реакційну суміш фільтрували та паладій на фільтрувальному папері ретельно промивали гарячою водою при 50°C. Фільтрат концентрували та ретельно азеотропно переганяли з метанолом та толуолом із одержанням білої твердої речовини (3,92 г). До нього додавали метанол (20 мл), 2,6-дихлорбензальдегід (5,64 г, 32,2 ммоль), оцтову кислоту (966 мкл, 16,1 ммоль) та триацетоксиборогідрид натрію (6,82 г, 32,2 ммоль) із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш далі нагрівали з перемішуванням на гарячій водяній бані при 50°C протягом трьох годин. Нейтральний буфер [приготований із дигідрогенфосфату калію (13,65 г), додекагідрату гідрогенфосфату динатрію (71,6 г) та води (1,5 л)] та етилацетат додавали до реакційної суміші та відфільтровували тверду речовину. Тверду речовину на фільтрувальному папері промивали етилацетатом із одержанням титульної сполуки у вигляді білої твердої речовини. Фільтрат екстрагували етилацетатом та органічний шар потім висушували над сульфатом натрію, концентрували, очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, розчинник для елюювання: метанол/етилацетат) та об'єднували із твердою речовиною на фільтрувальному папері з одержанням титульної сполуки (3,77 г, вихід 58,2%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 1,01 (3H, d, J=7 Гц), 1,42 (9H, s), 2,09 (1H, d, J=16 Гц), 2,14-2,24 (1H, m), 2,62-2,69 (2H, m), 2,99 (1H, t, J=10 Гц), 3,02 (1H, d, J=10 Гц), 3,71 (1H, d, J=10 Гц), 4,08 (1H, d, J=12 Гц), 4,12 (1H, d, J=12 Гц), 7,21 (1H, d, J=8 Гц), 7,23 (1H, d, J=8 Гц), 7,37 (1H, d, J=8 Гц).

[0220] (Приклад 10h) Трет-бутил-2-[(3S,4R)-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-3-[(1-гексилпіперидин-4-іл)карбамоїл]-3-іл] ацетат

1-Гексилпіперидин-4-амін, одержаний у прикладі 10a (894 мг, 4,85 ммоль), триетиламін (1,04 мл, 7,46 ммоль), N,N-диметилформамід (10 мл) і PyBOP (2,52 г, 4,85 ммоль) додавали до (3RS,4SR)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-метилпіролідін-3-карбонової кислоти, одержаної в прикладі 10g (1,5 г, 3,73 ммоль), із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом ночі. Воду додавали до реакційної суміші, яку екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином і висушували над сульфатом натрію. Це концентрували та неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (NH-силікагель, розчинник для елюювання: етилацетат/гептан) із одержанням білої твердої речовини (1,85 г). Це розділяли на оптичні ізомери за допомогою HPLC (CHIRALPAK IA (3 см у діаметрі × 25 см), розчинник для елюювання: етанол/гексан = 6/94,

швидкість потоку: 20 мл/хв.) із одержанням хіральної форми, що відповідає піку з більш коротким часом утримання (875 мг).

Аналіз за допомогою HPLC

(Умови аналізу) Колонка: CHIRALPAK IA (виготовлена Daicel Chemical Industries, Ltd.) (0,46 см у діаметрі × 15 см), 40°C, елюент: гексан/етанол = 9/1 (об./об.), швидкість потоку: 1 мл/хв., виявлення: UV (210 нм).

(Результат аналізу) Одержану в результаті хіральну форму аналізували при вищеписаних умовах аналізу із виявленням того, що час утримання складав 4,85 хвилини та енантіомерний надлишок складав >99% ее.

[0221] (Приклад 10i) Трет-бутил-2-[(3S,4R)-3-[(1-гексилпіперидин-4-іл)карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл] ацетат

Метанол (10 мл) та 20% гідроксид паладію (50 мг) додавали до 250 мг трет-бутил-2-[(3S,4R)-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-3-[(1-гексилпіперидин-4-іл)карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл] ацетату, одержаного в прикладі 10h, із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом двох годин в атмосфері водню. Реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували із одержанням титульної сполуки (180 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 0,85-0,90 (3H, m), 1,04 (3H, d, J=6 Гц), 1,25-1,35 (5H, m), 1,42 (9H, s), 1,78-2,10 (6H, m), 2,26-2,50 (4H, m), 2,88-3,05 (3H, m), 3,23 (1H, d, J=13 Гц), 3,29-3,54 (5H, m), 3,55-3,67 (1H, m), 4,17 (1H, d, J=13 Гц), 4,27-4,40 (1H, br), 7,82-7,92 (1H, br).

[0222] (Приклад 10j) Трет-бутил-2-[(3S,4R)-1-[(2-хлор-6-(дифторметил)феніл)метил]-3-[(1-гексилпіперидин-4-іл)карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл] ацетат

N,N-Диметилформамід (400 мкл), 2-(бромметил)-1-хлор-3-(дифторметил)бензол, одержаний у прикладі 10f (24,9 мг, 0,0976 ммоль), та карбонат калію (20,2 мг, 0,146 ммоль) додавали до трет-бутил-2-[(3S,4R)-3-[(1-гексилпіперидин-4-іл)карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл] ацетату, одержаного в прикладі 10i (20 мг, 0,0488 ммоль), із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом ночі. Етилацетат та воду додавали до реакційної суміші, яку екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином і висушували над сульфатом магнію. Це концентрували та одержаний у результаті неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (NH-силікагель, розчинник для елюювання: гептан/етилацетат = 98/2 → 80/20) із одержанням титульної сполуки (14,4 мг, вихід 50,2%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 0,87-0,94 (6H, m), 1,22-1,35 (6H, m), 1,40 (9H, s), 1,40-1,49 (2H, m), 1,68-1,76 (1H, m), 1,77-2,12 (7H, m), 2,24-2,28 (2H, m), 2,54 (1H, d, J=10 Гц), 2,59-2,63 (1H, m), 2,74-2,88 (3H, m), 3,13 (1H, d, J=16 Гц), 3,61 (1H, d, J=10 Гц), 3,61-3,72 (1H, m), 3,91 (1H, d, J=13 Гц), 3,95 (1H, d, J=13 Гц), 6,96 (1H, t, J=55 Гц), 7,35 (1H, t, J=8 Гц), 7,54 (2H, d, J=8 Гц), 7,65 (1H, d, J=8 Гц).

[0223] (Приклад 10k) 2-[(3S,4R)-1-[(2-хлор-6-(дифторметил)феніл)метил]-3-[(1-гексилпіперидин-4-іл)карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл] оцтова кислота

Титульну сполуку (13,9 мг, вихід 61,5%) одержували із трет-бутил-2-[(3S,4R)-1-[(2-хлор-6-(дифторметил)феніл)метил]-3-[(1-гексилпіперидин-4-іл)карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл] ацетату, одержаного за допомогою способу, подібного до такого із прикладу 10j (25 мг, 0,0428 ммоль), за допомогою способу, подібного до способу, описаного в прикладі 1m.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 0,82-0,90 (3H, m), 0,93 (3H, d, J=7 Гц), 1,23-1,34 (6H, m), 1,52-1,64 (2H, m), 1,76-1,98 (4H, m), 2,22-2,44 (4H, m), 2,50-2,78 (5H, m), 2,91 (1H, t, J=8 Гц), 3,22-3,35 (1H, br), 3,36-3,43 (1H, m), 3,70-3,82 (1H, m), 3,92 (1H, d, J=14 Гц), 3,96 (1H, d, J=14 Гц), 7,21 (1H, t, J=55 Гц), 7,30 (1H, t, J=8 Гц), 7,48 (1H, d, J=8 Гц), 7,55 (1H, d, J=8 Гц), 8,92-9,08 (1H, br).

[0224] (Приклад 11) 2-[(3S,4R)-3-[(1-Циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл]карбамоїл]-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-метилпіролідин-3-іл] оцтова кислота

[0225] (Приклад 11a) (3S,4R)-3-[2-(Трет-бутоксі)-2-оксоетил]-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-метилпіролідин-3-карбонова кислота

Метанол (3 мл), 2,6-дихлорбензальдегід (431 мг, 2,46 ммоль), оцтову кислоту (73,8 мкл, 1,23 ммоль) та триацетоксиборогідрид натрію (521 мг, 2,46 ммоль) додавали до (3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідин-3-карбонової кислоти, одержаної за допомогою способу, подібного до такого із прикладу 1i (300 мг, 1,23 ммоль), із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом двох днів. Воду додавали до системи, яку екстрагували етилацетатом, та органічний шар висушували над сульфатом натрію, та концентрували. Одержаний у результаті неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, розчинник для елюювання: метанол/етилацетат) із одержанням титульної сполуки (180 мг). У той же час, після розділення водний шар концентрували та очищували за допомогою ODS колонкової хроматографії (розчинник для елюювання, метанол/вода) із одержанням (3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідин-3-

карбонової кислоти (120 мг). Титульну сполуку (42,7 мг) одержували шляхом здійснення подібної реакції, причому знову із використанням одержаного сировинного матеріалу, і об'єднували із першою титульною сполукою (180 мг).

Підтверджували, що ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) був таким же, що і ЯМР для сполуки, одержаної в прикладі 10g.

[0226] (Приклад 11b) Трет-бутил-2-[(3S,4R)-3-[(1-циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-метилпіролідін-3-іл] ацетат

Титульну сполуку (274 мг, вихід 85,8%) одержували із (3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-метилпіролідін-3-карбонової кислоти, одержаної в прикладі 11a (222 мг, 0,55 ммоль), та 1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-аміну, одержаного в прикладі 4b (150 мг, 0,772 ммоль), за допомогою способу, подібного до способу, описаного в прикладі 1k.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm; 0,91 (3H, d, J=8 Гц), 1,31-1,50 (2H, m), 1,42 (9H, s), 1,52-1,72 (5H, m), 1,81-2,12 (9H, m), 2,55-2,70 (4H, m), 2,75 (2H, s), 2,92 (1H, t, J=10 Гц), 3,12 (1H, d, J=16 Гц), 3,60-3,72 (2H, m), 3,96 (2H, s), 5,54 (1H, s), 7,18 (1H, t, J=8 Гц), 7,33 (2H, d, J=8 Гц), 8,09 (1H, d, J=8 Гц).

[0227] (Приклад 11c) 2-[(3S,4R)-3-[(1-Циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-метилпіролідін-3-іл] оцтова кислота

Титульну сполуку (169 мг, вихід 68,2%) одержували із трет-бутил-2-[(3S,4R)-3-[(1-циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-метилпіролідін-3-іл] ацетату, одержаного в прикладі 11b (274 мг, 0,474 ммоль), за допомогою способу, подібного до способу, описаного в прикладі 1m.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm; 0,89 (3H, d, J=7 Гц), 1,56-1,75 (6H, m), 1,78-1,94 (2H, m), 2,00-2,26 (6H, m), 2,36-2,48 (2H, m), 2,60-2,64 (1H, m), 2,68 (1H, d, J=10 Гц), 2,95-3,19 (6H, m), 3,62 (1H, d, J=10 Гц), 3,68-3,80 (1H, br), 3,99-4,07 (2H, m), 5,76 (1H, s), 7,29 (1H, t, J=8 Гц), 7,43 (2H, d, J=8 Гц).

[0228] (Приклад 12) 2-[(3S,4R)-1-[[2-хлор-6-(дифторметил)феніл] метил]-3-[[1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідін-3-іл] оцтова кислота

[0229] (Приклад 12a) Трет-бутил-4-[(3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-1-[[2-хлор-6-(дифторметил)феніл] метил]-4-метилпіролідін-3-амідо] піперидин-1-карбоксилат

Трет-бутил-4-[(3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-3-амідо] піперидин-1-карбоксилат, одержаний у прикладі 3b (375 мг, 0,881 ммоль), розчиняли в N,N-диметилформаміді (7 мл). До нього додавали карбонат калію (304 мг, 2,2 ммоль) та 2-(бромметил)-1-хлор-3-(дифторметил)бензол, одержаний за допомогою способу, подібного до такого із прикладу 10f (450 мг, 1,76 ммоль), та суміш нагрівали на масляній бані при 45°C протягом двох годин. Реакційну суміш розділяли між етилацетатом та насиченим водним розчином хлориду амонію. Відокремлений органічний шар промивали три рази насиченим водним розчином хлориду амонію, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (силікагель, розчинник для елювання: гептан/етилацетат) із одержанням титульної сполуки (332 мг, вихід: 62,8%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm; 0,92 (3H, d, J=7 Гц), 1,13-1,74 (3H, m), 1,39 (9H, s), 1,49 (9H, s), 1,75-1,87 (1H, m), 2,00 (1H, d, J=16 Гц), 2,04-2,15 (1H, m), 2,52 (1H, d, J=10 Гц), 2,56-2,83 (3H, m), 2,86 (1H, t, J=10 Гц), 3,12 (1H, d, J=10 Гц), 3,57 (1H, d, J=10 Гц), 3,80-4,16 (3H, m), 3,90 (1H, d, J=13 Гц), 3,96 (1H, d, J=13 Гц), 6,93 (1H, t, J=55 Гц), 7,37 (1H, t, J=8 Гц), 7,55 (2H, d, J=8 Гц), 7,77 (1H, d, J=8 Гц).

[0230] (Приклад 12b) 2-[(3S,4R)-1-[[2-Хлор-6-(дифторметил)феніл] метил]-3-[[1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідін-3-іл] оцтова кислота

Трет-бутил-4-[(3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-1-[[2-хлор-6-(дифторметил)феніл] метил]-4-метилпіролідін-3-амідо] піперидин-1-карбоксилат, одержаний у прикладі 12a (332 мг, 0,553 ммоль), розчиняли в дихлорметані (3,0 мл), до нього додавали трифтороцтову кислоту (3,0 мл) та суміш потім витримували при кімнатній температурі. Через дві години та 30 хвилин реакційну рідину концентрували та двічі азеотропно переганяли з дихлорметаном з одержанням проміжного продукту. 186 мг одержаного в результаті проміжного продукту (372 мг) розчиняли в тетрагідрофурані (5 мл), додавали триетиламін (116 мкл, 0,831 ммоль) та циклогекс-1-ен-1-карбальдегід (91,5 мг, 0,831 ммоль) та суміш витримували при кімнатній температурі. Через 30 хвилин до неї додавали триацетоксиборогідрид натрію (176 мг, 0,831 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 10 годин та 50 хвилин суміш концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ODS, розчинник для елювання: вода/метанол) із одержанням титульної сполуки (80 мг) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm; 0,90 (3H, d, J=7 Гц), 1,57-1,75 (6H, m), 1,83-1,96 (2H, m), 2,02-2,13 (4H, m), 2,15-2,27 (1H, m), 2,27 (1H, d, J=16 Гц), 2,46-2,65 (3H, m), 2,61 (1H, d, J=10 Гц), 2,95 (1H, t, J=9 Гц), 2,97 (1H, d, J=16 Гц), 3,03-3,16 (2H, m), 3,20-3,27 (2H, m), 3,50 (1H, d, J=10 Гц), 3,74-3,83 (1H, m), 3,98 (1H, d, J=13 Гц), 4,02 (1H, d, J=13 Гц), 5,78-5,86 (1H, br), 7,26 (1H, t, J=55 Гц), 7,42 (1H, t, J=8 Гц), 7,60 (2H, d, J=8 Гц).

[0231] (Приклад 13) 2-[(3S,4R)-1-[[2-Хлор-6-(дифторметил)феніл] метил]-3-[[1-(циклопент-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл] оцтова кислота

Титульну сполуку (76 мг) одержували способом, подібним способом, описаному в прикладі 12b, з використанням проміжного продукту, одержаного в прикладі 12b (186 мг), та циклопент-1-ен-1-карбальдегіда, одержаного в прикладі 7a (79,9 мг, 0,831 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm; 0,90 (3H, d, J=7 Гц), 1,58-1,75 (2H, m), 1,80-2,00 (4H, m), 2,15-2,27 (1H, m), 2,47 (1H, d, J=16 Гц), 2,32-2,42 (4H, m), 2,46-2,65 (3H, m), 2,62 (1H, d, J=10 Гц), 2,95 (1H, t, J=9 Гц), 2,99 (1H, d, J=16 Гц), 3,03-3,16 (2H, m), 3,36-3,43 (2H, m), 3,51 (1H, d, J=10 Гц), 3,73-3,82 (1H, m), 3,98 (1H, d, J=13 Гц), 4,03 (1H, d, J=13 Гц), 5,78-5,83 (1H, br), 7,25 (1H, t, J=55 Гц), 7,43 (1H, t, J=8 Гц), 7,61 (2H, d, J=8 Гц).

[0232] (Приклад 14) 2-[(3S,4R)-1-[[2-Хлор-6-(дифторметил)феніл] метил]-3-[[1-(циклогексилметил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл] оцтова кислота

[0233] (Приклад 14a) 1-(Циклогексилметил)піперидин-4-амін

Титульну сполуку одержували за допомогою способу, подібного способу, описаному в патентному документі US2005/0222175 A1 та прикладах 4a та 4b.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 0,77-0,87 (2H, m), 1,11-1,49 (8H, m), 1,61-1,80 (5H, m), 1,97 (2H, t, J=12 Гц), 2,14 (2H, d, J=7 Гц), 2,50-2,64 (1H, m), 2,96 (2H, d, J=12 Гц).

[0234] (Приклад 14b) Трет-бутил-2-[(3S,4R)-1-бензил-3-[[1-(циклогексилметил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл] ацетат

Титульну сполуку (250 мг, вихід: 81,4%) одержували із (3S,4R)-1-бензил-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідин-3-карбонової кислоти, одержаної в прикладі 1j (200 мг, 0,6 ммоль), та 1-(циклогексилметил)піперидин-4-аміну, одержаного в прикладі 14a (141 мг, 0,72 ммоль), за допомогою способу, подібного до способу, описаного в прикладі 1k.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 0,80-0,98 (2H, m), 0,92 (3H, d, J=7 Гц), 1,07-2,15 (17H, m), 1,58 (9H, s), 1,95 (1H, d, J=16 Гц), 2,10 (1H, d, J=7 Гц), 2,36 (1H, d, J=10 Гц), 2,55-2,83 (4H, m), 3,08 (1H, d, J=16 Гц), 3,59 (1H, d, J=10 Гц), 3,63-3,77 (1H, m), 3,64 (1H, d, J=13 Гц), 3,69 (1H, d, J=13 Гц), 7,21-7,36 (5H, m), 8,56 (1H, d, J=8 Гц).

[0235] (Приклад 14c) Трет-бутил-2-[(3S,4R)-1-[[2-хлор-6-(дифторметил)феніл] метил]-3-[[1-(циклогексилметил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл] ацетат

Титульну сполуку (198 мг, вихід: 67,9%) одержували із трет-бутил-2-[(3S,4R)-1-бензил-3-[[1-(циклогексилметил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл] ацетату, одержаного в прикладі 14b (250 мг, 0,489 ммоль), та 2-(бромметил)-1-хлор-3-(дифторметил)бензолу, одержаного за допомогою способу, подібного до такого із прикладу 10f (250 мг, 0,978 ммоль), за допомогою способу, подібного до способу, описаного в прикладі 1l.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 0,78-0,97 (2H, m), 0,91 (3H, d, J=7 Гц), 1,08-2,13 (18H, m), 1,40 (9H, s), 2,00 (1H, d, J=17 Гц), 2,05 (1H, d, J=7 Гц), 2,54 (1H, d, J=10 Гц), 2,61 (1H, dd, J=6, 10 Гц), 2,66-2,77 (2H, m), 2,85 (1H, t, J=10 Гц), 3,60 (1H, d, J=17 Гц), 3,58-3,72 (1H, m), 3,92 (1H, d, J=13 Гц), 3,96 (1H, d, J=13 Гц), 6,97 (1H, t, J=55 Гц), 7,36 (1H, t, J=8 Гц), 7,51-7,58 (2H, m), 7,62 (1H, d, J=8 Гц).

[0236] (Приклад 14d) 2-[(3S,4R)-1-[[2-Хлор-6-(дифторметил)феніл] метил]-3-[[1-(циклогексилметил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл] оцтова кислота

Титульну сполуку (140 мг, вихід: 79,8%) одержували із трет-бутил-2-[(3S,4R)-1-[[2-хлор-6-(дифторметил)феніл] метил]-3-[[1-(циклогексилметил)піперидин-4-іл] карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл] ацетату, одержаного в прикладі 14c (194 мг, 0,325 ммоль), за допомогою способу, подібного способу, описаному в прикладі 1m.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm; 0,90 (3H, d, J=7 Гц), 0,93-1,06 (2H, m), 1,16-1,40 (4H, m), 1,62-1,83 (8H, m), 1,85-1,98 (2H, m), 2,17-2,28 (1H, m), 2,29 (1H, d, J=16 Гц), 2,41-2,50 (1H, m), 2,56-2,80 (4H, m), 2,90-2,99 (2H, m), 3,10-3,25 (2H, m), 3,49 (1H, d, J=10 Гц), 3,76-3,86 (1H, m), 3,97 (1H, d, J=13 Гц), 4,01 (1H, d, J=13 Гц), 7,28 (1H, t, J=55 Гц), 7,42 (1H, t, J=8 Гц), 7,56-7,63 (2H, m).

[0237] (Еталонний приклад 1) 1,3-добензил-(3RS,4SR)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідин-1,3-дикарбоксилат

[0238] (Еталонний приклад 1a) (3RS,4SR)-3-[2-(Трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідин-3-карбонова кислота

44,7 г (4-метоксифеніл)метил-(3RS,4SR)-1-бензил-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-

метилпіролідин-3-карбоксилату одержували за допомогою способу, подібного способу, описаному в прикладах 2е - 2g. Частина цієї сполуки (20 г, 44,1 ммоль) розчиняли в метанолі (316 мл), додавали 10% Pd/C (3,93 г) та атмосферу заміняли газоподібним воднем. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, та потім перемішували з додаванням теплої води (36°C, 160 мл) протягом 30 хвилин, та осаджену тверду речовину розчиняли. Pd/C відфільтровували, фільтрат потім концентрували, так що залишалося від приблизно 20 до 40 мл води, та додавали метанол (80 мл) до мутного залишку, що містить воду, який перемішували протягом 30 хвилин. Осаджену тверду речовину відфільтровували (партія А). ¹H-ЯМР для партії А показаний нижче.

Партію В одержували за допомогою подібного способу з використанням (4-метоксифеніл)метил-(3RS,4SR)-1-бензил-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідин-3-карбоксилату (21 г, 46,3 ммоль). Після підтвердження того, що ¹H-ЯМР для партії В був таким же, що і ¹H-ЯМР для партії А, партію А і партію В об'єднували та висушували з одержанням титильної сполуки (9,91 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, D₂O) δ ppm; 0,97 (3H, d, J=6 Гц), 1,42 (9H, s), 2,12-2,24 (1H, m), 2,29 (1H, d, J=17 Гц), 2,93 (1H, d, J=17 Гц), 3,04 (1H, t, J=12 Гц), 3,18 (1H, d, J=12 Гц), 3,49 (1H, dd, J=8, 12 Гц), 4,03 (1H, d, J=12 Гц).

[0239] (Еталонний приклад 1b) (3RS,4SR)-1-[(Бензилокси)карбоніл]-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідин-3-карбонова кислота

2 N водний розчин гідроксиду натрію (20,2 мл) додавали до суміші (3RS,4SR)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідин-3-карбонової кислоти, одержаної в еталонному прикладі 1a (9,84 г, 40,5 ммоль), ацетону (39 мл) та води (49 мл) з перемішуванням при охолодженні льодом (0-1°C) та реакційну суміш розчиняли шляхом перемішування протягом 45 хвилин. Бензилхлорформіат (6,35 мл, 44,5 ммоль) та 2 N водний розчин гідроксиду натрію (22,3 мл) одночасно додавали по краплях до реакційної суміші при внутрішній температурі, що складає 3,5°C або нижче, з перемішуванням при охолодженні льодом (0-1°C) протягом 20 хвилин. Реакційну рідину перемішували на льодяній бані та забезпечували поступове повернення до кімнатної температури. Це перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. 1 N водний розчин гідроксиду натрію (10 мл) додавали до реакційної рідини з перемішуванням при охолодженні льодом (внутрішня температура: приблизно 15°C) і суміш доводили до рН 12. Забезпечували повернення реакційної рідини до кімнатної температури та три рази промивали шляхом додавання етилового ефіру. Водний шар доводили до рН 2-3 шляхом послідовного додавання 2 N водного розчину соляної кислоти (20,2 мл) та 1 N водного розчину соляної кислоти (13 мл) з перемішуванням при охолодженні льодом (внутрішня температура: 5°C або нижче). Забезпечували повернення водного шару до кімнатної температури та три рази екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином та потім висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті, чотири рази промивали водою та потім сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували із одержанням титильної сполуки (14,53 г, вихід: 95,1%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 1,02 (3H, t, J=8 Гц), 1,42 (9H, s), 2,14-2,22 (1H, m), 2,27 (1H, d, J=17 Гц), 3,04 (1H, d, J=5, 17 Гц), 3,12-3,19 (1H, m), 3,35 (1H, dd, J=7, 12 Гц), 3,65-3,72 (1H, m), 4,29 (1H, dd, J=7, 12 Гц), 5,09-5,19 (2H, m), 7,26-7,38 (5H, m).

[0240] (Еталонний приклад 1c) 1,3-Дибензил-(3RS,4SR)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідин-1,3-дикарбоксилат

Бромистий бензил (4,48 мл, 37,7 ммоль) додавали до суміші (3RS,4SR)-1-[(бензилокси)карбоніл]-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідин-3-карбонової кислоти, одержаної в еталонному прикладі 1b (14,5 г, 38,5 ммоль), карбонату калію (10,6 г, 77 ммоль) та N,N-диметилформаміду (50 мл) з перемішуванням при охолодженні льодом (внутрішня температура: 3-7°C) та суміш перемішували протягом однієї години, забезпечували повернення до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Воду додавали до реакційної рідини, яку три рази екстрагували етилацетатом. Органічні шари об'єднували, послідовно промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (п'ять раз), водою (двічі) і сольовим розчином і потім висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували із одержанням титильної сполуки (17,67 г, вихід: 98,2%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 0,84-0,89 (3H, m), 1,36-1,39 (9H, m), 2,09-2,18 (1H, m), 2,24 (1H, dd, J=3, 17 Гц), 3,04-3,13 (2H, m), 3,35 (1H, dd, J=8, 12 Гц), 3,59-3,68 (1H, m), 4,32 (1H, t, J=12 Гц), 5,06-5,20 (4H, m), 7,29-7,36 (10H, m).

[0241] (Еталонний приклад 2) (3S,4R)-3-[2-(Трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідин-3-карбонова кислота

[0242] (Еталонний приклад 2а) (-)-Дибензоїл-L-тарtrat (4-метоксифеніл)метил-(3R,4R)-1-бензил-4-метилпіролідін-3-карбоксилату

(4-Метоксифеніл)метил-(3RS,4RS)-1-бензил-4-метилпіролідін-3-карбоксилат, окремо одержаний за допомогою способу, подібного до способу, описаного в прикладі 2f (1000 мг, 2,946 ммоль), розчиняли в метилізобутилкетоні (4 мл), та додавали (-)-дибензоїл-L-винну кислоту (1055 мг), та розчиняли. Кристали, одержані з (4-метоксифеніл)метил-(3RS,4RS)-1-бензил-4-метилпіролідін-3-карбоксилату, окремо одержаного за допомогою способу, подібного до такого із прикладу 2f, та (-)-дибензоїл-L-винну кислоту додавали до одержаного в результаті розчину в якості кристалів-затравок, та одержаний у результаті осад відфільтровували з одержанням титульної сполуки (757 мг, вихід: 36,8%). Етанол (3,02 мл) додавали до 755 мг одержаної в результаті твердої речовини, яку нагрівали та розчиняли, та потім додавали трет-бутилметиловий ефір (6,04 мл). Одержаний у результаті осад відфільтровували з одержанням титульної сполуки (658 мг, вихід: 87,2%) у вигляді кристалів.

(4-Метоксифеніл)метил-(3RS,4RS)-1-бензил-4-метилпіролідін-3-карбоксилат, окремо одержаний за допомогою способу, подібного до способу, описаного в прикладі 2f (150,0 г, 441 ммоль), розчиняли в метилізобутилкетоні (600 мл), та додавали (-)-дибензоїл-L-винну кислоту (157,0 г), та розчиняли з перемішуванням. (4-Метоксифеніл)метил-(3R,4R)-1-бензил-4-метилпіролідін-3-карбоксилат-(-)-дибензоїл-L-тарtrat, одержаний за допомогою способу, описаного в попередньому абзаці, додавали до одержаного в результаті розчину в якості кристалів-затравок (7,5 мг) із наступним перемішуванням протягом 18 годин та 18 хвилин. Осаджену тверду речовину відфільтровували та промивали метилізобутилкетаном (150 мл). Одержану в результаті тверду речовину висушували при зниженому тиску при 50°C з одержанням титульної сполуки (152,07 г, вихід: 49,4%). Етанол (600 мл) додавали до 150,00 г одержаної в результаті твердої речовини, яку нагрівали до 80°C з перемішуванням, та підтверджували розчинення твердої речовини, після чого нагрівання зупиняли. Через п'ятдесят дев'ять хвилин після зупинки нагрівання додавали трет-бутилметиловий ефір (300 мл) протягом дев'яти хвилин; через додаткові шість хвилин додавали кристали-затравки (5 мг). Через 12 хвилин трет-бутилметиловий ефір (900 мл) додавали протягом двох годин та 38 хвилин з наступним перемішуванням протягом додаткових 10 годин та 43 хвилин. Осаджену тверду речовину відфільтровували та промивали сумішшю етанолу та трет-бутилметилового ефіру (75 мл + 150 мл). Одержану в результаті тверду речовину висушували при зниженому тиску при 50°C з одержанням титульної сполуки (106,40 г, вихід: 70,9%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm; 1,05 (3H, d, J=6 Гц), 2,32-2,45 (2H, m), 2,64-2,78 (1H, m), 2,92-3,12 (3H, m), 3,75 (3H, s), 3,80-3,94 (2H, m), 5,04 (2H, dd, J=12, 16 Гц), 5,77 (2H, s), 6,90-6,96 (2H, m), 7,26-7,38 (7H, m), 7,52-7,58 (4H, m), 7,66-7,72 (2H, m), 7,95-8,05 (2H, m).

Аналіз за допомогою HPLC

(Умови аналізу) Колонка: CHIRALCEL OJ-H (виготовлена Daicel Chemical Industries, Ltd.) (0,46 см у діаметрі × 25 см), елюент: гексан/етанол/діетиламін = 850/150/1 (об./об./об.), швидкість потоку: 1 мл/хв., виявлення: UV (226 нм).

(Результат аналізу) Одержану в результаті титульну сполуку аналізували при вищеписаних умовах аналізу та спостерігали пік при часі втримання, що складає 8,62 хвилини (енантіомерний надлишок: 98,0% ee), та пік при часі втримання, що складає 10,9 хвилини.

[0243] (Еталонний приклад 2b) (4-Метоксифеніл)метил-(3R,4R)-1-бензил-4-метилпіролідін-3-карбоксилат

Етилацетат (900 мл) додавали до (-)-дибензоїл-L-тарtrату (4-метоксифеніл)метил-(3R,4R)-1-бензил-4-метилпіролідін-3-карбоксилату, одержаного в еталонному прикладі 2а (104,0 г), та додавали 1 N водний розчин гідроксиду натрію (600 мл) з перемішуванням. Водний шар видаляли та органічний шар двічі промивали водою (100 мл, 50 мл). Одержаний у результаті органічний шар концентрували при зниженому тиску при 50°C з одержанням титульної сполуки (49,8 г, вихід: 98,5%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm; 1,12 (3H, d, J=7 Гц), 2,19 (1H, dd, J=6, 9 Гц), 2,44-2,62 (2H, m), 2,73-2,84 (2H, m), 2,85-2,92 (1H, m), 3,55 (1H, d, J=13 Гц), 3,63 (1H, d, J=13 Гц), 3,81 (3H, s), 5,02-5,10 (2H, m), 6,85-6,90 (2H, m), 7,21-7,33 (7H, m).

[0244] (Еталонний приклад 2c) (3S,4R)-3-[2-(Трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-3-карбонова кислота

Тетрагідрофуран (200 мл) додавали до (4-метоксифеніл)метил-(3R,4R)-4-метилпіролідін-3-карбоксилату, одержаного в еталонному прикладі 2b (29,50 г, 87 ммоль), з наступним азеотропним сушінням. Далі додавали тетрагідрофуран (200 мл) із наступним азеотропним сушінням. Тетрагідрофуран (400 мл) додавали до цього продукту, який охолоджували на бані із сухим льодом та етанолом, та розчин діізопропіламіду літію/н-гексан-тетрагідрофурану (129 мл,

- 1,11 М, 144 ммоль) додавали протягом 27 хвилин. Через 30 хвилин розчин трет-бутилового бромацетату (21,20 г, 144 ммоль) у тетрагідрофурані (30 мл) додавали протягом семи хвилин. Через 39 хвилин додавали 20% водний розчин хлориду амонію (440 мл) та далі додавали етилацетат (440 мл) для здійснення екстракції. Одержаний у результаті органічний шар двічі промивали водою (60 мл, 60 мл) та концентрували при зниженому тиску при 30°C. Метанол (150 мл) та гідроксид паладію (885 мг) додавали до одержаного в результаті концентрату з наступним перемішуванням при тиску водню (0,35 МПа) протягом семи годин та 20 хвилин. Воду (200 мл) та тетрагідрофуран (100 мл) додавали до реакційної рідини з наступною фільтрацією та каталізатор послідовно промивали метанолом (50 мл) та водою (50 мл × 2).
- Промивні води з фільтра концентрували при зниженому тиску при 50°C, одержаний у результаті водний шар промивали трет-бутилметиловим ефіром (100 мл) та водний шар після промивання концентрували при зниженому тиску при 50°C. Метанол (150 мл) додавали до одержаного в результаті залишку, та суміш обробляли ультразвуком, та потім фільтрували. Одержану в результаті тверду речовину висушували при зниженому тиску при 50°C з одержанням титульної сполуки (8,16 г, вихід: 38,5%).
- ¹H-ЯМР (400 МГц, D₂O) δ ppm; 1,00 (3H, d, J=7 Гц), 1,45 (9H, s), 2,16-2,28 (1H, m), 2,33 (1H, d, J=17 Гц), 2,97 (1H, d, J=17 Гц), 3,08 (1H, t, J=12 Гц), 3,22 (1H, d, J=12 Гц), 3,50-3,58 (1H, m), 4,07 (1H, d, J=12 Гц).
- [0245] (Еталонний приклад 3) Етанольний сольват (R)-(-)-1,1'-бінафтил-2,2'-діілгідрогенфосфату (3S,4R)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-3-карбонової кислоти (3RS,4SR)-3-[2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил]-4-метилпіролідін-3-карбонову кислоту, одержану за допомогою способу, подібного такому з еталонного прикладу 1a (500 мг), (R)-(-)-1,1'-бінафтил-2,2'-діілгідрогенфосфат (359 мг), етанол (10,0 мл) та воду (10,0 мл) послідовно додавали в 50 мл круглодонну колбу з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом приблизно 22 годин. Осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації та промивали сумішшю 1:1 етанолу-води (2 мл). Вологий продукт висушували при зниженому тиску при 40°C протягом приблизно однієї години з одержанням титульної сполуки (269 мг, вихід: 20,5%).
- ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 0,88 (3H, d, J=7 Гц), 1,06 (3H, t, J=7 Гц), 1,38 (9H, s), 2,09-2,16 (1H, m), 2,44 (1H, d, J=18 Гц), 2,74 (1H, t, J=12 Гц), 2,87 (1H, d, J=18 Гц), 3,11 (1H, d, J=12 Гц), 3,41-3,47 (2H, m), 3,81 (1H, d, J=12 Гц), 4,36 (1H, t, J=5 Гц), 7,21 (2H, d, J=9 Гц), 7,28-7,31 (2H, t, J=8 Гц), 7,38-7,45 (4H, m), 8,02 (4H, t, J=8 Гц).
- 8,85 мг вищезгаданої білої твердої речовини зважували в скляну посудину із кришкою, що закручується. До нього додавали 0,2 мл води MilliQ та 0,8 мл 99,5% етанолу. Згодом, усе це нарівно розділяли на три порції в 1,5 мл флакони для LCMS, та флакони вільно закривали кришками та витримували при кімнатній температурі. Через дев'ять днів у флаконах спостерігали обложені кристали. Здійснювали експеримент із рентгеноструктурним аналізом за допомогою R-AXIS RAPID II (Rigaku Corporation) з використанням одержаних у результаті монокристалів (0,40 × 0,40 × 0,06 мм). Кристалографічні дані та результати структурного аналізу показано в таблиці 1, та дані атомних координат показано в таблицях 2-4. Дійсну структуру титульної сполуки визначали виходячи із таких результатів.

Таблиця 1

Температура	296 K
Довжина хвилі	1,5418 Å
Кристалічна система, просторова група	Моноклінна система, P2 ₁
Параметр кристалічної решітки	a = 12,8692 (4) Å
	b = 10,9651 (3) Å
	c = 23,8299 (7) Å
	β = 95,637 (2)°
Об'єм	3346,4 (2) Å ³
Величина Z, розрахована щільність	4, 1,357 г/см ³
Коефіцієнт поглинання	12,406 см ⁻¹
Розмір кристала	0,40 × 0,40 × 0,06 мм
Максимальне вимірне 2θ	136,5°
Загальна кількість відображень/ Кількість унікальних відображень	35631/11955 [R (концентрація)=0,0631]

Таблиця 1

Завершеність	98,5%
Структурний розчин	Прямий спосіб (SIR92)
Звуження параметрів	Спосіб найменших квадратів для F^2
Дані/параметр	11955/835
Показник відповідності	1,103
R-фактор (усі дані)	0,0739
R-фактор ($I > 2\sigma(I)$)	0,0477
Параметр відсівання	-0,00 (3)
Різниця між найбільшим і найменшим піками	0,43 і -0,40 е/Å ³

Таблиця 2

	x	z	y	U (равн.)
P1	-0,30549 (7)	0,02152 (8)	0,50227 (4)	3,88 (2)
P2	0,27020 (8)	0,29225 (8)	0,07402 (5)	4,25 (2)
O1	-0,3526 (2)	0,1284 (2)	0,52810 (1)	4,36 (6)
O2	-0,3275 (2)	-0,1009 (2)	0,5232 (2)	4,78 (6)
O3	-0,1819 (2)	0,0485 (3)	0,5071 (1)	4,17 (5)
O4	-0,3345 (2)	0,0201 (3)	0,4358 (1)	4,33 (5)
O5	0,3291 (3)	0,3968 (3)	0,0554 (2)	5,68 (7)
O6	0,3241 (3)	0,1735 (3)	0,0789 (2)	5,81 (7)
O7	0,1636 (2)	0,2859 (3)	0,0336 (1)	4,07 (5)
O8	0,2280 (2)	0,3167 (3)	0,1343 (1)	4,30 (5)
O9	0,4552 (3)	-0,0428 (3)	0,0300 (2)	5,31 (7)
O10	0,3598 (3)	-0,0464 (3)	0,1033 (1)	4,86 (6)
O11	0,5908 (3)	-0,1764 (4)	0,1547 (2)	7,02 (9)
O12	0,5024 (3)	-0,2371 (3)	0,2258 (2)	5,75 (7)
O13	0,2710 (3)	-0,1574 (3)	0,4519 (2)	5,39 (7)
O14	0,4273 (2)	-0,0998 (3)	0,4927 (2)	5,64 (7)
O15	0,3547 (3)	-0,0085 (4)	0,3501 (2)	7,00 (9)
O16	0,1998 (2)	0,0539 (3)	0,3086 (1)	5,14 (6)
O17	0,5245 (4)	-0,5826 (4)	0,1062 (2)	8,6 (1)
O18	0,417 (1)	0,432 (1)	0,3597 (7)	27,9 (7)
N1	0,4848 (4)	-0,2939 (4)	-0,0160 (2)	5,49 (9)
N2	0,4327 (4)	0,1896 (4)	0,5073 (2)	4,89 (8)
C1	-0,1225 (3)	-0,0260 (4)	0,4752 (2)	4,06 (8)
C2	-0,1255 (3)	-0,0052 (4)	0,4183 (2)	4,19 (8)
C3	-0,0719 (3)	-0,0909 (4)	0,3854 (2)	4,69 (9)
C4	-0,0791 (4)	-0,0875 (5)	0,3263 (2)	5,8 (1)
C5	-0,0310 (5)	-0,1735 (6)	0,2967 (3)	7,8 (2)
C6	0,0283 (6)	-0,2649 (6)	0,3240 (4)	8,6 (2)
C7	0,0370 (4)	-0,2729 (5)	0,3811 (3)	7,3 (2)
C8	-0,0124 (3)	-0,1871 (4)	0,4143 (3)	5,2 (1)
C9	-0,0085 (4)	-0,1966 (5)	0,4725 (3)	5,6 (1)
C10	-0,0627 (3)	-0,1192 (4)	0,5031 (2)	5,00 (9)
C11	-0,2906 (3)	0,1083 (4)	0,4029 (2)	4,33 (8)
C12	-0,1878 (3)	0,0971 (4)	0,3927 (2)	4,21 (8)
C13	-0,1444 (3)	0,1916 (4)	0,3603 (2)	4,43 (8)
C14	-0,0375 (4)	0,1966 (4)	0,3516 (2)	5,27 (9)
C15	0,0028 (4)	0,2881 (5)	0,3224 (3)	6,5 (2)
C16	-0,0635 (5)	0,3792 (5)	0,2969 (3)	6,9 (2)
C17	-0,1655 (5)	0,3780 (5)	0,3048 (3)	6,7 (2)
C18	-0,2101 (4)	0,2867 (5)	0,3367 (2)	5,21 (9)
C19	-0,3152 (4)	0,2885 (5)	0,3465 (2)	6,1 (1)
C20	-0,3559 (4)	0,2021 (5)	0,3796 (2)	5,7 (1)

Таблица 2

	x	z	y	U (равн.)
C21	0,0837 (3)	0,2113 (4)	0,0497 (2)	3,85 (7)
C22	0,0252 (3)	0,2484 (3)	0,0923 (2)	3,49 (7)
C23	-0,0515 (3)	0,1662 (3)	0,1095 (2)	3,81 (7)
C24	-0,1043 (3)	0,1861 (4)	0,1576 (2)	4,44 (8)
C25	-0,1780 (4)	0,1049 (5)	0,1724 (2)	5,8 (1)
C26	-0,2030 (5)	0,0004 (5)	0,1398 (3)	6,9 (2)
C27	-0,1507 (4)	-0,0222 (5)	0,0945 (3)	6,4 (2)
C28	-0,0720 (4)	0,0561 (4)	0,0784 (2)	4,68 (9)
C29	-0,0149 (4)	0,0295 (4)	0,0330 (2)	5,6 (1)
C30	0,0637 (4)	0,1038 (4)	0,0199 (2)	5,28 (9)

Таблица 3

C31	0,1477 (3)	0, 4005 (4)	0,1378 (2)	3,83 (7)
C32	0,0475 (3)	0,3697 (3)	0,1190 (2)	3,36 (7)
C33	-0,0330 (3)	0,4594 (4)	0,1223 (2)	3,65 (7)
C34	-0,1383 (3)	0,4398 (4)	0,1003 (2)	4,30 (8)
C35	-0,2124 (4)	0,5278 (5)	0,1034 (2)	5,5 (1)
C36	-0,1866 (5)	0,6406 (5)	0,1268 (3)	6,4 (2)
C37	-0,0872 (5)	0,6641 (4)	0,1475 (3)	6,3 (2)
C38	-0,0064 (4)	0,5749 (4)	0,1465 (2)	4,69 (8)
C39	0,0979 (4)	0,5978 (4)	0,1669 (2)	5,5 (1)
C40	0,1740 (4)	0,5145 (4)	0,1631 (2)	5,02 (9)
C41	0,5212 (4)	-0,2809 (4)	0,0451 (2)	4,50 (8)
C42	0,4249 (3)	-0,2360 (3)	0,0731 (2)	3,50 (7)
C43	0,3342 (4)	-0,2979 (4)	0,0362 (2)	4,49 (8)
C44	0,3695 (4)	-0,2987 (6)	-0,0228 (2)	6,5 (2)
C45	0,4161 (3)	-0,0981 (4)	0,0671 (2)	3,91 (7)
C46	0,4261 (3)	-0,2755 (4)	0,1337 (2)	3,94 (7)
C47	0,5158 (4)	-0,2244 (4)	0,1718 (2)	4,42 (8)
C48	0,2262 (4)	-0,2444 (5)	0,0384 (2)	6,1 (1)
C49	0,5829 (4)	-0,1967 (7)	0,2712 (2)	6,9 (2)
C50	0,6778 (5)	-0,2758 (8)	0,2683 (4)	11,6 (3)
C51	0,5293 (6)	-0,2179 (9)	0,3237 (3)	11,8 (3)
C52	0,6039 (6)	-0,0633 (8)	0,2658 (3)	10,2 (2)
C53	0,4024 (3)	0,1337 (4)	0,4509 (2)	4,17 (8)
C54	0,3066 (3)	0,0503 (3)	0,4574 (2)	3,28 (6)
C55	0,2645 (3)	0,1071 (4)	0,5115 (2)	4,11 (7)
C56	0,3633 (4)	0,1414 (5)	0,5485 (2)	5,27 (9)
C57	0,3424 (3)	-0,0754 (3)	0,4684 (2)	3,97 (7)
C58	0,2247 (3)	0,0656 (4)	0,4074 (2)	3,86 (7)
C59	0,2682 (4)	0,0315 (4)	0,3529 (2)	4,59 (8)
C60	0,1912 (4)	0,0265 (5)	0,5417 (2)	6,3 (1)
C61	0,2251 (4)	0,0340 (5)	0,2506 (2)	5,5 (1)
C62	0,3176 (5)	0,1142 (6)	0,2394 (3)	8,1 (2)
C63	0,2454 (5)	-0,1016 (6)	0,2416 (2)	7,2 (2)
C64	0,1280 (5)	0,0737 (7)	0,2156 (2)	8,6 (2)
C65	0,528 (1)	-0,615 (1)	0,1682 (6)	15,5 (4)
C66	0,566 (2)	-0,715 (2)	0,1763 (6)	18,6 (5)
C67	0,294 (2)	0,503 (2)	0,3239 (6)	20,9 (6)
C68	0,285 (2)	0,370 (2)	0,3574 (6)	19,7 (6)
H1	0,5162	-0,2306	-0,0325	8,23
H2A	0,4928	0,1800	0,5194	7,43
H2B	0,4204	0,2798	0,5013	8,18

Таблиця 3

H4	-0,1173	-0,0257	0,3071	6,91
H5	0,4183	0,3988	0,0833	9,66
H5A	-0,0381	-0,1706	0,2575	9,35
H6	0,0623	-0,3213	0,3030	10,32
H7	0,0762	-0,3357	0,3988	8,73
H9	0,0372	-0,2466	0,4886	6,92
H10	-0,0604	-0,1277	0,5420	6,00
H13	0,2937	-0,2206	0,4609	5,92
H14	0,0067	0,1351	0,3665	6,33
H15	0,0742	0,2910	0,3191	7,77
H16	-0,0369	0,4395	0,2749	8,32
H17	-0,2082	0,4395	0,2887	8,08

Таблиця 4

H19	-0,3584	0,3496	0,3303	7,37
H20	-0,4257	0,2053	0,3865	6,80
H24	-0,0892	0,2550	0,1796	5,33
H25	-0,2118	0,1192	0,2045	7,00
H26	-0,2550	-0,0525	0,1493	8,25
H27	-0,1672	-0,0919	0,0732	7,65
H29	-0,0309	-0,0400	0,0115	6,67
H30	0,1039	0,0826	-0,0090	6,34
H34	-0,1572	0,3655	0,0834	5,16
H35	-0,2811	0,5119	0,0896	6,63
H36	-0,2378	0,7001	0,1283	7,71
H37	-0,0708	0,7405	0,1628	7,58
H39	0,1150	0,6728	0,1835	6,60
H40	0,2425	0,5317	0,1769	6,02
H41A	0,5777	-0,2223	0,0506	5,40
H41B	0,5455	-0,3586	0,0609	5,40
H43	0,3313	-0,3830	0,0486	5,38
H44A	0,3457	-0,3723	-0,0427	7,84
H44B	0,3413	-0,2287	-0,0441	7,84
H46A	0,3612	-0,2504	0,1478	4,73
H46B	0,4292	-0,3638	0,1354	4,73
H48A	0,1754	-0,2967	0,0184	7,27
H48B	0,2233	-0,1651	0,0211	7,27
H48C	0,2114	-0,2372	0,0770	7,27
H50A	0,6611	-0,3584	0,2771	13,90
H50B	0,7332	-0,2470	0,2950	13,90
H50C	0,6998	-0,2722	0,2310	13,90
H51A	0,5307	-0,1442	0,3454	14,10
H51B	0,5649	-0,2814	0,3457	14,10
H51C	0,4582	-0,2417	0,3134	14,10
H52A	0,6571	-0,0513	0,2408	12,22
H52B	0,6270	-0,0302	0,3022	12,22
H52C	0,5411	-0,0226	0,2509	12,22
H53A	0,4591	0,0845	0,4392	5,00
H53B	0,3857	0,1966	0,4228	5,00
H55	0,2271	0,1828	0,5009	4,93
H56A	0,3491	0,2033	0,5759	6,32
H56B	0,3940	0,0708	0,5683	6,32
H58A	0,1662	0,0127	0,4131	4,64
H58B	0,1992	0,1488	0,4048	4,64

Таблиця 4

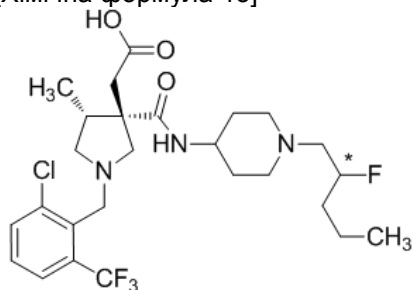
H60A	0,1278	0,0136	0,5177	7,56
H60B	0,1754	0,0656	0,5759	7,56
H60C	0,2241	-0,0506	0,5505	7,56
H62A	0,3110	0,1922	0,2570	9,71
H62B	0,3190	0,1250	0,1995	9,71
H62C	0,3813	0,0759	0,2548	9,71
H63A	0,2688	-0,1136	0,2050	8,68
H63B	0,1821	-0,1466	0,2443	8,68
H63C	0,2981	-0,1297	0,2700	8,68
H64A	0,1146	0,1581	0,2229	10,35
H64B	0,0701	0,0253	0,2250	10,35
H64C	0,1370	0,0633	0,1764	10,35

[0246] Дійсні структури сполук із прикладів 1-14 визначали та називали виходячи з інформації, одержаної в еталонному прикладі 3.

[0247] Структурні формули сполук із прикладів 1-8 є наступними.

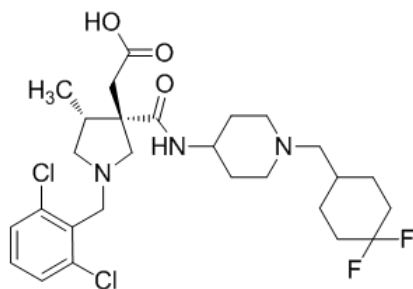
5

[Хімічна формула 13]

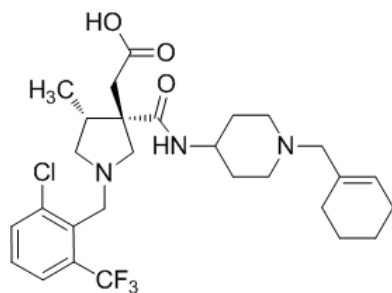


Приклад 1

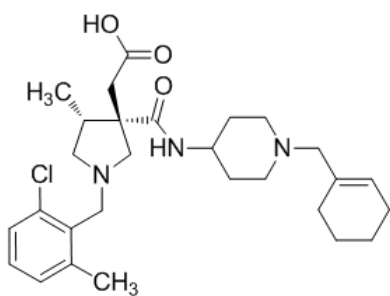
*Хіральний, стереохімію не визначали



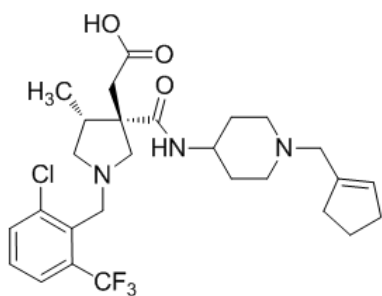
Приклад 2



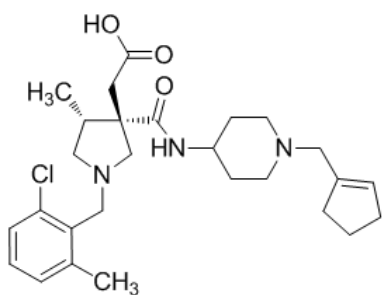
Приклад 3,4 та 5



Приклад 6

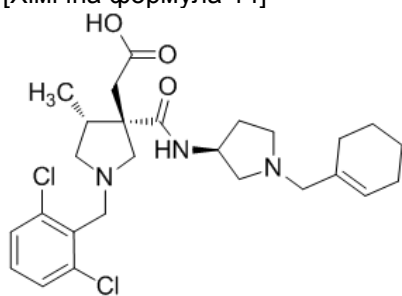


Приклад 7

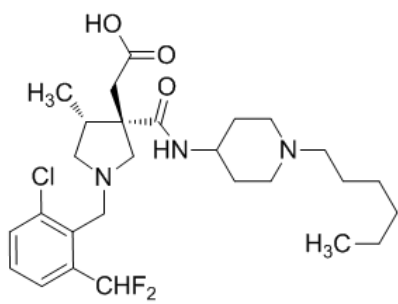


Приклад 8

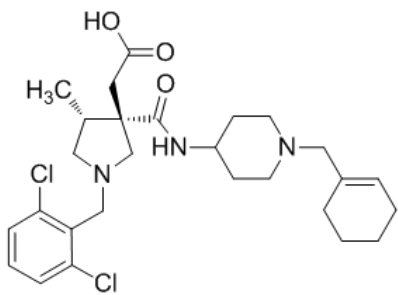
5 [0248] Структурні формули сполук із прикладів 9-14 є наступними.
[Хімічна формула 14]



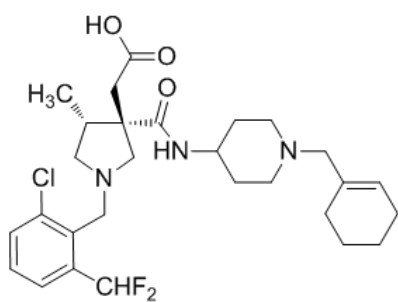
Приклад 9



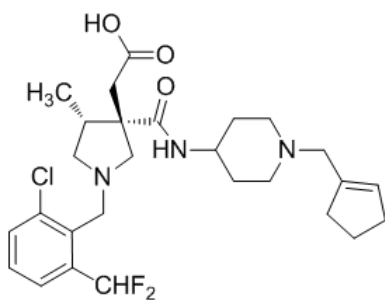
Приклад 10



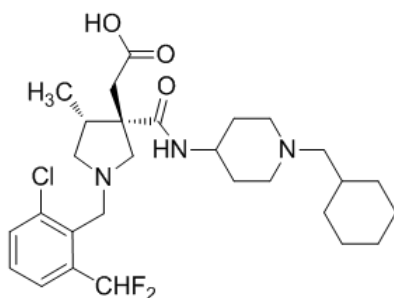
Приклад 11



Приклад 12



Приклад 13



Приклад 14

[0249] (Тестовий приклад 1) Інгібування міграції клітин в аналізі індукованого фракталкіном хемотаксису

(1) Спосіб

5 Інгібуючі ефекти сполук із прикладів на індуковану фракталкіном міграцію клітин досліджували із використанням клітин В300, трансфікованих CX3CR1.

Після врівноваження планшета Transwell (24-лункові блоки, розмір пор: 5 мкм, виготовлений Corning Incorporated) розчин фракталкіну (0,3 нМ, виготовлений R&D Systems, Inc.) додавали в нижні лунки. Клітини В300, що експресують CX3CR1, які попередньо інкубували із тестовою сполукою (0,001, 0,003, 0,01 або 0,03 мкМ) протягом 30 хвилин, поміщали в лунки верхнього шару із наступним інкубуванням в умовах 5% CO₂ протягом 3,5 години при 37°C. Кількість клітин, що мігрували в нижні лунки, оцінювали із використанням CellTiter (виготовленого Promega Corporation).

15 Інгібуючу норму тестової сполуки щодо індукованої фракталкіном міграції клітин підраховували за допомогою наступної формули, де [А] являє собою кількість клітин, що мігрували, у присутності як фракталкіну, так і тестової сполуки, [В] являє собою кількість клітин, що мігрували, у присутності фракталкіну та у відсутності тестової сполуки, та [С] являє собою кількість клітин, що мігрували, у відсутності як фракталкіну, так і тестової сполуки; 50% інгібуючу концентрацію (IC₅₀) розраховували виходячи із інгібуючої норми.

20 Інгібуюча норма (%) = $[1 - \{(A-C)/(B-C)\}] \times 100$

[0250] (2) Результати

Результати цього тестового прикладу показані в наступній таблиці.

Таблиця 5

Тестова сполука	IC ₅₀ (нМ)
Приклад 1	13
Приклад 2	21
Приклад 3	4
Приклад 6	11
Приклад 7	5
Приклад 8	31
Приклад 9	16
Приклад 10	14
Приклад 11	6
Приклад 12	6
Приклад 13	16
Приклад 14	12

25 [0251] (Тестовий приклад 2) Зниження втрати маси тіла у моделі коліту, індукованого трансплантацією Т клітин

(1) Спосіб

30 Із використанням SCID-мишей із індукованим колітом, яким вводили CD4-позитивні клітини CD45RB-high, виділені зі спленоцитів мишей BALB/c, оцінювали ефективність сполук із прикладів за змінами маси тіла. Експеримент здійснювали протягом 31 дня. У день 1 CD4-позитивні клітини CD45RB-high, виділені із селезінки мишей BALB/c (5×10^5 клітин/миша),

уводили внутрішньовенно SCID-мишам. Від дня 16 до дня 31 сполуку із прикладу вводили SCID-мишам перорально один раз у день із наступним вимірюванням маси тіла всіх тварин у день 19, 22, 24, 26, 29 та 31.

Ефективність оцінювали за змінами маси тіла у день 19, 22, 24, 26, 29 або 31. Зміну маси тіла (%) визначали за допомогою формули, показаної нижче, де [A] являє собою масу тіла у день 16, та [B] являє собою масу тіла стосовно до кожного дня, у який здійснювали вимірювання маси тіла (день 19, 22, 24, 26, 29 або 31).

$$\text{Зміна маси тіла (\%)} = B/A \times 100$$

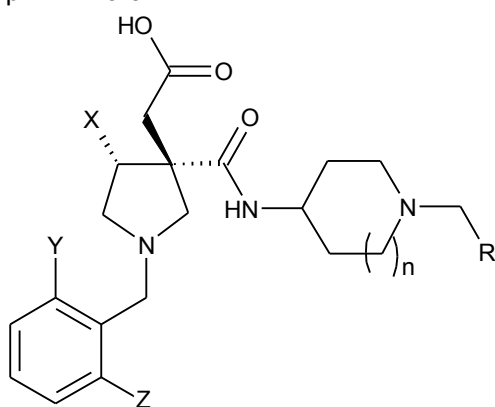
[0252] (2) Результати

Результати показані на Фіг. 1-4. Вісь абсцис на фігурах показує кількість днів, що минули, де день, у який SCID-мишам внутрішньовенно вводили CD4-позитивні клітини CD45RB-high, виділені із селезінки мишей BALB/c (5×10^5 клітин/миша), є днем 0.

15

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, представлена формулою (1), або її фармацевтично прийнятна сіль



, (1)

де R являє собою C_{1-6} алкільну групу, незаміщену або таку, що містить 1-3 замісники, вибрані із атомів галогену, C_{3-8} циклоалкільну групу, незаміщену або таку, що містить 1-3 замісники, вибрані із атомів галогену, або C_{3-8} циклоалкенільну групу, незаміщену або таку, що містить 1-3 замісники, вибрані із атомів галогену,

X являє собою C_{1-6} алкільну групу,

Y та Z є однаковими або відмінними один від одного та кожний із них являє собою атом галогену або C_{1-6} алкільну групу, незаміщену або таку, що містить 1-3 замісники, вибрані із атомів галогену, n дорівнює 0 або 1.

2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де R є фторбутильною групою, пентильною групою, циклогексильною групою, дифторциклогексильною групою, циклопентенільною групою або циклогексенільною групою.

3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 або п. 2, де X є метильною групою.

4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-3, де Y є атомом хлору.

5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-4, де Z є атомом хлору, метильною групою, диформетильною групою або трифторметильною групою.

6. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-5, де n дорівнює 1.

7. Сполука, вибрана із групи, що складається із

2-[(3S,4R)-1-[(2-хлор-6-(трифторметил)феніл)метил]-3-[[1-(2-фторпентил)піперидин-4-іл]карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл]оцтової кислоти,

2-[(3S,4R)-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-3-[(1-[(4,4-дифторциклогексил)метил]піперидин-4-іл]карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл]оцтової кислоти,

2-[(3S,4R)-1-[(2-хлор-6-(трифторметил)феніл)метил]-3-[[1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл]карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл]оцтової кислоти,

2-[(3S,4R)-1-[(2-хлор-6-метилфеніл)метил]-3-[[1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл]карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл]оцтової кислоти,

2-[(3S,4R)-1-[(2-хлор-6-(трифторметил)феніл)метил]-3-[[1-(циклопент-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл]карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл]оцтової кислоти,

2-[(3S,4R)-1-[(2-хлор-6-метилфеніл)метил]-3-[[1-(циклопент-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл]карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл]оцтової кислоти,

2-[(3S,4R)-3-[[1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піролідин-3-іл]карбамоїл]-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-метилпіролідин-3-іл]оцтової кислоти,

5 2-[(3S,4R)-1-[(2-хлор-6-(дифторметил)феніл)метил]-3-[[1-(гексилпіперидин-4-іл)карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл]оцтової кислоти,

2-[(3S,4R)-3-[[1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл]карбамоїл]-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-метилпіролідин-3-іл]оцтової кислоти,

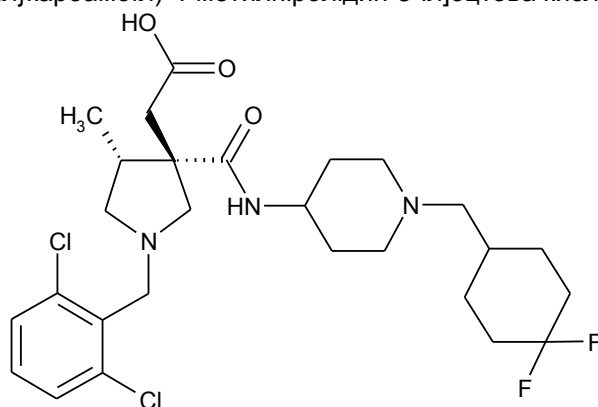
10 2-[(3S,4R)-1-[(2-хлор-6-(дифторметил)феніл)метил]-3-[[1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл]карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл]оцтової кислоти,

2-[(3S,4R)-1-[(2-хлор-6-(дифторметил)феніл)метил]-3-[[1-(циклопент-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл]карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл]оцтової кислоти та

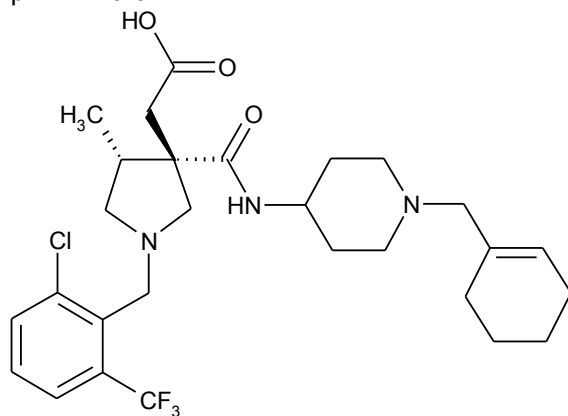
2-[(3S,4R)-1-[(2-хлор-6-(дифторметил)феніл)метил]-3-[[1-(циклогексилметил)піперидин-4-іл]карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл]оцтової кислоти,

15 або її фармацевтично прийнятна сіль.

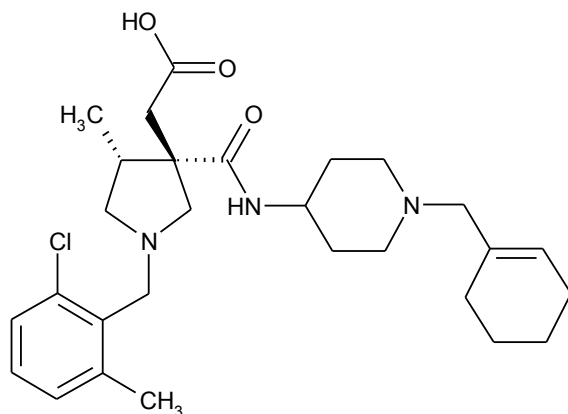
8. 2-[(3S,4R)-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-3-[[1-[(4,4-дифторциклогексил)метил]піперидин-4-іл]карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл]оцтова кислота або її фармацевтично прийнятна сіль:



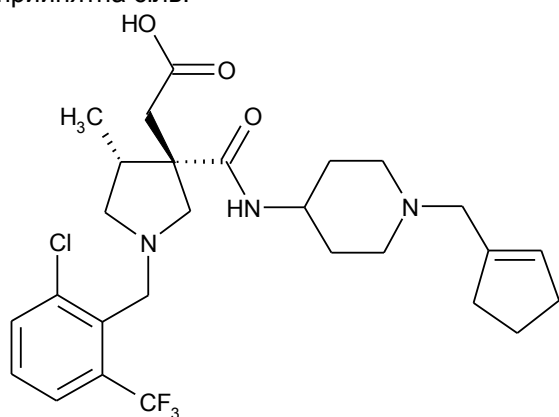
9. 2-[(3S,4R)-1-[(2-хлор-6-(трифторметил)феніл)метил]-3-[[1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл]карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл]оцтова кислота або її фармацевтично прийнятна сіль:



10. 2-[(3S,4R)-1-[(2-хлор-6-метилфеніл)метил]-3-[[1-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл]карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл]оцтова кислота або її фармацевтично прийнятна сіль:

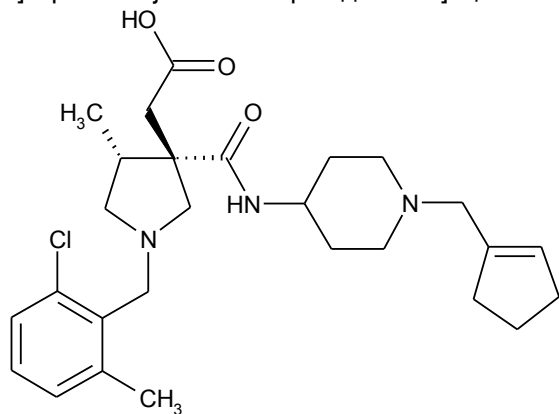


11. 2-[(3S,4R)-1-[(2-хлор-6-(трифторметил)феніл)метил]-3-[[1-(циклопент-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл]карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл]оцтова кислота або її фармацевтично прийнятна сіль:



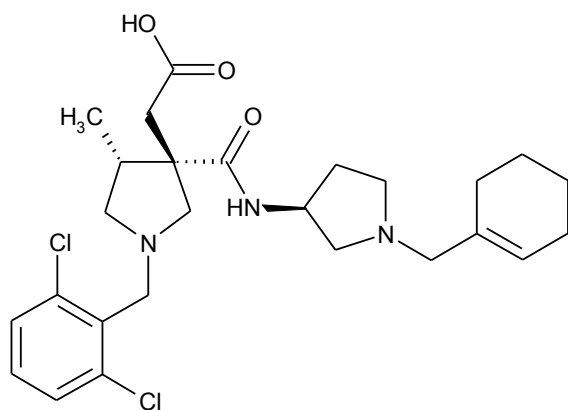
5

12. 2-[(3S,4R)-1-[(2-хлор-6-метилфеніл)метил]-3-[[1-(циклопент-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл]карбамоїл]-4-метилпіролідин-3-іл]оцтова кислота або її фармацевтично прийнятна сіль:

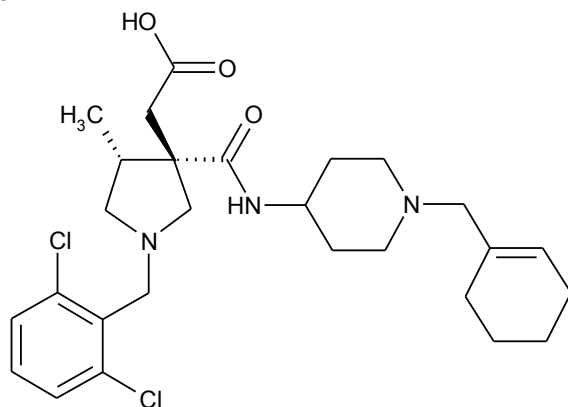


10

13. 2-[(3S,4R)-3-[[1-(3S)-1-(cyclohex-1-en-1-yl)methyl]pyrrolidine-3-yl]carbamoyl]-1-[(2,6-dichlorophenyl)methyl]-4-methylpyrrolidine-3-yl]acetic acid або її фармацевтично прийнятна сіль:



14. 2-[(3S,4R)-3-[[[(1-циклогекс-1-ен-1-ілметил)піперидин-4-іл]карбамоїл]-1-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-4-метилпіролідин-3-іл]оцтова кислота або її фармацевтично прийнятна сіль:



5

15. Лікарський засіб, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пп. 1-14 як активний інгредієнт.

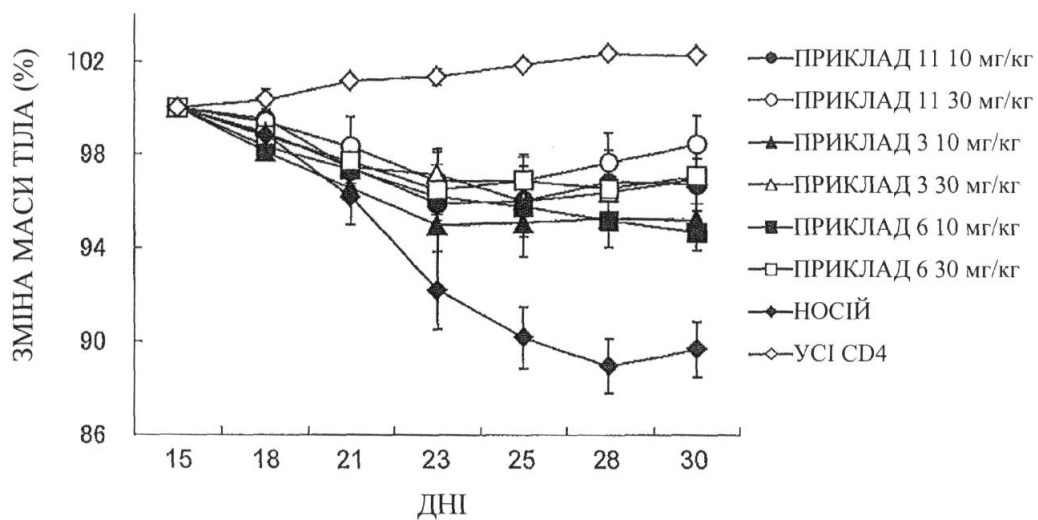
16. Терапевтичний засіб для лікування запального захворювання кишечника, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пп. 1-14 як активний інгредієнт.

10 17. Терапевтичний засіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що запальне захворювання кишечника є виразковим колітом або хворобою Крона.

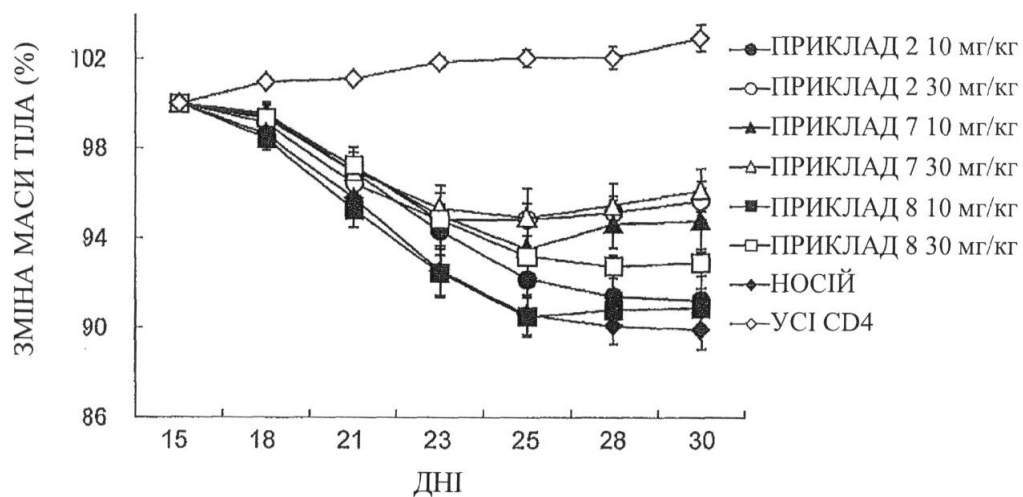
18. Інгібітор шляху фракталін-СХ3СR1, який містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пп. 1-14 як активний інгредієнт, для лікування запального захворювання кишечника.

15 19. Інгібітор фракталіну, який містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пп. 1-14 як активний інгредієнт, для лікування запального захворювання кишечника.

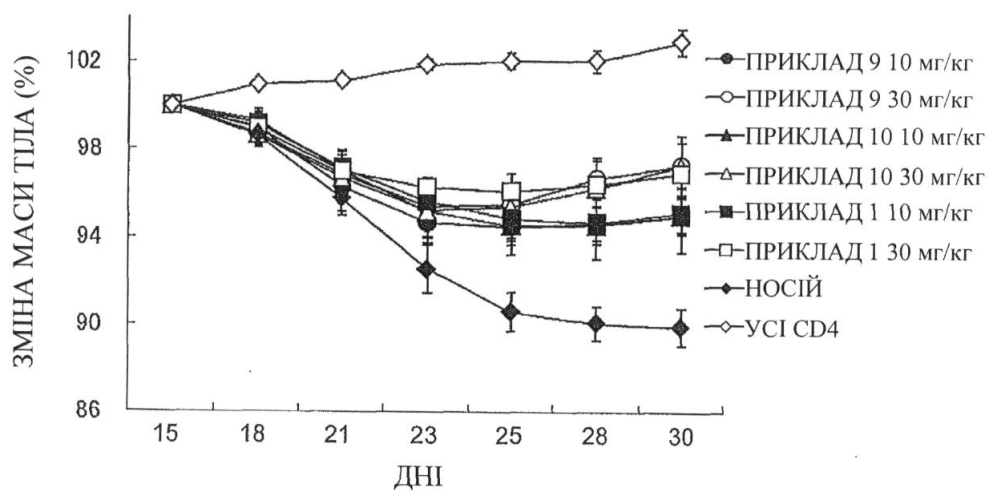
20. Інгібітор СХ3СR1, який містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пп. 1-14 як активний інгредієнт, для лікування запального захворювання кишечника.



Фіг.1



Фіг.2



Фіг.3

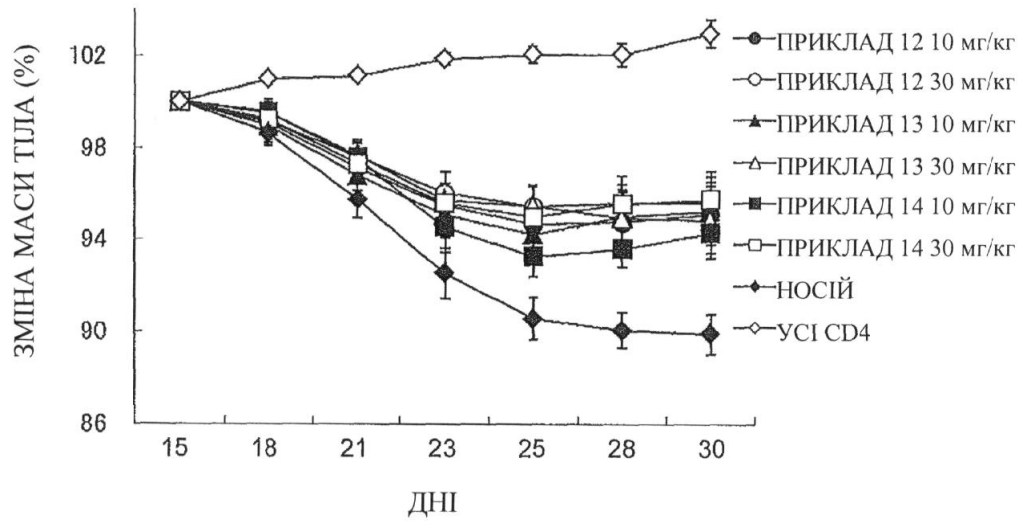


Fig.4

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601