



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110481** (13) **C2**  
(51) МПК (2015.01)

C07D 211/40 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 401/06 (2006.01)  
C07D 407/04 (2006.01)  
C07D 407/06 (2006.01)  
C07D 409/04 (2006.01)  
C07D 413/06 (2006.01)  
C07D 417/06 (2006.01)  
C07D 471/20 (2006.01)  
C07D 279/02 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 498/20 (2006.01)  
A61K 31/4412 (2006.01)  
A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

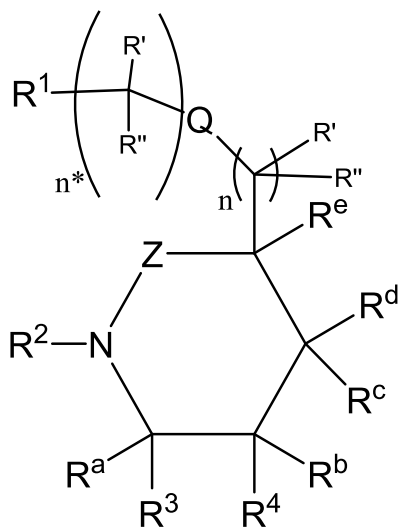
(21) Номер заявки:	а 2013 00192	Гонсалес Лопес де Турісо Фелікс (US), Гріббл Мол, Майкл Уїлльям (US), Гастін Дарін Джеймс (US), Хіт Джулі Енн (US), Хуан Сінь (US), Цзяо Сяньюнь (US), Джонсон Майкл (US), Кайзер Франк (US), Копескі Девід Джон (US), Лай Суцзен (US), Лі Іхун (US), Лі Чжихун (US), Лю Цзивень (US), Лоу Джонатан Данте (US), Лукас Брайан Стюарт (US), Ма Чжихуа (US), Макгі Лоуренс (US), Макінтош Джоел (US), Макмінн Дастін (US), Медіна Хуліо Сезар (US), Міхалік Джеффри Томас (US), Олсон Стівен Ховард (US), Рью Йосуп (US), Ровето Філіп Марлі (US), Сунь Дацин (US), Ван Сяодун (US), Ван Інцай (US), Янь Сюелей (US), Юй Мін (US), Чжу Цзян (US)
(22) Дата подання заявки:	03.06.2011	
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	12.01.2016	
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/351,827, 61/352,322, 61/452,578	
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	04.06.2010, 07.06.2010, 14.03.2011	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву:	US, US, US	
(41) Публікація відомостей про заяву:	25.04.2013, Бюл.№ 8	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	12.01.2016, Бюл.№ 1	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2011/039184, 03.06.2011	
(72) Винахідник(и): Бартбергер Майкл Девід (US), Гонсалес Буенростро Ана (US), Бек Хіларі Плейк (US), Чень Сяоци (US), Коннорс Річард Віктор (US), Дейгнан Джеффри (US), Дукветт Джейсон (US), Екстеровіч Джон (US), Фішер Бенджамін (US), Фокс Брайан Меттью (US), Фу Цзяшен (US), Фу Цзице (US).	(73) Власник(и): ЕМДЖЕН ІНК., One Amgen Center Drive, M/S 28-2-c, Thousand Oaks, California 91320, United States of America (US) (74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115 (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2010/028862 A1 (PRIAXON AG [DE]; BURDACK CHRISTOPH [DE]; KALINSKI CEDRIC [DE]; ROSS GU), 18.03.2010	

**(54) ПІПЕРИДИНОВІ ПОХІДНІ ЯК ІНГІБІТОРИ MDM2 ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ**

UA 110481 C2

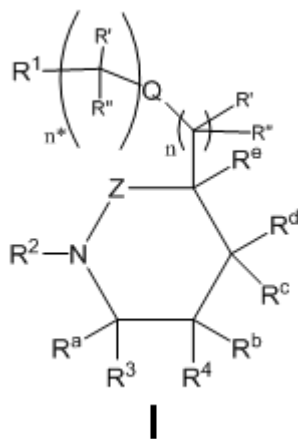
(57) Реферат:

У даному винаході представлені сполуки-інгібітори MDM2 Формули I:



де змінні визначені вище, і ці сполуки є корисними як терапевтичні засоби, зокрема, для лікування ракових захворювань.

Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, які містять інгібітор MDM2.



## ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід стосується сполук, які є інгібіторами MDM2, які є корисними як терапевтичні засоби, зокрема, для лікування раку. Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять інгібітор MDM2.

## 5 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

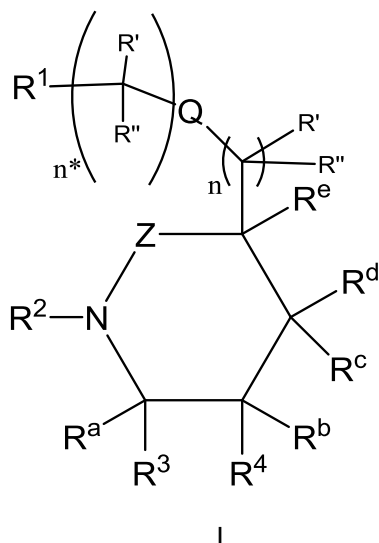
р53 є супресором пухлин і фактором транскрипції, що реагує на клітинний стрес шляхом активації транскрипції різних генів, що беруть участь у зупинці клітинного циклу, апоптозі, старінні клітин і відновленні ДНК. На відміну від нормальних клітин, у яких нечасто виникають причини для активації р53, клітини пухлини постійно знаходяться під впливом клітинного стресу через різні uszkodження, включаючи гіпоксію і проапоптичну онкогенну активацію. Тому існує потужна селективна перевага для інактивації шляху р53 у пухлинах, і припускається, що виключення функції р53 може бути передумовою для виживання пухлини. Для підтвердження цього зауваження три групи дослідників використовували моделі на мишах, щоб показати, що відсутність функції р53 є нерозривною вимогою для збереження сталих пухлин. Коли дослідники відновили функцію р53 у пухлинах з інактивованим р53, ці пухлини регресували.

р53 інактивується мутацією і/або втратою 50 % солідних пухлин і 10 % рідких пухлин. При раку генетично або епігенетично змінюються також інші важливі члени шляху р53. Описано, що онкобілок MDM2 інгібує функцію р53 і активується генною ампліфікацією у цілих 10 % випадків захворюваності. MDM2, у свою чергу, інгібується іншим супресором пухлини - р14ARF. Припускається, що низхідні зміни після р53 можуть відповідати щонайменше за часткову інактивацію шляху р53 у пухлинах р53<sup>WT</sup> (р53 дикого типу). Підтверджуючи цю концепцію, деякі пухлини р53<sup>WT</sup> демонструють знижену апоптичну здатність, незважаючи на те, що їх здатність піддаватися зупинці клітинного циклу залишається незачепленою. Одна зі стратегій лікування раку включає використання низькомолекулярних речовин, що зв'язують MDM2 і нейтралізують його взаємодію з р53. MDM2 інгібує активність р53 трьома механізмами: 1) діючи як Е3 убіквітинлігаза для промотування руйнування р53; 2) зв'язуючись із транскрипційним доменом активації р53 і блокуючи його; і 3) експортуючи р53 з ядер у цитоплазму. Усі три ці механізми блокуються нейтралізацією взаємодії MDM2-р53. Зокрема, ця терапевтична стратегія може застосовуватися у випадку пухлин, які є р53<sup>WT</sup>, а дослідження з низькомолекулярними інгібіторами MDM2 дають багатообіцяюче зниження росту пухлини як *in vitro*, так і *in vivo*. Крім того, у пацієнтів з р53-інактивованими пухлинами стабілізація р53 дикого типу в нормальних тканинах за рахунок інгібування MDM2 може забезпечити селективний захист нормальних тканин від міотичних отрут.

Даний винахід стосується сполук, здатних інгібувати взаємодію між р53 і MDM2 і активувати р53 низхідні ефекторні гени. Отже, сполуки даного винаходу є корисними при лікуванні раку, бактеріальних інфекцій, вірусних інфекцій, виразок і запалення. Зокрема, сполуки даного винаходу є корисними для лікування солідних пухлин, таких як: рак молочної залози, ободової кишки, легенів і простати; а також рідких пухлин, таких як лімфоми і лейкози. При використанні у даному документі MDM2 означає білок MDM2 людини, а р53 означає білок р53 людини. Слід зазначити, що MDM2 людини може також згадуватися як HDM2 або hmdm2.

## СУТНІСТЬ ВІНАХОДУ

Даний винахід стосується піперидинонових похідних Формули I.



їх енантіомерів, диастереомерів і фармацевтично прийнятних солей,  
де

Q є зв'язком або, необов'язково, вибраний з O, NR<sup>7</sup> і S(O)<sub>v</sub>, якщо n\* є цілим числом від 1 до 6,

5 Z є C=O або S(=O)<sub>2</sub>

R<sup>a</sup> в, кожному випадку незалежно, вибраний з H, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, (гало)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, (гідрокси)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, (алкокси)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу або ціано;

R<sup>b</sup> є H, галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілом, (гало)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілом, (гідрокси)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілом, (алкокси)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілом або ціано;

10 R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup>, незалежно, є H, галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, (гало)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілом, (гало)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, (алкокси)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілом, (гідрокси)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілом;

або R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням спіро-циклоалкілової або гетероцикло-кільцевої системи;

R<sup>e</sup> є (a) H або галогеном; або

15 (б) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкілом, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілом, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)гетероцикло-, ціано, галогеном, гідроксилом, -OR<sup>5</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, гетероциклоалкілом, будь-який із котрих може бути, необов'язково, заміщений 1 або більше групами R<sup>x</sup>, як дозволяє валентність.

або R<sup>e</sup> і будь-яка із груп R" або R" можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням спіро-циклоалкілової або гетероцикло-кільцевої системи;

20 або R<sup>d</sup> і будь-яка із груп R" або R" можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням конденсованої циклоалкілової або гетероцикло-кільцевої системи;

або R<sup>d</sup> і R<sup>e</sup> можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням конденсованої циклоалкілової або гетероцикло-кільцевої системи;

25 R" і R" в кожному випадку, відповідно, незалежно, є H, галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, (гало)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілом, (гало)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, (алкокси)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілом, (гідрокси)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілом, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілом, C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілом, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> або гідроксилом;

або R' і R", зв'язані з одним атомом вуглецю, можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням =O;

30 або R' і R", зв'язані з одним атомом вуглецю, можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням спіро-конденсованої циклоалкілової або гетероцикло-кільцевої системи;

R<sup>1</sup> є

(a) -COOH, -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)NHOH, -C(O)NH-NH<sub>2</sub>, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> або -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>v</sub>R<sup>10</sup> або CN;

35 (б) гетероарилом або гетероцикло-, будь-який з котрих може бути, необов'язково, незалежно, заміщений однією або більше групами R<sup>x</sup>, як дозволяє валентність;

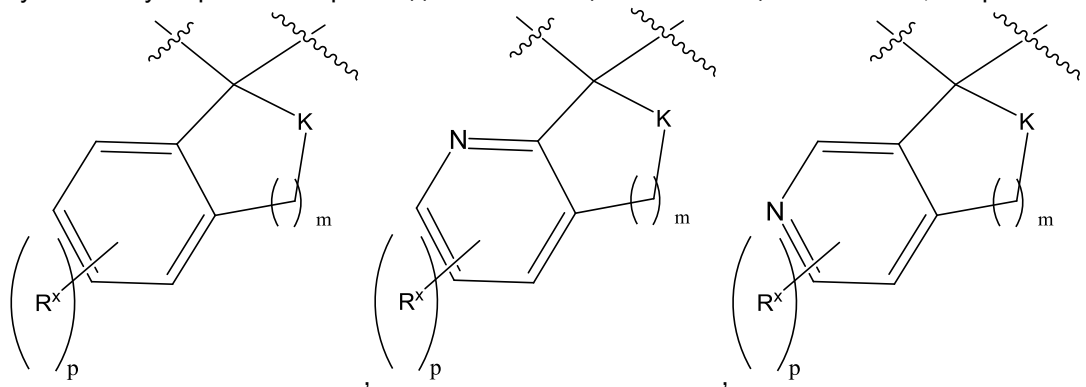
R<sup>2</sup> є

(a) -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>10</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>10</sup> або -C(Ra)R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

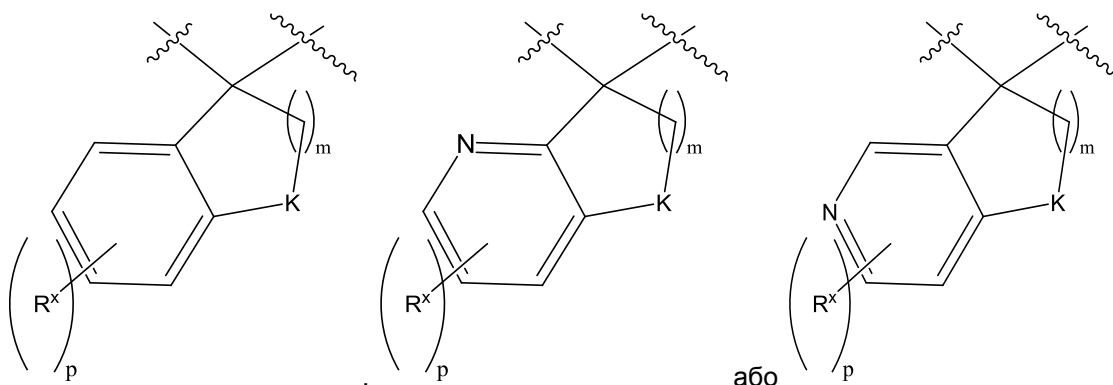
40 (б) арилом, гетероарилом, циклоалкілом або гетероцикло-, будь-який з котрих може бути, необов'язково, незалежно, заміщений однією або більше групами R<sup>x</sup>, як дозволяє валентність;

R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup>, незалежно, є арилом або гетероарилом, будь-який з котрих може бути, необов'язково, незалежно, заміщений однією або більше групами R<sup>x</sup>, як дозволяє валентність;

45 або будь-який R<sup>3</sup> і R<sup>a</sup>, разом з кільцевим атомом вуглецю, з яким обидва вони зв'язані, або R<sup>4</sup> і R<sup>b</sup>, разом з кільцевим атомом вуглецю, з яким обидва вони зв'язані, можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням спіро-конденсованої біциклічної кільцевої системи, вибраної з:







де  $K \in -O-, -NR^7-$  або  $-C(=O)NR^7-$ ,

$R^5$  і  $R^6$  у кожному випадку, відповідно, незалежно, вибрані з:

(а)  $H$  і  $CN$ ; або

- 5 (б)  $-(алкілен)_t-OH$ ,  $-(алкілен)_t-OR^9$ ,  $-(алкілен)_t-SR^9$ ,  $-(алкілен)_t-NR^{10}R^{11}$ ,  $-(алкілен)_t-C(O)R^9$ ,  $-(алкілен)_t-C(O)OR^9$ ,  $-(алкілен)_t-OC(O)R^9$ ,  $-(алкілен)_t-S(O)_vR^9$ ,  $-(алкілен)_t-NHS(O)_2R^{10}$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^{11})S(O)_2R^{10}$ ,  $-(алкілен)_t-NR^{10}C(O)R^9$ ,  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $NR^{10}S(O)_2R^9$ ,  $S(O)_2NR^{10}$  і  $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ ; або

- 10 (а) галоалкілу, галоалкокси,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{2-6}$ -алкенілу,  $C_{2-6}$ -алкінілу,  $C_{3-8}$ -циклоалкілу,  $(C_{3-8}$ -циклоалкіл) $(C_{1-3}$ -алкіл),  $C_{4-8}$ -циклоалкенілу, арилу, арил $(C_{1-3}$ -алкіл), гетероарилу, гетероарил $(C_{1-3}$ -алкіл), гетероцикло- і гетероцикло $(C_{1-3}$ -алкіл)  $m$ , будь-який з котрих може бути, необов'язково, незалежно, заміщений однією або більше групами  $R^x$ , як дозволяє валентність;

- 15  $R^7$  і  $R^8$  в кожному випадку, відповідно, незалежно, вибрані із  $H$ ,  $C_{1-6}$ -алкілу, гало $(C_{1-6})$ -алкілу, циклоалкілу,  $C_{2-6}$ -алкенілу,  $C_{2-6}$ -алкінілу, арилу, гетероарилу, гетероцикло-, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероцикло $(C_{1-10}$ -алкіл) і  $(C_{3-8}$ -циклоалкіл) $(C_{1-3}$ -алкіл), будь-який з котрих може бути, необов'язково, заміщений, як дозволяє валентність, однією або більше  $R^x$ ;

або  $R^7$  і  $R^8$  можуть зв'язуватися з утворенням  $C_4$ - $C_8$ -гетероцикло-кільця, необов'язково заміщеного однією або більше  $R^x$ ;

- 20  $R^9 \in$  галоалкілом, галоалкокси,  $C_{1-6}$ -алкілом,  $C_{2-6}$ -алкенілом,  $C_{2-6}$ -алкінілом,  $C_{3-8}$ -циклоалкілом,  $(C_{3-8}$ -циклоалкіл) $(C_{1-3}$ -алкіл),  $C_{4-8}$ -циклоалкенілом, арилом, гетероарилом і гетероцикло-, будь-який з котрих може бути, необов'язково, незалежно, заміщений однією або більше групами  $R^x$ , як дозволяє валентність;

- 25  $R^{10}$  і  $R^{11}$  у кожному випадку, відповідно, незалежно, вибрані із алкілу, галоалкілу, циклоалкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарилу, гетероцикло-, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклоалкілу і циклоалкілалкілу, будь-який з котрих може бути, необов'язково, заміщений, як дозволяє валентність, однією або більше  $R^x$ ;

- 30 або  $R^{10}$  і  $R^{11}$  можуть зв'язуватися з утворенням гетероцикло-кільця, необов'язково заміщеного однією або більше  $R^x$ ;

- 35  $R^x$ , у кожному випадку незалежно, є дейтерієм, галогеном, циано, нітро, оксо, алкілом, галоалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, циклоалкенілом, гетероцикло, арилом, гетероарилом, арилалкілом, гетероарилалкілом, циклоалкілалкілом, гетероциклоалкілом,  $-(алкілен)_t-OR^*$ ,  $-(алкілен)_t-S(O)_vR^*$ ,  $-(алкілен)_t-NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-C(=O)R^*$ ,  $-(алкілен)_t-C(=S)R^*$ ,  $-(алкілен)_t-C(=O)OR^*$ ,  $-(алкілен)_t-OC(=O)R^*$ ,  $-(алкілен)_t-C(=S)OR^*$ ,  $-(алкілен)_t-C(=O)NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-C(=S)NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)C(=O)NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)C(=S)NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)C(=O)R^*$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)C(=S)R^*$ ,  $-(алкілен)_t-OC(=O)NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-OC(=S)NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-SO_2NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)SO_2R^*$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)C(=O)OR^*$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)C(=S)OR^*$  або  $-(алкілен)_t-N(R^+)SO_2R^*$ ;

- 40 де зазначені групи алкілу, галоалкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероцикло, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілулкіла і гетероциклоалкілу можуть бути додатково, незалежно, заміщені одним або більше галогенами, циано, оксо,  $-(алкілен)_t-OR^*$ ,  $-(алкілен)_t-S(O)_vR^*$ ,  $-(алкілен)_t-NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-C(=O)R^*$ ,  $-(алкілен)_t-C(=S)R^*$ ,  $-(алкілен)_t-C(=O)OR^*$ ,  $-(алкілен)_t-OC(=O)R^*$ ,  $-(алкілен)_t-C(=S)OR^*$ ,  $-(алкілен)_t-C(=O)NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-C(=S)NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)C(=O)NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)C(=S)NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)C(=O)R^*$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)C(=S)R^*$ ,  $-(алкілен)_t-OC(=O)NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-OC(=S)NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-SO_2NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)SO_2R^*$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)SO_2NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)C(=O)OR^*$ ,

$-(\text{алкілен})_t-N(R^+)C(=S)OR^*$  або  $-(\text{алкілен})_t-N(R^+)SO_2R^*$ ;

$R^*$  є

галоалкілом, галоалкокси,  $C_{1-6}$ -алкілом,  $C_{2-6}$ -алкенілом,  $C_{2-6}$ -алкінілом,  $C_{3-8}$ -циклоалкілом,  $C_{4-8}$ -циклоалкенілом, арилом, гетероарилом і гетероцикло-;

5  $R^+$  і  $R^{++}$ , незалежно, є H, алкілом, галоалкілом, циклоалкілом, алкенілом, алкінілом, арилом, гетероарилом, гетероцикло-, ариалкілом, гетероарилалкілом, гетероциклоалкілом і циклоалкілалкілом;

або  $R^+$  і  $R^{++}$ , зв'язані з одним атомом азоту, можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням гетероцикло-кільцевої системи;

10  $m$  рівний 1, 2 або 3;

$n$  і  $n^*$ , кожен незалежно, вибрані з 0 і цілих чисел від 1 до 6;

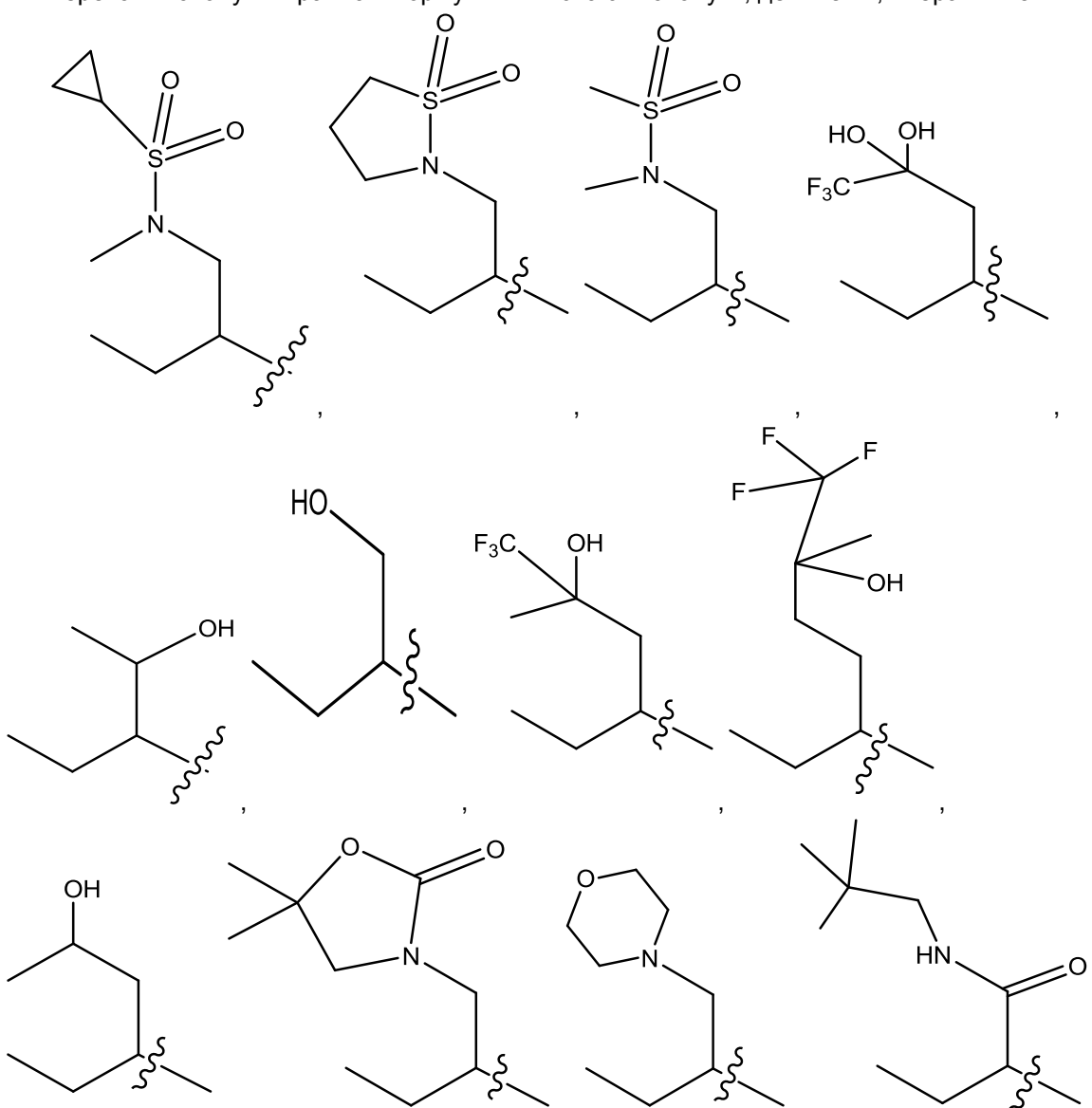
$r$  рівний 0, 1, 2 або 3;

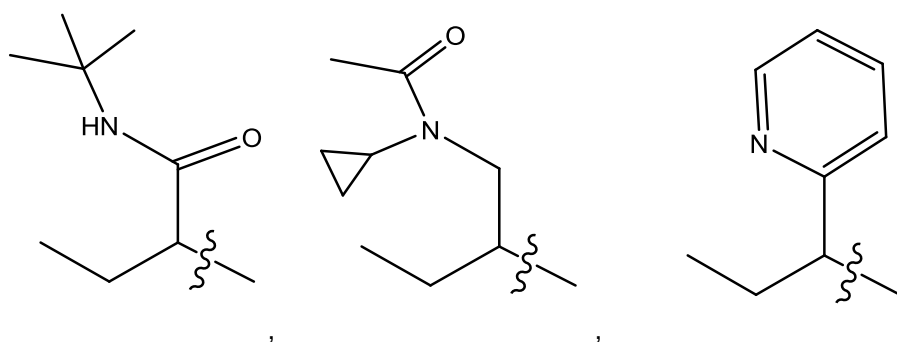
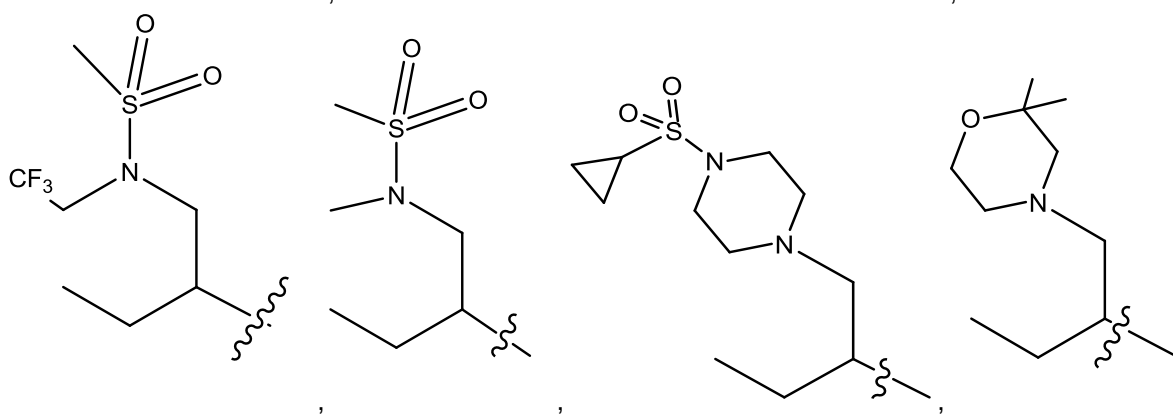
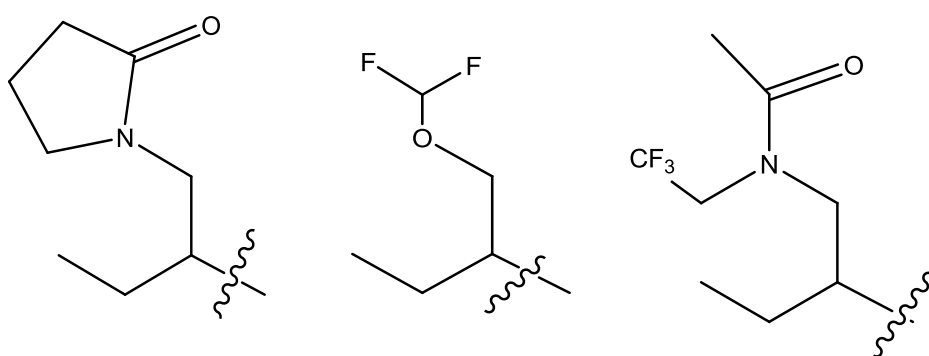
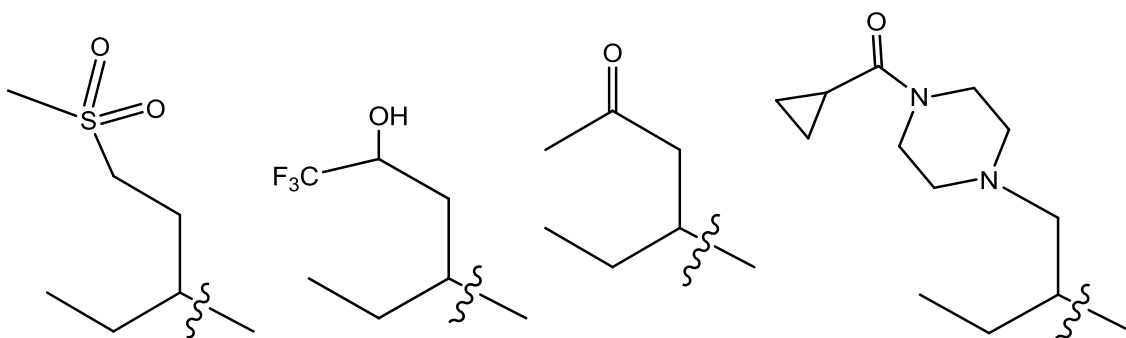
$t$ , у кожному випадку незалежно, рівний 0 або цілому числу від 1 до 6;

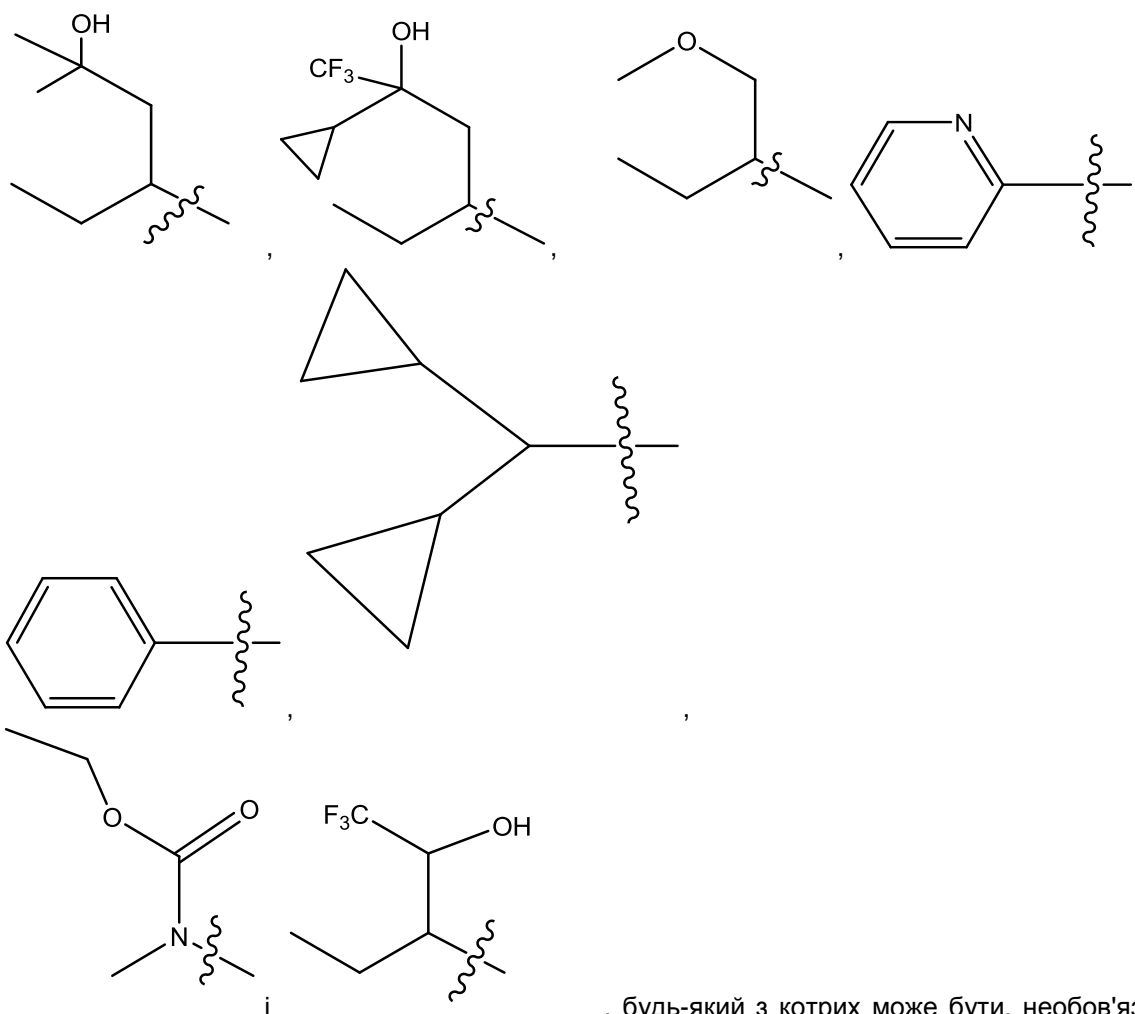
$v$ , у кожному випадку незалежно, рівний 0, 1 або 2.

15 Переважні сполуки в рамках Формули I включають сполуки, де  $R^2$  є  $-C(H)R^5R^6$  або  $-NR^7R^8$ , фенілом або піридином, феніл або піридил можуть бути, необов'язково, заміщені однією або більше  $R^x$ , як дозволяє валентність.

Переважають сполуки в рамках Формули I включають сполуки, де  $R^2$  є  $R^2$ , вибраним із:



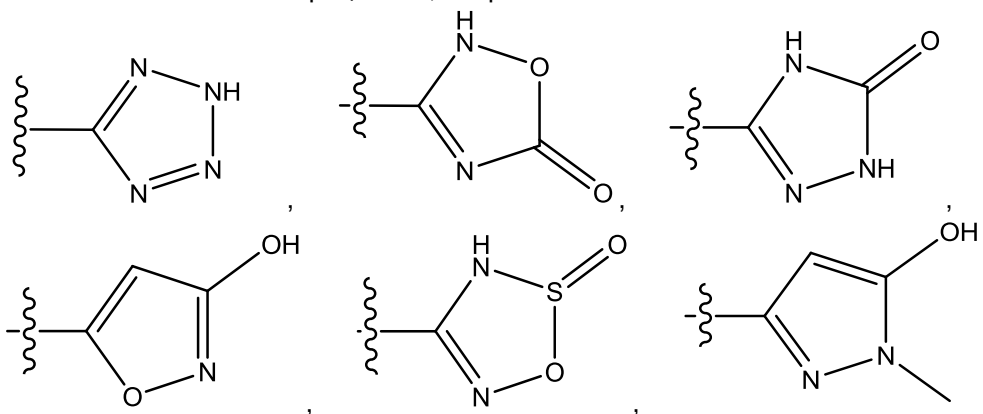
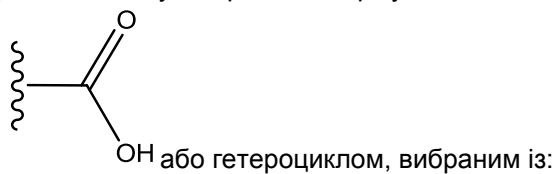


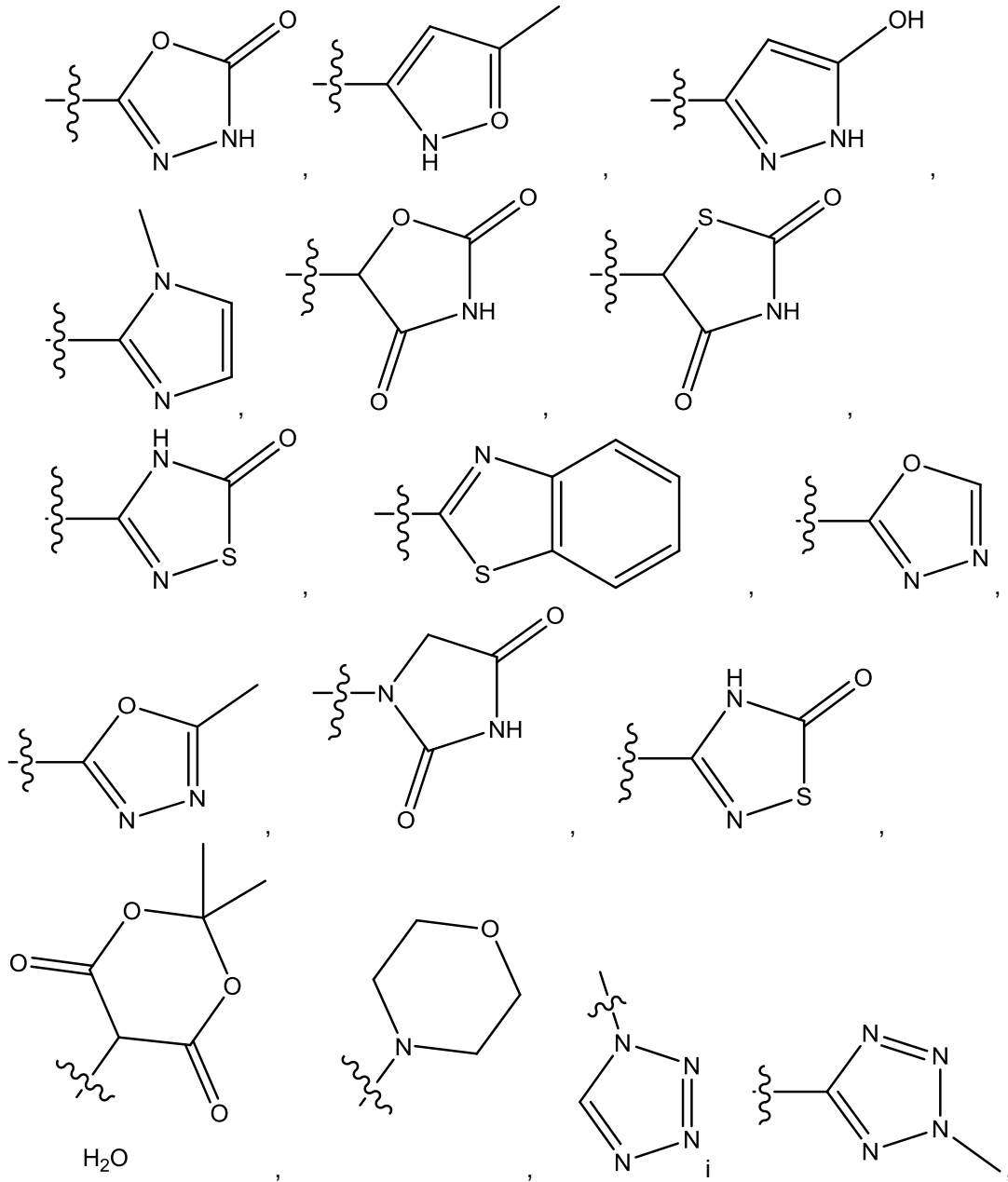


і, будь-який з котрих може бути, необов'язково, заміщений однією або більше групами  $R^x$ , як дозволяє валентність.

5

Переважні сполуки в рамках Формули I включають сполуки, де  $R^1$  є

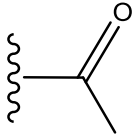


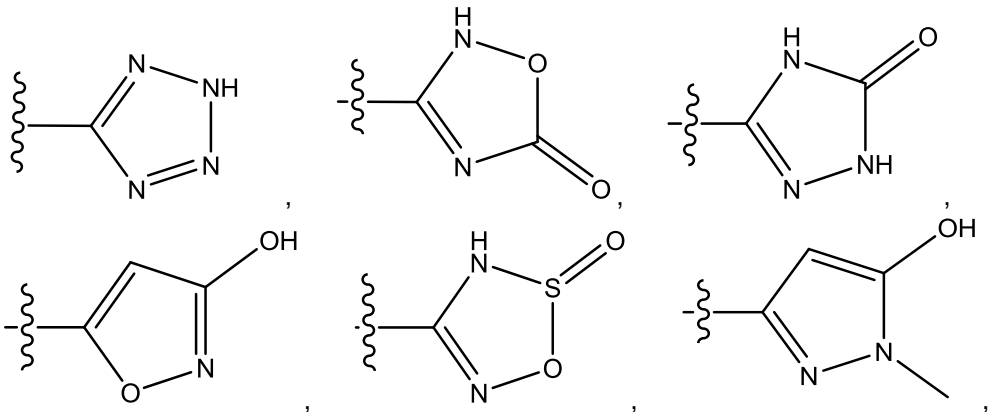


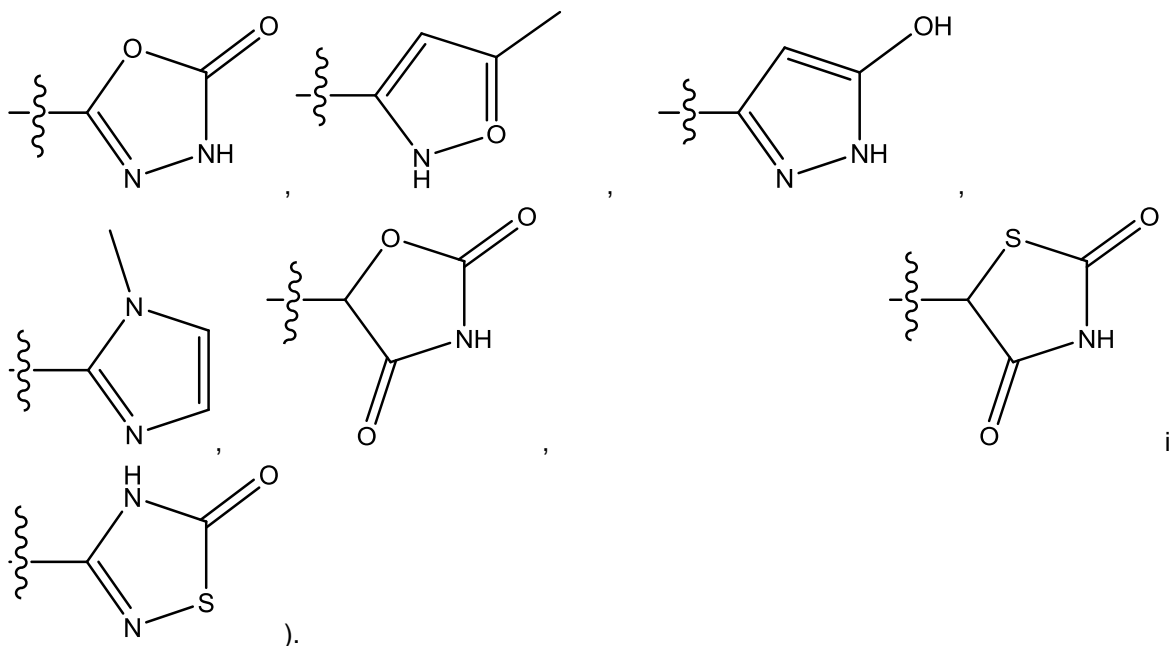
5

H<sub>2</sub>O

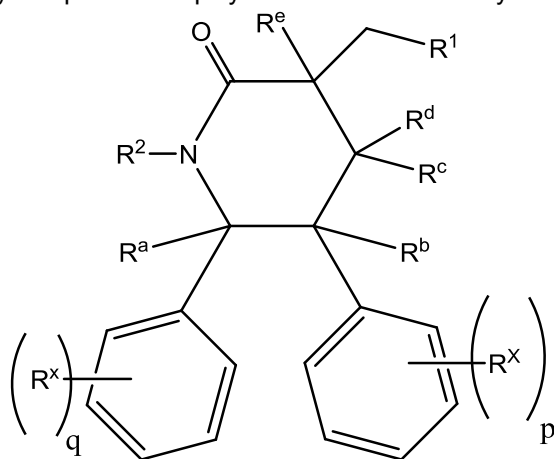
(більш

переважно -  або гетероциклом, вибраним із:





Переважні сполуки в рамках Формули I включають сполуки Формули IA:



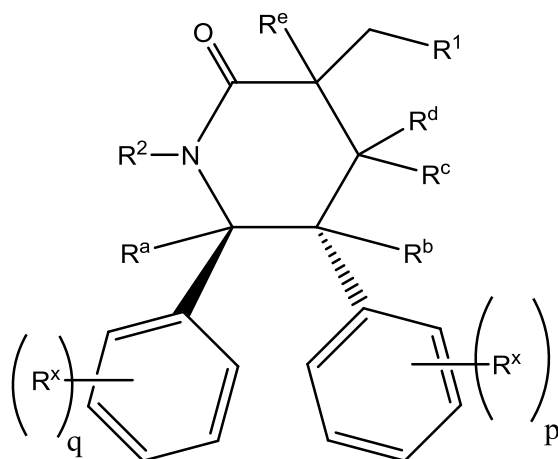
5

IA

їх енантіомери, диастереомери і фармацевтично прийнятні солі, де  $q$  і  $p$ , кожен незалежно, рівні 0, 1, 2 або 3. Переважні сполуки Формули IA включають сполуки, що містять переважні групи  $R^1$  і  $R^2$ , згадані раніше.

10

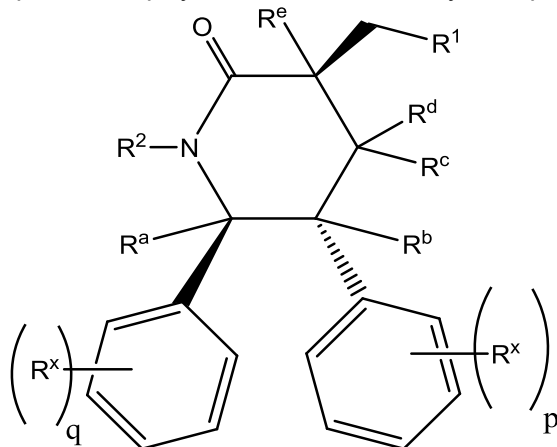
Переважні сполуки в рамках Формули I включають сполуки Формули IB:



IB

їх енантіомери, диастереомери і фармацевтично прийнятні солі,  
де q і p, кожен незалежно, рівні 0, 1, 2 або 3. Переважні сполуки Формули IB включають  
5 сполуки, що містять переважні групи R¹ і R², згадані раніше.

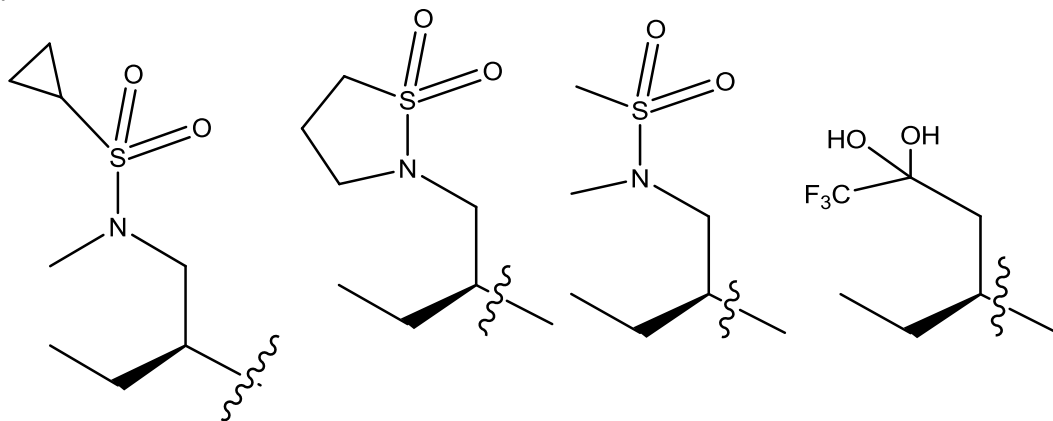
Переважні сполуки в рамках Формули I включають сполуки Формули IC:

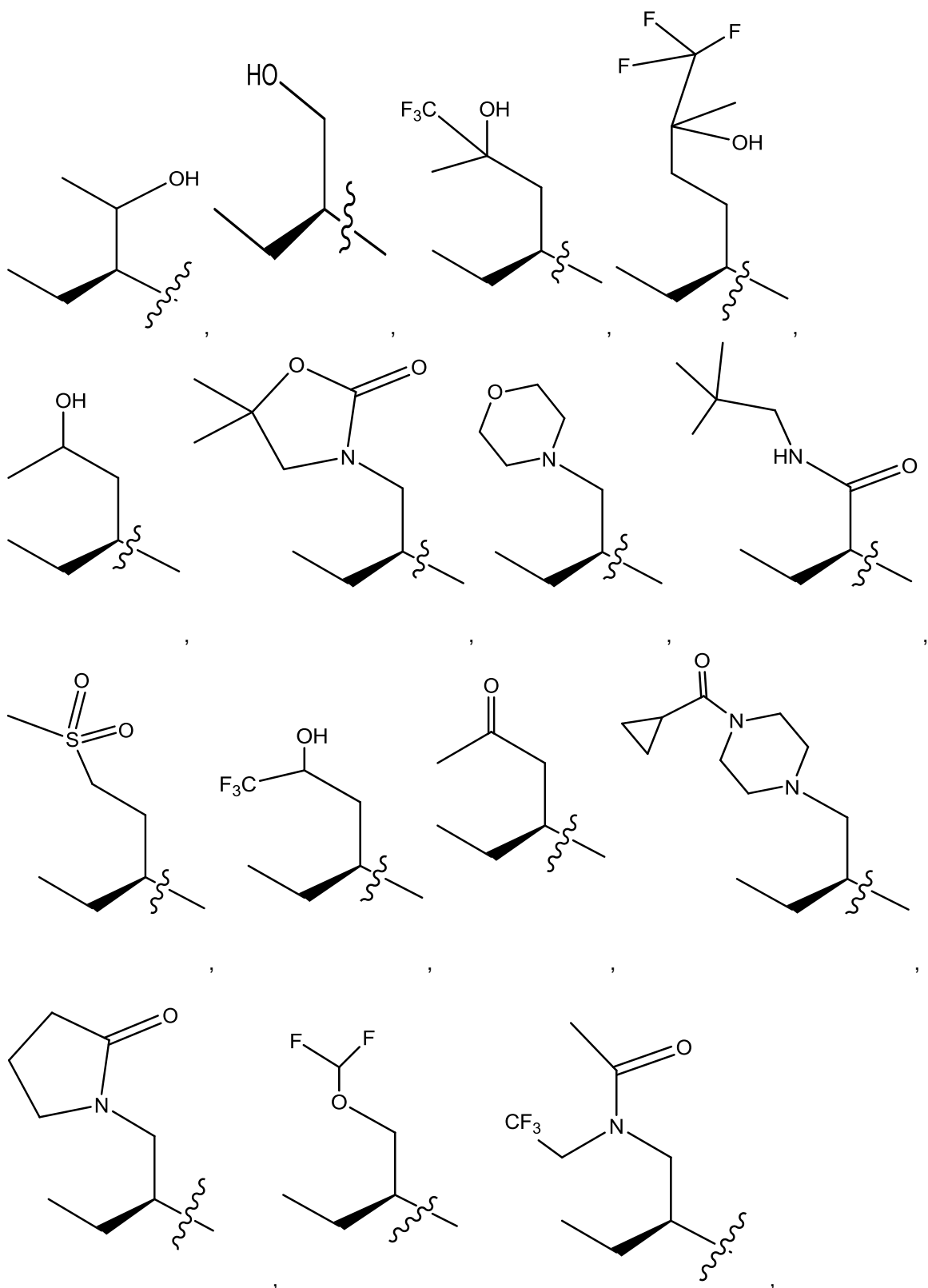


IC

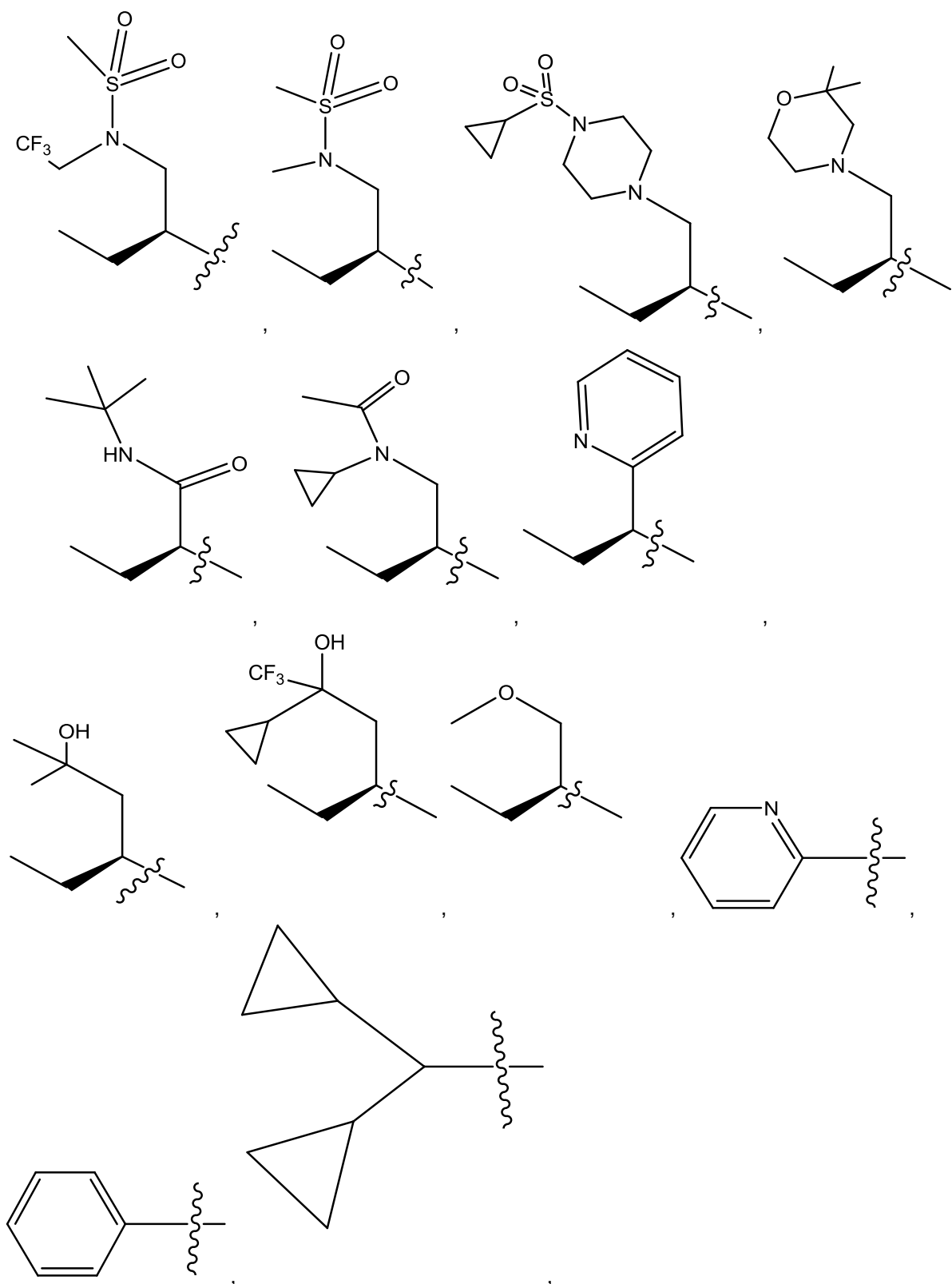
їх енантіомери, диастереомери і фармацевтично прийнятні солі,  
де q і p, кожен незалежно, рівні 0, 1, 2 або 3. Переважні сполуки Формули IC включають  
10 сполуки, що містять переважні групи R¹ і R², згадані в даному документі.

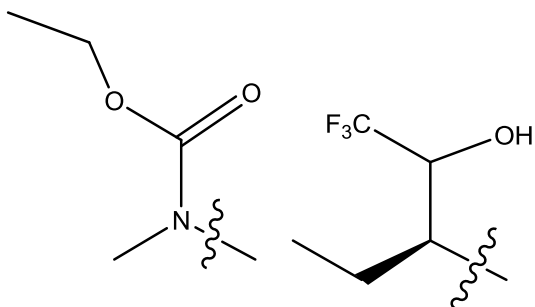
Переважні сполуки в рамках Формул IA, IB і IC додатково включають сполуки, де R²  
вибраний із:





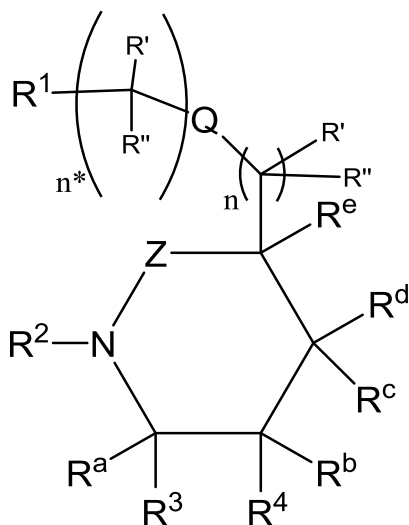






і, будь-який з котрих може бути, необов'язково, заміщений однією або більше групами  $R^x$ , як дозволяє валентність.

В іншому аспекті, аспекті А, даного винаходу представлені сполуки Формули І:



і R", зв'язані з одним атомом вуглецю, можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням =O, або R" і R", зв'язані з одним атомом вуглецю, можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням спіро-конденсованої циклоалкілової або гетероцикло-кільцевої системи;

R<sup>1</sup> є

- 5 (а)  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{10}$ ,  $-\text{C(O)NHOH}$ ,  $-\text{C(O)NH-NH}_2$ ,  $-\text{C(O)NHS(O)}_2\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{NHC(O)R}^{10}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^7\text{C(O)R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^7\text{C(O)OR}^5$ ,  $-\text{C(O)NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^7\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^7\text{C(O)NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{S(O)}_v\text{R}^{10}$ , гідроксиалкілом, -циклопропіл-COOH або CN; або

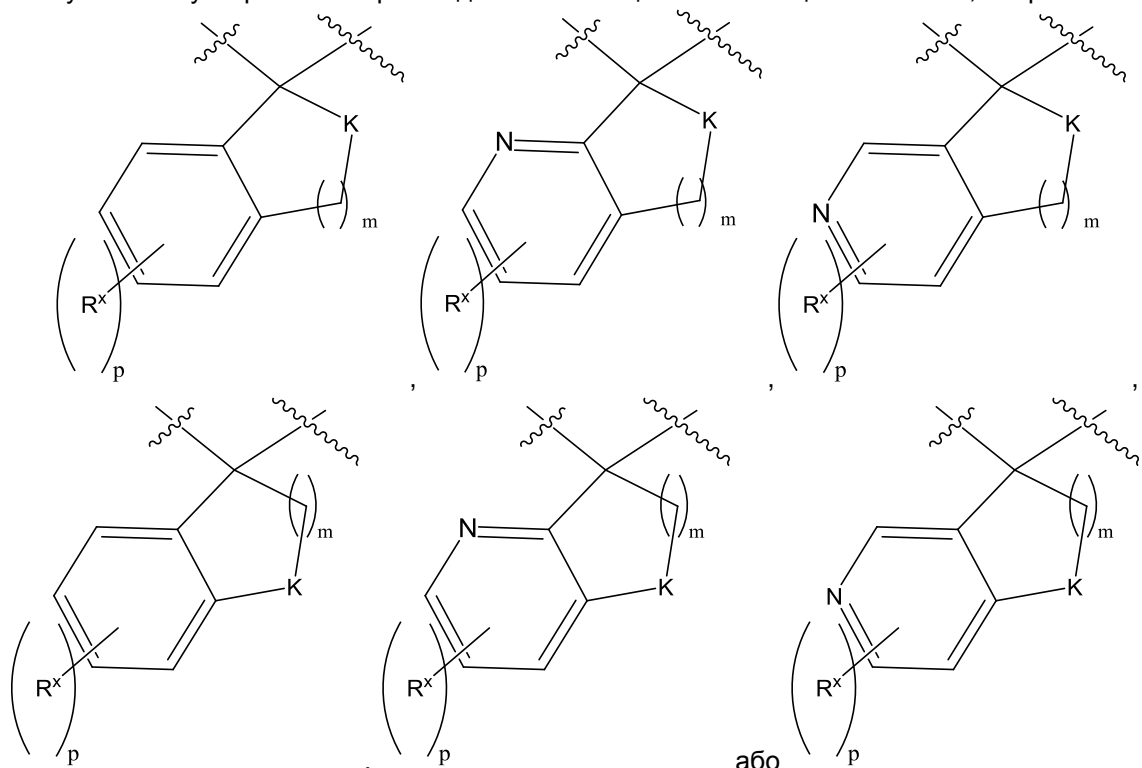
(б) гетероарилом або гетероцикло-, будь-який з котрих може бути, необов'язково, незалежно, заміщений однією або більше групами R<sup>x</sup>, як дозволяє валентність;

10 R<sup>2</sup> є

(а)  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{NR}^7\text{C(O)OR}^{10}$ ,  $\text{NR}^7\text{C(O)NR}^7\text{R}^{10}$  або  $-\text{C(R}^a\text{)R}^5\text{R}^6$ ; або

(б) арилом, гетероарилом, циклоалкілом або гетероцикло-, будь-який з котрих може бути, необов'язково, незалежно, заміщений однією або більше групами R<sup>x</sup>, як дозволяє валентність;

- 15 R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup>, незалежно, є арилом або гетероарилом, будь-який з котрих може бути, необов'язково, незалежно, заміщений однією або більше групами R<sup>x</sup>, як дозволяє валентність, або будь-який R<sup>3</sup> і R<sup>a</sup>, разом з кільцевим атомом вуглецю, з яким обидва вони зв'язані, або R<sup>4</sup> і R<sup>b</sup>, разом з кільцевим атомом вуглецю, з яким обидва вони зв'язані, можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням спіро-конденсованої біциклічної кільцевої системи, вибраної із:



20

де K є  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^7$  або  $-\text{C(=O)NR}^7$ ;

R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup>, в кожному випадку, відповідно, незалежно, вибрані із

(а) H або CN;

- 25 (б)  $-(\text{алкілен})_t-\text{OH}$ ,  $-(\text{алкілен})_t-\text{OR}^9$ ,  $-(\text{алкілен})_t-\text{SR}^9$ ,  $-(\text{алкілен})_t-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $-(\text{алкілен})_t-\text{C(O)R}^9$ ,  $-(\text{алкілен})_t-\text{C(O)OR}^9$ ,  $-(\text{алкілен})_t-\text{OC(O)R}^9$ ,  $-(\text{алкілен})_t-\text{S(O)}_v\text{R}^9$ ,  $-(\text{алкілен})_t-\text{NHS(O)}_2\text{R}^{10}$ ,  $-(\text{алкілен})_t-\text{N(R}^{11})\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$ ,  $-(\text{алкілен})_t-\text{S(O)}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{C(O)R}^9$ ,  $-\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{S(O)}_2\text{R}^9$ ,  $\text{S(O)}_2\text{NR}^{10}$  або  $\text{NR}^{10}\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ ; або

- 30 (в) галоалкілу, галоалкокси, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>2-6</sub>-алкенілу, C<sub>2-6</sub>-алкінілу, C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу, (C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл)(C<sub>1-3</sub>-алкіл), C<sub>4-8</sub>-циклоалкенілу, арилу, арил(C<sub>1-3</sub>-алкіл), гетероарилу, гетероарил(C<sub>1-3</sub>-алкіл), гетероцикло- і гетероцикло(C<sub>1-3</sub>-алкіл), будь-який з котрих може бути, необов'язково, незалежно, заміщений однією або більше групами R<sup>x</sup>, як дозволяє валентність;

- 35 R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup>, в кожному випадку, відповідно, незалежно, вибрані із H, циано,  $-\text{O}$  C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-алкілу, гало(C<sub>1-6</sub>)-алкілу, циклоалкілу, C<sub>2-6</sub>-алкенілу, C<sub>2-6</sub>-алкінілу, арилу, гетероарилу, гетероцикло-, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероцикло(C<sub>1-10</sub>-алкіл) або (C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл)(C<sub>1-3</sub>-алкіл), будь-який з котрих може бути, необов'язково, заміщений, як дозволяє валентність, однією або більше R<sup>x</sup>, або R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> можуть зв'язуватися з утворенням C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-гетероцикло-кільця, необов'язково, заміщеного однією або більше R<sup>x</sup>;

$R^9$  є галоалкілом, галоалкокси,  $C_{1-6}$ -алкілом,  $C_{2-6}$ -алкенілом,  $C_{2-6}$ -алкінілом,  $C_{3-8}$ -циклоалкілом, ( $C_{3-8}$ -циклоалкіл)( $C_{1-3}$ -алкіл),  $C_{4-8}$ -циклоалкенілом, арилом, гетероарилом або гетероцикло-, будь-який з котрих може бути, необов'язково, незалежно, заміщений однією або більше групами  $R^x$ , як дозволяє валентність;

$R^{10}$  і  $R^{11}$ , в кожному випадку, відповідно, незалежно, вибрані із H, алкілу, галоалкілу, циклоалкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарилу, гетероцикло-, ариалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклоалкілу або циклоалкілалкілу, будь-який з котрих може бути, необов'язково, заміщений, як дозволяє валентність, однією або більше  $R^x$ , або  $R^{10}$  і  $R^{11}$  можуть зв'язуватися з утворенням гетероцикло-кільця, необов'язково, заміщеного однією або більше  $R^x$ ;

$R^x$ , у кожному випадку незалежно, є дейтерієм, галогеном, ціано, нітро, оксо, алкілом, галоалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, циклоалкенілом, гетероцикло, арилом, гетероарилом, ариалкілом, гетероарилалкілом, циклоалкілалкілом, гетероциклоалкілом,  $-(алкілен)_t-OR^*$ ,  $-(алкілен)_t-S(O)_vR^*$ ,  $-(алкілен)_t-NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-C(=O)R^*$ ,  $-(алкілен)_t-C(=S)R^*$ ,  $-(алкілен)_t-C(=O)OR^*$ ,  $-(алкілен)_t-OC(=O)R^*$ ,  $-(алкілен)_t-C(=S)OR^*$ ,  $-(алкілен)_t-C(=O)NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-C(=S)NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)C(=O)NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)C(=S)NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)C(=O)R^*$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)C(=S)R^*$ ,  $-(алкілен)_t-OC(=O)NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-OC(=S)NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-SO_2NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)SO_2R^*$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)SO_2NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)C(=O)OR^*$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)C(=S)OR^*$  або  $-(алкілен)_t-N(R^+)SO_2R^*$ , де вказані групи алкілу, галоалкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероцикло, арилу, гетероарилу, ариалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу і гетероциклоалкілу можуть бути, додатково, незалежно, заміщені одним або більше галогенами, ціано, оксо,  $-(алкілен)_t-OR^*$ ,  $-(алкілен)_t-S(O)_vR^*$ ,  $-(алкілен)_t-NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-C(=O)R^*$ ,  $-(алкілен)_t-C(=S)R^*$ ,  $-(алкілен)_t-C(=O)OR^*$ ,  $-(алкілен)_t-OC(=O)R^*$ ,  $-(алкілен)_t-C(=S)OR^*$ ,  $-(алкілен)_t-C(=O)NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-C(=S)NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)C(=O)NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)C(=S)NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)C(=O)R^*$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)C(=S)R^*$ ,  $-(алкілен)_t-OC(=O)NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-OC(=S)NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-SO_2NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)SO_2R^*$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)SO_2NR^+R^{++}$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)C(=O)OR^*$ ,  $-(алкілен)_t-N(R^+)C(=S)OR^*$  або  $-(алкілен)_t-N(R^+)SO_2R^*$ ;

$R^*$  є H, галоалкілом, галоалкокси,  $C_{1-6}$ -алкілом,  $C_{2-6}$ -алкенілом,  $C_{2-6}$ -алкінілом,  $C_{3-8}$ -циклоалкілом,  $C_{4-8}$ -циклоалкенілом, арилом, гетероарилом або гетероцикло-;

$R^+$  і  $R^{++}$ , незалежно, є H, алкілом, галоалкілом, циклоалкілом, алкенілом, алкінілом, арилом, гетероарилом, гетероцикло-, ариалкілом, гетероарилалкілом, гетероциклоалкілом або циклоалкілалкілом, або  $R^+$  і  $R^{++}$ , зв'язані с одним атомом азоту, можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням гетероцикло-кільцевої системи;

$m$  рівний 1, 2 або 3;

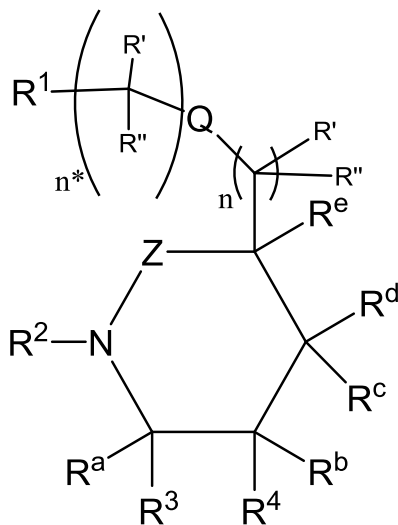
$n$  і  $n^*$ , кожен незалежно, вибрані з 0 і цілих чисел від 1 до 6;

$r$  рівний 0, 1, 2 або 3;

$t$ , у кожному випадку незалежно, рівний 0 або цілому числу від 1 до 6; і

$v$ , у кожному випадку незалежно, рівний 0, 1 або 2.

В іншому аспекті, аспекті AA, даного винаходу представлені сполуки Формули I:



I

або їх фармацевтично прийнятні солі, де:

Q є зв'язком або, необов'язково, вибраний з O,  $\text{NR}^7$  або  $\text{S}(\text{O})_v$ , якщо  $n^*$  є цілим числом від 1 до 6;

Z є  $\text{C}=\text{O}$  або  $\text{S}(\text{O})_2$ ;

$\text{R}^a$ , в кожному випадку незалежно, вибраний із H,  $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкілу, (гало) $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкілу, (гідрокси) $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкілу, (алкокси) $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкілу або ціано;

$\text{R}^b$  є H, галогеном,  $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкілом, (гало) $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкілом, (гідрокси) $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкілом, (алкокси) $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкілом або ціано;

$\text{R}^c$  і  $\text{R}^d$ , незалежно, вибрані із H, галогену,  $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкілу,  $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкокси, (гало) $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкілу, (гало) $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкокси, (алкокси) $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкілу або (гідрокси) $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкілу,

або  $\text{R}^c$  і  $\text{R}^d$  можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням спіро-циклоалкілової або гетероцикло-кільцевої системи;

$\text{R}^e$  є

(а) H або галогеном; або

(б)  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкілом,  $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкілом,  $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ гетероцикло-, ціано, галогеном, гідроксильом,  $-\text{OR}^5$ ,  $\text{NR}^7\text{R}^8$  або гетероциклоалкілом, будь-який з котрих може бути, необов'язково, заміщений 1 або більше групами  $\text{R}^x$ , як дозволяє валентність, або  $\text{R}^e$  і будь-яка із груп  $\text{R}''$  або  $\text{R}''$  можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням спіро-циклоалкілової або гетероцикло-кільцевої системи, або  $\text{R}^d$  і будь-яка із груп  $\text{R}''$  або  $\text{R}''$  можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням конденсованої циклоалкілової або гетероцикло-кільцевої системи, або  $\text{R}^d$  і  $\text{R}^e$  можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням конденсованої циклоалкілової або гетероцикло-кільцевої системи;

$\text{R}''$  і  $\text{R}''$ , у кожному випадку, відповідно, незалежно, є H, галогеном,  $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкілом,  $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкокси, (гало) $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкілом, (гало) $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкокси, (алкокси) $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкілом, (гідрокси) $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкілом,  $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкілом,  $\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкілом,  $-\text{NR}^7\text{R}^8$  або гідроксильом, або  $\text{R}''$  і  $\text{R}''$ , зв'язані з одним атомом вуглецю, можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням  $=\text{O}$ , або  $\text{R}''$  і  $\text{R}''$ , зв'язані з одним атомом вуглецю, можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням спіро-конденсованої циклоалкілової або гетероцикло-кільцевої системи;

$\text{R}^1$  є

(а)  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH-NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_v\text{R}^{10}$ , гідроксиалкілом, -циклопропіл- $\text{COOH}$  або  $\text{CN}$ ; або

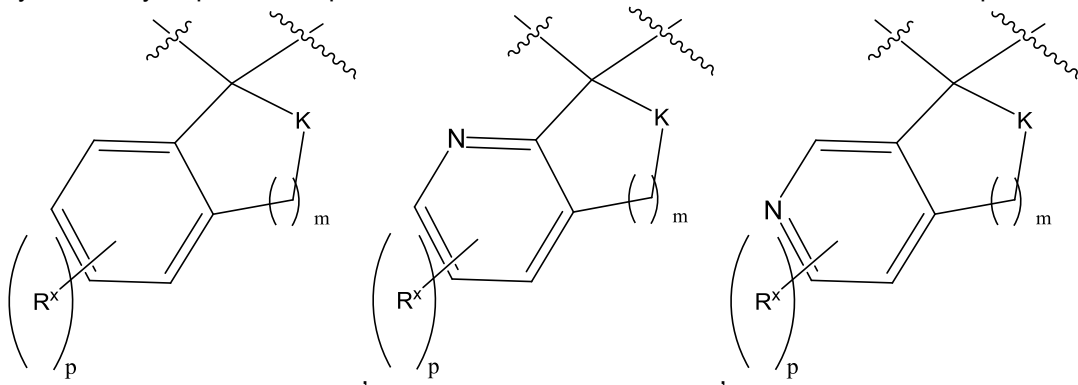
(б) гетероариллом або гетероцикло-, будь-який з котрих може бути, необов'язково, незалежно, заміщений однією або більше групами  $\text{R}^x$ , як дозволяє валентність;

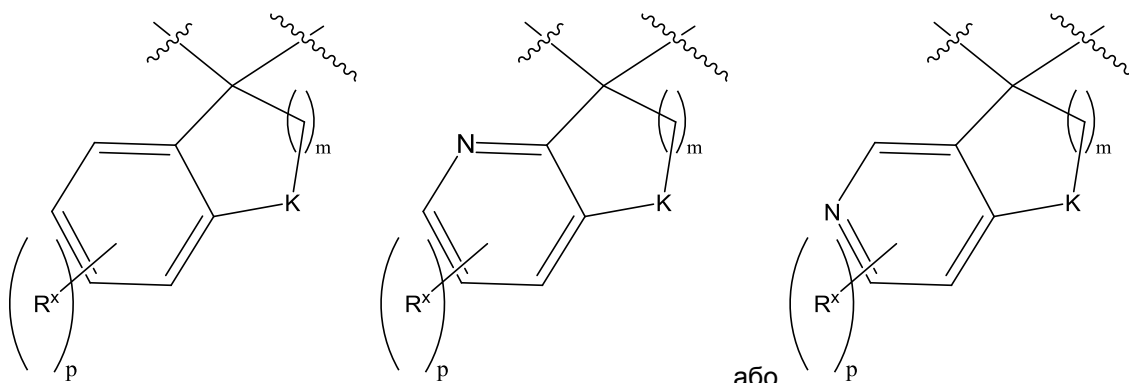
$\text{R}^2$  є

(а)  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ ,  $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{10}$  або  $-\text{C}(\text{R}^a)\text{R}^5\text{R}^6$ ; або

(б) ариллом, гетероариллом, циклоалкілом або гетероцикло-, будь-який з котрих може бути, необов'язково, незалежно, заміщений однією або більше групами  $\text{R}^x$ , як дозволяє валентність;

$\text{R}^3$  і  $\text{R}^4$ , незалежно, є ариллом або гетероариллом, будь-який з котрих може бути, необов'язково, незалежно, заміщений однією або більше групами  $\text{R}^x$ , як дозволяє валентність, або будь-який  $\text{R}^3$  і  $\text{R}^a$ , разом з кільцевим атомом вуглецю, з яким обидва вони зв'язані, або  $\text{R}^4$  і  $\text{R}^b$ , разом з кільцевим атомом вуглецю, з яким обидва вони зв'язані, можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням спіро-конденсованої біциклічної кільцевої системи, вибраної із:





де  $K \in -O-, -NR^{7-}$  або  $-C(=O)NR^{7-}$ ;

$R^5$  і  $R^6$ , в кожному випадку, відповідно, незалежно, вибрані із:

(а) H або CN;

(б)  $-(\text{алкілен})_t-OH$ ,  $-(\text{алкілен})_t-OR^9$ ,  $-(\text{алкілен})_t-SR^9$ ,  
 $-(\text{алкілен})_t-NR^{10}R^{11}$ ,  $-(\text{алкілен})_t-C(O)R^9$ ,  $-(\text{алкілен})_t-C(O)OR^9$ ,  $-(\text{алкілен})_t-OC(O)R^9$ ,  $-(\text{алкілен})_t-$   
 $-S(O)_vR^9$ ,  $-(\text{алкілен})_t-NHS(O)_2R^{10}$ ,  $-(\text{алкілен})_t-N(R^{11})S(O)_2R^{10}$ ,  $-(\text{алкілен})_t-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ ,  
 $-(\text{алкілен})_t-N(R^{11})S(O)_2NR^{10}R^{11}$ ,  $-NR^{10}C(O)R^9$ ,  $-C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-NR^{10}S(O)_2R^9$ ,  $S(O)_2NR^{10}$  або  
 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ ; або

(в) галоалкілу, галоалкокси,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{2-6}$ -алкенілу,  $C_{2-6}$ -алкінілу,  $C_{3-8}$ -циклоалкілу,  $(C_{3-8}$ -  
циклоалкіл) $(C_{1-3}$ -алкіл),  $C_{4-8}$ -циклоалкенілу, арилу, арил( $C_{1-3}$ -алкіл), гетероарилу, гетероарил( $C_{1-3}$ -  
алкіл), гетероцикло- і гетероцикло( $C_{1-3}$ -алкіл), будь-який з котрих може бути, необов'язково,  
незалежно, заміщений однією або більше групами  $R^x$ , як дозволяє валентність;

$R^7$  і  $R^8$ , в кожному випадку, відповідно, незалежно, вибрані із H, ціано,  $-O$   $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -  
алкілу, гало( $C_{1-6}$ )-алкілу, циклоалкілу,  $C_{2-6}$ -алкенілу,  $C_{2-6}$ -алкінілу, арилу, гетероарилу,  
гетероцикло-, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероцикло( $C_{1-10}$ -алкіл) або  $(C_{3-8}$ -циклоалкіл) $(C_{1-3}$ -  
алкіл), будь-який з котрих може бути, необов'язково, заміщений, як дозволяє валентність,  
однією або більше  $R^x$ , або  $R^7$  і  $R^8$  можуть зв'язуватися з утворенням  $C_4-C_8$ -гетероцикло-кільця,  
необов'язково, заміщеного однією або більше  $R^x$ ;

$R^9$  є галоалкілом, галоалкокси,  $C_{1-6}$ -алкілом,  $C_{2-6}$ -алкенілом,  $C_{2-6}$ -алкінілом,  $C_{3-8}$ -циклоалкілом,  
 $(C_{3-8}$ -циклоалкіл) $(C_{1-3}$ -алкіл),  $C_{4-8}$ -циклоалкенілом, арилом, гетероарилом, гетероцикло- або  
гетероциклоалкілом, будь-який з котрих може бути, необов'язково, незалежно, заміщений  
однією або більше групами  $R^x$ , як дозволяє валентність;

$R^{10}$  і  $R^{11}$ , в кожному випадку, відповідно, незалежно, вибрані із H, алкілу, галоалкілу,  
циклоалкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарилу, гетероцикло-, арилалкілу,  
гетероарилалкілу, гетероциклоалкілу або циклоалкілалкілу, будь-який з котрих може бути,  
необов'язково, заміщений, як дозволяє валентність, однією або більше  $R^x$ , або  $R^{10}$  і  $R^{11}$  можуть  
зв'язуватися з утворенням гетероцикло-кільця, необов'язково, заміщеного однією або більше  $R^x$ ;

$R^x$ , у кожному випадку незалежно, є дейтерієм, галогеном, ціано, нітро, оксо, алкілом,  
галоалкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, циклоалкенілом, гетероцикло, арилом,  
гетероарилом, арилалкілом, гетероарилалкілом, циклоалкілалкілом, гетероциклоалкілом,  
 $-(\text{алкілен})_t-OR^*$ ,  $-(\text{алкілен})_t-S(O)_vR^*$ ,  $-(\text{алкілен})_t-NR^+R^{++}$ ,  $-(\text{алкілен})_t-C(=O)R^*$ ,  $-(\text{алкілен})_t-C(=S)R^*$ ,  
 $-(\text{алкілен})_t-C(=O)OR^*$ ,  $-(\text{алкілен})_t-OC(=O)R^*$ ,  $-(\text{алкілен})_t-C(=S)OR^*$ ,  $-(\text{алкілен})_t-C(=O)NR^+R^{++}$ ,  
 $-(\text{алкілен})_t-C(=S)NR^+R^{++}$ ,  $-(\text{алкілен})_t-N(R^+)C(=O)NR^+R^{++}$ ,  $-(\text{алкілен})_t-N(R^+)C(=S)NR^+R^{++}$ ,  
 $-(\text{алкілен})_t-N(R^+)C(=O)R^*$ ,  $-(\text{алкілен})_t-N(R^+)C(=S)R^*$ ,  $-(\text{алкілен})_t-OC(=O)NR^+R^{++}$ ,  
 $-(\text{алкілен})_t-OC(=S)NR^+R^{++}$ ,  $-(\text{алкілен})_t-SO_2NR^+R^{++}$ ,  $-(\text{алкілен})_t-N(R^+)SO_2R^*$ ,  
 $-(\text{алкілен})_t-N(R^+)SO_2NR^+R^{++}$ ,  $-(\text{алкілен})_t-N(R^+)C(=O)OR^*$ ,  $-(\text{алкілен})_t-N(R^+)C(=S)OR^*$  або  
 $-(\text{алкілен})_t-N(R^+)SO_2R^*$ , де вказані групи алкілу, галоалкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу,  
циклоалкенілу, гетероцикло, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу,  
циклоалкілалкілу і гетероциклоалкілу можуть бути, додатково незалежно, заміщені одним або  
більше галогенами, ціано, оксо,  $-(\text{алкілен})_t-OR^*$ ,  $-(\text{алкілен})_t-S(O)_vR^*$ ,  $-(\text{алкілен})_t-NR^+R^{++}$ ,  
 $-(\text{алкілен})_t-C(=O)R^*$ ,  $-(\text{алкілен})_t-C(=S)R^*$ ,  $-(\text{алкілен})_t-C(=O)OR^*$ ,  $-(\text{алкілен})_t-OC(=O)R^*$ ,  
 $-(\text{алкілен})_t-C(=S)OR^*$ ,  $-(\text{алкілен})_t-C(=O)NR^+R^{++}$ ,  $-(\text{алкілен})_t-C(=S)NR^+R^{++}$ ,  
 $-(\text{алкілен})_t-N(R^+)C(=O)NR^+R^{++}$ ,  $-(\text{алкілен})_t-N(R^+)C(=S)NR^+R^{++}$ ,  $-(\text{алкілен})_t-N(R^+)C(=O)R^*$ ,  
 $-(\text{алкілен})_t-N(R^+)C(=S)R^*$ ,  $-(\text{алкілен})_t-OC(=O)NR^+R^{++}$ ,  $-(\text{алкілен})_t-OC(=S)NR^+R^{++}$ ,  
 $-(\text{алкілен})_t-SO_2NR^+R^{++}$ ,  $-(\text{алкілен})_t-N(R^+)SO_2R^*$ ,  $-(\text{алкілен})_t-N(R^+)SO_2NR^+R^{++}$ ,  
 $-(\text{алкілен})_t-N(R^+)C(=O)OR^*$ ,  $-(\text{алкілен})_t-N(R^+)C(=S)OR^*$  або  $-(\text{алкілен})_t-N(R^+)SO_2R^*$ ;

$R^*$  є H, галоалкілом, галоалкокси,  $C_{1-6}$ -алкілом,  $C_{2-6}$ -алкенілом,  $C_{2-6}$ -алкінілом,  $C_{3-8}$ -  
циклоалкілом,  $C_{4-8}$ -циклоалкенілом, арилом, гетероарилом або гетероцикло-;

$R^+$  і  $R^{++}$ , незалежно, є H, алкілом, галоалкілом, циклоалкілом, алкенілом, алкінілом, арилом, гетероарилом, гетероцикло-, арилалкілом, гетероарилалкілом, гетероциклоалкілом або циклоалкілалкілом, або  $R^+$  і  $R^{++}$ , зв'язані з одним атомом азоту, можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням гетероцикло-кільцевої системи;

5 m рівний 1, 2 або 3;

n і  $n^*$ , кожен незалежно, вибрані з 0 і цілих чисел від 1 до 6;

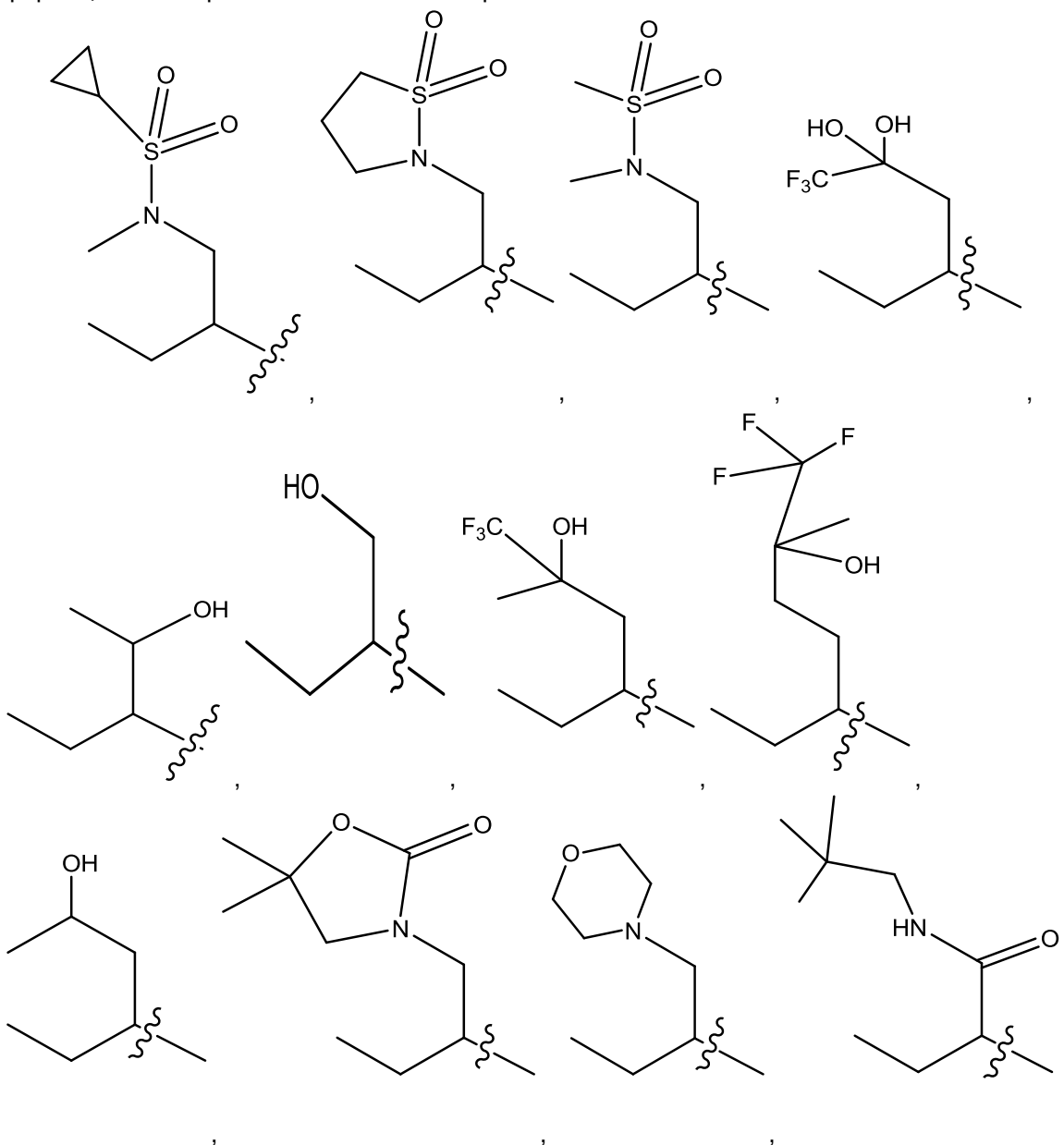
p рівний 0, 1, 2 або 3;

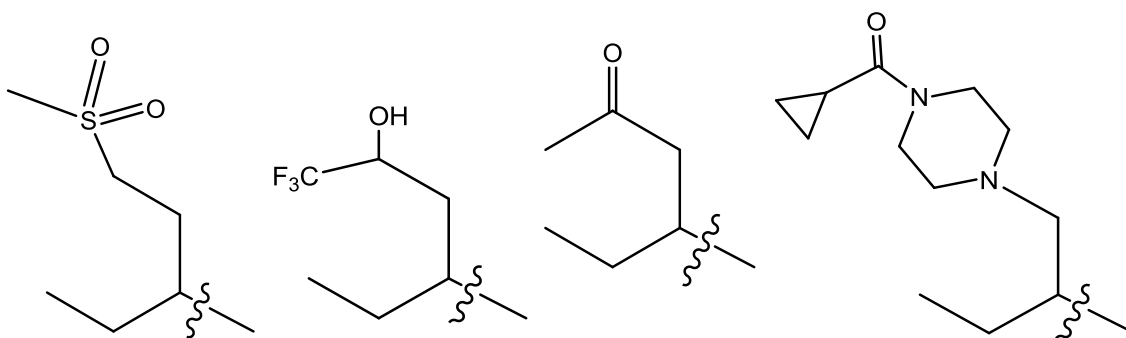
t, у кожному випадку незалежно, рівний 0 або цілому числу від 1 до 6; i

v, у кожному випадку незалежно, рівний 0, 1 або 2.

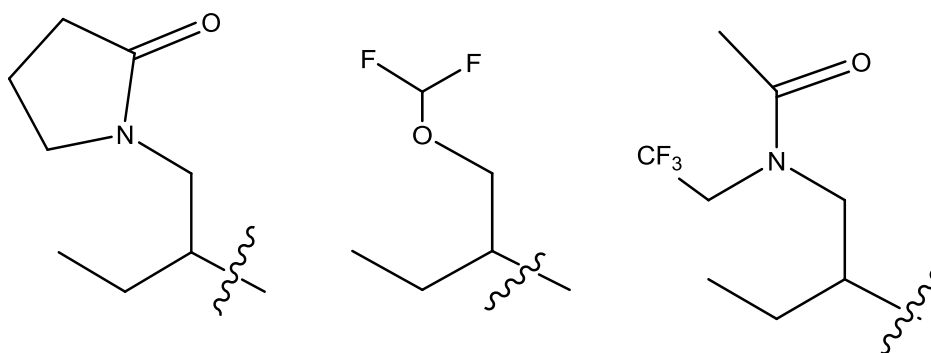
10 В іншому варіанті втілення, варіанті втілення 2, сполук Аспекту А або АА, або їх фармацевтично прийнятних солей,  $R^2$  є  $-C(H)R^5R^6$ ,  $-NR^7R^8$ , фенілом або піридином, де феніл або піридил можуть бути, необов'язково, заміщені однією або більше  $R^x$ , як дозволяє валентність.

15 В іншому варіанті втілення, варіанті втілення 3, сполук Аспекту А або АА, або їх фармацевтично прийнятних солей  $R^2$  вибраний із:

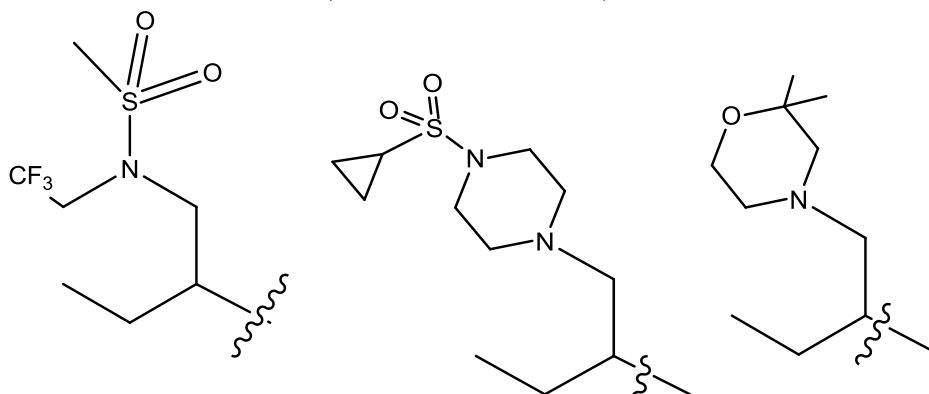




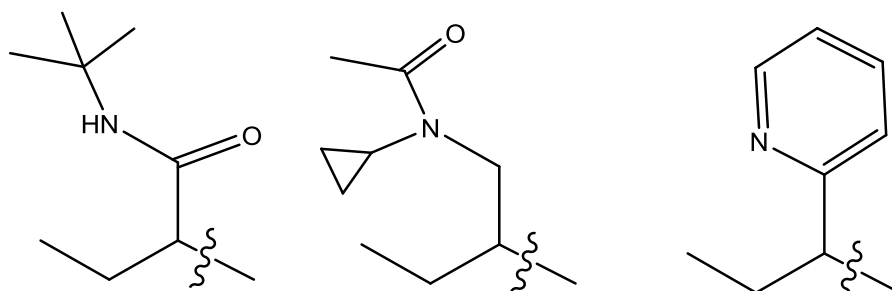
, , , ,



, , ,

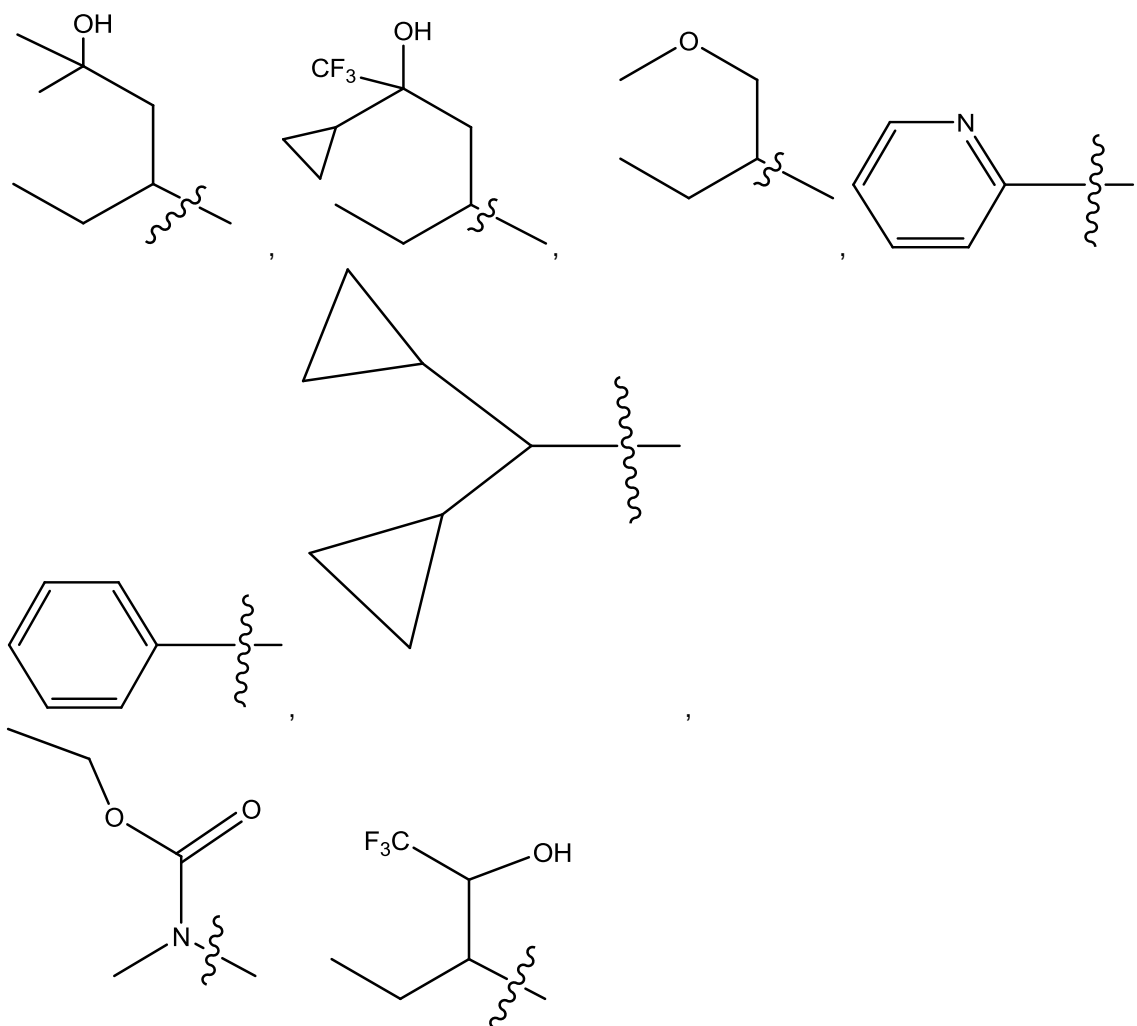


, , ,



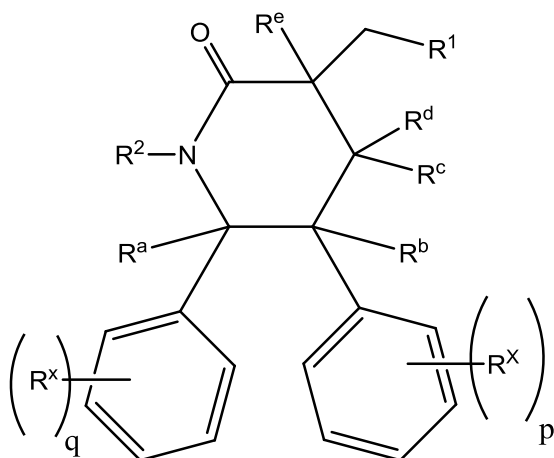
, , ,





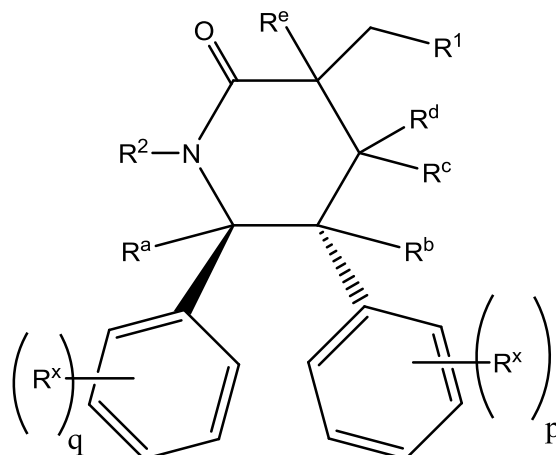
або , будь-який з котрих може бути, необов'язково, заміщений однією або більше групами  $R^x$ , як дозволяє валентність.

5 В іншому варіанті втілення, варіанті втілення 4, сполуки Аспекту А або АА мають структуру Формули ІА:



IA

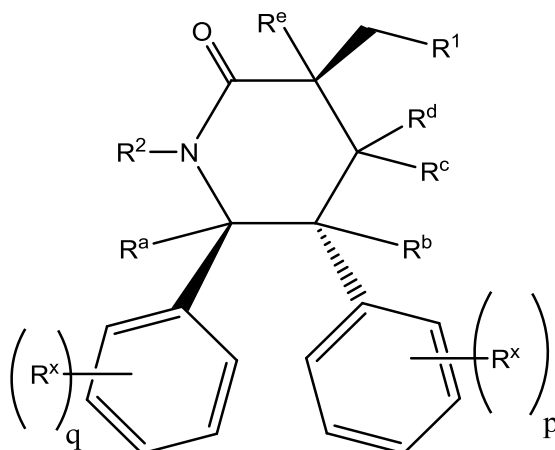
або їх фармацевтично прийнятні солі, де  $q$  і  $p$ , кожен незалежно, рівні 0, 1, 2 або 3.  
В іншому варіанті втілення, варіанті втілення 5, сполуки Аспекту А або АА мають структуру Формули IB:



5

IB

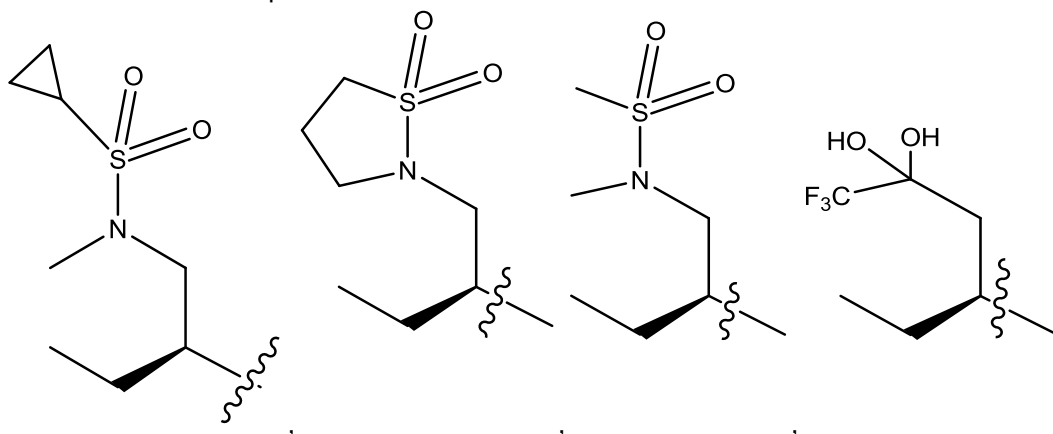
або їх фармацевтично прийнятні солі, де  $q$  і  $p$ , кожен незалежно, рівні 0, 1, 2 або 3.  
В іншому варіанті втілення, варіанті втілення 6, сполуки Аспекту А або АА мають структуру Формули IC:

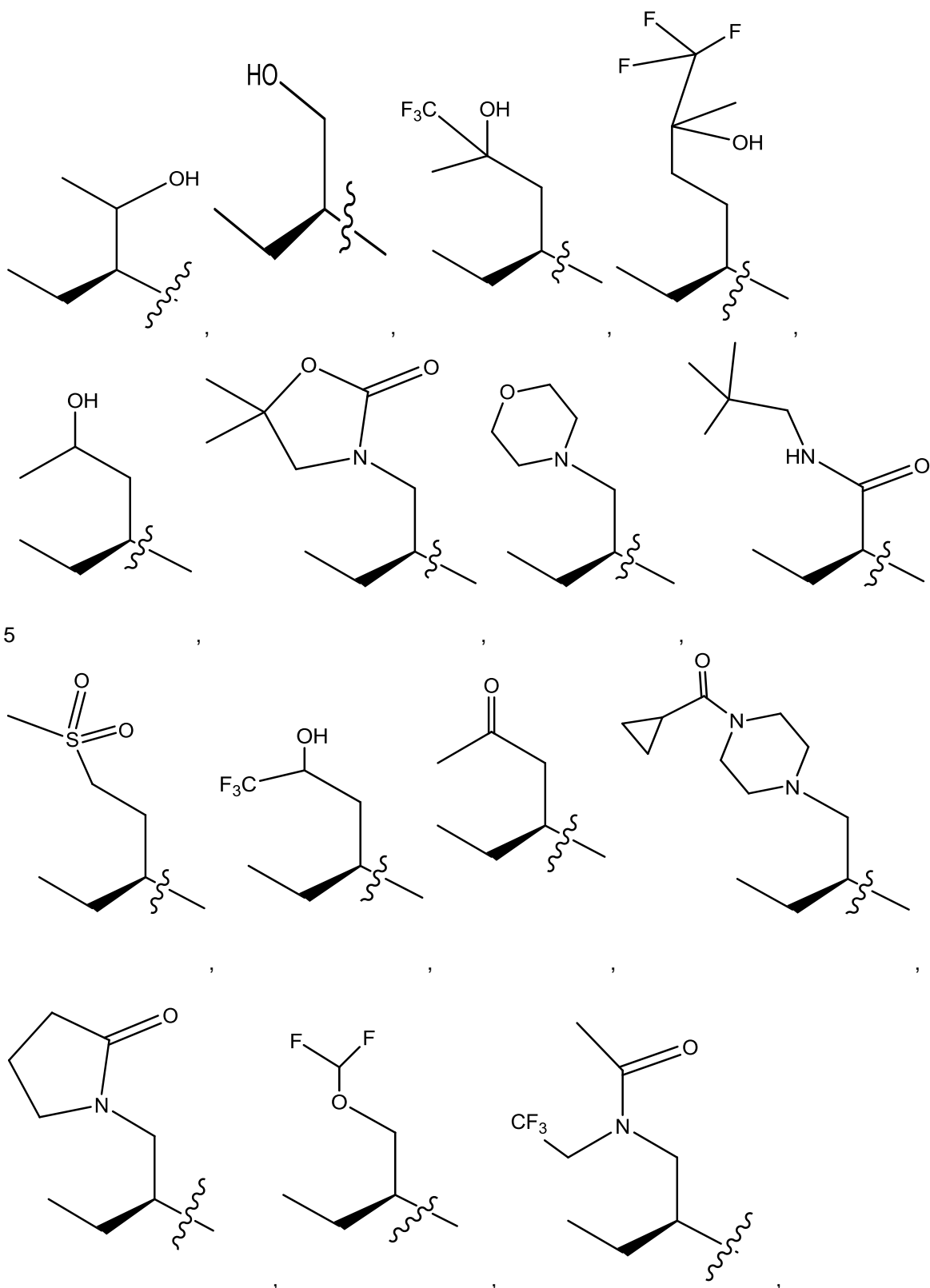


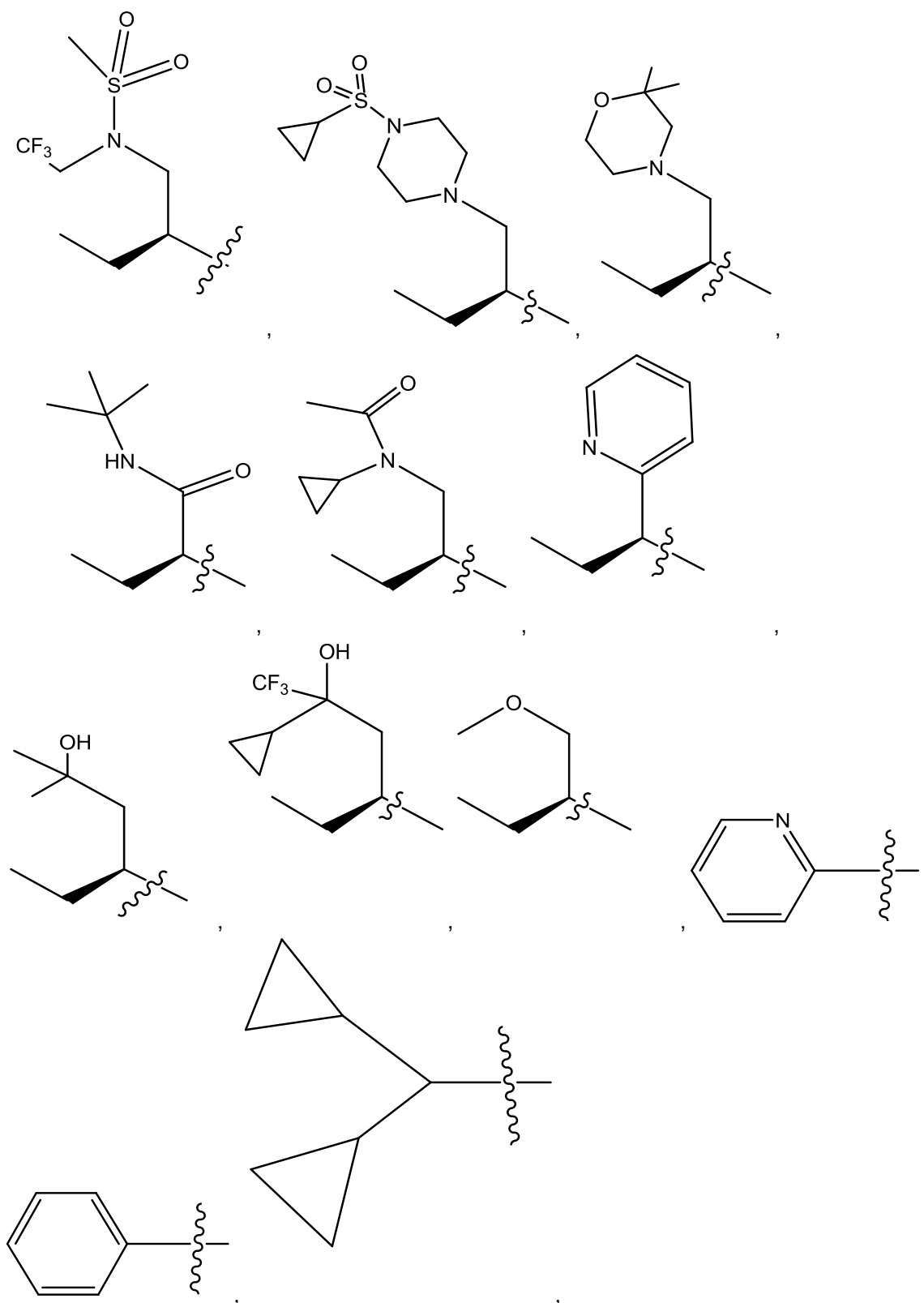
10

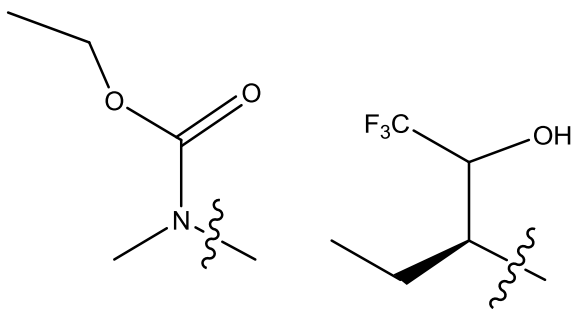
IC

або їх фармацевтично прийнятні солі, де  $q$  і  $p$ , кожен незалежно, рівні 0, 1, 2 або 3.  
В іншому аспекті варіанта втілення 6 (варіанті втілення 7) або його фармацевтично прийнятних солей  $R^2$  вибраний із:





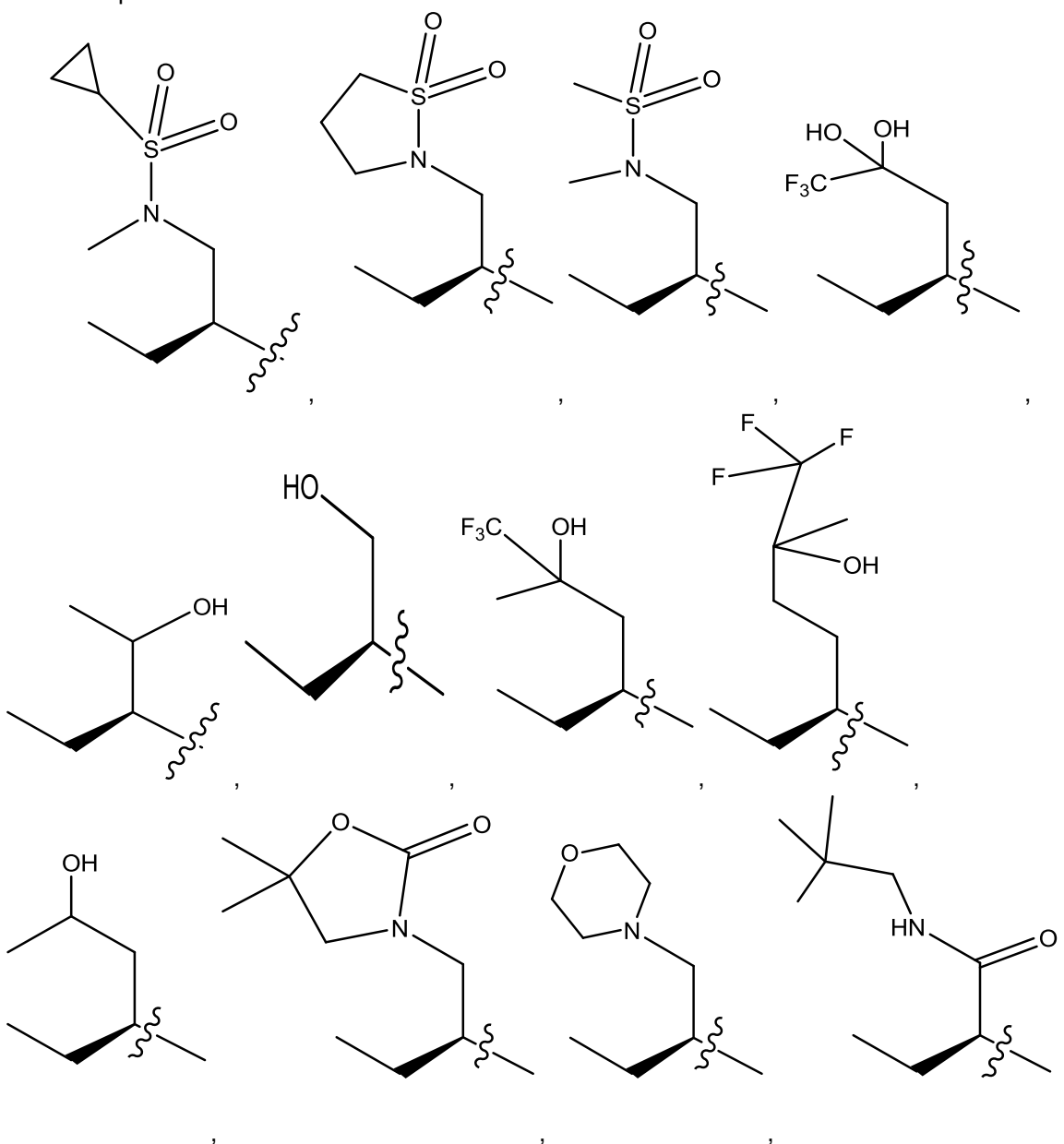


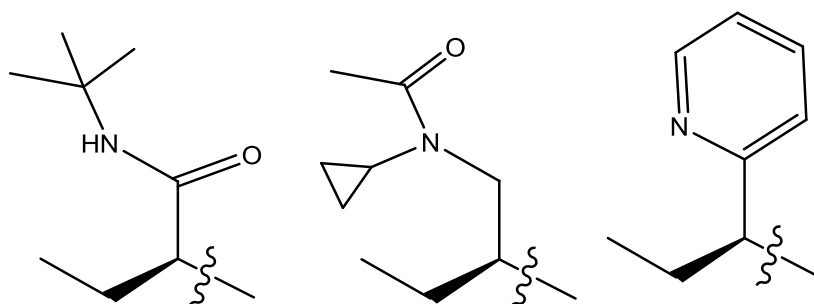
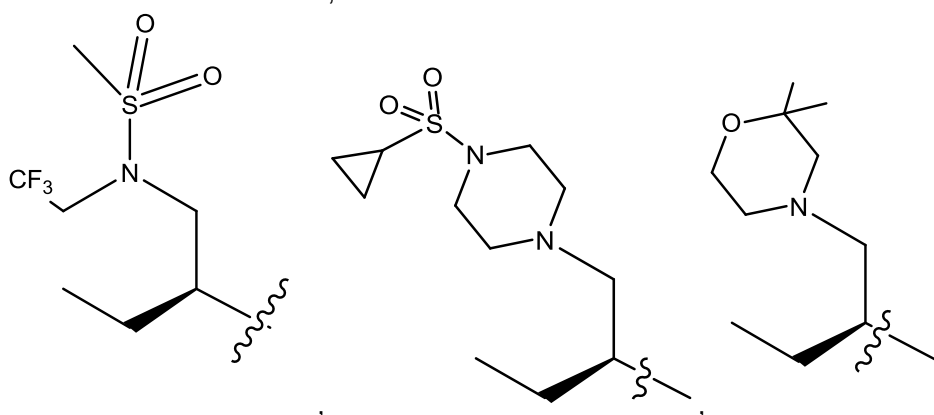
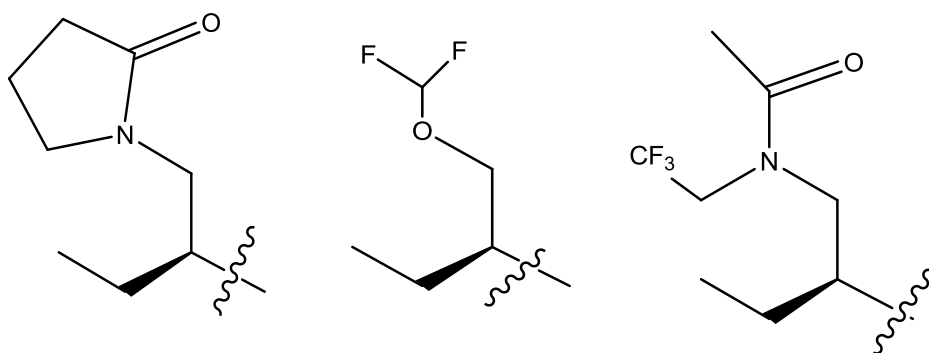
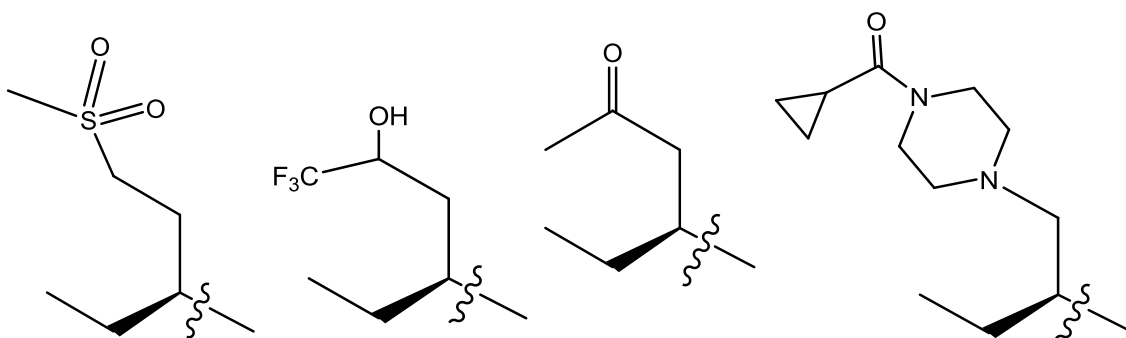


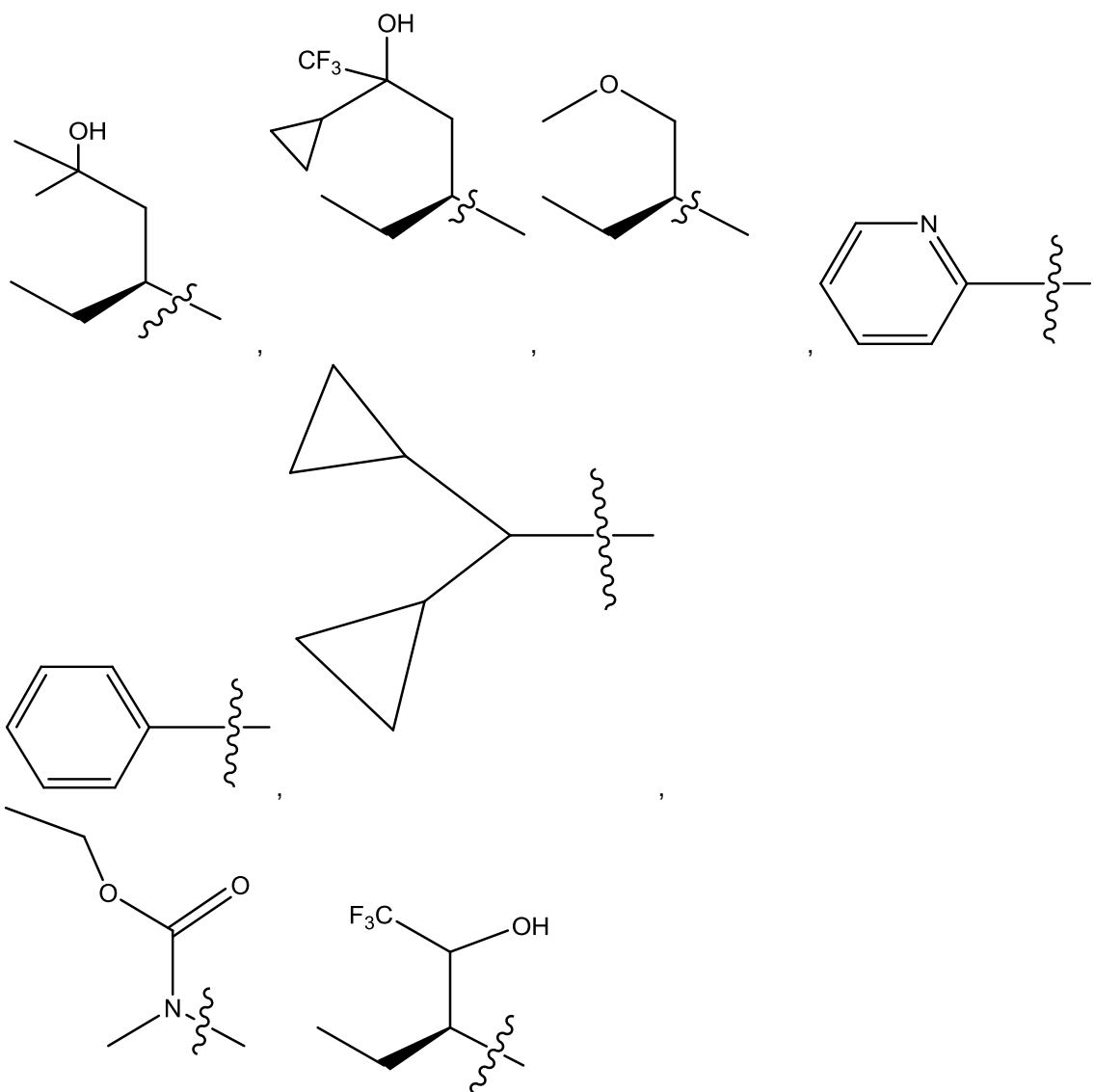
або , будь-який з котрих може бути, необов'язково, заміщений однією або більше групами  $R^x$ , як дозволяє валентність.

В іншому аспекті варіанта втілення 6 (варіанти втілення 8) або його фармацевтично прийнятних солей

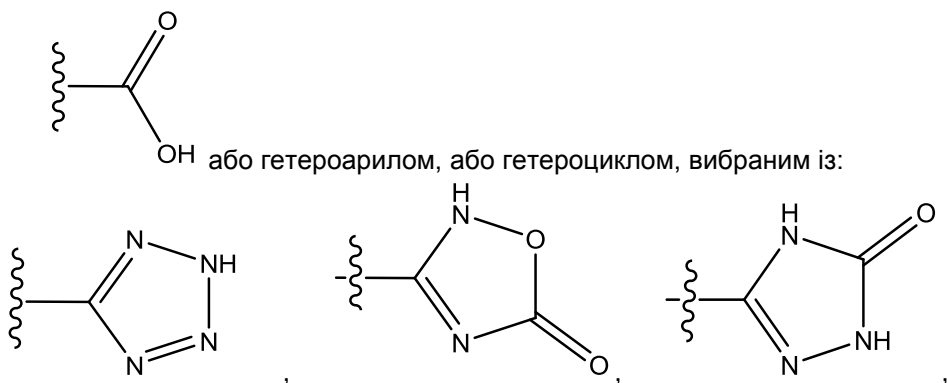
5  $R^2$  вибраний із:



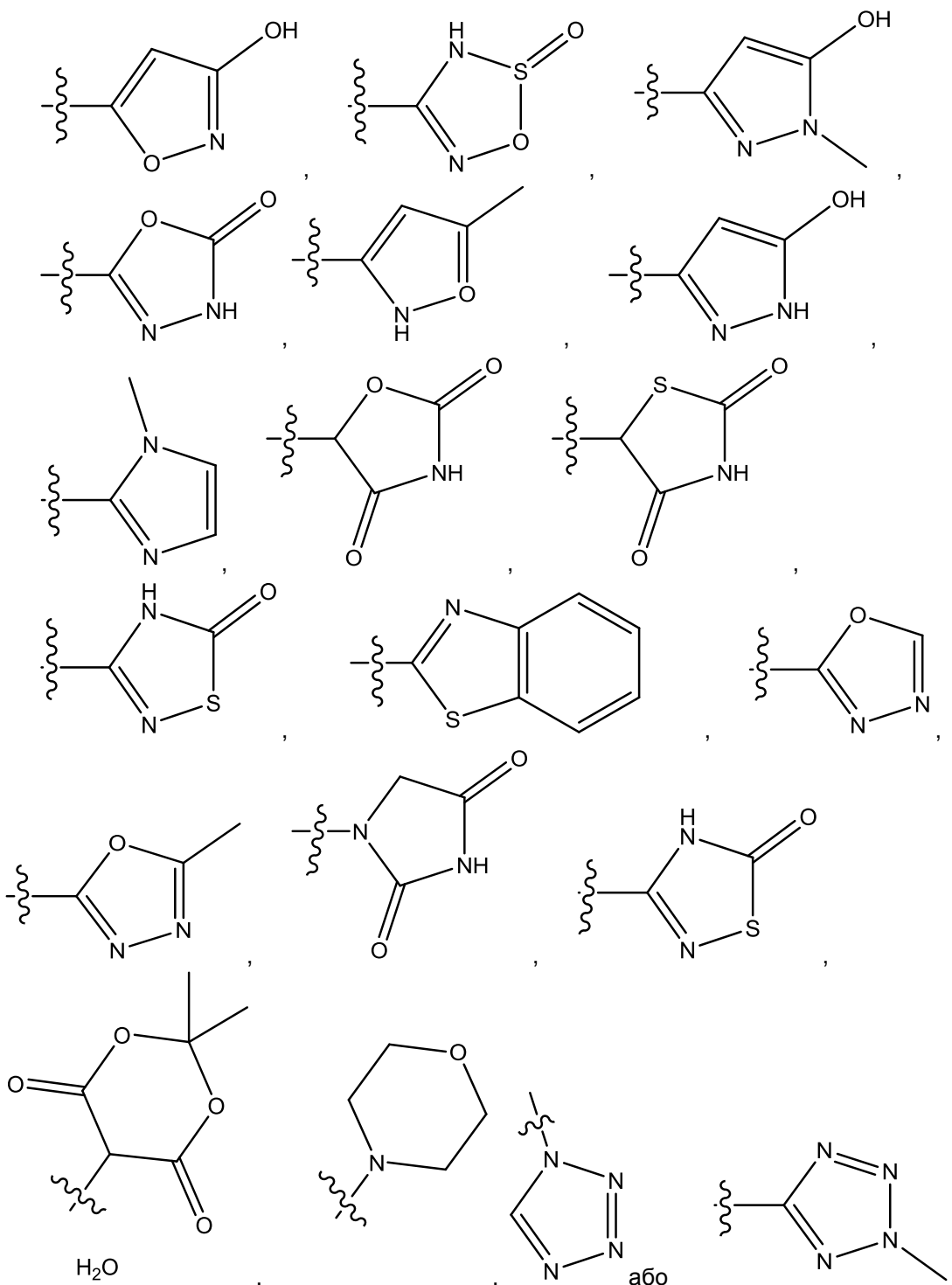




або , будь-який з котрих може бути,  
 5 необов'язково, заміщений однією або більше групами  $R^x$ , як дозволяє валентність;  
 і  $R^1$  є

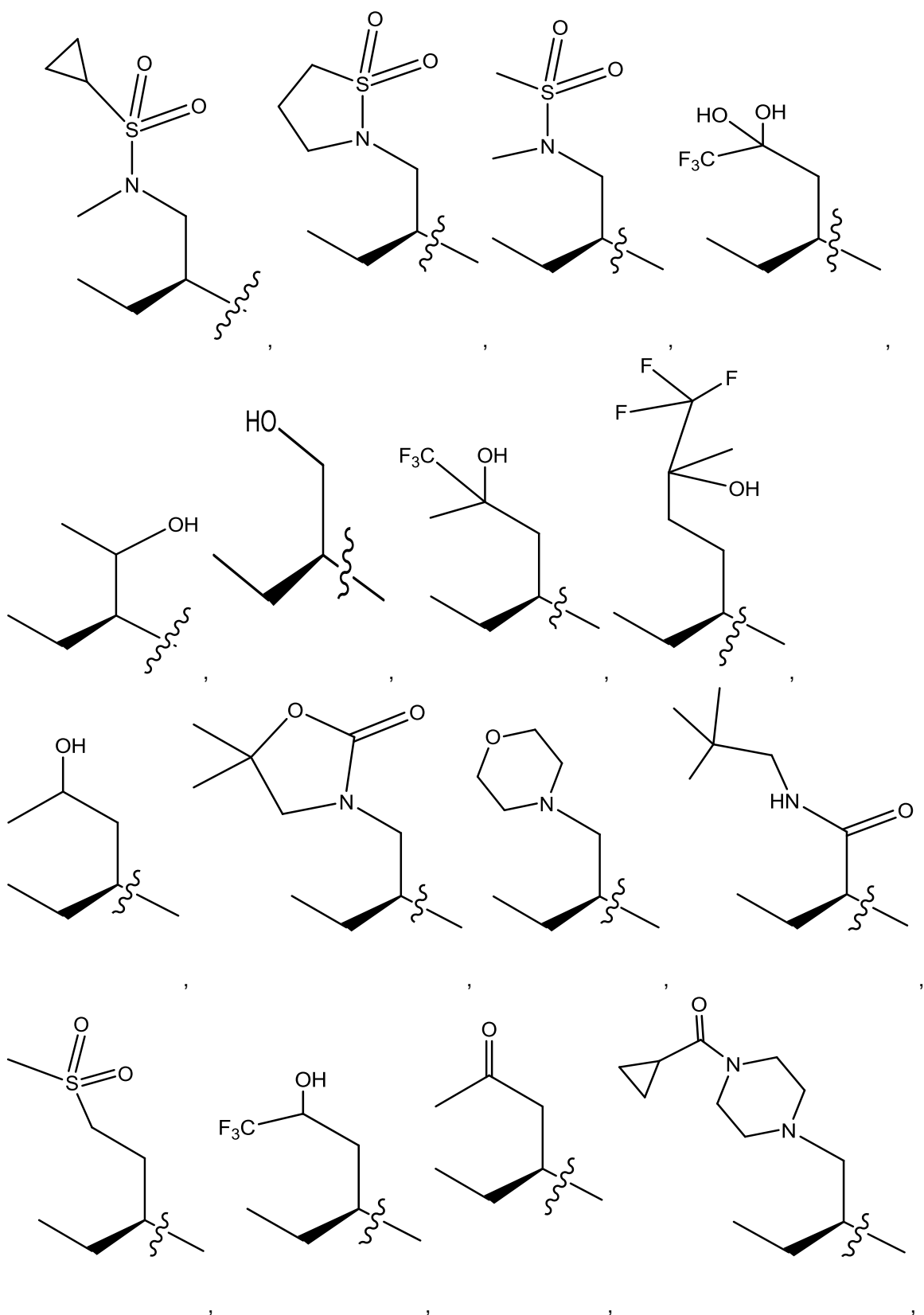


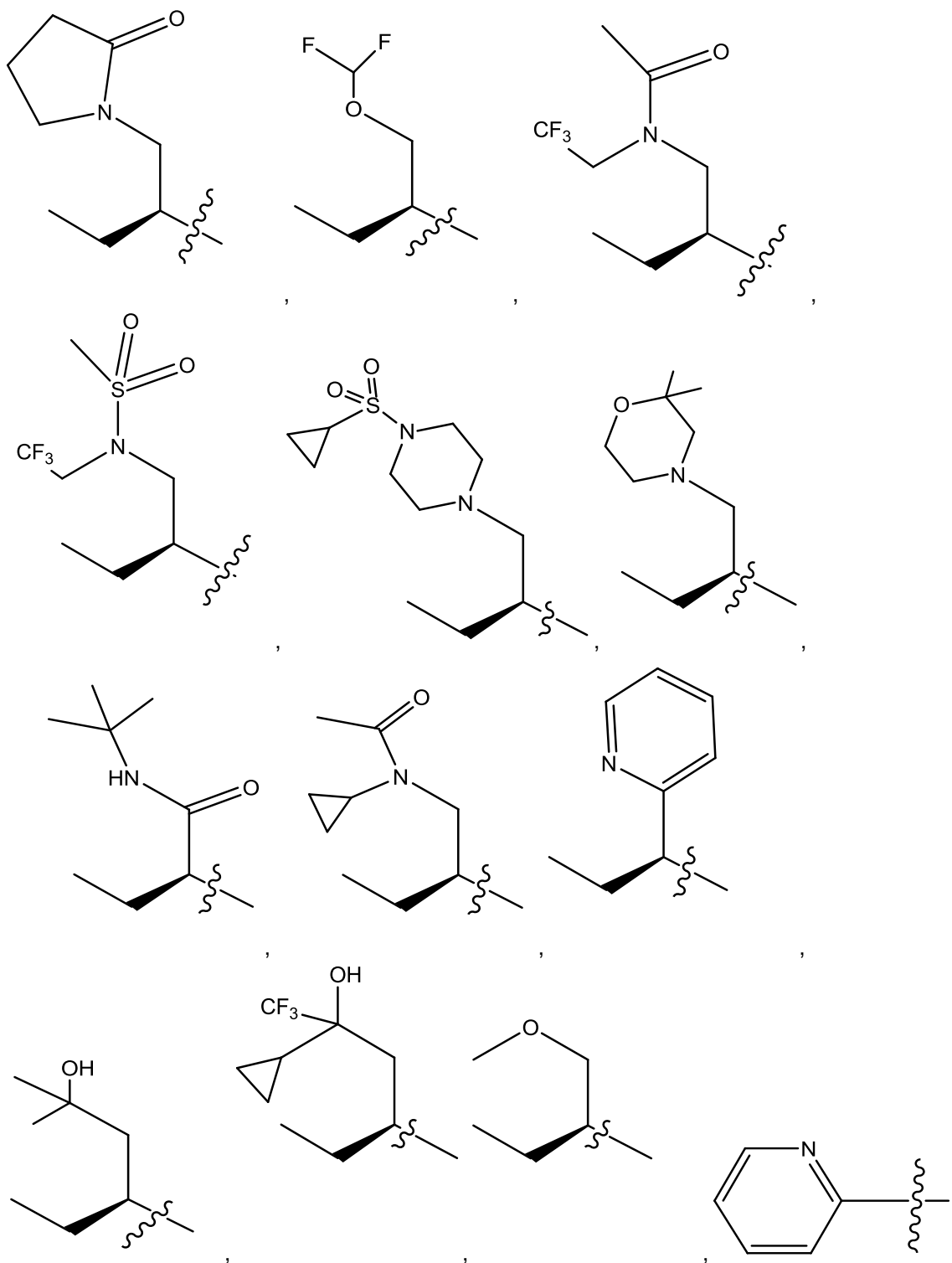
5

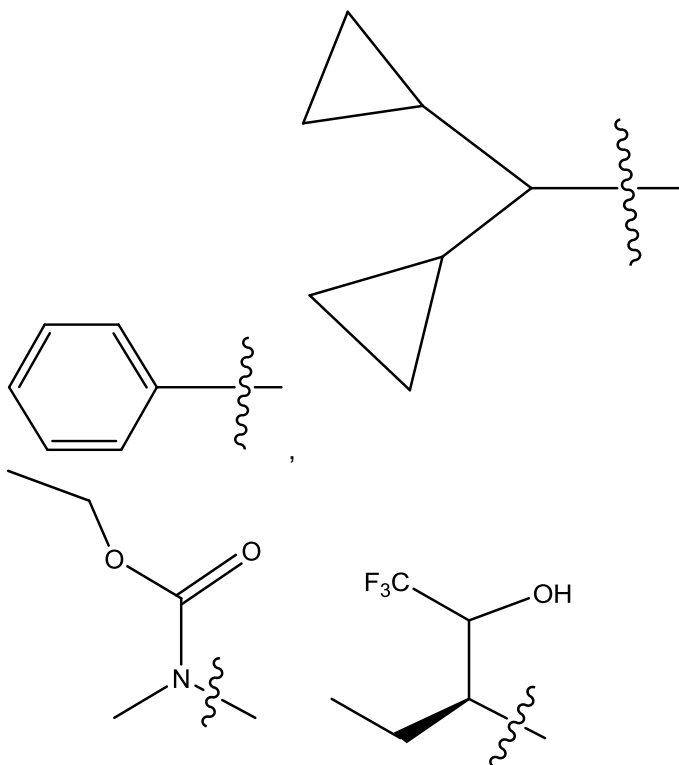


В іншому аспекті варіанта втілення 6 (варіанти втілення 9) або його фармацевтично прийнятних солей  $R^2$  вибраний із:

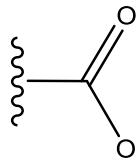






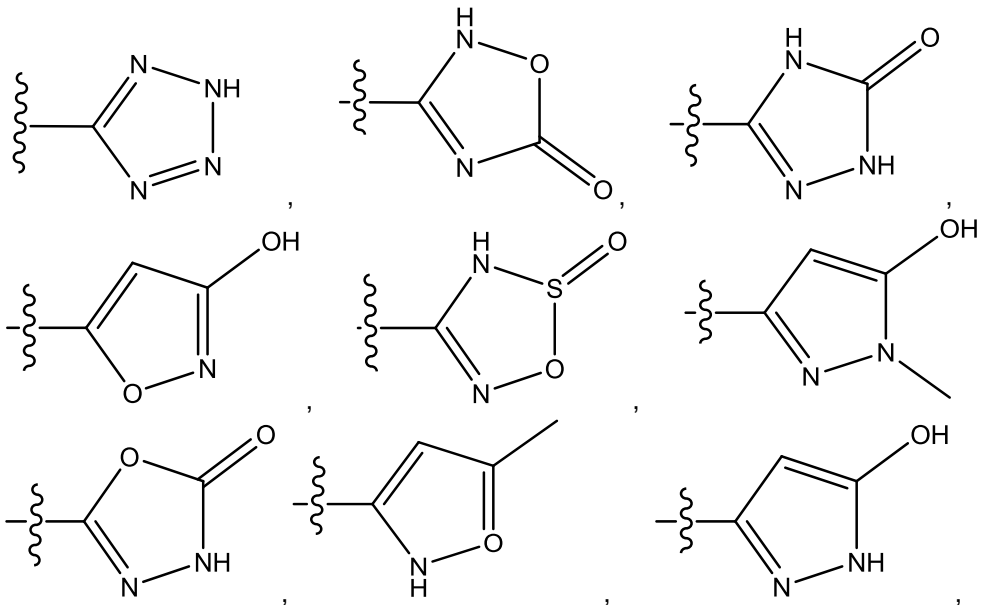


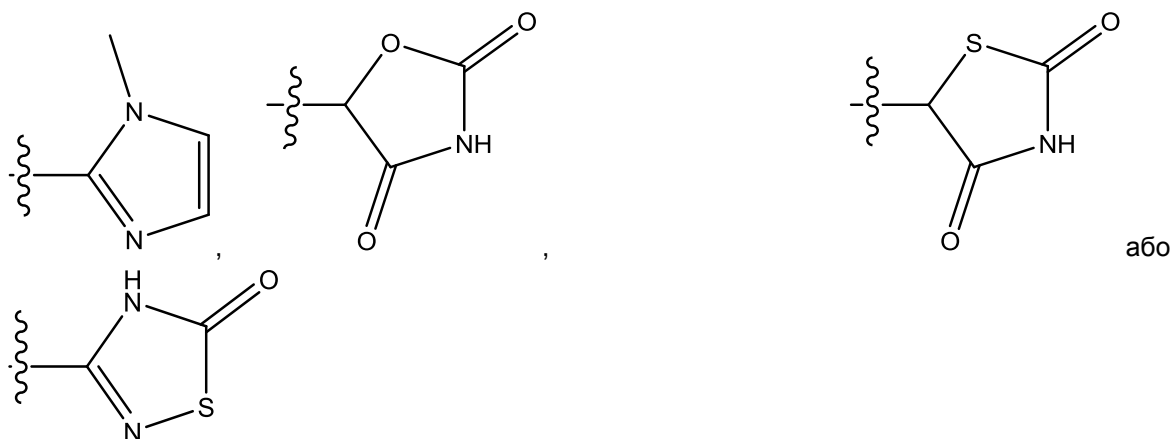
або , будь-який з котрих може бути, необов'язково, заміщений однією або більше групами  $R^x$ , як дозволяє валентність; і  $R^1$  є



5

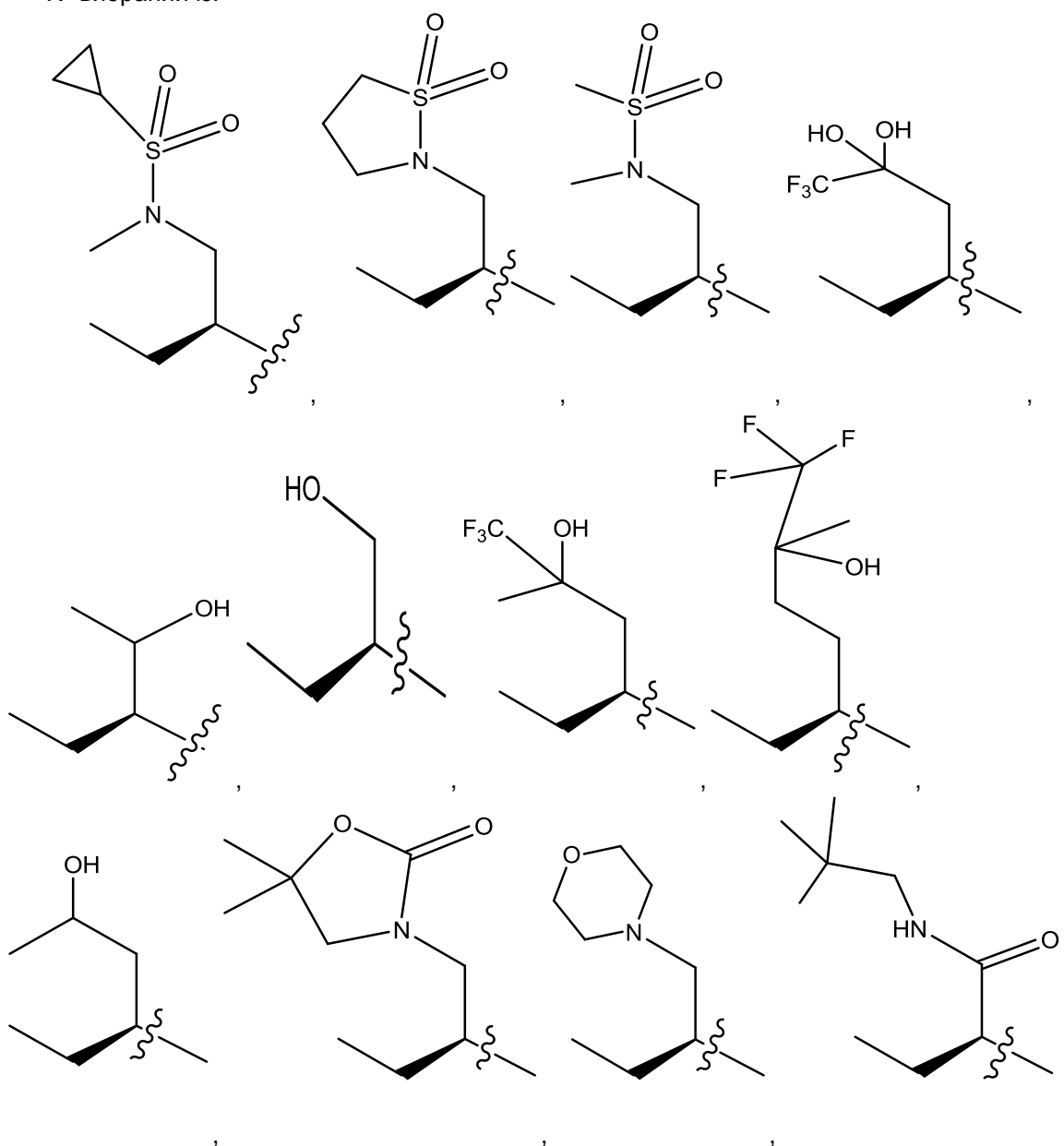
або гетероарилом, або гетероциклом, вибраним із:

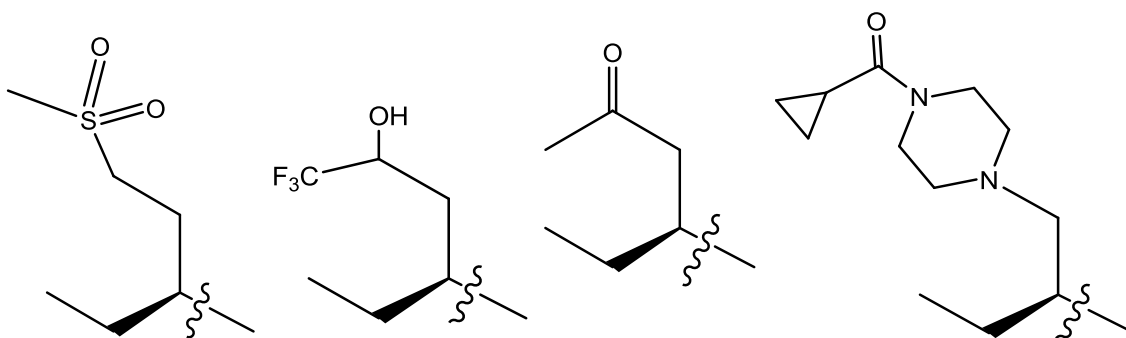




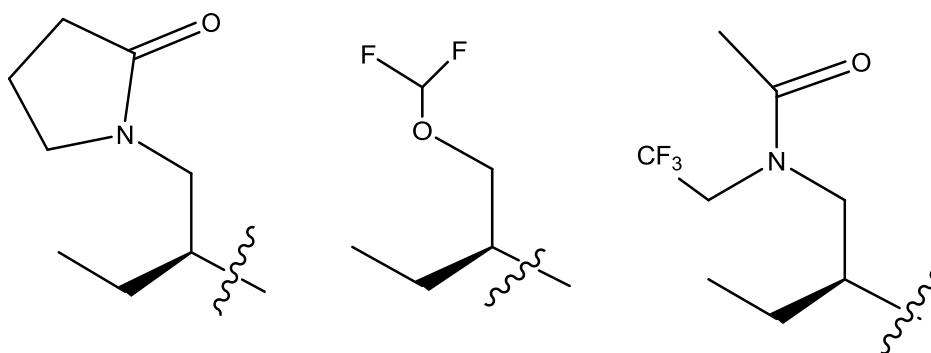
В іншому аспекті варіанта втілення 6 (варіанті втілення 10) або його фармацевтично прийнятних солей  $R^2$  вибраний із:

5

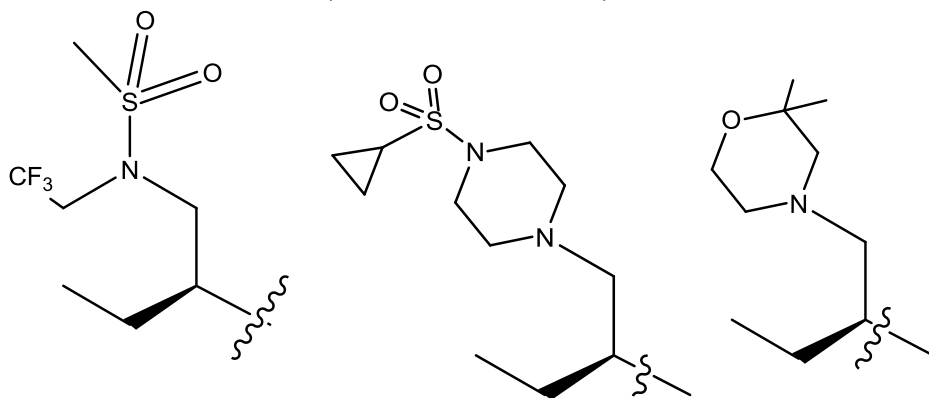




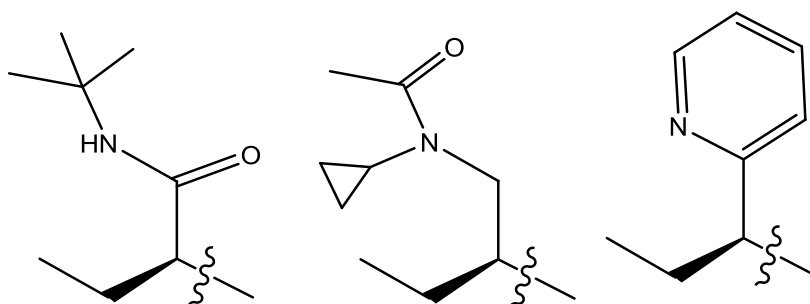
, , , ,



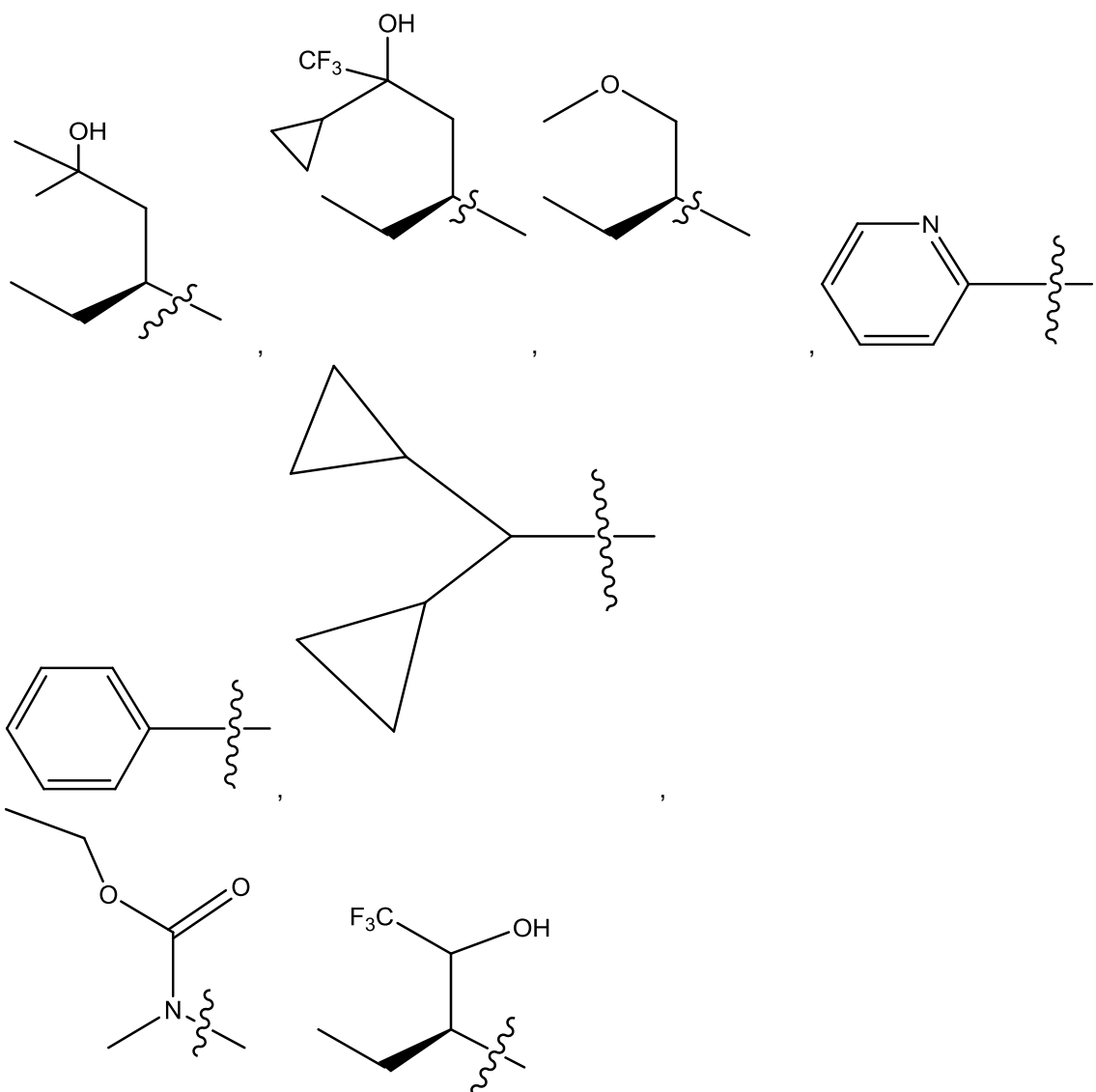
, , ,



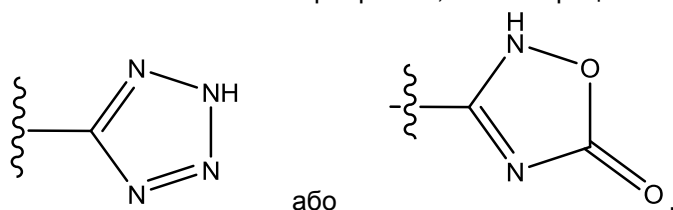
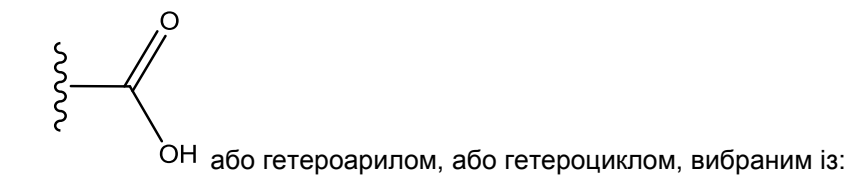
, , ,



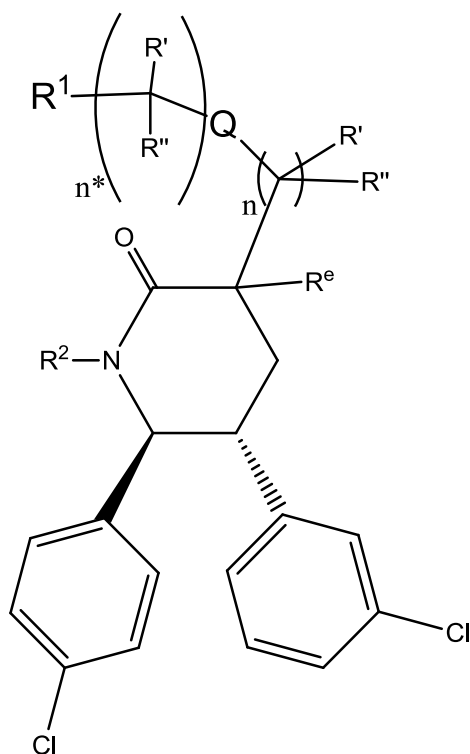
, , ,



5 або , будь-який з котрих може бути, необов'язково, заміщений однією або більше групами  $R^x$ , як дозволяє валентність; і  $R^1$  є



В іншому варіанті втілення, варіанті втілення 11, сполуки Аспекту А мають структуру Формули ID:

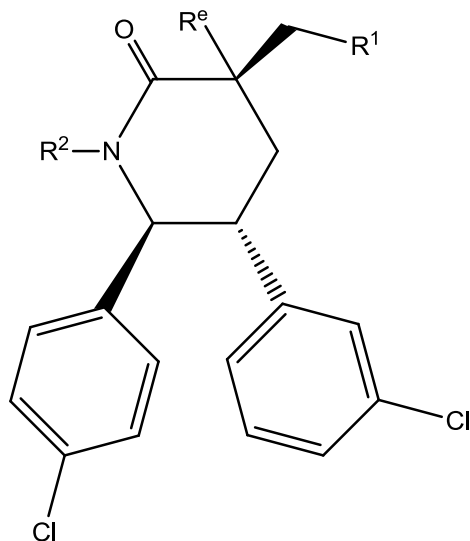


ID

або їх фармацевтично прийнятні солі.

В іншому аспекті варіанта втілення 11 (варіанті втілення 12) або його фармацевтично прийнятних солей R<sup>e</sup> є H або метилом, або етилом.

В іншому варіанті втілення, варіанті втілення 13, сполуки Аспекту А мають структуру Формули IE:



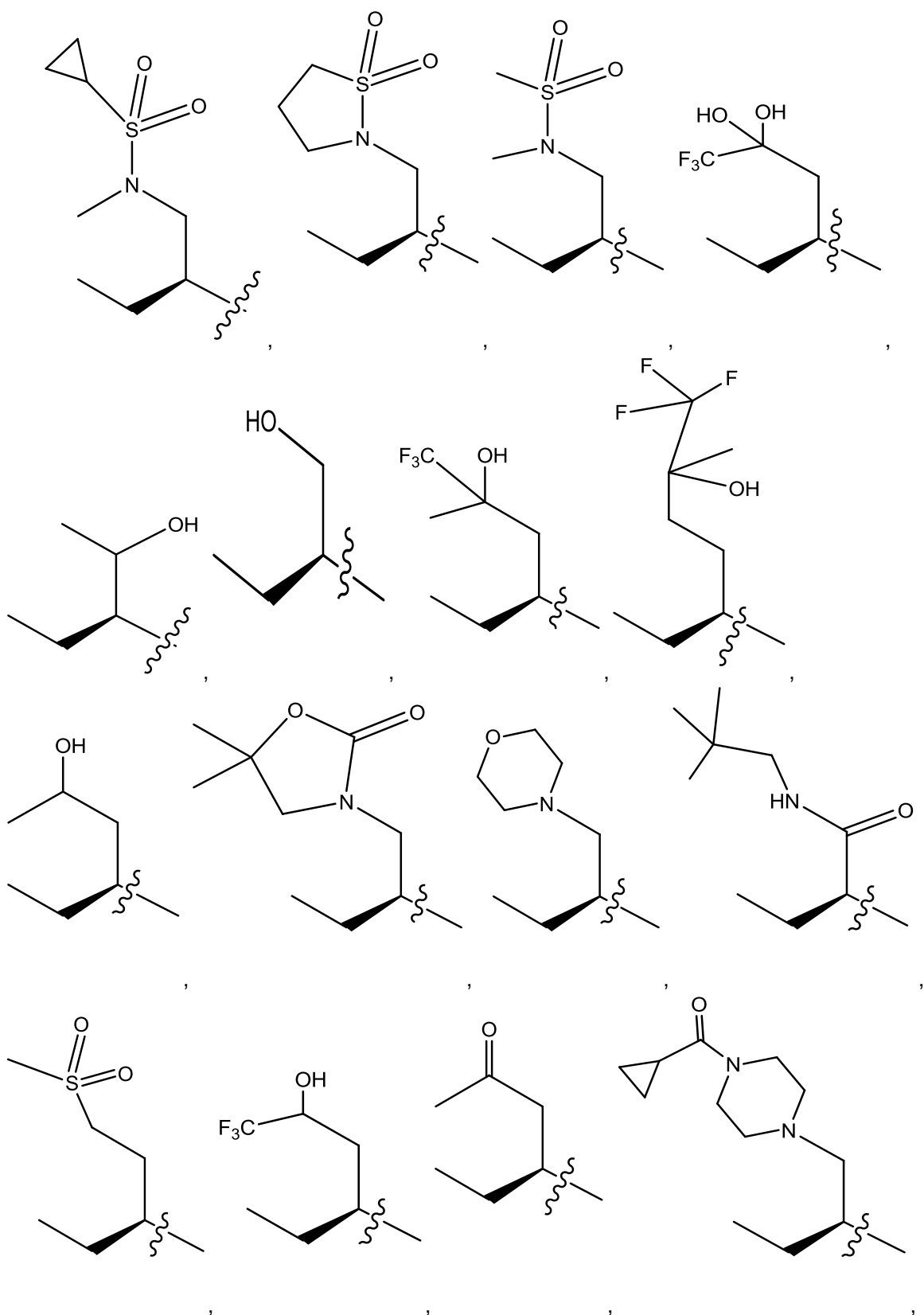
IE

або їх фармацевтично прийнятні солі.

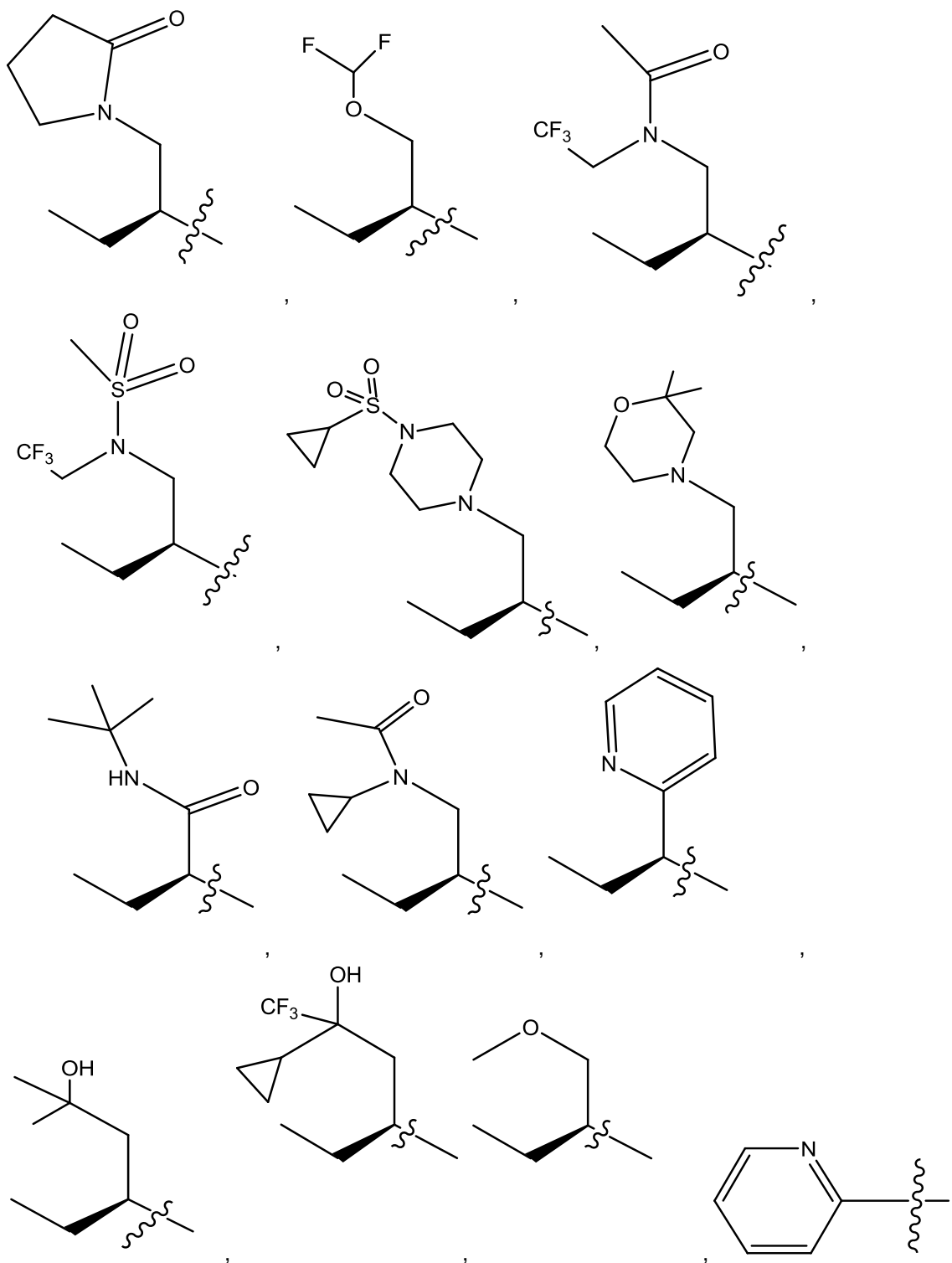
В іншому аспекті варіанта втілення 13 (варіанті втілення 14) або його фармацевтично прийнятних солей R<sup>e</sup> є H або метилом, або етилом.

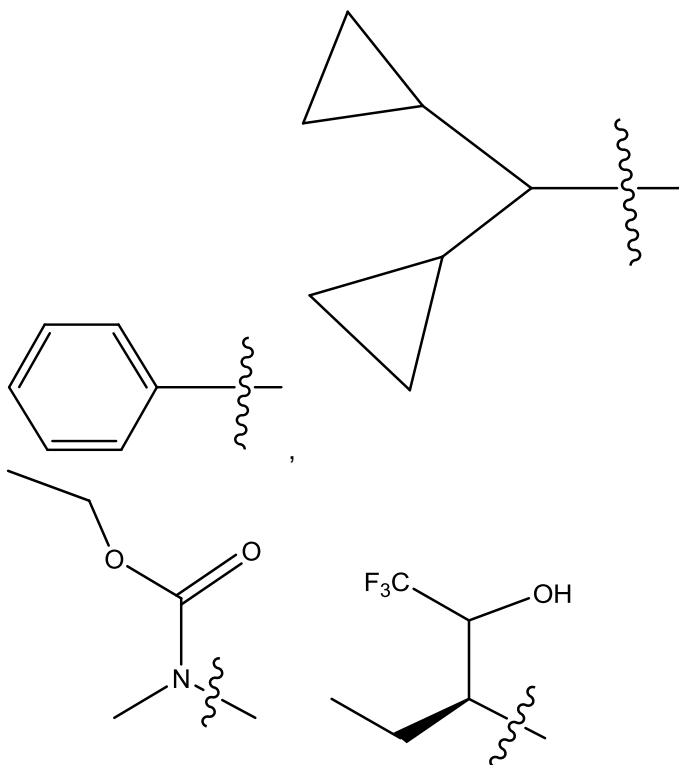
В іншому аспекті варіанта втілення 13 (варіанті втілення 15) або його фармацевтично прийнятних солей, де

R<sup>2</sup> вибраний із:

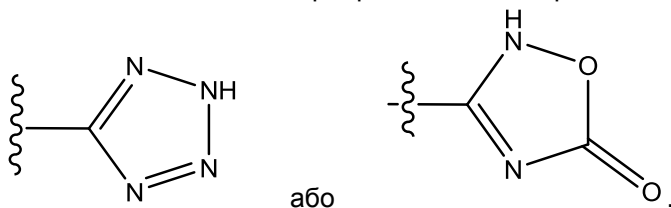
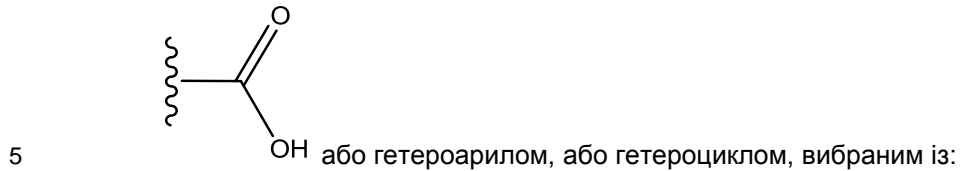




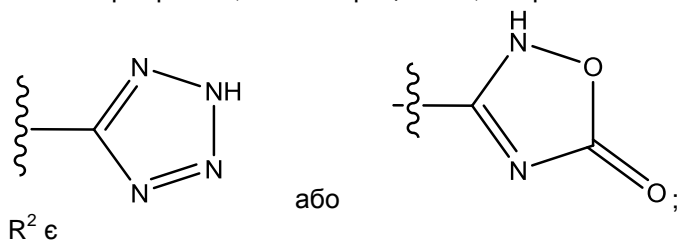
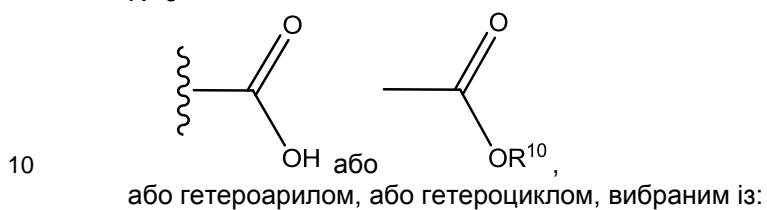


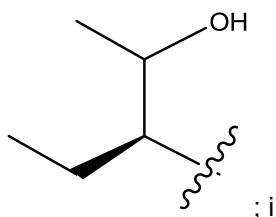


або , будь-який з котрих може бути, необов'язково, заміщений однією або більше групами  $R^x$ , як дозволяє валентність; і  $R^1$  є



або В іншому аспекті варіанта втілення 13 (варіанти втілення 16) або його фармацевтично прийнятних солей  $R^1$  є

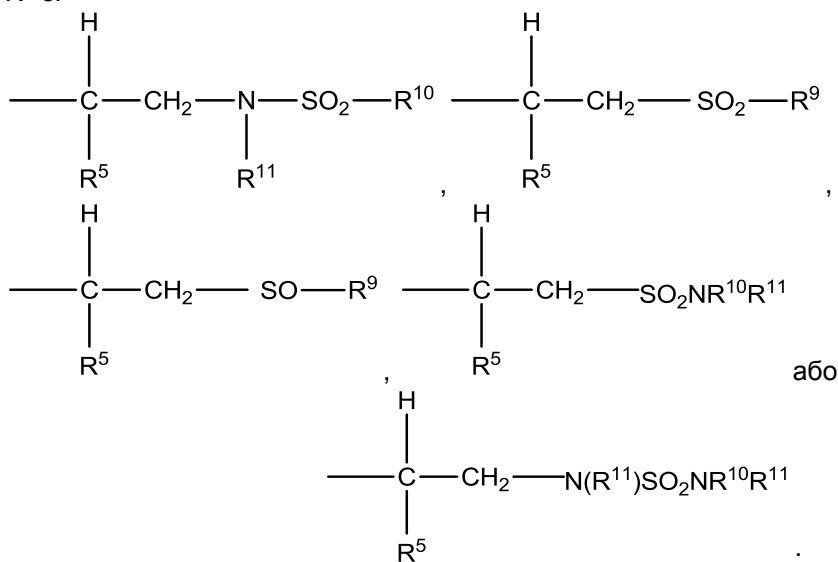




$R^e$  є метилом.

В іншому аспекті варіанта втілення 13 (варіанті втілення 17) або його фармацевтично прийнятних солей

5  $R^2$  є:



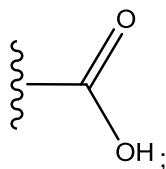
$R^5$  є циклопропілом або  $C_{1-6}$ -алкілом;

10  $R^9$  є галоалкілом, галоалкокси,  $C_{1-6}$ -алкілом,  $C_{2-6}$ -алкенілом,  $C_{2-6}$ -алкінілом,  $C_{3-8}$ -циклоалкілом, ( $C_{3-8}$ -циклоалкіл)( $C_{1-3}$ -алкіл),  $C_{4-8}$ -циклоалкенілом, арилом, гетероарилом або гетероциклоалкілом, або  $R^9$  є галоалкілом, галоалкокси,  $C_{1-6}$ -алкілом,  $C_{2-6}$ -алкенілом,  $C_{2-6}$ -алкінілом,  $C_{3-8}$ -циклоалкілом, ( $C_{3-8}$ -циклоалкіл)( $C_{1-3}$ -алкіл),  $C_{4-8}$ -циклоалкенілом, арилом, гетероарилом або гетероцикло-, будь-який з котрих може бути, необов'язково, незалежно, заміщений однією або

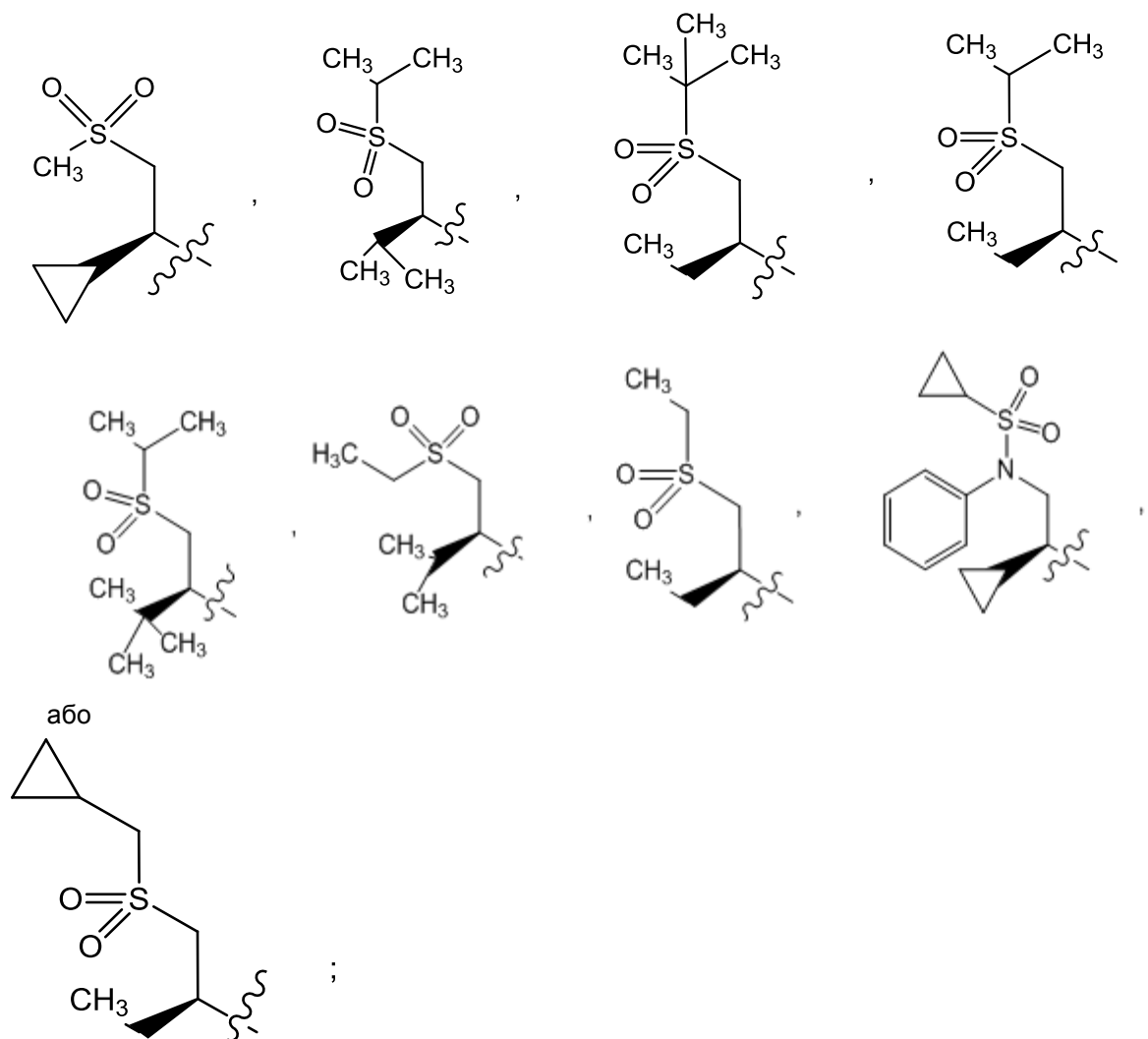
15 більше групами  $R^x$ , як дозволяє валентність; і  $R^{10}$  і  $R^{11}$  в кожному випадку, відповідно, незалежно, вибрані із Н, алкілу, галоалкілу, циклоалкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарилу, гетероцикло-, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклоалкілу или циклоалкілалкілу, будь-який з котрих може бути, необов'язково, заміщений, як дозволяє валентність, однією або більше  $R^x$ , або  $R^{10}$  і  $R^{11}$  можуть зв'язуватися з утворенням гетероцикло-кільця, необов'язково заміщеного однією або більше  $R^x$ .

В іншому аспекті варіанта втілення 13 (варіанті втілення 18) або його фармацевтично прийнятних солей

$R^1$  є



25  $R^2$  є



5  $i R^e$  є метилом.

В іншому аспекті даного винаходу представлена сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрані із:

2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-трет-бутокси-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксіпіридин-3-іл)оцтової кислоти;

10 2-((3S, 5R, 6S)-1-((S)-1-трет-бутоксі-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-етокси-1-оксобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-етокси-4-метил-1-оксопентан-2-іл)-  
15 2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-етокси-1-оксопентан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3S, 5S, 6R)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-етокси-1-оксопентан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

20 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-трет-Бутокси-1-циклопропіл-2-оксоетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

25 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілметокси)бутан-2-іл)-2-оксіпіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-метоксибутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

30 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(2-метоксиетокси)бутан-2-іл)-2-

- оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-((1-  
 цианоциклопропіл)метокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілметокси)бутан-2-іл)-2-  
 5 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-метоксибутан-2-іл)-2-оксопіперидин-  
 3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(2-метоксиетокси)бутан-2-іл)-2-  
 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 10 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-((1-карбамоїлциклопропіл)метокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-  
 хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 1);  
 2-((3S, 5R, 6S)-1-((S)-1-((1-карбамоїлциклопропіл)метокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-  
 хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 2);  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бутан-  
 15 2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-((3S)-1,1,1-трифтор-2-  
 гідроксипентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 1);  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-((3S)-1,1,1-трифтор-2-  
 гідроксипентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 2);  
 20 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)-2-  
 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етиламіно)бутан-2-іл)-2-  
 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-((S)-1-(2,2,2-  
 25 трифторетиламіно)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-((S)-1-(піролідин-1-іл)бутан-2-  
 іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-((S)-1-(2-оксопіролідин-1-іл)бутан-2-  
 іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 30 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксодітіоморфоліно)бутан-2-  
 іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-((S)-1-(тіазол-2-іламіно)бутан-2-  
 іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-ацетамідобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-  
 35 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(метилсульфонамідо) бутан-2-іл)-2-  
 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-цианопентан-3-іл)-2-оксопіперидин-  
 3-іл)оцтової кислоти;  
 40 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(метилсульфоніл)пентан-3-іл)-2-  
 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-((S)-1-(піридин-2-іл)пентан-3-  
 іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етиламіно)-1-оксобутан-2-іл)-2-  
 45 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(етиламіно)-1-оксобутан-2-іл)-2-  
 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-  
 іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової;  
 50 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-  
 іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-  
 іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклобутилметил)-2-оксопіперидин-3-  
 55 іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-етилбутил)-2-оксопіперидин-3-  
 іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопентилметил)-2-оксопіперидин-3-  
 іл)оцтової кислоти;  
 60 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2,2-диметилциклопентил)метил)-2-

- оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклогексилметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 5 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-пропілпіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклобутилметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 10 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізобутил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопентилметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової  
 15 кислоти;  
 Метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетаміду;  
 20 Етил 2-(2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)ацетату;  
 2-(2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетогідрозиду;  
 25 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)-N-гідроксиацетаміду;  
 (S)-Етил 2-((2S, 3R, 5R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-5-(2-(метилсульфонамідо)-2-оксоетил)-6-оксопіперидин-1-іл)бутаноату;  
 30 (S)-Етил 2-((2S, 3R, 5R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-5-(2-((3-морфолінопропіл)аміно)-2-оксоетил)-6-оксопіперидин-1-іл)бутаноату;  
 (3R, 5R, 6S)-3-((1H-Тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)піперидин-2-ону;  
 (3R, 5R, 6S)-3-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)піперидин-2-ону;  
 35 (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-((5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)піперидин-2-ону;  
 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)-N-(метилсульфоніл)ацетаміду;  
 40 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетаміду;  
 (3S, 5R, 6S)-3-((1H-тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)піперидин-2-ону;  
 (3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-((5-метилізоксазол-3-іл)метил)піперидин-2-ону;  
 45 2-((2'S, 3'R, 5'R)-6-хлор-3'-(3-хлорфеніл)-1'-(циклопропілметил)-2,6'-диоксоспіро[індолін-3,2'-піперидин]-5'-іл)оцтової кислоти;  
 2-((2'R, 3'S, 5'S)-6-хлор-3'-(3-хлорфеніл)-1'-(циклопропілметил)-2,6'-диоксоспіро[індолін-3,2'-піперидин]-5'-іл)оцтової кислоти;  
 50 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлортіофен-2-іл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлортіофен-2-іл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-етокси-1-оксобутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 55 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-трет-бутокс-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-1-((R)-1-трет-бутокс-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 60 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілметокси)бутан-2-іл)-3-

- метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксо-3-(2-(піролідин-1-іл)етил)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-(2-морфоліноетил)-  
 5 2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-метил-2-  
 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 10 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-циклобутил-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-циклопентил-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 15 (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-3-((5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-ону;  
 5-(((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-ону;  
 20 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)-N-(трифторметилсульфоніл)ацетаміду;  
 (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((3-гідрокси-1H-піразол-5-іл)метил)-3-метил-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-ону;  
 (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((3-гідроксиізоксазол-5-іл)метил)-3-метил-1-  
 25 (пентан-3-іл)піперидин-2-ону;  
 5-(((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)метил)оксазолідин-2,4-диону;  
 3-(((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-ону;  
 30 3-(((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-ону;  
 3-(((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)метил)-1,2,4-тіадіазол-5(4H)-ону;  
 3-(((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)метил)-1,2,4-тіадіазол-5(4H)-ону;  
 35 (3R, 5R, 6S)-3-((1H-Тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метилпіперидин-2-ону;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 40 (3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-3-(метилсульфонілметил)-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-ону;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 45 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(2,2,2-трифторетиламіно)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 50 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(2,2-диметилморфоліно)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S)-1-(2,6-диметилморфоліно)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(4-  
 55 (циклопропілсульфоніл)пиперазин-1-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(4-(метилсульфоніл)пиперазин-1-іл)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(4-ацетилпиперазин-1-іл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-  
 60 3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

- 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(4-(циклопропанкарбоніл)піперазин-1-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 3-(((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-ону;
- 5 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(5,5-диметил-2-оксооксазолідин-3-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутиламіно)-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 10 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 2R, 3S)-2,3-дигідроксициклопентил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1R, 2R, 3S)-2,3-дигідроксициклопентил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 15 2-((3R, 3'S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1'-(2,2,2-трифторетил)-1,3'-біпіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 3'R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1'-(2,2,2-трифторетил)-1,3'-біпіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 20 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 3S)-3-гідроксициклопентил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 3R)-3-гідроксициклопентил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 25 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-тетрагідро-2H-піран-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((R)-тетрагідро-2H-піран-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 30 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(піримідин-4-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 35 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-хлорпіримідин-4-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(піримідин-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 40 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(3-метилпіридин-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(4-метилпіридин-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 45 ((3S, 4R, 6R)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-1,1-диоксидо-2-(2-пропаніл)-1,2-тіазинан-6-іл)оцтової кислоти;  
 ((3S, 4R, 6S)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-1,1-диоксидо-2-(2-пропаніл)-1,2-тіазинан-6-іл)оцтової кислоти;
- 50 ((3S, 4R, 6R)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-6-метил-1,1-диоксидо-2-(2-пропаніл)-1,2-тіазинан-6-іл)оцтової кислоти;  
 ((3S, 4R, 6S)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-6-метил-1,1-диоксидо-2-(2-пропаніл)-1,2-тіазинан-6-іл)оцтової кислоти;
- 55 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 60 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-трет-бутоксидо-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти; або



2-((3R, 5S, 6S)-1-((S)-1-трет-бутокс-1-оксобутан-2-іл)-6-(4-хлорфеніл)-5-(4-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти.

В другому аспекті даного винаходу представлена сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрані із:

- 5 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)пропанової кислоти;
- 10 (S)-трет-бутил 2-((3R, 5R, 6S)-3-((1H-тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноату;
- 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(метилсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-5-оксогексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 15 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-5-гідрокси-5-метилгексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((3S, 5S)-6,6,6-трифтор-5-гідрокси-5-метилгексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 1);
- 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((3S, 5R)-6,6,6-трифтор-5-гідрокси-5-метилгексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 2);
- 20 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилметилсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-5-циклопропіл-6,6,6-трифтор-5-гідроксигексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 25 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-6-гідрокси-6-метилгептан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-6,6,6-трифтор-5,5-дигідроксигексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((3S)-7,7,7-трифтор-6-гідрокси-6-метилгептан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 1);
- 30 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((3S)-7,7,7-трифтор-6-гідрокси-6-метилгептан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 2);
- 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-7-гідрокси-7-метилоктан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 35 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-циклопропілметилсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((3S)-6,6,6-трифтор-5-гідроксигексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 1);
- 40 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((3S)-6,6,6-трифтор-5-гідроксигексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 2);
- 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-5-гідроксигексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 1);
- 45 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-5-гідроксигексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 2);
- 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(N-(2,2,2-трифтопентил)метилсульфонамідо)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидоізотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 50 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S, 4R)-5-гідрокси-4,5-диметилгексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S, 4S)-5-гідрокси-4,5-диметилгексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 55 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-5-циано-5-метилгексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-2-оксопентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 60

- [illegible]

оксобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(N-(2,2,2-  
5 трифтопентил)ацетамідо)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диметилетилсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N, 2-диметилпропан-2-ілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

10 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(1-метилетилсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-етилпропан-2-ілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метил-2-  
15 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(трифторметилсульфонамідо)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)іонової кислоти:

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(4-хлорфенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

20 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(4-метилфенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(2-хлорфенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти:

25 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(2-метилфенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(4-метоксифенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(фенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти:

30 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидобензо[d]ізотіазол-2(3H)-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(3,3-диметил-1,1-  
35 диоксидобензо[d]ізаотіазол-2(3H)-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти:

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(піридин-3-сульфонамідо)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)штовової кислоти:

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(4-цианопенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтової кислоти:

2-(3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(3-цианофенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(піридин-2-сульфонамідо)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)штовової кислоти.

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N, 1-диметилциклопропансульфонамід)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)шостої кислоти:

3-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопиперидин-3-іл)пропанової кислоти:

3-((3R, 5S, 6R)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамід)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)пропанової кислоти:

50 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти:

2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метокси-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти:

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-6-метил-4-оксогептан-3-іл)-2-  
55 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти:

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етилсульфоніл)пентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)пентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)фенової кислоти;

60 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-

- (циклопропілметилсульфоніл)пентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(2-оксопіролідин-1-іл)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-((1R, 4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 5 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-((S)-3-метилморфоліно)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-((R)-3-метилморфоліно)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 10 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(тіоморфоліно-1,1-диоксид)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(3,3-дифторазетідін-1-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-1-((2S)-1-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 15 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(3,3-диметилморфоліно)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(3-гідрокси-3-(трифторметил)азетідін-1-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 20 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(метил(оксетан-3-іл)аміно)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(2-оксооксазолідин-3-іл)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(2-оксопіридин-1(2H)-іл)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 25 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(2-оксо-5-(трифторметил)піридин-1(2H)-іл)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(піридин-3-ілокси)бутан-2-іл)піперидин-2-ону;  
 30 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((1S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 1);  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((1S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 2);  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((1S)-1-5-оксотетрагідрофуран-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 35 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((1S)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 1);  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((1S)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 2);  
 40 2-((3R, 5R, 6S)-1-((R)-1-(бензо[d]тіазол-2-іл)пропіл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(бензо[d]тіазол-2-іл)пропіл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(3-метилізоксазол-5-іл)пропіл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 45 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((R)-1-(3-метилізоксазол-5-іл)пропіл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(6-хлорпіридин-2-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 50 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(6-хлорпіридин-2-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(піридин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((R)-1-(піридин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 55 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(піридин-2-іл)бутил)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((R)-1-(піридин-2-іл)бутил)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 60 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-циклопропіл-1-(піридин-2-іл)етил)-3-

метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-2-циклопропіл-1-(піридин-2-іл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(піридин-3-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((R)-1-(піридин-3-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(піразин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;

10 2-((3R, 5R, 6S)-5-(4-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((R)-1-(піразин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)інової кислоти:

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(піримідин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)шостої кислоти:

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((R)-1-(піримідин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)пуроїтової кислоти:

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(6-метилпіридин-2-іл)пропіл)-2-оксопіридин-3-іл)ішоурої кислоти:

2-((3R, 5R, 6S)-5-(4-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((R)-1-(6-метилпіридин-2-іл)пропіл)-2-оксопіридин-3-іл)іонової кислоти:

20 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(піридин-4-іл)пропіл)піперидин-3-іл)іотової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((R)-1-(піридин-4-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти:

25 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(6-  
(трифторметил)піридин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти:

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((R)-1-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)шостою кислоти:

2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(6-бромпіридин-2-іл)пропіл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопиреридин-3-іл)оцтової кислоти:

метил-2-оксопіперидин-3-іл оцтової кислоти;  
2-((3R, 5R, 6S)-1-((R)-1-(6-бромпіридин-2-іл)пропіл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(тіазол-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)півової кислоти:

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((R)-1-(тіазол-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти:

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-2-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти:

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-2-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

40 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(6-циклопропілпіридин-2-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопиреридин-3-іл)оцтової кислоти:

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(6-циклопропілпіридин-2-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-3,3,3-трифтор-1-  
45 (піридин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((R)-3,3,3-трифтор-1-(піридин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-2-метил-1-(піридин-2-іл)пропіл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((R)-2-метил-1-(піридин-2-іл)пропіл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

(3R, 5R, 6S)-3-((1H-тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-он;

(3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((R)-2,3-дигідроксипропіл)-1-((2S, 3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону;

(3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((S)-2,3-дигідроксипропіл)-1-((2S, 3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метил-2-оксіпіридин-3-іл)циклопропанкарбонової кислоти;

60 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-Бутокси)-1-циклопропіл-2-оксоетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-

хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-етокси-2-оксоетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 2S)-1-циклопропіл-2-гідроксибутил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 2R)-1-циклопропіл-2-гідроксибутил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-метилциклопропансульфонамідо)етил)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-(циклопропансульфонамідо)-1-циклопропілетил)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(етилсульфонамідо)етил)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-метилциклопропансульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 2R)-1-циклопропіл-2-гідроксипропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 2S)-1-циклопропіл-2-гідроксипропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(1-метилетилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-циклопропіл-2-(N-метилциклопропансульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-2-гідрокси-4-метилпентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-циклопропіл(піридин-2-іл)метил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти; або

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-циклопропіл(піридин-2-іл)метил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти.

В другому аспекті даного винаходу представлена сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрані із:

2-(1-(1-трет-бутоксид-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-етоксид-1-оксобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-етоксид-4-метил-1-оксопентан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-етоксид-1-оксопентан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(1-(2-трет-Бутоксид-1-циклопропіл-2-оксоетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-гідроксибутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(циклопропілметокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-метоксибутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(2-метоксиетокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(1-цианоциклопропіл)метокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(циклопропілметокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-метоксибутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(2-метоксиетокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-

- іл)оцтової кислоти;  
 2-(1-(1-((1-карбамоїлциклопропіл)метокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-  
 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бутан-2-іл)-2-  
 5 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-(1,1,1-трифтор-2-гідроксипентан-3-іл)піперидин-  
 3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової  
 10 кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(етиламіно)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової  
 кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-(1-(2,2,2-трифтопентиламіно)бутан-2-  
 іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-(1-(піролідин-1-іл)бутан-2-іл)піперидин-3-  
 15 іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-(1-(2-оксопіролідин-1-іл)бутан-2-іл)піперидин-3-  
 іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(1,1-диоксидотіоморфоліно)бутан-2-іл)-2-  
 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 20 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-(1-(тіазол-2-іламіно)бутан-2-іл)піперидин-3-  
 іл)оцтової кислоти;  
 2-(1-(1-ацетамідобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової  
 кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(метилсульфонамідо) бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-  
 25 іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-цианопентан-3-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової  
 кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(метилсульфоніл)пентан-3-іл)-2-оксопіперидин-3-  
 іл)оцтової кислоти;  
 30 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-(1-(піридин-2-іл)пентан-3-іл)піперидин-3-  
 іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(етиламіно)-1-оксобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-  
 іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)пропіл)-2-  
 35 оксопіперидин-3-іл)оцтової;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової  
 кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклобутилметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової  
 40 кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-етилбутил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопентилметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової  
 кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2,2-диметилциклопентил)метил)-2-оксопіперидин-3-  
 іл)оцтової кислоти;  
 45 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклогексилметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової  
 кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової  
 кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-пропілпіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 50 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклобутилметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової  
 кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізобутил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопентилметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової  
 55 кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 Метил 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-  
 іл)ацетату;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетаміду;  
 Етил 2-(2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-  
 60 іл)ацетамідо)ацетату;

- 2-(2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетогідрозиду;  
 5 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)-N-гідроксиацетаміду;  
 Етил 2-(3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-5-(2-(метилсульфонамідо)-2-оксоетил)-6-оксопіперидин-1-іл)бутаноату;  
 Етил 2-(3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-5-(2-((3-морфолінопропіл)аміно)-2-оксоетил)-6-оксопіперидин-1-іл)бутаноату;  
 10 3-((1Н-Тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)піперидин-2-ону;  
 3-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)піперидин-2-ону;  
 15 5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-((5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)піперидин-2-ону;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)-N-(метилсульфоніл)ацетаміду;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетаміду.  
 20 3-((1Н-тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)піперидин-2-ону;  
 5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-((5-метилізоксазол-3-іл)метил)піперидин-2-ону;  
 2-(6-хлор-3'-(3-хлорфеніл)-1'-(циклопропілметил)-2,6'-диоксоспіро[індолін-3,2'-піперидин]-5'-іл)оцтової кислоти;  
 25 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлортіофен-2-іл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлортіофен-2-іл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 30 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-етокси-1-оксобутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(1-(1-трет-бутоксид)-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(циклопропілметокси)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 35 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксо-3-(2-(піролідин-1-іл)етил)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-(2-морфоліноетил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 40 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової  
 45 кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-циклобутил-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-циклопентил-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової  
 50 кислоти;  
 5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-3-((5-оксо-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-ону;  
 5-((5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2(3Н)-ону;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)-N-(трифторметилсульфоніл)ацетаміду;  
 55 5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((3-гідрокси-1Н-піразол-5-іл)метил)-3-метил-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-ону;  
 5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((3-гідроксиізоксазол-5-іл)метил)-3-метил-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-ону;  
 60 5-((5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-



- іл)метил)оксазолідин-2,4-диону;  
 3-((5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)метил)-  
 1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-ону;  
 3-((5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)метил)-1,2,4-  
 5 оксадіазол-5(4Н)-ону;  
 3-((5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)метил)-  
 1,2,4-тіадіазол-5(4Н)-ону;  
 3-((5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)метил)-1,2,4-  
 10 тіадіазол-5(4Н)-ону;  
 3-((1Н-Тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метилпіперидин-  
 2-ону;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової  
 кислоти;  
 5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-3-(метилсульфонілметил)-1-(пентан-3-  
 15 іл)піперидин-2-ону;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3-  
 метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-  
 іл)оцтової кислоти;  
 20 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(2,2,2-трифтопентиламіно)бутан-2-  
 іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(2,2-диметилморфоліно)бутан-2-іл)-3-метил-2-  
 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(2,6-диметилморфоліно)бутан-2-іл)-3-метил-2-  
 25 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(4-(циклопропілсульфоніл)піперазин-1-іл)бутан-2-іл)-  
 3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл)бутан-2-  
 іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 30 2-(1-(1-(4-ацетилпіперазин-1-іл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-  
 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(4-(циклопропанкарбоніл)піперазин-1-іл)бутан-2-іл)-  
 3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 3-((5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-  
 35 іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-ону;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(5,5-диметил-2-оксооксазолідин-3-іл)бутан-2-іл)-3-  
 метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(1-(1-(трет-бутиламіно)-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-  
 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 40 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2,3-дигідроксициклопентил)-3-метил-2-оксопіперидин-  
 3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1'-(2,2,2-трифтопентил)-1,3'-біпіперидин-  
 3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(3-гідроксициклопентил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-  
 45 іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(тетрагідро-2Н-піран-3-іл)піперидин-3-  
 іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(піразин-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової  
 кислоти;  
 50 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-оксопіперидин-3-  
 іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(піримідин-4-іл)піперидин-3-іл)оцтової  
 кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-хлорпіримідин-4-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-  
 55 іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(піримідин-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової  
 кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(3-метилпіридин-2-іл)-2-оксопіперидин-3-  
 іл)оцтової кислоти;  
 60 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(4-метилпіридин-2-іл)-2-оксопіперидин-3-

іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(дициклопропілметил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

5 (4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-1,1-диоксидо-2-(2-пропаніл)-1,2-тіазинан-6-іл)оцтової кислоти;

(4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-6-метил-1,1-диоксидо-2-(2-пропаніл)-1,2-тіазинан-6-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-1-(1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

10 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(1-(1-трет-бутокси-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти; або

15 2-(1-(1-трет-бутокси-1-оксобутан-2-іл)-6-(4-хлорфеніл)-5-(4-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти.

В другому аспекті даного винаходу представлена сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрані із:

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

20 5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)пропанової кислоти;

трет-бутил 2-(3-((1H-тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноату;

25 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(метилсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(5-оксогексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(5-гідрокси-5-метилгексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

30 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(6,6,6-трифтор-5-гідрокси-5-метилгексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(N-метилметилсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

35 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(5-циклопропіл-6,6,6-трифтор-5-гідроксигексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(6-гідрокси-6-метилгептан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(6,6,6-трифтор-5,5-дигідроксигексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;

40 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(7,7,7-трифтор-6-гідрокси-6-метилгептан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(7-гідрокси-7-метилоктан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

45 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(N-циклопропілметилсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(6,6,6-трифтор-5-гідроксигексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;

50 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(5-гідроксигексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(N-(2,2,2-трифтопентил)метилсульфонамідо)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;

55 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(1,1-диоксидаізотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(5-гідрокси-4,5-диметилгексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(5-циано-5-метилгексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

60 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(2-оксопентан-3-іл)піперидин-3-

[illegible]

метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-гідроксибутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(трифторметилсульфонамідо)бутан-5-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(4-хлорфенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксіпіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(4-метилфенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксіпіридин-3-іл)оцтової кислоти;

10 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(2-хлорфенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти:

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(2-метилфенілсульфонамід)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти:

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(4-метоксифенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтової кислоти:

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(фенілсульфонамід)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти:

2-(5-(3-Хлорпереніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(1-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти:

20 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(1,1-диоксидобензо[d]ізотіазол-2(3H)-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оштової кислоти:

2-(5-(2-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-(1-(3,3-диметил-1,1-диоксидобензо[d]ізотіазол-2(3H)-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)шостої кислоти;

25 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(піридин-3-сульфонамідо)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)шостоюї кислоти:

2-(5-(3-Хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-(1-(4-цианофенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти:

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(3-цианофенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти:

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(піридин-2-сульфонамідо)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)шостоюї кислоти:

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(N, 1-диметилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти:

3- $\beta$ -(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)пропанової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-1-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксипіридин-3-іл)оцтової кислоти:

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метокси-1-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти:

2-(5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(6-метил-4-оксогептан-3-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(етилсульфоніл)пентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти:

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(ізопропілсульфоніл)пентан-3-іл)-3-метил-2-  
45 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти:

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(циклопропілметилсульфоніл)пентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридирил-3-іл)оцтової кислоти:

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(2-оксопіролідин-1-іл)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;

50 2-(1-(1-(2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти:

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(3-метилморфоліно)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)шостої кислоти:

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(тіоморфоліно-1,1-діоксид)бутан-2-іл)-3-метил-2-окспіперидин-3-іл)оцтової кислоти:

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(3,3-дифторазетідін-1-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти:

2-(1-(1-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопиридин-3-іл)оцтової кислоти:

60 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(3,3-диметилморфоліно)бутан-2-іл)-3-метил-2-

- оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(3-гідрокси-3-(трифторметил)азетидін-1-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(метил(оксетан-3-іл)аміно)бутан-2-іл)-2-  
 5 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(2-оксооксазолідин-3-іл)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(2-оксопіридин-1(2Н)-іл)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 10 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(2-оксо-5-(трифторметил)піридин-1(2Н)-іл)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(піридин-3-ілокси)бутан-2-іл)піперидин-2-ону;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(тетрагідрофуран-2-  
 15 іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(5-оксотетрагідрофуран-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 20 2-(1-(1-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)пропіл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(3-метилізоксазол-5-іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(6-хлорпіридин-2-іл)пропіл)-3-метил-2-  
 25 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(піридин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(піридин-2-іл)бутил)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 30 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-циклопропіл-1-(піридин-2-іл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(піридин-3-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(піразин-2-іл)пропіл)піперидин-3-  
 35 іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(піримідин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(6-метилпіридин-2-іл)пропіл)-2-  
 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 40 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(піридин-4-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(1-(1-(6-бромпіридин-2-іл)пропіл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-  
 45 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(тіазол-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-2-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 50 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(6-циклопропілпіридин-2-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(3,3,3-трифтор-1-(піридин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(2-метил-1-(піридин-2-іл)пропіл)-2-  
 55 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 3-((1Н-тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-ону;  
 5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-1-(2-гідроксипентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону;  
 60 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-гідроксибутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-

іл)циклопропанкарбонової кислоти;

2-(1-(2-(трет-Бутокси)-1-циклопропіл-2-оксоетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-етокси-2-оксоетил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-гідроксибутил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(N-метилциклопропансульфонамідо)етил)-3-етил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-(циклопропансульфонамідо)-1-циклопропілетил)-3-етил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(етилсульфонамідо)етил)-3-етил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(N-метилциклопропансульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-гідроксипропіл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(1-метилетилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(N-метилциклопропансульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-гідрокси-4-метилпентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти; або

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропіл(піридин-2-іл)метил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти.

В другому аспекті даного винаходу представлена сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрані із:

2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидоізотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2R, 3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диметилетилсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N, 2-диметилпропан-2-ілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N, 1-диметилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-метилциклопропансульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 2R)-1-циклопропіл-2-гідроксипропіл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти; або

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 2S)-1-циклопропіл-2-гідроксипропіл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти.

В другому аспекті даного винаходу представлена сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрані із:

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(1,1-диоксидоізотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-гідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-гідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(1,1-диметилетилсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-

2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(N, 2-диметилпропан-2-ілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(N, 1-диметилциклопропансульфонамідо)бутан-2-  
5 іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(N-метилциклопропансульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти; або

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-гідроксипропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти.

10 В другому аспекті даного винаходу представлена сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрані із:

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(тіофен-2-сульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-метилтіофен-2-  
15 сульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-(5-хлортіофен-2-сульфонамідо)-1-циклопропілетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(5-Хлор-N-метилтіофен-2-сульфонамідо)-1-циклопропілети)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

20 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-(дифторметил)-2-метилпропан-2-ілсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-  
(дифторметил)етилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти:

25 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-((S)-1-циклопропіл-2-(N-  
(диформетил)циклопропансульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)іошової кислоти:

1-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-(циклопропансульфонамідо)-1-циклопропілетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)циклопропанкарбонової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-(2-фторфеніл)етилсульфонамід)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти:

30 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-(2-фторфеніл)метилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопiperидин-3-іл)оцтової кислоти:

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-фенілциклопропансульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтової кислоти:

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-фенілетилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопiperидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(етилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти:

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-(3-фторфеніл)етилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти:

40 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-(N-(2-  
цианофеніл)метилсульфонамідо)-1-циклопропілетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової  
кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(пропілсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

45 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-фенілметилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-(N-(3-цианопеніл)метилсульфонамідо)-1-циклопропілетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

50 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-(піридин-3-  
іл)метилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-(тіофен-2-ілметил)метилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-(3-  
55 метоксibenзил)метилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(фенілметилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(піридин-2-ілметилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксіпіридин-3-іл)оцтової кислоти;

60 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(піридин-3-

[illegible]



[illegible]

[illegible]

- метилсульфамоїл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N, N-  
 диметилсульфамоїл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-  
 5 ізопропілсульфамоїл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-  
 (морфоліносульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(піперидин-1-  
 ілсульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 10 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(піролідин-1-  
 ілсульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(Азетидін-1-ілсульфоніл)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-  
 хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-((N, N-  
 15 диметилсульфамоїл)аміно)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-((N, N-  
 диметилсульфамоїл)(метил)аміно)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(3-метил-2,5-  
 диоксоімідазолідин-1-іл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 20 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(3,4,4-триметил-2,5-  
 диоксоімідазолідин-1-іл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(4,4-диметил-2,5-  
 диоксоімідазолідин-1-іл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(3-ізопропіл-2,2-  
 25 диоксидо-4-оксо-3,4-дигідро-1H-бензо[с][1,2,6]тіадіазин-1-іл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-  
 іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(2-оксо-2,3-дигідро-  
 1H-бензо[д]імідазол-1-іл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлор-4-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-  
 30 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-  
 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-Хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-  
 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 35 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етилсульфонамідо)бутан-2-  
 іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-  
 метилетилсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-  
 40 (метилсульфоніл)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етилсульфоніл)бутан-2-іл)-  
 3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-  
 (циклопропілсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 45 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-Бутилсульфоніл)бутан-2-іл)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-  
 хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)бутан-  
 2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-6-(4-Хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-1-((S)-1-  
 50 (циклопропілсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-Бутилсульфоніл)бутан-2-іл)-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-  
 3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-6-(4-Хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-1-((S)-1-  
 (циклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 55 2-((3R, 5R, 6S)-6-(4-Хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-метил-1-((S)-1-(N-  
 метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-((S)-1-(етилсульфоніл)бутан-2-іл)-3-  
 метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-((S)-морфолін-2-іл)пропіл)-  
 60 2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

- 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((R)-1-((R)-морфолін-2-іл)пропіл)-  
2-оксопиперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((R)-1-((S)-морфолін-2-іл)пропіл)-  
2-оксопиперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
5 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((R)-1-((R)-морфолін-2-іл)пропіл)-  
2-оксопиперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((R)-1-((R)-морфолін-2-іл)пропіл)-  
2-оксопиперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((R)-1-((S)-морфолін-2-  
10 іл)пропіл)-2-оксопиперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-  
метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-(2-морфоліноетил)-2-оксопиперидин-3-іл)оцтової  
кислоти;  
2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2-(1,1-диоксидотіоморфоліно)етил)-1-  
15 ((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопиперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-  
метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксо-3-(2-(піролідин-1-іл)етил)пиперидин-3-  
іл)оцтової кислоти;  
2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2-(диметиламіно)етил)-1-((S)-1-(N-  
20 метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопиперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-  
метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-(2-морфоліноетил)-2-оксопиперидин-3-  
іл)ацетаміду;  
2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-  
25 метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-(2-морфоліноетил)-2-оксопиперидин-3-  
іл)ацетаміду;  
(1R, 3S, 6S, 7R)-7-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-5-((S)-1-(N-  
метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-4-оксо-5-азаспіро[2.5]октан-1-карбонової кислоти;  
(3S, 6S, 7R)-7-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-5-((S)-1-(N-  
30 метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-4-оксо-5-азаспіро[2.5]октан-1-карбонової кислоти;  
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-1,2-дигідроксипентан-3-іл)-3-  
метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2R, 3S)-1,2-дигідроксипентан-3-іл)-3-  
метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
35 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2R, 3S)-1,2-дигідроксипентан-3-іл)-3-  
метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-1,2-дигідроксипентан-3-іл)-3-  
метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 2S)-1-циклопропіл-1-гідроксибутан-2-  
40 іл)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1R, 2S)-1-циклопропіл-1-гідроксибутан-2-  
іл)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-6-метил-2-оксопиперидин-3-  
іл)оцтової кислоти;  
45 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-6-метил-2-оксопиперидин-3-  
іл)оцтової кислоти;  
(3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидоїзотіазолідин-2-іл)бутан-  
2-іл)-3-((6-метоксипіридин-2-іл)метил)пиперидин-2-ону;  
(3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидоїзотіазолідин-2-іл)бутан-  
50 2-іл)-3-((6-метоксипіридин-2-іл)метил)пиперидин-2-ону;  
(3S, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидоїзотіазолідин-2-іл)бутан-  
2-іл)-3-((6-гідроксипіридин-2-іл)метил)пиперидин-2-ону;  
(3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидоїзотіазолідин-2-іл)бутан-  
2-іл)-3-((6-гідроксипіридин-2-іл)метил)пиперидин-2-ону;  
55 (3S, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидоїзотіазолідин-2-іл)бутан-  
2-іл)-3-((6-метоксипіридин-2-іл)метил)-3-метилпиперидин-2-ону;  
(3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидоїзотіазолідин-2-іл)бутан-  
2-іл)-3-((6-метоксипіридин-2-іл)метил)-3-метилпиперидин-2-ону;  
(3S, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидоїзотіазолідин-2-іл)бутан-  
60 2-іл)-3-((6-гідроксипіридин-2-іл)метил)-3-метилпиперидин-2-ону;

(3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диокси́доізо́тіазолі́дин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-гідроксипіридин-2-іл)метил)-3-метилпіперидин-2-ону;

(3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(етилсульфоніл)етил)-3-(3-гідрокси-2-оксопропіл)-3-метилпіперидин-2-ону;

5 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(диетиламіно)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(диметиламіно)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти; або

10 (2S, 3S, 5S, 6R, 7aR, 10aS)-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-етил-2,7a-диметилгексагідрофу́ро[2,3-b]окса́золо[3,2-a]піри́дин-9(5H)-ону.

В другому аспекті даного винаходу представлена сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрані із:

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(тіофен-2-сульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

15 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(N-метилтіофен-2-сульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-(5-хлортіофен-2-сульфонамідо)-1-циклопропілетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

20 2-(1-(2-(5-Хлор-N-метилтіофен-2-сульфонамідо)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(N-(дифторметил)-2-метилпропан-2-ілсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(N-(дифторметил)етилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

25 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(N-(дифторметил)циклопропансульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

1-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-(циклопропансульфонамідо)-1-циклопропілетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)циклопропанкарбонової кислоти;

30 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(N-(2-фторфеніл)етилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(N-(2-фторфеніл)метилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(N-фенілциклопропансульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

35 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(N-фенілетилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(етилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

40 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(N-(3-фторфеніл)етилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-(N-(2-цианофеніл)метилсульфонамідо)-1-циклопропілетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(пропілсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

45 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(N-фенілметилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-(N-(3-цианофеніл)метилсульфонамідо)-1-циклопропілетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

50 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(N-(піридин-3-іл)метилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(N-(тіофен-2-ілметил)метилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(N-(3-метоксибензил)метилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

55 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(фенілметилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(піридин-2-ілметилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

60 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(піридин-3-ілметилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

[illegible]

- [illegible]

- [illegible]



- 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(піролідин-1-ілсульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(1-(2-(Азетідін-1-ілсульфоніл)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 5 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-((N, N-диметилсульфамоїл)аміно)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-((N, N-диметилсульфамоїл)(метил)аміно)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 10 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(3-метил-2,5-диоксоімідазолідин-1-іл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(3,4,4-триметил-2,5-диоксоімідазолідин-1-іл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(4,4-диметил-2,5-диоксоімідазолідин-1-іл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 15 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(3-ізопропіл-2,2-диоксидо-4-оксо-3,4-дигідро-1Н-бензо[с][1,2,6]тіадіазин-1-іл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензо[д]імідазол-1-іл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-Хлор-4-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової
- 20 кислоти;
- 2-(5-(3-Хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-Хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(етилсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 25 2-(5-(3-Хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(N-метилетилсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-Хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(метилсульфоніл)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-Хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(етилсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 30 2-(5-(3-Хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(циклопропілсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(1-(1-(трет-Бутилсульфоніл)бутан-2-іл)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 35 2-(5-(3-Хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(ізопропілсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(6-(4-Хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-(циклопропілсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(1-(1-(трет-Бутилсульфоніл)бутан-2-іл)-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 40 2-(6-(4-Хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-(циклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(6-(4-Хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-метил-1-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 45 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-(1-(етилсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(морфолін-2-іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-(2-морфоліноетил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 50 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2-(1,1-диоксидотіоморфоліно)етил)-1-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксо-3-(2-(піролідин-1-іл)етил)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 55 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2-(диметиламіно)етил)-1-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-(2-морфоліноетил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетаміду;
- 7-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-5-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-4-оксо-5-азаспіро[2.5]октан-1-карбонової кислоти;
- 60

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1,2-дигідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

5 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-6-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(1,1-диоксидоізотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-метоксипіридин-2-іл)метил)піперидин-2-ону;

10 5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(1,1-диоксидоізотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-гідроксипіридин-2-іл)метил)піперидин-2-ону;

5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(1,1-диоксидоізотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-метоксипіридин-2-іл)метил)-3-метилпіперидин-2-ону;

5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(1,1-диоксидоізотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-гідроксипіридин-2-іл)метил)-3-метилпіперидин-2-ону;

15 (5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(етилсульфоніл)етил)-3-(3-гідрокси-2-оксопропіл)-3-метилпіперидин-2-ону;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(диетиламіно)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

20 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(диметиламіно)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти; або

6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-етил-2,7а-диметилгексагідрофуоро[2,3-*b*]оксазоло[3,2-*a*]піридин-9(5Н)-ону.

В другому аспекті даного винаходу представлена сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрані із:

25 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(метилсульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

30 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилсульфоніл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3,3-диметилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

35 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етилсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етилсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

40 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-фенілциклопропансульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти; або

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-((циклопропілметил)сульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти.

В другому аспекті даного винаходу представлена сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрані із:

45 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(метилсульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

50 2-(1-(1-(трет-бутилсульфоніл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(ізопропілсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(ізопропілсульфоніл)-3,3-диметилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

55 2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(етилсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(етилсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

60 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(N-фенілциклопропансульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(-1-((циклопропілметил)сульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-(-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(-1-циклопропіл-2-(метилсульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

5 2-(-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти; або

2-(-1-(-1-(трет-бутилсульфоніл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти.

10 У даному винаході представлені фармацевтичні композиції, що включають сполуку кожного із представлених вище аспектів або варіантів, або їх фармацевтично прийнятну сіль, разом з фармацевтично прийнятним формотворним засобом, розріджувачем або носієм.

У даному винаході представлений також спосіб лікування раку у пацієнта, який потребує такого лікування, спосіб, що включає введення цьому пацієнтові ефективної кількості дози сполуки відповідно до кожного із представлених вище аспектів або варіантів втілення, або його фармацевтично прийнятної солі.

#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Термін "Н" означає один атом водню. Цей радикал може бути приєднаний, наприклад, до атома кисню з утворенням гідроксильного радикала.

20 При використанні терміна "алкіл", окремо або у складі інших термінів, таких як "галоалкіл" або "алкіламіно", він включає лінійні або розгалужені радикали, що мають від одного до близько дванадцяти атомів вуглецю. Більш переважними алкіловими радикалами є "нижчі алкілові" радикали, що мають від одного до близько шести атомів вуглецю. Приклади таких радикалів включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізоаміл, гексил і тому подібні. Ще більш переважними є нижчі алкілові радикали, що

25 мають один або два атоми вуглецю. Термін "алкіленіл" або "алкілен" включають місткові двовалентні алкілові радикали, такі як метиленіл або етиленіл. Термін "нижчий алкіл, заміщений R<sup>2</sup>" не включає ацетальну групу. Термін "алкіл" додатково включає алкілові радикали, де один або більше атомів вуглецю у ланцюзі заміщені гетероатомом, вибраним з кисню, азоту або сірки.

30 Термін "алкеніл" включає лінійні або розгалужені радикали, що мають щонайменше один подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок, що мають від двох до близько дванадцяти атомів вуглецю. Більш переважними алкеніловими радикалами є "нижчі алкенілові" радикали, що мають від двох до близько шести атомів вуглецю. Найбільш переважними нижчими алкеніловими радикалами є радикали, що мають від двох до близько чотирьох атомів вуглецю.

35 Приклади алкенілових радикалів включають етеніл, пропеніл, аліл, пропеніл, бутеніл і 4-метилбутеніл. Терміни "алкеніл" і "нижчий алкеніл" включають радикали, що мають "цис" і "транс" орієнтації, або, альтернативно, "Е" і "Z" орієнтації.

Термін "алкініл" включає лінійні або розгалужені радикали, що мають щонайменше один потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок, а також які мають від двох до близько дванадцяти атомів вуглецю. Більш переважними алкініловими радикалами є "нижчі алкінілові" радикали, що мають від двох до близько шести атомів вуглецю. Найбільш переважними є нижчі алкінілові радикали, що мають від двох до близько чотирьох атомів вуглецю. Приклади таких радикалів включають пропаргіл і бутиніл, і тому подібні.

45 Алкілові, алкіленілові, алкенілові і алкінілові радикали можуть бути, необов'язково, заміщені однією або більше функціональних груп, таких як галоген, гідрокси, нітро, аміно, ціано, галоалкіл, арил, гетероарил і гетероцикло, і тому подібними.

Термін "галоген" означає галогени, такі як атоми фтору, хлору, бромов або йоду.

Термін "галоалкіл" включає радикали, де один або більше алкілових атомів вуглецю заміщені галогеном, як визначено вище. Зокрема, включені моногалоалкілові, дигалоалкілові та полігалоалкілові радикали, включаючи пергалоалкіл. Моногалоалкіловий радикал, наприклад, може мати у складі радикала будь-який з атомів йоду, бромов, хлору або фтору. Дигало- і полігалоалкілові радикали можуть мати два або більше однакових атомів галогенів або комбінацію різних галогенових радикалів. "Нижчий галоалкіл" включає радикали, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю. Ще більш переважними є нижчі галоалкілові радикали, що мають від

55 одного до трьох атомів вуглецю. Приклади галоалкілових радикалів включають фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторетил, гептафторпропіл, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторетил, дифторпропіл, дихлоретил і дихлорпропіл.

60 Термін "перфторалкіл" означає алкілові радикали, де всі атоми водню заміщені атомами фтору. Приклади включають трифторметил і пентафторетил.

Термін "гідроксиалкіл" включає лінійні або розгалужені алкілові радикали, що мають від одного до близько десяти атомів вуглецю, будь-який з котрих може бути заміщений одним або більше гідроксильних радикалів. Більш переважними гідроксиалкіловими радикалами є "нижчі гідроксиалкілові" радикали, що мають від одного до шести атомів вуглецю і один або більше гідроксильних радикалів. Приклади таких радикалів включають гідроксиметил, гідроксиетил, гідроксипропіл, гідроксибутил і гідроксигексил. Ще більш переважними є нижчі гідроксиалкілові радикали, що мають від одного до трьох атомів вуглецю.

Термін "алкокси" включає лінійні або розгалужені окси-утримуючі радикали, кожен з котрих має алкілові частини, що мають від одного до близько десяти атомів вуглецю. Більш переважними алкокси-радикалами є "нижчі алкокси" радикали, що мають від одного до шести атомів вуглецю. Приклади таких радикалів включають метокси, етокси, пропокси, бутокси і трет-бутокси. Ще більш переважними є нижчі алкокси-радикали, що мають від одного до трьох атомів вуглецю. Алкокси-радикали можуть бути додатково заміщені одним або більше атомів галогену, таких як фтор, хлор або бром, з утворенням "галоалкокси" радикалів. Ще більш переважними є нижчі галоалкокси-радикали, що мають від одного до трьох атомів вуглецю. Приклади таких радикалів включають фторметокси, хлорметокси, трифторметокси, трифтоетокси, фторетокси і фторпропокси.

Термін "арил", окремо або в комбінації, означає карбоциклічну ароматичну систему, що містить одне або два кільця, де ці кільця можуть бути з'єднані разом у вигляді конденсованої системи. Термін "арил" включає ароматичні радикали, такі як феніл, нафтил, інденіл, тетрагідронафтил і інданіл. Більш переважним арилом є феніл. "Арилова" група може мати 1 або більше заміників, таких як нижчий алкіл, гідроксил, галоген, галоалкіл, нітро, ціано, алкокси та нижчий алкіламіно, і подібні. Феніл, заміщений  $-O-CH_2-O-$ , утворює арилбензодіоксоліловий замітник.

Термін "гетероцикліл" (або "гетероцикло") включає насичені, частково насичені і ненасичені гетероатом-утримуючі кільцеві радикали, де гетероатоми можуть бути вибрані з азоту, сірки і кисню. Він не включає кільця-утримуючі частини  $-O-O-$ ,  $-O-S-$  або  $-S-S-$ . "Гетероциклілова" група може мати від 1 до 4 заміників, таких як гідроксил, Вос, галоген, галоалкіл, ціано, нижчий алкіл, нижчий аралкіл, оксо, нижчий алкокси, аміно та нижчий алкіламіно.

Приклади насичених гетероциклічних радикалів включають насичені 3-6-членні гетеромоноциклічні групи, що містять від 1 до 4 атомів азоту [наприклад, піролідініл, імідазолідініл, піперідініл, піролініл, піперазиніл]; насичені 3-6-членні гетеромоноциклічні групи, що містять від 1 до 2 атомів кисню та від 1 до 3 атомів азоту [наприклад, морфолініл]; насичені 3-6-членні гетеромоноциклічні групи, що містять від 1 до 2 атомів сірки та від 1 до 3 атомів азоту [наприклад, тіазолідініл]. Приклади частково насичених гетероциклілових радикалів включають дигідротієніл, дигідропіраніл, дигідрофурил і дигідротіазоліл.

Приклади ненасичених гетероциклічних радикалів, також називаних "гетероариловими" радикалами, включають ненасичені 5-6-членні гетеромоноциклілові групи, що містять від 1 до 4 атомів азоту, наприклад, піроліл, імідазоліл, піразоліл, 2-пірідил, 3- пірідил, 4- пірідил, пірімідил, піразиніл, пірідазиніл, триазоліл [наприклад, 4H-1,2,4-триазоліл, 1H-1,2,3-триазоліл, 2H-1,2,3-триазоліл]; ненасичені 5-6-членні гетеромоноциклічні групи, що містять атом кисню, наприклад, піраніл, 2-фурил, 3-фурил і так далі; ненасичені 5-6-членні гетеромоноциклічні групи, що містять атом сірки, наприклад, 2-тієніл, 3-тієніл і так далі; ненасичені 5-6-членні гетеромоноциклічні групи, що містять від 1 до 2 атомів кисню та від 1 до 3 атомів азоту, наприклад, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл [наприклад, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл]; ненасичені 5-6-членні гетеромоноциклічні групи, що містять від 1 до 2 атомів сірки та від 1 до 3 атомів азоту, наприклад, тіазоліл, тіадіазоліл [наприклад, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл].

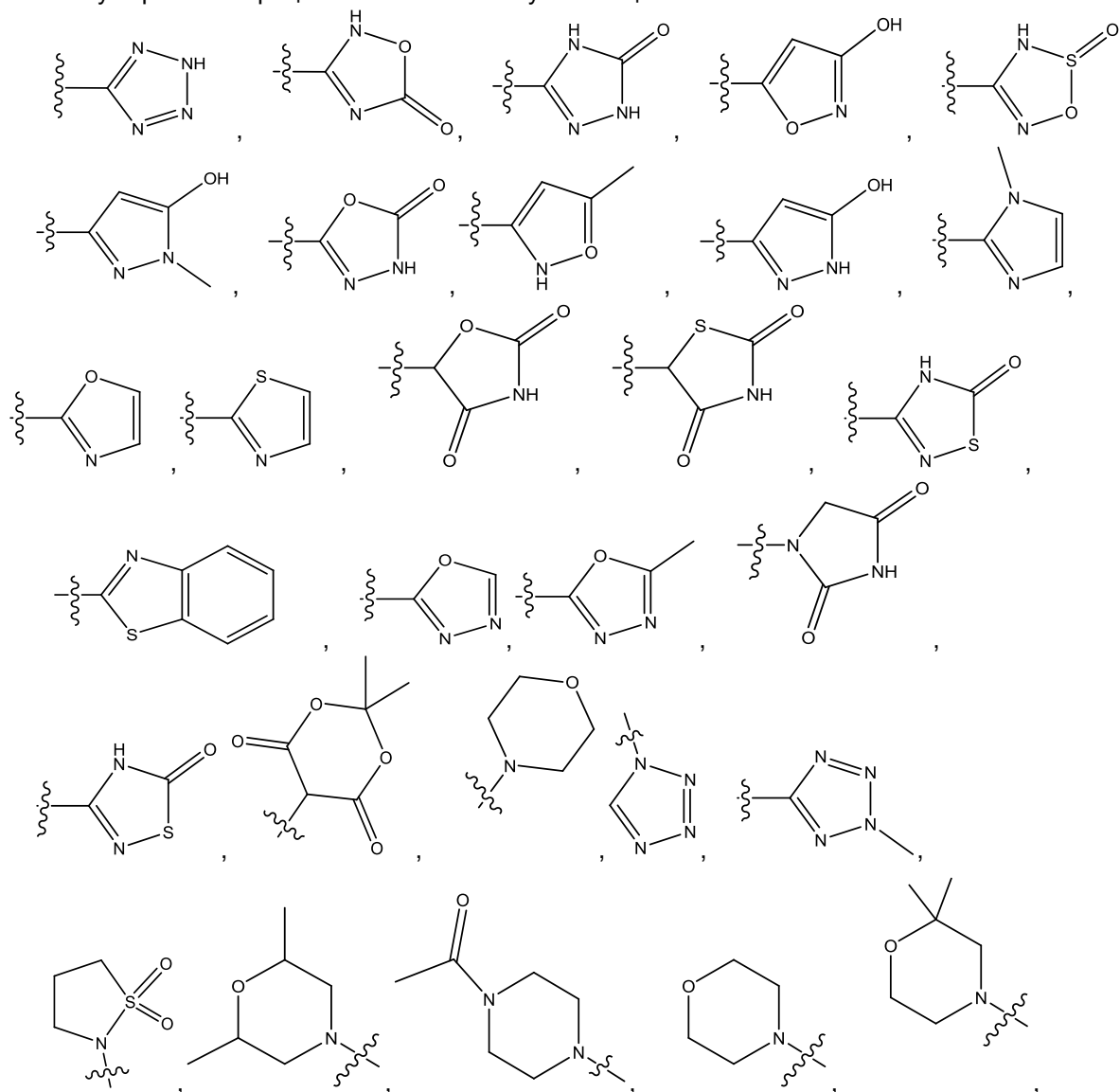
Термін гетероцикліл (або гетероцикло) також включає радикали, у яких гетероциклічні радикали є конденсованими з ариловими радикалами: ненасичені конденсовані гетероциклічні групи, що містять від 1 до 5 атомів азоту, наприклад, індоліл, ізоіндоліл, індолізініл, бензімідазоліл, хіноліл, ізохіноліл, індазоліл, бензотриазоліл, тетразоліпірідазиніл [наприклад, тетразола[1,5-b]пірідазиніл]; ненасичені конденсовані гетероциклічні групи, що містять від 1 до 2 атомів кисню та від 1 до 3 атомів азоту [наприклад, бензоксазоліл, бензоксадіазоліл]; ненасичені конденсовані гетероциклічні групи, що містять від 1 до 2 атомів сірки та від 1 до 3 атомів азоту [наприклад, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл]; і насичені, частково ненасичені і ненасичені конденсовані гетероциклічні групи, що містять від 1 до 2 атомів кисню або атомів сірки [наприклад, бензофурил, бензотієніл, 2,3-дигідро-бензо[1,4]диоксиніл і дигідробензофурил]. Переважні гетероциклічні радикали включають п'яти-десяти-членні конденсовані або неконденсовані радикали. Більш переважні приклади гетероарилових

радикалів включають хіноліл, ізохіноліл, імідазоліл, піридил, тієніл, тiazоліл, оксазоліл, фурил і піразиніл. Іншими переважними гетероарильовими радикалами є 5- або 6-членні гетероарили, що містять один або два гетероатома, вибраних із сірки, азоту та кисню, вибрані з тієнілу, фурилу, піролілу, індазолілу, піразолілу, оксазолілу, триазолілу, імідазолілу, піразолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, піридилу, піперидинілу та піразинілу.

Конкретні приклади гетероарилів, що не містять азот, включають піраніл, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, бензофурил і бензотієніл, і подібні.

Конкретні приклади частково насичених або насичених гетероциклів включають піролідиніл, імідазолідиніл, піперидиніл, піролініл, піразолідиніл, піперазиніл, морфолініл, тетрагідропіраніл, тiazолідиніл, дигідротієніл, 2,3-дигідро-бензо[1,4]диоксаніл, індолініл, ізоіндолініл, дигідробензотієніл, дигідробензофурил, ізохроманіл, хроманіл, 1,2-дигідрохіноліл, 1,2,3,4-тетрагідро-ізохіноліл, 1,2,3,4-тетрагідро-хіноліл, 2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-3-аза-флуореніл, 5,6,7-тригідро-1,2,4-триазоло[3,4-а]ізохіноліл, 3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазиніл, бензо[1,4]диоксаніл, 2,3-дигідро-1Н-1λ'-бензо[*d*]ізотіазол-6-іл, дигідропіраніл, дигідрофурил та дигідротіазоліл, і подібні.

Тому термін "гетероцикло" включає наступні кільцеві системи:





і подібні.

Термін "сульфоніл", використований окремо або у зв'язку з іншими термінами, такими як

алкілсульфоніл, означає, відповідно, двовалентні радикали  $-SO_2-$ .

Терміни "сульфаміл", "аміносульфоніл" і "сульфонамідил" означають сульфоніловий радикал, заміщений аміним радикалом, з утворенням сульфонаміду ( $-SO_2NH_2$ ).

Термін "алкіламіносульфоніл" включає "N-алкіламіносульфоніл", де сульфамілові радикали, незалежно, заміщені одним або двома алкіловими радикалами. Більш переважними алкіламіносульфоніловими радикалами є "нижчі алкіламіносульфонілові" радикали, що мають від одного до шести атомів вуглецю. Ще більш переважними є нижчі алкіламіносульфонілові радикали, що мають від одного до трьох атомів вуглецю. Приклади таких нижчих алкіламіносульфонілових радикалів включають N-метиламіносульфоніл і N-етиламіносульфоніл.

Терміни "карбокси" або "карбоксил", використовувані окремо або з іншими термінами, такими як "карбоксиалкіл", означають  $-CO_2H$ .

Термін "карбоніл", використовуваний окремо або з іншими термінами, такими як "амінокарбоніл", означає  $-(C=O)-$ .

Термін "амінокарбоніл" означає амідну групу формули  $C(=O)NH_2$ .

Терміни « N-алкіламінокарбоніл» і "N, N-диалкіламінокарбоніл" означають амінокарбонілові радикали, незалежно заміщені одним або двома алкіловими радикалами, відповідно. Більш переважними є "нижчі алкіламінокарбоніли", що мають нижчі алкілові радикали, як описано вище, приєднані до амінокарбонілового радикалу.

Терміни « N-ариламінокарбоніл» і "N-алкіл-N-ариламінокарбоніл" означають амінокарбонілові радикали, заміщені, відповідно, одним ариловим радикалом або одним алкіловим і одним ариловим радикалом.

Терміни "гетероцикліалкіленіл" і "гетероцикліалкіл" включають алкілові радикали, заміщені гетероциклами. Більш переважними гетероцикліалкіловими радикалами є "5- або 6-членні гетероариалкілові" радикали, що мають алкілові частини, що містять від одного до шести атомів вуглецю, і 5- або 6-членний гетероариловий радикал. Ще більш переважними є нижчі гетероариалкіленілові радикали, що мають алкілові частини, що містять від одного до трьох атомів вуглецю. Приклади включають такі радикали як пірідилметил і тієнілметил.

Термін "аралкіл" включає арил-заміщені алкілові радикали. Переважними аралкіловими радикалами є "нижчі аралкілові" радикали, що мають арилові радикали, приєднані до алкілових радикалів, що мають від одного до шести атомів вуглецю. Ще більш переважними є "феніалкіленіли", приєднані до алкілових частин, що мають від одного до трьох атомів вуглецю. Приклади таких радикалів включають бензил, дифенілметил і фенілетил. Арил у зазначеному аралкілі може бути додатково заміщений галогеном, алкілом, алкокси, галоалкілом і галоалкокси.

Термін "алкілтію" включає радикали, що містять лінійний або розгалужений алкіловий радикал, що має від одного до десяти атомів вуглецю, приєднаний до двовалентного атома сірки. Ще більш переважними є нижчі алкілтію-радикали, що мають від одного до трьох атомів вуглецю. Прикладом "алкілтію" є метилтію,  $(CH_3S-)$ .

Термін "галоалкілтію" включає радикали, що містять галоалкіловий радикал, що має від одного до десяти атомів вуглецю, приєднаний до двовалентного атома сірки. Ще більш переважними є нижчі галоалкілтію-радикали, що мають від одного до трьох атомів вуглецю. Прикладом "галоалкілтію" є трифторметилтію.

Термін "алкіламіно" включає « N-алкіламіно» і "N, N-диалкіламіно", де аміно-групи, незалежно, заміщені одним алкіловим радикалом і двома алкіловими радикалами, відповідно. Більш переважними алкіламіно-радикалами є "нижчі алкіламіно" радикали, що мають один або два алкілових радикала, що містять від одного до шести атомів вуглецю, приєднаних до атома азоту. Ще більш переважними є нижчі алкіламіно-радикали, що мають від одного до трьох атомів вуглецю. Відповідні алкіламіно-радикали можуть бути моно- або диалкіламіно, такими як N-метиламіно, N-етиламіно, N, N-диметиламіно та N, N-диетиламіно, і подібними.

Термін "ариламіно" означає аміногрупи, які були заміщені одним або двома ариловими радикалами, такими як N-феніламіно. Ариламіно-радикали можуть бути додатково заміщені в частині арилового кільця радикала.

Термін "гетероариламіно" означає аміногрупи, які були заміщені одним або двома гетероариловими радикалами, такими як N-тієніламіно. "Гетероариламіно" радикали можуть бути додатково заміщені в частині гетероарилового кільця радикала.

Термін "аралкіламіно" означає аміногрупи, які були заміщені одним або двома аралкіловими радикалами. Більш переважними є феніл- $C_1-C_3$ -алкіламіно-радикали, такі як N-бензиламіно. Аралкіламіно-радикали можуть бути додатково заміщені в частині арилового кільця.

Терміни "N-алкіл-N-ариламіно" і "N-аралкіл-N-алкіламіно" означають аміногрупи, які були,

незалежно, заміщені одним аралкіловим і одним алкіловим радикалом або одним ариловим і одним алкіловим радикалом, відповідно, в аміно-групі.

Термін "аміноалкіл" включає лінійні або розгалужені алкілові радикали, що мають від одного до близько десяти атомів вуглецю, будь-який з котрих може бути заміщений одним або більше аміно-радикалами. Більш переважними аміноалкіловими радикалами є "нижчі аміноалкілові" радикали, що мають від одного до шести атомів вуглецю і один або більше аміно-радикалів. Приклади таких радикалів включають амінометил, аміноетил, амінопропіл, амінобутил і аміногексил. Ще більш переважними є нижчі аміноалкілові радикали, що мають від одного до трьох атомів вуглецю.

Термін "алкіламіноалкіл" включає алкілові радикали, заміщені алкіламіно-радикалами. Більш переважними алкіламіноалкіловими радикалами є "нижчі алкіламіноалкілові" радикали, що мають алкілові радикали, що містять від одного до шести атомів вуглецю. Ще більш переважними є нижчі алкіламіноалкілові радикали, що мають алкілові радикали, що містять від одного до трьох атомів вуглецю. Відповідні алкіламіноалкілові радикали можуть бути моно- або диалкіл-заміщеними, такими як N-метиламінометил, N, N-диметил-дміноетил та N, N-диетиламінометил, і подібні.

Термін "алкіламіноалкокси" включає алкокси-радикали, заміщені алкіламіно-радикалами. Більш переважними алкіламіноалкокси-радикалами є "нижчі алкіламіноалкокси" радикали, що мають алкокси-радикали, що містять від одного до шести атомів вуглецю. Ще більш переважними є нижчі алкіламіноалкокси-радикали, що мають алкілові радикали, що містять від одного до трьох атомів вуглецю. Відповідні алкіламіноалкокси-радикали можуть бути моно- або диалкіл-заміщеними, такими як N-метиламіноетокси, N, N-диметиламіноетокси та N, N-диетиламіноетокси, і подібні.

Термін "алкіламіноалкоксиалкокси" включає алкокси-радикали, заміщені алкіламіноалкокси-радикалами. Більш переважними алкіламіноалкоксиалкокси-радикалами є "нижчі алкіламіноалкоксиалкокси" радикали, що мають алкокси-радикали, що містять від одного до шести атомів вуглецю. Ще більш переважними є нижчі алкіламіноалкоксиалкокси-радикали, що мають алкілові радикали, що містять від одного до трьох атомів вуглецю. Відповідні алкіламіноалкоксиалкокси-радикали можуть бути моно- або диалкіл-заміщеними, такими як N-метиламінометоксиетокси, N-метиламіноетоксиетокси, N, N-диметиламіноетоксиетокси та N, N-диетиламінометоксиметокси, і подібні.

Термін "карбоксіалкіл" включає лінійні або розгалужені алкілові радикали, що мають від одного до близько десяти атомів вуглецю, будь-який з котрих може бути заміщений одним або більше карбоксі-радикалами. Більш переважними карбоксіалкіловими радикалами є "нижчі карбоксіалкілові" радикали, що мають від одного до шести атомів вуглецю і один карбоксі-радикал. Приклади таких радикалів включають карбоксиметил і карбоксипропіл, і подібні. Ще більш переважними є нижчі карбоксіалкілові радикали, що мають від однієї до трьох груп  $\text{CH}_2$ .

Термін "галосульфоніл" включає сульфонілові радикали, заміщені радикалом галогену. Приклади таких галосульфонілових радикалів включають хлорсульфоніл і фторсульфоніл.

Термін "арилтіо" включає арилові радикали, що містять від шести до десяти атомів вуглецю, приєднані до двовалентного атома сірки. Прикладом "арилтіо" є фенілтіо.

Термін "аралкілтіо" включає аралкілові радикали, як описано вище, приєднані до двовалентного атома сірки. Більш переважними є феніл- $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкілтіо-радикали. Прикладом "аралкілтіо" є бензилтіо.

Термін "арілокси" включає необов'язково заміщені арилові радикали, як визначено вище, приєднані до атома кисню. Приклади таких радикалів включають фенокси.

Термін "аралкокси" включає окси-вмісні аралкілові радикали, приєднані до інших радикалів через атом кисню. Більш переважними аралкокси-радикалами є "нижчі аралкокси" радикали, що мають необов'язково заміщені фенілові радикали, приєднані до нижчого алкокси-радикалу, як описано вище.

Термін "гетероарілокси" включає необов'язково заміщені гетероарілові радикали, як визначено вище, приєднані до атома кисню.

Термін "гетероарилалкокси" включає окси-вмісні гетероарилалкілові радикали, приєднані до інших радикалів через атом кисню. Більш переважними гетероарилалкокси-радикалами є "нижчі гетероарилалкокси" радикали, що мають необов'язково заміщені гетероарілові радикали, приєднані до нижчого алкокси-радикалу, як описано вище.

Термін "циклоалкіл" включає насичені карбоциклічні групи. Переважні циклоалкілові групи включають  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  кільця. Більш переважні сполуки включають циклопентил, циклопропіл і циклогексил.

Термін "циклоалкілалкіл" включає циклоалкіл-заміщені алкілові радикали. Переважними



циклоалкілалкіловими радикалами є "нижчі циклоалкілалкілові" радикали, що мають циклоалкілові радикали, приєднані до алкілових радикалів, що мають від одного до шести атомів вуглецю. Ще більш переважними є « 5-6-членні циклоалкілалкіли », приєднані до алкілових частин, що мають від одного до трьох атомів вуглецю. Приклади таких радикалів включають циклогексилметил. Циклоалкіл у зазначених радикалах може бути додатково заміщений галогеном, алкілом, алкокси і гідрокси.

Термін "циклоалкеніл" включає карбоциклічні групи, що мають один або більше подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків, включаючи "циклоалкілдієнілові" сполуки. Переважні циклоалкенілові групи включають C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-кільця. Більш переважні сполуки включають, наприклад, цикlopентеніл, цикlopентадієніл, циклогексеніл і циклогептадієніл.

Термін "включає" не є обмеженням, включаючи зазначений компонент, але не виключаючи інші елементи.

Група або атом, що заміщує атом водню, також називається замісником.

Будь-яка конкретна молекула або група може містити один або більше замісників залежно від кількості атомів водню, які можуть бути заміщені.

Символ «-» представляє ковалентний зв'язок і може також використовуватися в радикальній групі для позначення точки приєднання до іншої групи. У хімічних структурах цей символ звичайно використовується для вистави метилової групи в молекулі.

Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки, яка поліпшує, послаблює або виключає один або більше симптомів певного захворювання або стану, або запобігає, або затримує виникнення одного або декількох симптомів певного захворювання або стану.

Терміни "пацієнт" і "суб'єкт" можуть використовуватися взаємозамінно й означають тварин, таких як собаки, кішки, корови, коні, вівці і люди. Зокрема, пацієнтами є ссавці. Термін пацієнт включає самців і самок.

Термін "фармацевтично прийнятна" означає, що згадана речовина, така як сполука Формули I або сіль сполуки Формули I, або композиція, що містить сполуку Формули I, або певний формотворний засіб, є придатними для введення пацієнтові.

Терміни "лікування", "лікувати" і їм подібні терміни включають превентивне (наприклад, профілактичне) і паліативне лікування.

Термін "формотворний засіб" означає фармацевтично прийнятну добавку, носій, розріджувач, ад'ювант або інший компонент, відмінний від активного фармацевтичного компонента (API), який звичайно включається в композицію і/або вводиться пацієнтові.

Сполуки даного винаходу вводяться пацієнтові в терапевтично ефективній кількості. Ці сполуки можуть вводитися окремо або як частина фармацевтично прийнятної композиції або сполуки. Крім того, сполуки або композиції можуть вводитися повністю за один раз, як, наприклад, при ін'єкції ударної дози, багаторазово, як при серійному прийманні таблеток, або доставлятися в основному рівномірно протягом якого-небудь періоду часу, наприклад, як при використанні трансдермальної доставки. Слід також зазначити, що дозування сполуки даного винаходу може змінюватися з часом.

Крім того, сполуки даного винаходу можуть вводитися окремо, у комбінації з іншими сполуками даного винаходу або з іншими фармацевтично активними сполуками. Інші фармацевтично активні сполуки можуть призначатися для лікування того ж захворювання або стану, що і сполуки даного винаходу, або для лікування іншого захворювання або стану. Якщо пацієнтові буде вводиться або вводиться декілька фармацевтично активних сполук, то ці сполуки можуть вводитися одночасно або послідовно. Наприклад, у випадку таблеток активні сполуки можуть перебувати в одній таблетці або в різних таблетках, які можуть вводитися одночасно або послідовно в будь-якому порядку. Крім того, слід розуміти, що ці композиції можуть бути в різних формах. Наприклад, одна або більше сполук може доставлятися у вигляді таблеток, тоді як інші вводяться ін'єкціями або перорально у вигляді сиропу. Маються на увазі всі комбінації, способи доставки і послідовності введення.

Термін "рак" означає фізіологічний стан ссавців, що характеризується неконтрольованим клітинним ростом. Основні класи ракових захворювань включають карциноми, лімфоми, саркоми і бластоми.

Сполуки даного винаходу можуть використовуватися для лікування раку. Способи лікування раку включають введення пацієнтові, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, IA, IB, IC, ID або IE, або її фармацевтично прийнятної солі.

Сполуки даного винаходу можуть використовуватися для лікування пухлин. Способи лікування пухлини включають введення пацієнтові, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, IA, IB, IC, ID або IE, або її

фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід стосується також використання сполуки даного винаходу у виробництві лікарських засобів для лікування такого стану як рак.

5 Ракові захворювання, які можуть лікуватися сполуками даного винаходу, включають, без обмежень, такі карциноми як рак сечового міхура, молочної залози, ободової кишки, прямої кишки, нирок, печінки, легенів (дрібноклітинний рак легенів і недрібноклітинний рак легенів), стравоходу, жовчного міхура, яєчників, підшлункової залози, шлунка, шийки матки, щитоподібної залози, простати та шкіри (у тому числі карциному сквамозних клітин); гемопоеитичні пухлини лімфоїдного походження (у тому числі лейкоз, гострий лімфоцитарний лейкоз, хронічний мієлогенний лейкоз, гострий лімфобласний лейкоз, В-клітинну лімфому, Т-клітинну лімфому, лімфому Ходжкіна, лімфому не-Ходжкіна, лімфому клітин волосся та лімфому Буркетта); гемопоеитичні пухлини мієлоїдного походження (у тому числі гострий і хронічний мієлогенні лейкози, мієлодиспластичний синдром і промієлоцитарний лейкоз); пухлини мезенхімального походження (у тому числі фібросаркому та рабдоміосаркому, а також інші саркоми, наприклад, саркому м'яких тканин і кісток); пухлини MeMgBгльної та периферичної нервової системи (у тому числі астроцитому, нейробластому, гліому і шванному), а також інші пухлини (включаючи меланому, семіному, тератоканциному, остеосаркому, пігментну ксенодерому, кератоктантому, фолікулярний рак щитовидної залози і саркому Капоши). Інші ракові захворювання, які можуть лікуватися сполуками даного винаходу, включають рак ендометрію, рак голови та шиї, гліобластому, злоякісні асцити та гемопоеитичні ракові захворювання.

Конкретні види раку, які можуть лікуватися сполуками даного винаходу, включають саркоми м'яких тканин, рак кісток, такий як остеосаркома, пухлини молочної залози, рак сечового міхура, синдром Лі-Фраумені, пухлини мозку, рабдоміосаркому, адренокортикальну карциному, рак ободової і прямої кишки, недрібноклітинний рак легенів і гострий мієлогенний лейкоз (AML).

В окремому варіанті втілення даного винаходу, пов'язаному з лікуванням раку, рак ідентифікується як p53 дикого типу (p53<sup>WT</sup>). В іншому окремому варіанті втілення рак ідентифікується як p53<sup>WT</sup> і мутант CDKN2A. В іншому аспекті даного винаходу представлений діагностичний спосіб для визначення того, яким пацієнтам слід вводити сполуку даного винаходу. Наприклад, може бути взятий і проаналізований зразок ракових клітин пацієнта для визначення статусу ракових клітин відносно p53 і/або CDKN2A. В одному аспекті пацієнт, що страждає раком, що є p53<sup>WT</sup>, вибирається для лікування серед пацієнтів, що страждають раком, що є мутованим відносно p53. В іншому аспекті пацієнт, що страждає раком, що є p53<sup>WT</sup> і має мутантний білок CDKN2A, вибирається серед пацієнтів, що не мають цих характеристик. Взяття ракових клітин для аналізів добре відоме фахівцям у даній галузі. Термін "p53<sup>WT</sup>" означає білок, кодований геномною ДНК-послідовністю № NC\_000017 версії 9 (7512445.7531642)(Genbank); білок, кодований кДНК-послідовністю № NM\_000546 (Genbank); або білок, що має послідовність Genbank № NP\_000537.3. Термін "мутант CDKN2A" означає білок CDKN2A, що не є білком дикого типу. Термін "CDKN2A дикого типу" означає білок, кодований геномною ДНК-послідовністю № 9:21957751-21984490 (Ensembl ID); білок, кодований кДНК-послідовністю № NM\_000077 (Genbank) або NM\_058195 9Genbank); або білок, що має послідовність Genbank № NP\_000068 або NP\_478102.

Сполуки даного винаходу можуть також використовуватися для лікування гіперпроліферативних порушень, таких як тироїдна гіперплазія (зокрема, Базедова хвороба) і кісти (такі як гіперваскулярність раку яєчників, характерна для синдрому полікістозних яєчників (синдром Штейна-Левенталя)).

Сполуки даного винаходу можуть також використовуватися для лікування наступних захворювань або станів: астми, хронічної обструктивної хвороби легенів (COPD), емфіземи, псоріазу, контактного дерматиту, кон'юнктивіту, алергічного риніту, системного червоного вовчаку (SLE), неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, неуважного склерозу, ревматоїдного артриту, запальних захворювань кишечника, хвороби Альцгеймера, атеросклерозу та хвороби Хантінгтона.

Сполуки даного винаходу також можуть використовуватися для лікування запальних захворювань, гіпоксії, виразок, вірусних інфекцій, бактеріальних інфекцій і бактеріального сепсису.

Сполуки Формули I, IA, IB, IC, ID або IE, або їх фармацевтично прийнятні солі можуть вводитися в комбінації з одним або більше додаткових фармацевтично активних сполук/засобів. У певному варіанті втілення додатковий фармацевтично активний засіб є засобом, який може використовуватися для лікування раку. Наприклад, додатковий фармацевтично активний засіб може бути вибраний із протипухлинних засобів, антиангіогенних засобів, хіміотерапевтичних

засобів і засобів пептидної терапії раку. В іншому варіанті втілення протипухлинні засоби вибрані із засобів антибіотичного типу, алкілюючих засобів, антиметаболітних засобів, гормональних засобів, імунологічних засобів, засобів типу інтерферону, інгібіторів кінази, змішаних засобів і їх комбінацій. Слід зазначити, що додаткові фармацевтично активні

5 сполуки/засоби можуть бути звичайними невеликими органічними хімічними молекулами або бути макромолекулами, такими як білки, антитіла, пептидні антитіла, ДНК, РНК або фрагментами цих макромолекул.

Приклади окремих фармацевтично активних засобів, які можуть використовуватися для лікування ракових захворювань і які можуть використовуватися у комбінації з однією або більше

10 сполук даного винаходу, включають: метотрексат; тамоксифен; фторурацил; 5-фторурацил; гідроксисечовину; меркаптопурин; цисплатин; карбоплатин; даунорубіцин; доксорубіцин; етопозид; вінбластин; вінкрістин; паклітаксель; тіогуанідин; ідарубіцин; дактиноміцин; іматиніб; гемцитабін; алтремамін; аспарагіназу; блеоміцин; капецитабін; кармустин; кладрибін, насичений розчин NaCl; циклофосфамін; цитарабін; декаразин; доцетаксел; ідарубіцин, іфосфамід; іринотекан; флударабін; мітосміцин; мітоксан; мітоксантрон; топотекан; вінорелбін; адриаміцин; мітрам; іміхімод; алемтузумаб; екземестан; бевацизумаб; цетуксимаб; азацитідин; клофарабін; децитабін; дезатиніб; дексразоксан; доцетаксел; епірубіцин; оксаліплатин; ерлотиніб; ралоксифен; фулвестрант; летрозол; гефітиніб; гемтузамаб; трастузумаб; гефітиніб; іксабепілон; лапатиніб; леналідомід; амінолевулінову кислоту; темозоломід; неларабін;

20 сорафеніб; нілотиніб; пегаспаргазу; пеметрексед; ритуксимаб; дазатиніб; талідомід; бексаротен; темзіролімус; бортезоміб; вориностат; капецитабін; золедронову кислоту; анастрозол; сунітиніб; апрепітант і неларабін або їх фармацевтично прийнятні солі.

Додаткові фармацевтично активні засоби, які можуть використовуватися для лікування ракових захворювань і які можуть використовуватися в комбінації з однією або більше сполук

25 даного винаходу, включають: інгібітори фактора росту ендотелію судин (VEGF), інгібітори фактора росту гепатоцитів/розсіюючого фактора (HGF/SF), інгібітори ангіопоетину 1 і/або 2, агоністи індукуючого апоптоз ліганда, пов'язаного з фактором некрозу пухлини (TRAIL), рекомбінантний апо2 ліганд людини (TRAIL), інгібітори рецептора інсулін-подібного фактора росту 1 (IGFR-1), інгібітори c-fms, інгібітори HER 2, інгібітори c-met, інгібітори кінази Aurora, інгібітори CDK 4 і/або 6 та інгібітори B-raf.

Інші додаткові фармацевтично активні засоби, які можуть використовуватися при лікуванні ракових захворювань і які можуть використовуватися в комбінації з однією або більше сполук

даного винаходу, включають кон'югати антитіло-ліки (ADC), за допомогою яких антитіло, що зв'язується з білком, переважно на раковій клітині, з'єднується за допомогою лінкера з хімічною

35 сполукою, яка є пагубною для ракової клітини. Приклади хімічних сполук, які є пагубними для ракових клітин, включають похідні майтанзиноїда і похідні ауристатину.

Інші додаткові фармацевтично активні засоби, які можуть використовуватися для лікування ракових захворювань і які можуть використовуватися в комбінації з однією або більше сполук

даного винаходу, включають: епоетин альфа, дарбепоетин альфа; панітумумаб; пегфілграстим; паліфермін; філграстим; деносумаб; анцестим; AMG 102; AMG 319; AMG 386; AMG 479 (Ганітумаб); AMG 511, AMG 900, AMG 655 (Конатумумаб); AMG 745; AMG 951; та AMG 706 (Мотесаніб) або їх фармацевтично прийнятні солі.

В іншому аспекті даний винахід стосується застосування сполук даного винаходу в комбінації з одним або більше фармацевтичних засобів, які є інгібіторами білка в шляху

45 фосфатидилінозитол 3-кінази (PI3K). Комбінації сполук даного винаходу разом з інгібіторами білків у шляху PI3K показали синергію в аналізах росту ракових клітках, включаючи посилений апоптоз і кілінг клітин. Приклади білків у шляху PI3K включають PI3K, mtor і PKB (відомий також як Akt). Білок PI3K існує в декількох ізоформах, включаючи  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ , або  $\gamma$ . Припускається, що інгібітор PI3K, який може використовуватися в комбінації зі сполукою даного винаходу, може

50 бути селективним для однієї або декількох ізоформ. Під селективністю розуміється, що ці сполуки інгібують одну або більше ізоформ сильніше, ніж інші ізоформи. Селективність є концепцією, добре відомою фахівцям у даній галузі, і вона може бути виміряна добре відомими аналізами активності in vitro або клітинними аналізами. Переважна селективність включає більш ніж в 2 рази, переважно - у 10 разів, або більш переважно - у 100 разів більше для однієї або

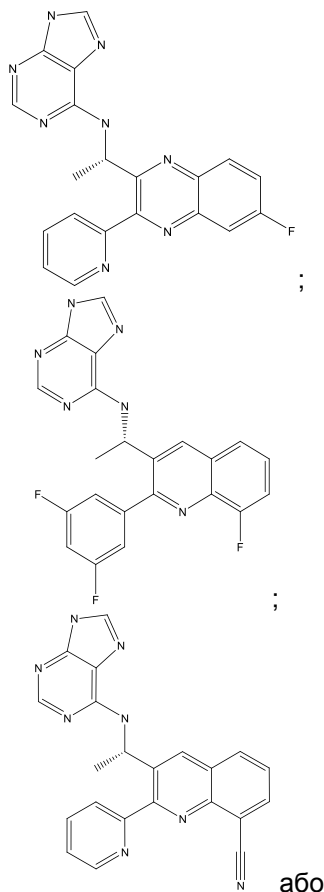
55 декількох ізоформ у порівнянні з іншими ізоформами. В одному аспекті інгібітори PI3K, які можуть використовуватися у комбінації зі сполуками даного винаходу, є селективними інгібіторами PI3K  $\alpha$ . В іншому аспекті сполука є селективним інгібітором PI3K  $\delta$ .

Приклади інгібіторів PI3K, які можуть використовуватися у комбінації з однією або більше сполук даного винаходу, включають інгібітори, описані в наступних публікаціях: опублікована

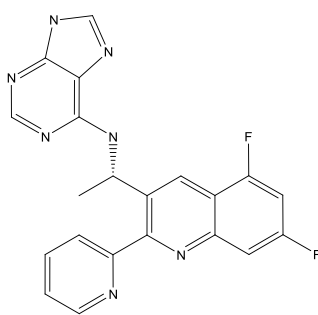
60 заявка PCT № WO2010/151791; опублікована заявка PCT № WO2010/151737; опублікована

заявка РСТ № WO2010/151735; опублікована заявка РСТ № WO2010151740; опублікована заявка РСТ № WO2008/118455; опублікована заявка РСТ № WO2008/118454; опублікована заявка РСТ № WO2008/118468; опублікована заявка США № US20100331293; опублікована заявка США № US20100331306; опублікована заявка США № US20090023761; опублікована заявка США № US20090030002; опублікована заявка США № US20090137581; опублікована заявка США № US2009/0054405; опублікована заявка США № U.S. 2009/0163489; опублікована заявка США № US 2010/0273764; опублікована заявка США № U.S. 2011/0092504; або опублікована заявка РСТ № WO2010/108074.

Переважні інгібітори PI3K для застосування у комбінації зі сполуками даного винаходу включають:

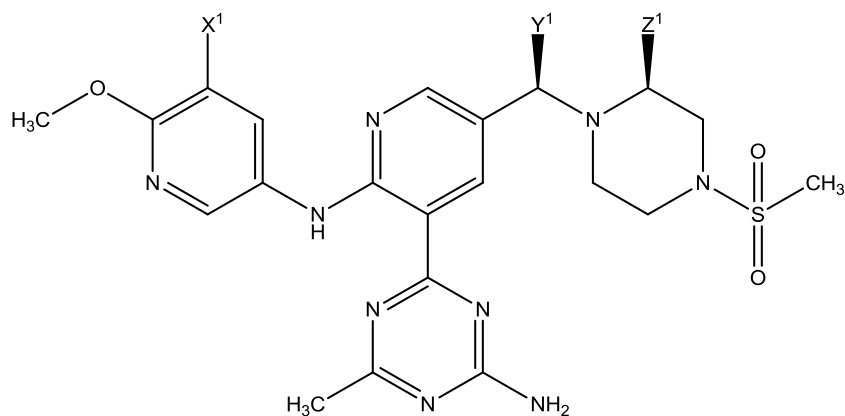


або



або їх фармацевтично прийнятні солі.

Також переважною є сполука Формули Iia нижче, або її фармацевтично прийнятна сіль,



IIa

де  $X^1$  є фтором або воднем;  $Y^1$  є воднем або метилом;  $Z^1$  є воднем або метилом.

Відомі сполуки, які інгібують одночасно PI3K і mTOR (подвійні інгібітори). В іншому аспекті даного винаходу представлено використання подвійних інгібіторів PI3K і mTOR для застосування в комбінації зі сполукою даного винаходу.

mTOR є білком у шляху PI3K. Іншим аспектом даного винаходу є застосування інгібітора mTOR у комбінації з однією або більше сполук даного винаходу. Інгібітори mTOR, які можуть використовуватися у комбінації зі сполуками даного винаходу, включають інгібітори, описані в наступних документах: опублікована заявка РСТ № WO2010/132598 або опублікована заявка РСТ № WO2010/096314.

PKB (Akt) також є білком у шляху PI3K. Іншим аспектом даного винаходу є застосування інгібітора mTOR у комбінації з однією або більше сполук даного винаходу. Інгібітори PKB, які можуть використовуватися у комбінації зі сполуками даного винаходу, включають інгібітори, описані в наступних документах: патент США № 7354944; патент США № 7700636; патент США № 7919514; патент США № 7514566; публікація патентної заявки США № US 2009/0270445 A1; патент США № 7919504; патент США № 7897619; або опублікована заявка РСТ № WO 2010/083246 A1.

Сполуки даного винаходу можуть використовуватися у комбінації з інгібіторами CDK 4 і/або 6. Інгібітори CDK 4 і/або 6, які можуть використовуватися у комбінації зі сполуками даного винаходу, включають інгібітори, описані в наступних документах: опублікована заявка РСТ № WO 2009/085185 або опублікована патентна заявка США № US2011/0097305.

Сполуки даного винаходу можуть також використовуватися в комбінації з фармацевтично активними засобами, призначеними для лікування нудоти. Приклади засобів, які можуть застосовуватися для лікування нудоти, включають: дронабінол; гранісетрон; метоклопрамід; ондансетрон і прохлорперазин або їх фармацевтично прийнятні солі.

Крім того, сполуки даного винаходу можуть використовуватися в комбінації з іншими засобами, які можуть застосовуватися для лікування раку, такими як ацеманнан; акларубіцин; алдеслейкін; алітретіноїн; аміфостін; амрубіцин; амсакрин; анагрелід; арглабін, триоксид мишаку; BAM 002 (Novelos); бікалутамід; бруксурідин; целмолейкін; цетрореликс; кладрибін, клотримазол, DA 3030 (Dong-A); даклизумаб; денілейкін дифтитокс; деслорелін; ділазеп; докозанол; доксеркалциферол; доксифлуридин; бромокриптин; цитарабін; НІТ диклофенак; інтерферон альфа; третиноїн; еделфозин; едрекломаб; ефлорнітином; емітефур; епірубіцин; епоетин бета; етопозиду фосфат; ексісулінд; фадрозол, фінастерид, флударабіну фосфат; форместан; фотемустин, галію нітрат; гемтузумаб зогаміцин; комбінації гімерацил/отерацил/тегафур; глікопін; гозерелін; гептаплатин; хоріонічний гонадотропін людини, фетальний альфа-фетопротейн людини; ібандронова кислота; інтерферон альфа, природний інтерферон альфа; інтерферон альфа-2, інтерферон альфа-2a; інтерферон альфа-2b, інтерферон альфа-N1, інтерферон альфа-n3; інтерферон альфакон-1, природний інтерферон альфа; інтерферон бета, інтерферон бета-1a; інтерферон бета-1b, природний інтерферон гамма; інтерферон гамма-1a; інтерферон гамма-1b, інтерлейкін-1 бета; іобенгуан; ірзогладін; ланреотид; LC 9018 (Yakult); лефлуномід; ленограстим; лентинан сульфат; летрозол; лейкоцитарний альфа-інтерферон; лейпрорелін; левамизол + фторурацил; ліазрозол; лобоплатин; лонідамін; ловастатин; мазопрокол; меларсопрол; метоклопрамід; міфепристон; мілтефозин; мірімостим; несполучена дволанцюгова РНК; мітогуазон; мітолактол; мітоксантрон; молграбостим; нафарелін; налоксон + пентазоцин; нартограстим; недаплатін; нілутамід;

носкапін, новий еритропоез-стимулюючий білок; HCK 631570 октреотид; опрелвекін; осатерон; паклітаксел; памідронова кислота; пегінтерферон альфа-2b; пентозанполісульфат натрію; пентостатин; піцибаніл; пірарубіцин; антитимоцитарні поліклональні антитіла кролика; поліетиленгліколь інтерферон альфа-2a; порфімер натрію; ралтитрексед; расбуриказа; ренію  
 5 Re 186 етидронат; RII ретинамід; ромуртид; самарію (153 Sm) лексидроном; сарграмостим; сізофіран; собузоксан; сонермін, стронцію-89 хлорид; сурамін; тазонермін; тазаротен; тегафур; темопорфін; теніпозид; тетрахлордекаоксид; тимальфазин; тиреотропін альфа; тореміфен; тозитумомаб-йод-131; треосульфат; третиноїн; трилостан; триметрексад; трипторелін; природний альфа-фактор некрозу пухлини; убенімекс; вакцина раку сечового міхура; вакцина  
 10 Маруяма; лізат-вакцина меланому; валрубіцин; вертепорфін; вірулізин; зиностатину стимулятор; абарелікс; AE 941 (Aeterna); амбамустин; антисмисловий олігонуклеотид; bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon); дексаміноглутетимід; диазихінон; EL 532 (Elan); EM 800 (Endorecherche); енілурасил; етанідазол; фенретинід; філграстим SD01 (Amgen); галоцитабін; гастрину 17 імуноген, генна терапія HLA-B7 (Vical); колонієстимулюючий фактор макрофагів  
 15 гранулоцитів; гістаміну дигідрохлорид; ібритумомаб тиуксетан; іломастат, IM 862 (Cytran); інтерлейкін-2; іпроксифен; LDI 200 (Milkhaus); лерідистим; лінтузумаб; моноклональне антитіло (MAb) CA 125 (MKA) (Biomira); MAb paky (Japan Pharmaceutical Development); HER-2 і Fc MAb (Medarex); ідіотипові MAb 105AD7 (CRC Technology); ідіотипові MAb CEA (Trilex); MAb LYM-1-йод-131 (Techniclone); MAb поліморфного епітеліального муцин-ітрію 90 (Antisoma); маримастат;  
 20 меногарил; мітумомаб; мотексафін гадолінію, MX 6 (Galderma); нолатрексед; білок Р 30; пегвізомант; порфіроміцин; приномастат; RL 0903 (Shire); рубітекан; сатраплатин; натрію фенілацетат; спарфозова кислота; SRL 172 (SR Pharma); SU 5416 (Pfizer), TA 077 (Tanabe); тетратіомолібдат; талібластин; тромбопоетин; олова етилетиопурпурин; тирапазамін; протипухлинна вакцина (Biomira); вакцина меланому (Нью-Йоркський університет); вакцина меланому (Інститут Слоан Кеттерінг); вакцина онколізату меланому (Медичний інститут Нью-Йорка); вакцина лізатів клітин вірусної меланому (Королівська лікарня Ньюкасла) або валсподар. Слід зазначити, що перераховані вище засоби можуть також вводитися у вигляді фармацевтично прийнятних солей, якщо це доречно.

Сполуки даного винаходу можуть використовуватися також у комбінації із променевою  
 30 терапією, гормональною терапією, хірургічною та імунотерапією, які добре відомі фахівцям у даній галузі.

Оскільки в одному аспекті даного винаходу розглядається лікування захворювання/станів у комбінації з фармацевтично активними сполуками, які можуть вводитися окремо, то винахід додатково пов'язаний з комбінуванням окремих фармацевтичних композицій у формі набору.  
 35 Набір включає дві окремі фармацевтичні композиції: сполука даного винаходу і друга фармацевтична сполука. У набір входить упаковка для зберігання окремих композицій, така як градуйована пляшка або градуйований плівковий пакет. Додаткові приклади ємностей включають шприци, коробки і пакувальні пакети. Звичайно набір включає посібник з використання окремих компонентів. Форма набору має особливу перевагу у випадку, якщо  
 40 окремі компоненти переважно вводяться в різних лікарських формах (наприклад, перорально та парентерально), вводяться з різними інтервалами дозувань або якщо краплинне введення індивідуальних компонентів композиції передбачене приписанням лікаря або ветеринара.

Прикладом такого набору є так звана блістерна упаковка. Блістерні упаковки добре відомі у пакувальній промисловості та широко використовуються для упаковки фармацевтичних форм  
 45 разових доз (таблетки, капсули і подібні). Блістерні упаковки звичайно складаються з аркуша відносно твердого матеріалу, покритого плівкою, переважно із прозорого пластику. У процесі упаковки в пластиковій плівці утворюються заглиблення. Заглиблення мають розмір і форму таблеток, що упаковуються, або капсул. Потім таблетки або капсули поміщають у ці заглиблення і приварюють аркуш відносно твердого матеріалу до пластикової плівки з лицьової  
 50 сторони плівки, що перебуває із протилежної сторони відносно напрямку формовання заглиблень. У результаті таблетки або капсули є герметизованими в заглибленнях між пластиковою плівкою та аркушем. Переважно твердість аркуша є такою, щоб таблетки або капсули можна було вийняти із блістерної упаковки вручну, надавши на заглиблення, у результаті чого в аркуші виникає отвір на місці заглиблення. Потім таблетку або капсулу можна  
 55 вийняти через зазначений отвір.

Може бути бажано надати в наборі пам'ятку, наприклад, у формі номерів наступних таблеток або капсул, де номери відповідають дням певного режиму прийому таблеток або капсул. Іншим прикладом такої пам'ятки є роздрукований на картці календар, наприклад, з позначенням "Перший тиждень: понеділок, вівторок, ... і так далі. Другий тиждень: понеділок,  
 60 вівторок, ... » і так далі. Очевидними є інші варіанти пам'яток. "Денна доза" може бути однією

таблеткою або капсулою або декількома пігулками або капсулами для прийому за один день. Також денна доза одної сполуки даного винаходу може складатися з однієї таблетки або капсули, тоді як денна доза іншої сполуки може складатися з декількох таблеток або капсул, і навпаки. Пам'ятка повинна відбивати це і сприяти правильному введенню активних сполук.

В іншому конкретному варіанті втілення даного винаходу передбачений дозатор для дозування денних доз на один прийом для забезпечення їх застосування за призначенням. Переважно дозатор оснащений пам'яткою для додаткового полегшення дотримання режиму. Прикладом такої пам'ятки є механічний лічильник, що показує кількість дозованих денних доз. Іншим прикладом такої пам'ятки є мікрочіпова пам'ять, що працює від батарейки, з'єднана з рідкокристалічним лічильником, або звуковим нагадувальним сигналом, який, наприклад, зчитує дату останнього прийому добової дози і/або нагадує про час наступного прийому дози.

Сполуки даного винаходу та інші фармацевтично активні сполуки, при необхідності, можуть вводитися пацієнтові перорально, ректально, парентерально (наприклад, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно), інтрацистерно, інтравагінально, внутрішньочеревно, інтравезикально, локально (наприклад, порошки, мазі або краплі) або у вигляді трансбуккального або назального спрею. Розглядаються всі способи введення фармацевтично активного агента, відомі фахівцям в даній галузі.

Сполуки, придатні для парентерального введення, можуть включати фізіологічно прийнятні стерильні водні або неводні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії, а також стерильні порошки для відновлення в стерильних розчинах або дисперсіях, які можуть вводитися. Приклади придатних водних і неводних носіїв, розріджувачів, розчинників або середовищ включають воду, етанол, поліоли (пропіленгліколь, поліетиленгліколь, гліцерин і подібні), їхні відповідні суміші, рослинні олії (такі як маслинове масло) або органічні складні ефіри, які можуть вводитися, такі як етилолеат. Необхідна плинність може забезпечуватися, наприклад, за рахунок використання покриттів, таких як лецитин, що зберігають потрібний розмір часток у випадку дисперсій, а також за допомогою поверхнево-активних речовин.

Ці композиції можуть містити також ад'юванти, такі як консервуючі, зволожуючі, емульгуючі та диспергуючі агенти. Зараження мікроорганізмами можна запобігти додаванням різних антибактеріальних і протигрибкових засобів, наприклад, парабенів, хлорбутанолу, фенолу, сорбінової кислоти і подібних. Може бути бажаним включити ізотонічні агенти, наприклад, цукри, хлорид натрію і подібні. Пролонговане поглинання фармацевтичних композицій, які можуть вводитися, може бути здійснене за рахунок використання агентів уповільненої абсорбції, наприклад, моностеарату алюмінію та желатину.

Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, порошки і гранули. У таких твердих лікарських формах активна сполука вводиться щонайменше з одним звичайним інертним формотворним засобом (або носієм), таким як цитрат натрію або фосфат дикальцію, або (а) наповнювачами, або сухими розріджувачами, такими як, наприклад, крохмалі, лактоза, сахароза, маніт і кремнієва кислота; (б) сполучниками, такими як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза та гуміарабік; (в) зволожувачами, такими як, наприклад, гліцерин; (г) агентами, що розщеплюють, такими як, наприклад, агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінова кислота, деякі складні силікати і карбонат натрію; (д) інгібіторами розчинення, як, наприклад, парафін; (е) прискорювачами абсорбції, як, наприклад, четвертинні амонієві сполуки; (ж) змочувальними агентами, як, наприклад, цетиловий спирт і гліцерину моностеарат; (з) адсорбентами, як, наприклад, каолін і бентоніт; і (і) мастильними агентами, як, наприклад, тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, натрію лаурилсульфат або їх суміші. У випадку капсул і таблеток лікарські форми можуть також включати буферні агенти.

Тверді композиції такого ж типу можуть також використовуватися як наповнювачі у м'яких і твердих желатинових капсулах, де використовуються такі формотворні речовини як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколі і подібні.

Тверді лікарські форми, такі як таблетки, драже, капсули, пігулки і гранули, можуть бути приготовані з покриттями і оболонками, такими як ентросолюбільні покриття та інші, відомі в даній галузі. Вони можуть також містити контрастні агенти і можуть мати такий склад, що активна сполука або сполуки вивільняються у певній частині кишечника уповільненим способом. Прикладами композицій, що вбудовуються, які можуть бути використані, є полімерні речовини та воски. Активні сполуки можуть також бути в мікро-інкапсульованій формі, якщо це доречно, з одним або більше вищезгаданих формотворних засобів.

Рідкі лікарські форми для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, суспензії, сиропи та еліксири. Крім активних сполук, рідкі лікарські форми можуть містити інертні розріджувачі, звичайно використовувані в цій галузі, такі як вода або інші

розчинники, солюбілізуючі агенти та емульгатори, наприклад, етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, масла, зокрема, бавовняне масло, арахісове масло, масло зародків кукурудзи, маслинове масло, касторове масло та масло насіння кунжуту, гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколі та складні ефіри жирних кислот сорбіту або суміші цих сполук і таке інше.

Крім таких інертних розріджувачів, композиція може також включати ад'юванти, такі як змочувальні агенти, емульгатори та суспендуючі агенти, підсолоджувачі, ароматизатори та віддушки. Суспензії, крім активної сполуки, можуть містити суспендуючі агенти, як, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксиетиленсорбіт і складні ефіри сорбіту, мікрокристалічну целюлозу, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакант або суміші цих сполук, і таке інше.

Композиції для ректального введення є переважно супозиторіями, які можуть бути отримані змішуванням сполук даного винаходу з відповідними не подразнюючими формотворними засобами або носіями, такими як масло какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, які є твердими при звичайній кімнатній температурі, але рідкими при температурі тіла, і тому плавляться у прямій кишці або порожнині піхви і вивільняють активний компонент.

Лікарські форми для локального введення сполуки даного винаходу включають мазі, порошки, спреї і засоби для інгаляції. Активна сполука або відповідні сполуки змішуються в стерильних умовах з фізіологічно прийнятним носієм і будь-якими консервантами, буферами або газами-витискувачами, які можуть знадобитися. Припускається, що очні композиції, очні мазі, порошки і розчини також входять у даний винахід.

Сполуки даного винаходу можуть вводитися пацієнтові за рівнів дозування від близько 0,1 до близько 3000 мг у день. Для нормальної дорослої людини з масою тіла близько 70 кг дозування в діапазоні від близько 0,01 до близько 100 мг на кілограм маси тіла, як правило, є достатнім. Точна доза і рівень дозування, які можуть бути використані, залежать від ряду факторів, включаючи потребу пацієнта, серйозність стану або захворювання, що підлягає лікуванню, і фармакологічну активність сполуки, що вводиться. Визначення діапазону дозування та оптимальних доз для конкретного пацієнта є звичайним для фахівця в даній галузі.

Сполуки даного винаходу можуть вводитися у вигляді фармацевтично прийнятних солей, складних ефірів, амідів або проліків. Термін "солі" стосується неорганічних і органічних солей сполук даного винаходу. Ці солі можуть бути отримані *in situ* при остаточному виділенні і очищенні сполуки, або окремою реакцією очищеної сполуки в її вільній основній або кислотній формі з відповідною органічною або неорганічною основою або кислотою, а також виділенням солі, що утворилася. Типові солі включають гідробромід, гідрохлорид, сульфат, бісульфат, нітрат, ацетат, оксалат, пальмітат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтиллат, мезилат, глюкогептонат, лактобіонат і лаурилсульфонатні солі і подібні. Солі можуть включати катіони на основі лужних і лужноземельних металів, таких як натрій, літій, калій, кальцій, магній і тому подібні, а також нетоксичних катіонів амонію, четвертинного амонію та амінних катіонів, включаючи, але не обмежуючись цим, амоній, тетраметиламоній, тетраетиламоній, метиламін, диметиламін, триметиламін, триетиламін, етиламін і тому подібні. Дивися, наприклад, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J Pharm Sci, 66: 1-19 (1977).

Приклади фармацевтично прийнятних складних ефірів сполук даного винаходу включають складні ефіри C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкілів. Прийнятні складні ефіри включають також складні ефіри C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкілів, а також складні ефіри арилалкілів, таких як бензил. Звичайно використовуються складні ефіри алкілів C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Складні ефіри сполук даного винаходу можуть бути отримані відомими в цій галузі способами.

Приклади фармацевтично прийнятних амідів сполук даного винаходу включають аміді, отримані з аміаку, первинні алкіламіни C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> і вторинні диалкіламіни C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. У випадку вторинних амінів амін може бути також у формі 5- або 6-членної гетероциклоалкілової групи, що містить щонайменше один атом азоту. Звичайно використовуються аміді, отримані з аміаку, первинні C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіламіни та вторинні C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>диалкіламіни. Аміді сполук даного винаходу можуть бути отримані відомими в цій галузі способами.

Термін "проліки" означає сполуку, яка *in vivo* перетворюється на сполуку даного винаходу. Перетворення може відбуватися різними механізмами, такими як гідроліз у крові. Обговорення використання проліків представлено в публікації T. Higuchi і W. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", том 14 серії симпозіумів A.C.S., і в публікації Bioreversible Carriers in Drug Design, за редакцією Edward B. Roche, видавництва American Pharmaceutical Association і



Pergamon Press, 1987.

Наприклад, якщо сполука даного винаходу містить функціональну групу карбонової кислоти, то проліки можуть включати складний ефір, отриманий заміщенням атома водню кислотної групи такою групою як (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)алканолілоксиметил, 1-(алканолілокси)етил, що має от 4 від 9 атомів вуглецю, 1-метил-1-(алканолілокси)етил, що має від 5 до 10 атомів вуглецю, алкоксикарбоналоксиметил, що має від 3 до 6 атомів вуглецю, 1-(алкоксикарбонілокси)етил, що має від 4 до 7 атомів вуглецю, 1-метил-1-(алкоксикарбонілокси)етил, що має від 5 до 8 атомів вуглецю, N-(алкоксикарбоніл)амінометил, що має від 3 до 9 атомів вуглецю, 1-(N-(алкоксикарбоніл)амінометил, що має від 4 до 10 атомів вуглецю, 3-фталідил, 4-критонолактоніл, гамма-бутиролактон-4-іл, ди-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкіламіно(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл (такий як β-диметиламіноетил), карбамоіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкіл, N, N-ди(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкілкарбамоіл-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкіл та піперидино-, піролідино- або морфоліно(C<sub>2-3</sub>)алкіл.

Точно так само, якщо сполука даного винаходу включає спиртову функціональну групу, проліки можуть бути отримані заміщенням атома водню спиртової групи на таку групу як (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканолілоксиметил, 1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканолілокси)етил, 1-метил-1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканолілокси)етил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбонілоксиметил, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбоніламінометил, сукциноіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканоліл, α-аміно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алканоліл, арилацил та α-аміноацил або α-аміноацил-α-аміноацил, де кожна α-аміноацилова група, незалежно, вибрана із природних L-амінокислот, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -P(O)(O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub> або глікозилу (радикалу, отриманого при відщипленні гідроксильної групи геміацетальної форми вуглеводу).

Сполуки даного винаходу можуть містити асиметричні або хіральні центри і, таким чином, існувати в різних стереоізомерних формах. Мається на увазі, що всі стереоізомерні форми сполук, а також їх суміші, включаючи рацемічні суміші, є частиною даного винаходу. Крім того, у даному винаході маються на увазі всі геометричні і позиційні ізомери. Наприклад, якщо сполука містить подвійний зв'язок, то маються на увазі обидві форми - цис- і транс- (позначувані як S і E, відповідно), а також їх суміші.

Суміші стереоізомерів, такі як диастереомерні суміші, можуть бути розділені на індивідуальні стереохімічні компоненти на підставі їх фізико-хімічних відмінностей такими відомими способами як хроматографія і/або фракційна кристалізація. Енантіомери також можуть бути розділені перетворенням енантіомерної суміші в диастереомерну суміш реакцією з відповідною оптично активною сполукою (наприклад, спиртом), поділом диастереомерів і перетворенням (наприклад, гідролізом) індивідуальних диастереомерів у відповідні чисті енантіомери. Також деякі сполуки можуть бути атропізомерами (наприклад, заміщені біарили).

Сполуки даного винаходу можуть існувати в несольватованих або сольватованих формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода (гідрат), етанол і тому подібними. У даному винаході розглядаються і охоплюються як сольватовані, так і несольватовані форми.

Можливо також, що сполуки даного винаходу можуть існувати в різних таутомерних формах. Розглядаються всі таутомери сполук даного винаходу. Наприклад, у даний винахід включені усі таутомерні форми тетразолової групи. Також, наприклад, у даний винахід включені усі кетонольні або імін-енаміні форми сполук.

Фахівцям у даній галузі зрозуміло, що назви сполук і структур, що містяться в даному документі, можуть ґрунтуватися на конкретному таутомері сполуки. Хоча може використовуватися тільки одна назва або структура конкретного таутомера, мається на увазі, що всі таутомери охоплюються даним винаходом, якщо не зазначене інше.

Мається на увазі також, що даний винахід охоплює сполуки, синтезовані *in vitro* за допомогою лабораторних методик, які відомі хімікам-синтетикам, або синтезовані з використанням методик *in vivo*, таких як метаболізм, ферментація, розщеплення і таке інше. Припускається також, що сполуки даного винаходу можуть синтезуватися за допомогою комбінації методик *in vitro* та *in vivo*.

Даний винахід включає також мічені ізотопами сполуки, що є ідентичними перерахованим у даному документі, крім того, що один або більше атомів заміщені атомами, що мають атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа, що звичайно зустрічається в природі. Приклади ізоотопів, які можуть вводитися в сполуки даного винаходу, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору та хлору, такі як <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>16</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F і <sup>36</sup>Cl. В одному аспекті даний винахід стосується сполук, де один або більше атомів водню заміщені атомами дейтерію (<sup>2</sup>H).

Даним винаходом охоплюються сполуки даного винаходу, що містять вищезгадані ізотопи і/або інші ізотопи інших атомів. Деякі мічені ізотопами сполуки даного винаходу, наприклад, ті, у які введені радіоактивні ізотопи, такі як <sup>3</sup>H і <sup>14</sup>C, використовуються для аналізу розподілу ліків і/або субстрату в тканинах. Ізотопи тритію, тобто <sup>3</sup>H, і вуглецю-14, тобто <sup>14</sup>C, є найбільш

переважними завдяки простоті одержання і виявлення. Крім того, заміна на більш важкі ізотопи, такі як дейтерій, тобто  $^2\text{H}$ , може давати певну терапевтичну перевагу за рахунок більш високої метаболічної стійкості, наприклад, збільшеного періоду напіввиведення *in vivo* або зниження необхідних дозувань, і тому це може бути більш вигідно в деяких умовах. Сполуки даного винаходу, мічені ізотопами, можуть, як правило, бути отримані заміною легкодоступних мічених ізотопами реагентів на реагенти, не мічені ізотопами.

Сполуки даного винаходу можуть існувати в різних твердих станах, включаючи кристалічні стани, а також аморфний стан. Різні кристалічні стани, також відомі як поліморфи, і аморфні стани даного винаходу розглядаються як частина даного винаходу.

При синтезі сполук даного винаходу може бути бажаним використовувати певні групи, що відходять. Термін « групи, що відходять » ("LG") звичайно стосується груп, які можуть бути замінені на нуклеофіл. Такі групи, що відходять, відомі фахівцям у даній галузі. Приклади груп, що відходять, включають, не обмежуючись цим, галогеніди (наприклад, I, Br, F, Cl), сульфонати (наприклад, мезилат, тозилат), сульфіді (наприклад,  $\text{SCH}_3$ ), N-гідроксисукцинімід, N-гідроксибензотриазол і тому подібні. Приклади нуклеофілів включають, не обмежуючись цим, аміни, тіоли, спирти, реактиви Гриньяра, аніонні частки (наприклад, алкокси, амід, карбаніон) і тому подібні.

Усі патенти, опубліковані патентні заявки та інші публікації, перераховані в даному документі, включені в даний документ шляхом посилання.

Представлені нижче приклади ілюструють окремі варіанти втілення даного винаходу. Припускається, що ці приклади є типовими і жодним чином не є обмежувачими об'єм формули винаходу. Якщо не зазначене інше, то при використанні відсотка відносно твердої речовини цей відсоток є ваговим відсотком щодо згаданої твердої композиції. При використанні в даному документі відсотка відносно рідини, цей відсоток є об'ємним відсотком щодо згаданого розчину.

Сpektри  $^1\text{H}$ -ЯМР звичайно були записані на спектрометричній системі Bruker Avance III 500 (Bruker, Біллєрика, штат Массачусетс), експлуатованої при частоті  $^1\text{H}$  500,13 МГц, оснащеної датчиком Bruker 5 мм PABBI із градієнтом z-осі; або на спектрометрі Bruker Avance II 400, експлуатованому при частоті  $^1\text{H}$  400,23 МГц, оснащеному датчиком Bruker 5 мм PABBO із градієнтом z-осі. Для ЯМР-аналізу зразки звичайно розчиняли в 500 мкл  $\text{DMSO-d}_6$  або  $\text{CD}_3\text{OD}$ . Хімічні зсуви  $^1\text{H}$  співвідносили із сигналами залишкового розчинника  $\text{DMSO-d}_6$  при  $\delta$  2,50 і  $\text{CD}_3\text{OD}$  при  $\delta$  3,30.

Істотні піки табулюються і звичайно включають: кількість протонів, мультиплетність (s - синглет; d - дублет; dd - дублет дублетів; t - триплет; q - кватет; m - мультиплет; br s - широкий синглет) і константа(и) взаємодії в герцах.

Мас-спектри електронної іонізації (EI) звичайно записували на ЖХ/МС мас-спектрометрі Agilent Technologies 6140 Quadrupole. Результати мас-спектрометрії представлені як відношення маси до заряду, іноді з наступною відносною поширеністю кожного іона (у дужках). Вихідні матеріали в представлених нижче Прикладах, як правило, можуть бути закуплені з комерційних джерел, таких як Sigma-Aldrich, Сент-Луїс, штат Міссурі, або можуть бути отримані описаними у літературі способами.

У даному документі можуть використовуватися наступні аббревіатури:

~	близько
+ve або позит. іон	позитивний іон
$\Delta$	тепло
Ac	ацетил
$\text{Ac}_2\text{O}$	оцтовий ангідрид
aq	водний
AcOH	оцтова кислота
Bn	бензил
Boc	трет-бутилоксикарбоніл
BSA	бичачий сироватковий альбумін
Bu	бутил
Bz	бензоїл
Розрах. або розрахов.	розраховано
Конц.	концентрований
CSA	камфор-10-сульфонова кислота
д	день (дні)
DBU	1,8-диазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен
ДХЕ	дихлоретан

ДХМ	дихлорметан
ДЕА	диетиламін
Періодинан Десс-Мартіна; реактив Десс-Мартіна	1,1,1-триацетокси-1,1-дигідро-1,2-бензйодоксол-3-(1H)-он
ДІЕА або ДІПЕА	диізопропілетиламін
ДМАП	4-диметиламінопіридин
ДМЕ	1,2-диметоксиетан
ДМФ	N, N-диметилформахід
ДМСО	диметилсульфоксид
д.с.	диастереомерне співвідношення
ДТТ	дитіотреїтол
DVB	дивінілбензол
EDC	N-етил-N'-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід
екв.	еквівалент
ESI або ES	електророзпилювальна іонізація
Et	етил
Et <sub>2</sub> O	диетиловий ефір
Et <sub>3</sub> N	триетиламін
EtOAc	етилацетат
EtOH	етиловий спирт
г	грамм(и)
год.	година(и)
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N'',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат
HBTU	O-бензотриазол-N, N,N'',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат
Hex	гексани
HMPA	гексаметилфосфорамід
HOAt	1-гідрокси-7-азабензотриазол
HOBT	гідроксибензотриазол
ВЕРХ	рідинна хроматографія високого тиску
IPA або iPrOH	ізопропіловий спирт
реактив Джонса	розчин оксиду хрому(IV) і сірчаної кислоти у воді
KHMDS	гексаметилдисилазид калію
KOAc	ацетат калію
PXMC, PX-MC або PX/MC	рідинна хромато-мас-спектрометрія
LDA	диізопропіламід литію
LHMDS або LiHMDS	гексаметилдисилазид литію
L-Selectride®	литію три-втор-бутилборгідрид (Sigma-Aldrich, Сент-Луїс)
M	молярний (моль л <sup>-1</sup> )
m/z	маса, поділена на заряд
mCPBA	м-хлорпероксибензойна кислота
Me	метил
MeCN	ацетонітрил
MeI	йодметан
MeOH	метиловий спирт
мг	міліграм(и)
хв.	хвилина(и)
мл	мілілітр(и)
M	моль
MC	мас-спектрометрія
MsCl	метансульфоніл хлорид
MTBE або МтБЕ	метил-трет-бутиловий ефір
m/z	співвідношення маси до заряду
NaHMDS	гексаметилдисилазид натрію
NaOtBu	трет-бутоксид натрію
NBS	N-бромсукцінімід
nBuLi	н-бутиллітій
NMO	N-метилморфолін-N-оксид

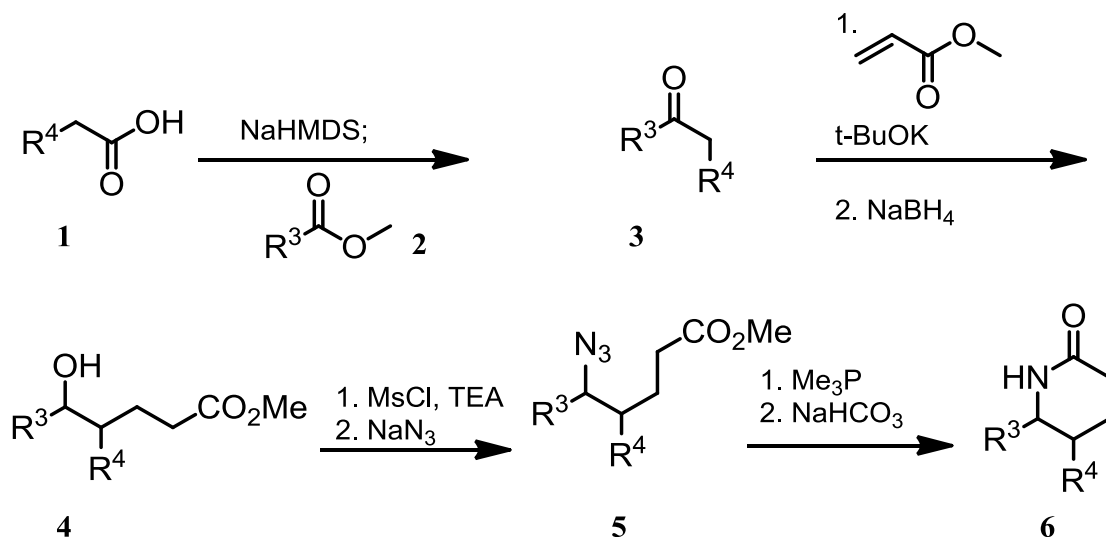
NMP	1-метил-2-піролідинон
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
N-Selectride®	натрію три-втор-бутилборгідрид (Sigma-Aldrich, Сент-Луїс)
PBS	фосфатно-сольовий буферний розчин
PMB	параметоксибензил
Pr	пропіл
ppm	мільйонні частки
рац	Рацемічний
ОФ-ВЕРХ або ОФВЕРХ	обернено-фазова рідинна хроматографія високого тиску
RT або rt	кімнатна температура
нас. або насич.	насичений
СЖХ	надкритична рідинна хроматографія
TBAF	тетрабутиламонію фторид
TBDMS	трет-бутилдиметилсиліл
TBDMS-Cl	трет-бутилдиметилсиліл хлорид
TBDPS	трет-бутилдифенілсиліл
TEMPO	(2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іл)оксиданіл
трет або t	третинний
ТФОК	трифтороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
TIPS	триізопропілсиліл
ТСХ	тонкошарова хроматографія
TMS	триметилсиліл або триметилсилан
TPAP	тетрапропіламонію перутенат
t <sub>R</sub>	час утримання
tBuOH	трет-бутиловий спирт
об'єм/об'єм	Об'єм на об'єм

## ПРИКЛАДИ

## Загальні схеми синтезу

- 5 Сполуки даного винаходу загалом можуть бути отримані, починаючи з наявних у продажу вихідних матеріалів з використанням способів синтезу, відомих фахівцям у даній галузі. Нижче представлені деякі схеми реакцій, придатні для одержання сполук даного винаходу. Додаткові пояснення прикладами містяться у представлених конкретних прикладах.

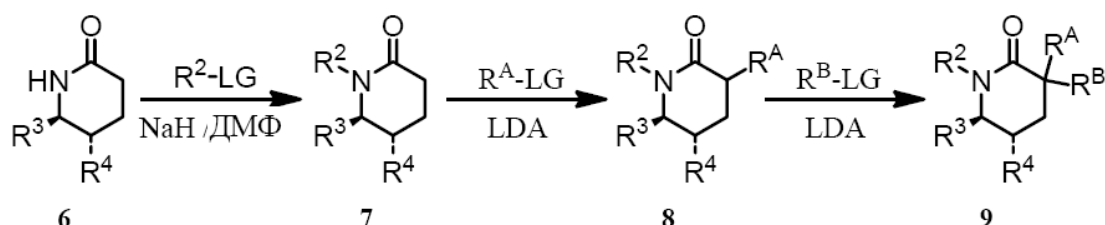
## Схема 1



Як показано на Схемі 1, сполуки даного винаходу, де обидва R<sup>a</sup> і R<sup>b</sup> є H, можуть бути отримані взаємодією відповідної заміщеної арил-оцтової кислоти 1 і арил-карбонової кислоти 2 в органічному розчиннику або суміші розчинників (включаючи водні суміші) за присутності основи, такої як LHMDs або KHMDs, з утворенням, після виділення продукту, сполуки формули

3. Обробка сполуки 3 метилакрилатом за присутності основи, такої як tBuOK, приводить до утворення 4,5-заміщеного 5-оксопентаноату, який може бути відновлений відновлюючим реагентом, таким як NaBH<sub>4</sub> або LiBEt<sub>3</sub>H, у відповідному розчиннику, такому як ТГФ, диетиловий ефір або диметоксиетан, з утворенням рацемічної сполуки 4. Сполука 5, у свою чергу, може бути отримана зі сполуки 4 перетворенням спирту в толуолсульфонат, метансульфонат або трифторметансульфонат з наступною взаємодією з азидом натрію у відповідному розчиннику, такому як, наприклад, ДМФ, ДМЕ або ацетон. Азид може бути відновлений до первинного аміну багатьма відновлювальними агентами, включаючи NaBH<sub>4</sub>, H<sub>2</sub> і каталізатор, трифенілфосфін і триметилфосфін, який, у свою чергу, при обробці основою, такою як LiOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> або NaHCO<sub>3</sub>, у водній суміші з відповідним органічним розчинником, таким як ТГФ, циклізується до піперидин-2-ону 6. Окремі енантіомери рацемічної сполуки 6 можуть бути розділені хіральною ВЕРХ із використанням, наприклад, колонки Chiralcel® OD-H, внутрішній діаметр 20 мм × 250 мм (Daicel Chemical Industries LTD, Форт-Лі, штат Нью-Джерсі) з використанням як елюента 40 % ізопропілового спирту в гексані.

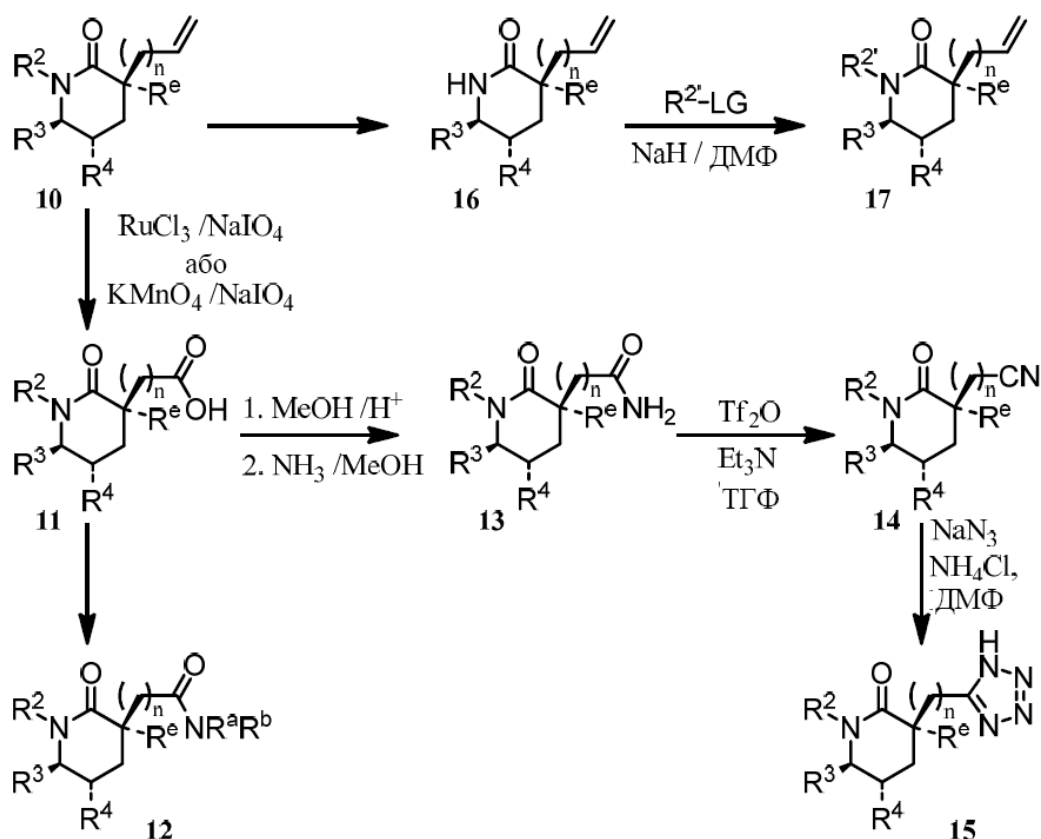
Схема 2



Як показано на Схемі 2, піперидин-2-он 6 може бути далі модифікований, наприклад, арилуванням або алкілуванням азоту способами, добре відомими фахівцям у даній галузі. Наприклад, це перетворення здійснюється взаємодією сполуки 6 з алкілгалогенідом за присутності основи, такої як гідрид натрію, у розчиннику, такому як ДМЕ, ДМФ або ТГФ. Сполука 7 може бути далі алкілована обробкою основою, такою як диізопропіламід літію або гексаметилдисилазид літію, у відповідному розчиннику, такому як ТГФ, з наступною взаємодією з алкілюючим агентом, таким як алкілгалогенід, алкіл метансульфонат, алкіл трифторметансульфонат або алкіл толуолсульфонат, з утворенням проміжної сполуки 8. При необхідності, ця послідовність може бути повторена для одержання сполук загальної формули 9. LG є групою, що видаляється.

Як показано на Схемі 3, група, приєднана до азоту, потенційно може бути вилучена для одержання проміжної сполуки 16. Наприклад, таке перетворення дає обробка 2,4-диметоксибензилового похідного - трифтороцтовою кислотою. Аналогічні перетворення добре представлені в документальних джерелах (дивися, наприклад, P. G. M. Wuts and T. W. Greene, "Greene's protective groups in organic synthesis", 4<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons, New York, (2007)). Повторна обробка сполуки 16 алкілюючими умовами, аналогічними умовам, описаним вище, дає сполуку 17.

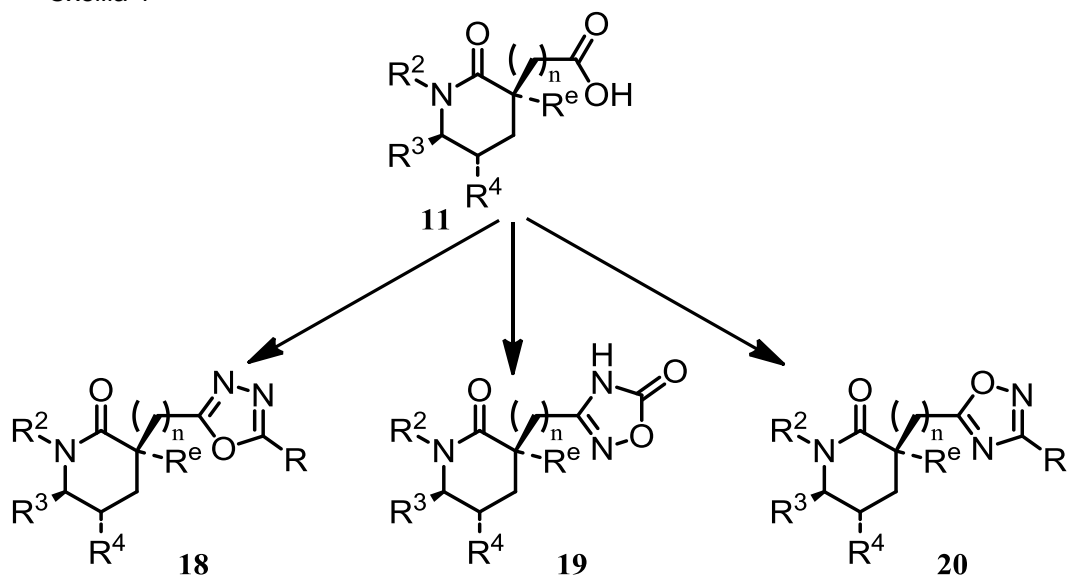
Схема 3



Як показано далі на Схемі 3, якщо одна з алкілових груп містить подвійний зв'язок, цей подвійний зв'язок може бути перетворений в карбонову кислоту 11 рядом способів, відомих фахівцям у даній галузі. Наприклад, це перетворення здійснюється взаємодією сполуки 10 з розчином періодату, що містить  $KMnO_4$  або  $RuCl_3$  (дивися, наприклад, R. U. Lemieux, E. von Rudloff, Can. J. Chem., 38, 1703, (1955)). Карбонова кислота 11 може бути, у свою чергу, перетворена в інші групи, такі як амід або гідразид, способами, добре відомими фахівцям у даній галузі. Наприклад, карбонова кислота 11 може бути активована конденсацією з різними еднальними реагентами, включаючи гідроксибензотриазол (HOBt) і N-гідроксисукцинімід (HOSu), наприклад, з використанням дициклогексилкарбодііміду (ДЦК) або аналогічного карбодіімідного реагента, або широкого ряду реагентів, таких як реагенти, розроблені для утворення пептидних зв'язків. Умови для таких реакцій добре відомі фахівцям у даній галузі. Активована проміжна сполука, складний ефір HOBt або HOSu, наприклад, може потім конденсуватися із широким рядом нуклеофілів, таких як аміни або спирти.

На Схемі 3 показане перетворення сполуки формули 11 в амід 12 у цій послідовності. З використанням аміаку в якості нуклеофілу отримана сполука 13. Дегідратація аміду 13 до нітрилу 14 може бути виконана різними способами. Пентоксид фосфору є розповсюдженим дегідратуючим реагентом для цієї реакції, але фахівцям у даній галузі відомо і багато інших (дивися, наприклад, R. C. Larock; Comprehensive Organic Transformations, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, New York, ss. 1983, (1999)). Нітрил, у свою чергу, може бути перетворений в інші групи, такі як тетразол, взаємодією нітрилу з азидом, таким як азид натрію, азид літію або азотоводнева кислота в розчиннику, такому як ДМФ або вода.

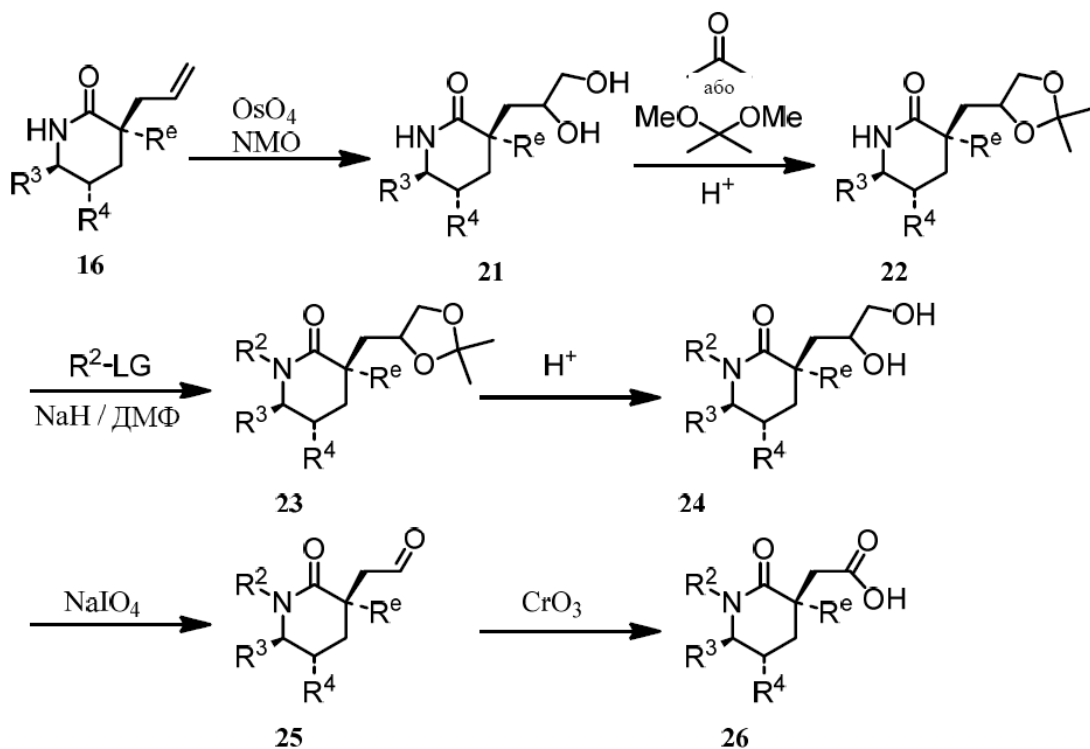
Схема 4



- 5 Як показано на Схемі 4, кислота 11 може також використовуватися для одержання гетероциклічних похідних, таких як, наприклад, [1,3,4]-оксадіазоли 18, [1,2,4]-оксадіазол-5(4Н)-они 19 і [1,2,4]-оксадіазоли 20, способами, добре відомими фахівцям у даній галузі. Наприклад, перетворення кислоти 11 на діацилгідразид з наступною обробкою основою при підвищеній температурі дає сполука 18. В іншому прикладі сполука 11 перетворюється на нітрил, як
- 10 описано на Схемі 3, який обробляється гідроксиламіном. Взаємодія з 1,1'-карбонілдіімідазолом за присутності основи, такої як DBU, дає сполуку 19. В іншому прикладі сполука 11 взаємодіє з N-гідроксикарбоксамідиновим похідним за присутності 1,1'-карбонілдіімідазолу з наступною обробкою фторидомтетрабутиламонію з одержанням сполуки 20.

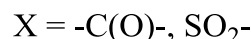
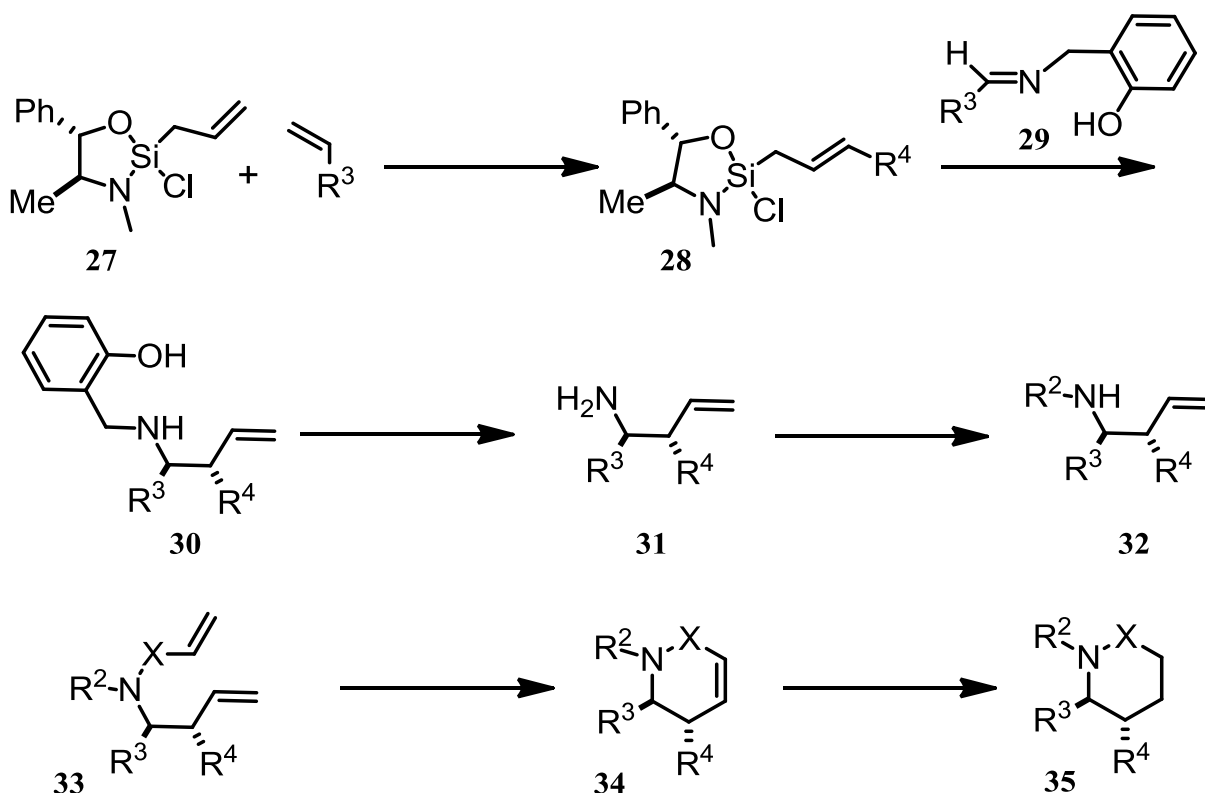
Схема 5

15



Як показано на Схемі 5, сполука формули 16 також може бути дигідроксильована з одержанням сполуки 21. Таке перетворення здійснює тетроксид осмію за присутності другого окисного агента, такого як 4-метилморфолін-4-оксид, у відповідному розчиннику. Сполука 21 може бути перетворена на сполуку 22 реакцією з ацетоном або 2,2-диметоксипропаном за присутності кислоти, такої як метансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота або камфорсульфонова кислота. Сполука 22 потім може бути N-арилована або N-алкілована різними способами, добре відомими фахівцям у даній галузі, такими як обробка сполуки 22 алкілгалогенідом, алкілметансульфонатом або алкілтолуолсульфонатом за присутності основи, такої як бутиллітій або гідрид натрію, у розчиннику, такому як ДМЕ, ДМФ або ТГФ. Обробка сполуки 23 кислотою, такою як HCl або H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> за присутності води дає диол 24, який може бути розщеплений до альдегіду 25 різними окисними агентами, такими як йодна кислота або тетраацетат свинцю (дивися, наприклад, Haines, A. H. *Methods for the Oxidation of Organic Compounds*, Vol 2; p. 277, Academic Press, NY, (1988)). Альдегід 25 може бути перетворений на кислоту 26 сильними окисними агентами, включаючи CrO<sub>3</sub> або розчин періодату, що містить RuCl<sub>3</sub>.

Схема 6

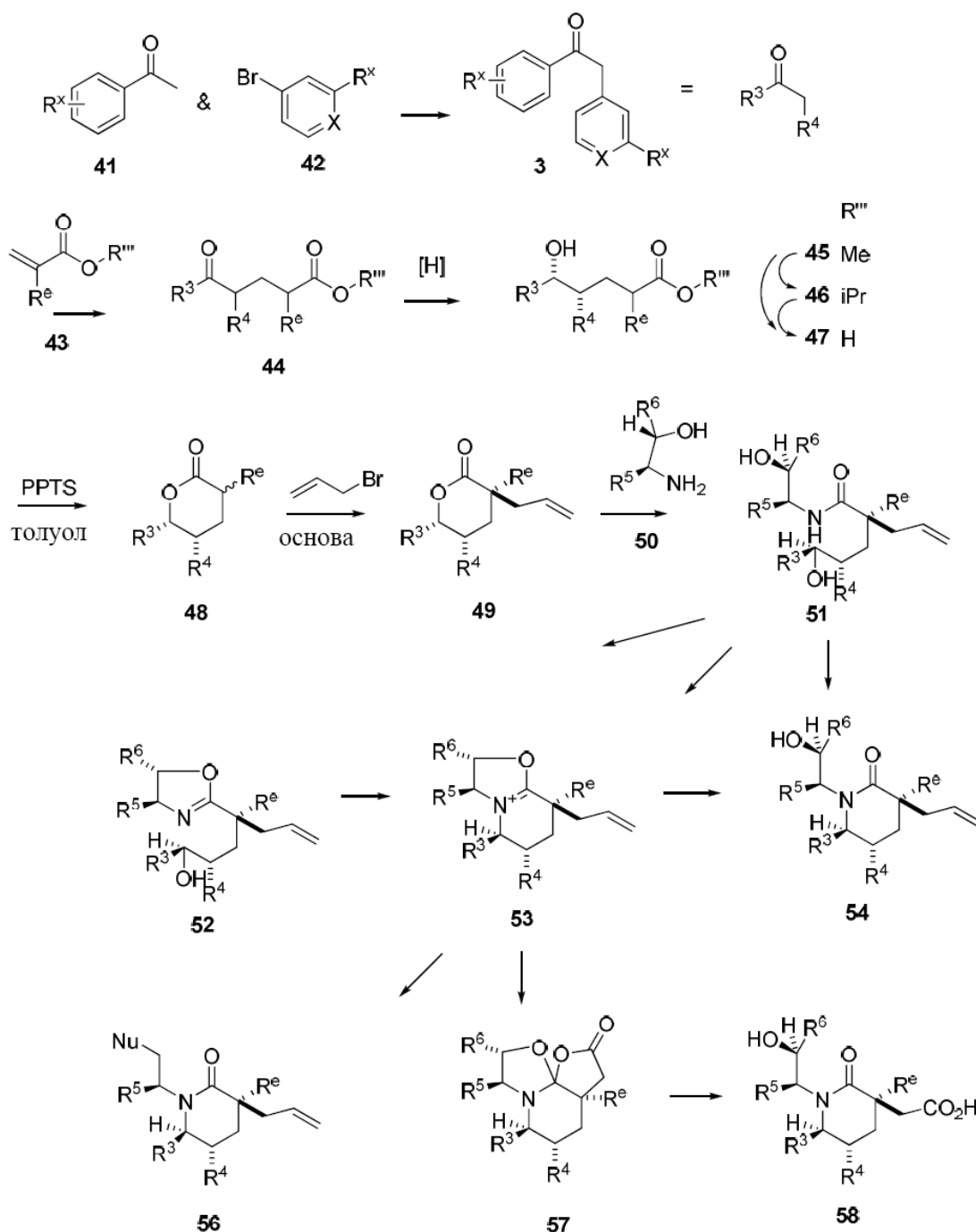


На Схемі 6 показаний альтернативний спосіб одержання проміжних сполук загальної структури 35. Ці проміжні сполуки можуть використовуватися для одержання додаткових сполук даного винаходу. Тут (4S, 5S)-2-аліл-2-хлор-3,4-диметил-5-феніл-1,3,2-оксазасилолідін загальної формули 28 утворюється реакцією сполуки 27 (отриманої так, як описано в публікації J. Am. Chem. Soc. 124, 7920, (2002)), з алкеном за присутності каталізатора Граббса. Взаємодія з іміном 29, отриманим реакцією 2-(амінометил)фенолу з альдегідом з використанням умов, добре відомих фахівцям у даній галузі, дає сполуку 30 (дивися також J. Am. Chem. Soc. 129, 14552, (2007)). Проміжна сполука 30 може бути, у свою чергу, перетворена на сполуку 31 послідовною взаємодією з оцтовим ангідридом за присутності основи, такої як триетиламін, толуолсульфоною кислотою та оксалілхлоридом за присутності пропіленгліколю, як описано, наприклад, у публікації Letters, 11, 433, (2009). Гомоаліламін 31 може бути, необов'язково, додатково модифікований, наприклад, арилуванням або алкілуванням азоту, способами, добре відомими фахівцям у даній галузі. Наприклад, це перетворення здійснюється взаємодією



- сполуки 31 з кетоном або альдегідом у присутності відновлюючого агента, такого як боргідрид натрію, цианоборгідрид натрію або триацетоксиборгідрид натрію, у розчиннику, такому як ДМЕ, ДМФ або ТГФ. Сполука 32 може бути ацилована або сульфонована в умовах, добре відомих фахівцям у даній галузі, з одержанням сполуки 33. Сполука 33 може бути циклізована до сполуки 34 реакцією метатезису замикання кільця (RCM). Каталізатори, придатні для таких перетворень, є відомими фахівцям у даній галузі (дивися, наприклад: (а) Grubbs, R. H. Handbook of Metathesis; Wiley-vch: Weinheim, (2003); (б) Angew. Chem., Int. Ed., 42, 1900, (2003)) і включають 1<sup>е</sup> покоління каталізаторів Граббса та 2<sup>е</sup> покоління каталізаторів Граббса. Каталітичне гідрогенування сполуки 34 з використанням, наприклад, паладієвого, платинового або іридієвого каталізатора в розчиннику, такому як ДХМ, ТГФ, метанол або водна суміш, що містить спирт або ТГФ у якості спільного розчинника, наприклад, використовується для відновлення подвійного зв'язку, з одержанням сполуки 35.

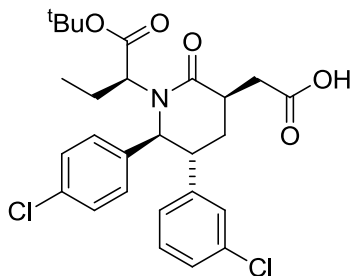
Схема 7



Сполуки даного винаходу можуть бути також отримані лактонним шляхом, показаним на Схемі 7. Арилбензилкетони 3, наявні в продажу або отримані конденсацією Дікмана або зв'язуванням арилметилкетону 41 із бромариловою сполукою 42, можуть конденсуватися з акрилатними складними ефірами 43, включаючи метакрилат, етакрилат і так далі, з утворенням кето-складного ефіру 44. Стереоселективне відновлення відбувається з боргідридом натрію в метанолі з утворенням рацемічної сполуки 45 у вигляді суміші епімерів у положенні R<sup>e</sup>. Альтернативно це відновлення може бути виконане динамічним кінетичною роздільною здатністю (дивися, наприклад, публікацію Chen, et. al., Organic Process Research & Development, 2007, 11, 616-623, і посилання, що містяться в ній) для одержання енантімерно збагаченої сполуки 46, також у вигляді суміші епімерів у положенні R<sup>e</sup>. У цьому процесі ізопропілові складні ефіри отримуються трансестерифікацією. Гідроліз до карбонової кислоти 47 з наступною лактонізацією дає рацемічний або енантімерно збагачений лактон 48 у вигляді суміші диастереомерів у положенні R<sup>e</sup>. Диастереомери у вигляді суміші можуть бути енолізовані сильною основою, такою як LiHMDS або LDA з одержанням загального еноляту, який алкілується алілбромідом з утворенням лактону 49 у вигляді окремого диастереомера (дивися Приклад 261, етап E). Конденсація рацемічного лактону 49 з енантімерно чистими аміноспиртами 50 дає диастереомерні гідроксиламіди 51, які можуть бути перетворені в оксазоліні 52, солі оксазолінію 53 або гідроксилактами 54. Поділ диастереомерів може бути загалом виконаний в кожній із цих проміжних сполук нормально-фазовою хроматографією на диоксиді кремнію. Альтернативно конденсація енантімерно збагаченого лактону 49 з енантімерно збагаченими аміноспиртами 50 дає поліпшену енантімерну чистоту отриманих сполук 51, 52, 53 або 54. Наприклад, лактон з е.н. 94 %, разом з аміноспиртом з е.н. 98 %, дає е.н. основного диастереомера 99,94 %.

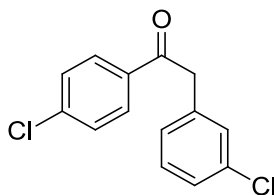
Гідроксилактама 54 (R<sup>5</sup>=Et, cPr) був отриманий альтернативними способами (дивися Приклад 91, етап B; і Приклад 252, етап A) і використовувався в якості проміжної сполуки для багатьох сполук даного винаходу (еквівалент лактаму 10 на Схемі 3). Використовуючи лактонний спосіб, можуть бути отримані додаткові приклади (R<sup>5</sup>=iPr [Приклад 261, етап H], tBu і так далі). Крім того, у цей спосіб можуть бути включені аміноспирти, що містять два сусідні стереоцентри (тобто, R<sup>6</sup> не є H). Сіль оксазолінію 53 також є універсальною проміжною сполукою. Вона може взаємодіяти з різними нуклеофілами, такими як азиди, тіоли або сульфінатні солі, з утворенням лактамів 56, приводячи до амінів, амідів, сульфонамідів і сульфонів. Алілова група солі оксазолінію 53 може бути окиснена до окисненого стану карбонової кислоти з мінімальним ускладненням через зв'язаність первинного або вторинного спиртового центру в оксазоліновому кільці. Отриманий ортоамід 57 вивільняє лактам-карбоксилат 58 в умовах м'якого гідролізу. Так зв'язуються лактон 49 [R<sup>3</sup>=pCIPh, R<sup>4</sup>=mCIPh, R<sup>e</sup>=Me] і (2S, 3S)-3-амінопентан-2-ол [WO2007/110649A2]. Відповідний оксазолін 52 [R<sup>3</sup>=pCIPh, R<sup>4</sup>=mCIPh, R<sup>e</sup>=Me, R<sup>5</sup>=Et, R<sup>6</sup>=Me] утворюється дегідратацією в умовах Діна-Старка в толуолі з молібдатом амонію як каталізатора. Обробка трифторметансульфоновим ангідридом у дихлорметані з диметилпіридином при -50 °C дає сіль оксазолінію 53 [R<sup>3</sup>=pCIPh, R<sup>4</sup>=mCIPh, R<sup>e</sup>=Me, R<sup>5</sup>=Et, R<sup>6</sup>=Me]. Окиснення за допомогою KMnO<sub>4</sub> у дихлорметані/воді, полегшене хлоридом тетрабутиламонію, дає, після виділення продукту і гідролізу з розчином бікарбонату натрію в ізопропілацетаті при 70 °C, сполуку 58 [R<sup>3</sup>=pCIPh, R<sup>4</sup>=mCIPh, R<sup>e</sup>=Me, R<sup>5</sup>=Et, R<sup>6</sup>=Me], ідентичну матеріалу, отриманому у Прикладі 152.

#### ПРИКЛАД 1



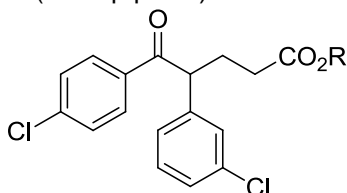
2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-трет-бутоксид-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Етап A. 2-(3-Хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)етанон



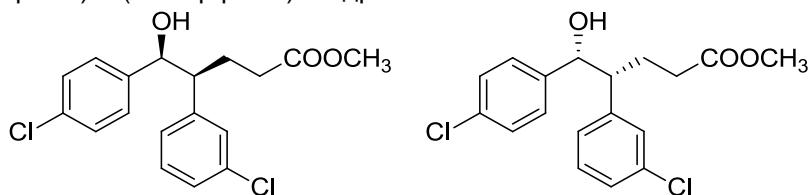
До розчину 2-(3-хлорфеніл) оцтової кислоти (10 г, 58,6 ммоль) у ТГФ (58 мл) повільно додали 117 мл 1 М розчину натрію біс-(триметилсиліл)аміду в ТГФ протягом 1 години при -78 °С. Після перемішування при -78 °С протягом 40 хвилин додали розчин метил 4-хлорбензоату (10 г, 58,6 ммоль) у ТГФ (35 мл) за період 10 хвилин. Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 3 годин, потім залишили нагріватися до 25 °С і перемішували ще 2 години до завершення реакції. Реакцію погасили насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і вилучили більшу частину ТГФ під зниженим тиском. Залишок екстрагували етилацетатом (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували. Продукт перекристалізували з ефіру/пентану для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини.

Етап В. Метил 4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-5-оксопентаноат



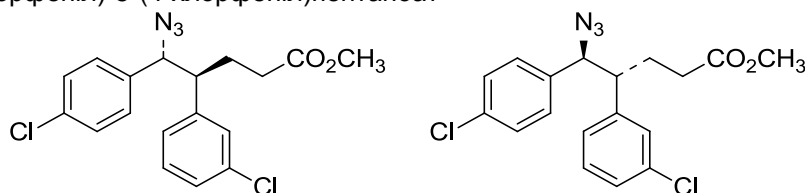
До розчину 52,1 г (197 ммоль) 2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)етанону (Приклад 1, етап А) і метилакрилату (19,5 мл, 216 ммоль) в 360 мл ТГФ повільно додали 20 мл 1 М розчину третибутоксиду калію в ТГФ при 0 °С за період 20 хвилин (підтримували температуру реакційного розчину <10 °С). Реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, розбавили водою та екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: 15 %  $\text{EtOAc}$  у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної рідини.  $\text{R}$  є  $\text{CH}_3$ .

Етап С. (4S, 5S)-Метил 4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-5-гідроксипентаноат і (4R, 5R)-Метил 4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-5-гідроксипентаноат



До розчину 75,1 г (213 ммоль) 4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-5-оксопентаноату (Приклад 1, етап В) в  $\text{MeOH}$  (0,71 л,  $c = 0,3 \text{ M}$ ) при 0 °С додали боргідрид натрію (8058 мг, 213 ммоль) декількома невеликими частинами. Після перемішування при 0 °С протягом 30 хвилин реакційну суміш погасили крижаною  $\text{H}_2\text{O}$ , концентрували під зниженим тиском і екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані органічні шари промили (насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ ), висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 20 до 30 %  $\text{EtOAc}$  у гексанах, градієнтне елюювання) одержали рацемічну суміш зазначених у заголовку сполук у вигляді безбарвної рідини.

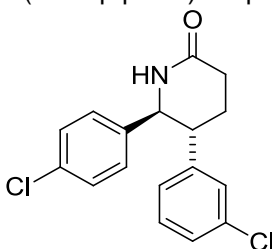
Етап D. (4S, 5R)-Метил 5-азидо-4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)пентаноат і (4R, 5S)-Метил 5-азидо-4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)пентаноат



До розчину 63,1 г (179 ммоль) (4S, 5S)-метил 4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-5-гідроксипентаноату і (4R, 5R)-метил 4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-5-гідроксипентаноату (Приклад 1, етап С), і триетиламіну (49,8 мл, 357 ммоль) у ДХМ (600 мл, 0,3 М) по краплях додали метансульфонілхлорид (18 мл, 232 ммоль) при 0 °С за період 10 хвилин. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 40 хвилин і контролювали завершення по ТСХ. Потім реакцію погасили крижаною водою, екстрагували (3 x ДХМ) і промили насиченим водним розчином NaCl. Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском.

Неочищений мезилат, синтезований вище, розчинили в ДМФ (350 мл, 0,5 М) і декількома частинами додали азид натрію (58 г, 893 ммоль). Суміш нагріли до 100 °С і після перемішування при 100 °С протягом 30 хвилин реакційну суміш остудили до кімнатної температури, розбавили водою і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили (насиченим водним розчином NaCl), висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 5 до 20 % EtOAc у гексанах, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної рідини.

Етап Е. (5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-он



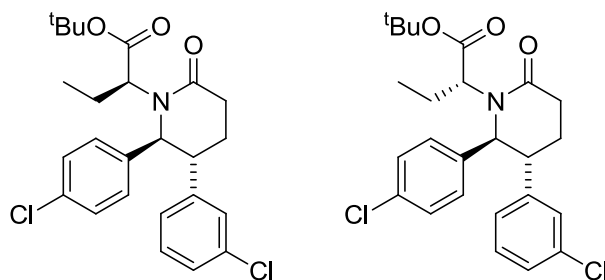
До розчину 45,9 г (121 ммоль) метил 5-азидо-4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)пентаноату (Приклад 1, етап D) у ТГФ/H<sub>2</sub>O (4:1, 375 мл) додали 152 мл 1 М розчину триметилфосфіну в ТГФ (152 ммоль). Після перемішування протягом 1 години при 25 °С більшу частину ТГФ вилучили під зниженим тиском. Залишок підлужили (крижаним 2 М LiOH), а продукт екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском для одержання твердої білої речовини.

Цю тверду речовину розчинили в MeOH/насиченому водному NaHCO<sub>3</sub> (4:1, 2,4 л, c=0,05 М) і нагрівали реакційну суміш із дефлегматором протягом 3 годин. Надлишок органічного розчинника вилучили під зниженим тиском, залишок розбавили водою та екстрагували (2 x 10 % MeOH/ДХМ). Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском для одержання транс-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону у вигляді суміші стереоізомерів. Окремі стереоізомери розділили хіральною ВЕРХ (швидкість потоку: 18 мл/хв. на колонці Chiralcel® OD-H, внутрішній діаметр 20 мм x 250 мм, 5 мкм (Daicel Inc., Форт-Лі, штат Нью-Джерсі), використовуючи 40 % ізопропіловий спирт у гексані в якості елюента) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (t<sub>R</sub>=8,2 хвилини) у вигляді твердої білої речовини.

[α]<sub>D</sub> = + 158 (T=23,4 °С, c=1,12, MeOH); <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.21 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.09–7.19 (3 H, m), 7.04–7.01 (1 H, m), 6.97 (2 H, d, J=8.2 Hz), 6.80–6.77 (1 H, m), 5.83 (1 H, s, br), 4.51 (1 H, d, J=9.8 Hz), 2.94–2.77 (1 H, m), 2.74–2.60 (2 H, m), 2.34–2.20 (1 H, m), 2.17–2.08 (1 H, m); МС (ESI) 320.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Також представленим вище способом був отриманий енантіомер зазначеної в заголовку сполуки - (5S, 6R)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-он: t<sub>R</sub>=12,4 хвилини; [α]<sub>D</sub> = –156 (T=23,4 °С, c=1,13, MeOH).

Етап F. трет-бутил (2S)-2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-6-оксо-1-піперидиніл)бутаноат і трет-бутил (2R)-2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-6-оксо-1-піперидиніл)бутаноат



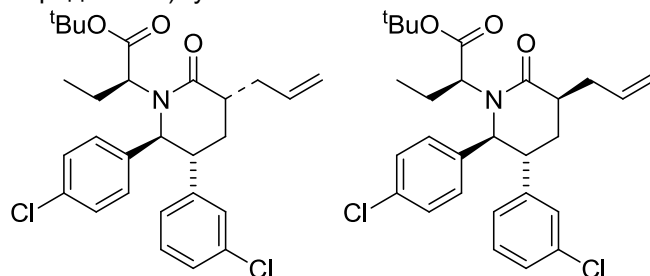
До розчину 13,5 г (42,2 ммоль) (5R, 6S)-5,6-біс(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (Приклад 1, етап E) в 140 мл ДМФ додали 4,22 г (105 ммоль) дисперсії 60 % гідриду натрію в мінеральному  
 5 масла при 0°C. Після перемішування протягом 20 хвилин додали трет-бутил 2-бромбутаноат (28,2 г, 126 ммоль) при 0°C, і отриманий розчин перемішували при 25°C протягом 1,5 годин до завершення реакції. Потім додали насичений водний розчин NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували суміш етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили водою і насиченим розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 20 % до 50 % EtOAc у  
 10 гексанах, градієнтне елюювання) одержали трет-бутил (2S)-2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-6-оксо-1-піперидиніл)бутаноат як більш швидко елюйований неосновний ізомер:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.22 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.20–7.10 (2 H, m), 7.08 (2 H, t, J=8.2 Hz) 6.99–6.96 (1 H, m), 6.77–6.73 (1 H, m), 4.48 (1 H, d, J=9.4 Hz), 3.24 (1 H, t, J=7.0 Hz), 3.04–2.94 (1 H, m), 2.72–2.58 (2 H, m), 2.25–2.00 (3 H, m), 1.93–1.82 (1 H, m), 1.45 (9 H, s), 0.98 (3 H, t, J=7.4 Hz); МС (ESI) 462.1 [M+H]<sup>+</sup>.

У результаті подальшого елюювання одержали трет-бутил (2R)-2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-6-оксо-1-піперидиніл)бутаноат як більш повільно елюйований основний ізомер.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.24 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.18–7.10 (2 H, m), 7.01 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.02–6.98 (1 H, m), 6.82–6.78 (1 H, m), 5.83 (1 H, s), 4.54 (1 H, d, J=9.8 Hz), 3.09 (1 H, dd, J=8.2, 4.3 Hz), 3.05–2.99 (1 H, m), 2.70–2.64 (2 H, m), 2.28–2.18 (2 H, m), 2.08–2.02 (1 H, m), 1.48 (9 H, s), 0.57 (3 H, t, J=7.4 Hz); МС (ESI) 462.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап G. трет-Бутил (2S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутанова кислота і трет-Бутил (2S)-2-((3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноат



До розчину 1,45 г (3,14 ммоль) трет-бутил (2S)-2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-6-оксо-1-піперидиніл)бутаноату (Приклад 1, етап F) і алілброміду (0,326 мл, 3,76 ммоль) в 12,5 мл ТГФ при -78 °C по краплях додали 3,3 мл 1 М розчину літію біс(триметилсиліл)-аміду в ТГФ  
 30 (3,3 ммоль). Після перемішування при -78 °C протягом 3 годин реакцію погасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl, екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (50 г SiO<sub>2</sub>, елюент: від 5 % до 20 % EtOAc у гексанах, градієнтне елюювання) одержали трет-бутил  
 35 (2S)-2-((3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноат, як більш швидко елюйований основний ізомер.

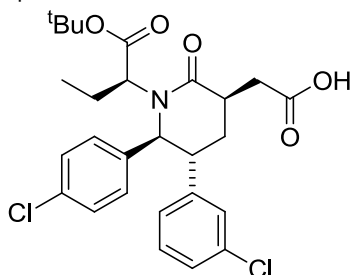
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.27–7.24 (2 H, m), 7.21–7.12 (2 H, m), 7.11–7.00 (3 H, m), 6.93–6.87 (1 H, m), 5.90–5.77 (1 H, m), 5.19–5.09 (2 H, m), 4.64 (1 H, d, J=8.6 Hz), 3.21–3.10 (2 H, m), 2.80–2.71 (1 H, m), 2.70–2.63 (1 H, m), 2.56–2.48 (1 H, m), 2.30–2.15 (2 H, m), 2.07–1.99 (1 H, m), 1.60–1.48 (1 H, m), 1.47 (9 H, s), 0.61 (3 H, t, J=7.6 Hz); МС (ESI) 446.0 [M+H]<sup>+</sup>.

У результаті подальшого елюювання одержали трет-бутил (2S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноат, як більш повільно елюйований неосновний ізомер.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.23 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.19–7.07 (2 H, m), 7.01–

6.95 (3 H, m), 6.77–6.72 (1 H, m), 5.95–5.77 (1 H, m), 5.16–4.99 (2 H, m), 4.51 (1 H, d,  $J=10.6$  Hz), 3.13–3.04 (1 H, m), 2.94 (1 H, dd,  $J=7.8, 4.3$  Hz), 2.87–2.77 (1 H, m), 2.68–2.58 (1 H, m), 2.39–2.27 (2 H, m), 2.16–1.95 (2 H, m), 1.54–1.50 (1 H, m), 1.51 (9 H, s), 0.55 (3 H, t,  $J=7.4$  Hz); MC (ESI) 446.0  $[M+H]^+$ .

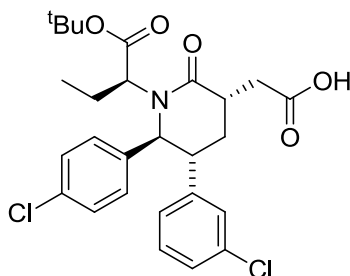
- 5      Етап Н. 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-трет-Бутокси-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота



- До розчину, що швидко перемішується, 842 мг (1,67 ммоль) трет-бутил (2S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопиперидин-1-іл)бутаноату (Приклад 1, етап G) у суміші 7 мл води, 5 мл ацетонітрилу і 5 мл  $CCl_4$  додали періодат натрію (1,43 г, 6,70 ммоль), а потім рутенію (III) хлорид гідрат (37,8 мг, 0,168 ммоль). Після енергійного перемішування протягом 18 годин реакційну суміш підкислили (10 % лимонною кислотою) і розбавили EtOAc. Реакційну суміш відфільтрували через целіт, а фільтрат екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином NaCl, висушили над  $Na_2SO_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (стовпчик Geminitm Prep C18 5 мкм, Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 60 % до 80 % ацетонітрилу + 0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, градієнтне елюювання) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини.

- 20       $^1H$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 7.35 (2 H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.27–7.24 (3 H, m), 7.22–7.16 (1 H, m), 7.18 (2 H, d,  $J=8.6$  Hz), 4.85 (1 H, d,  $J=5.1$  Hz), 3.36 (1 H, dd,  $J=8.6, 3.5$  Hz), 3.18–3.14 (1 H, m), 2.92–2.80 (2 H, m), 2.79–2.72 (1 H, m), 2.32–2.18 (2 H, m), 2.15–2.06 (1 H, m), 1.63–1.50 (1 H, m), 1.44 (9 H, s), 0.67 (3 H, t,  $J=7.4$  Hz); MC (ESI) 520.2  $[M+H]^+$ , 518.0  $[M-H]^-$ .

#### ПРИКЛАД 2

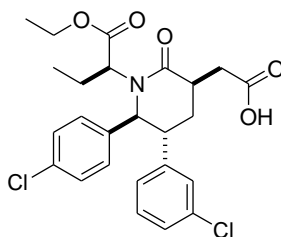


- 25      2-((3S, 5R, 6S)-1-((S)-1-трет-Бутокси-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота. Зазначену в заголовку сполуку одержали з (S)-трет-бутил 2-((3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопиперидин-1-іл)бутаноату (Приклад 1, етап G) способом, описаним у Прикладі 1, етап Н.

- 30       $^1H$  ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 7.27–7.26 (2 H, m), 7.12–7.16 (1 H, m), 7.13–7.10 (1 H, m), 7.02–6.94 (3 H, m), 6.74–6.71 (1 H, m), 4.51 (1 H, d,  $J=10.8$  Hz), 3.18–3.08 (2 H, m), 3.06–2.96 (2 H, m), 2.47 (1 H, dd,  $J=15.4, 3.2$  Hz), 2.35–2.25 (1 H, m), 2.24–2.12 (2 H, m), 1.52–1.57 (1 H, m), 1.51 (9 H, s), 0.56 (3 H, t,  $J=7.5$  Hz); MC (ESI) 520.2  $[M+H]^+$ , 518.0  $[M-H]^-$ .

- 35      Наступні приклади з 3 по 6 були отримані так, як описано в Прикладі 1, із заміною трет-бутил 2-бромбутаноату на етапі F на відповідні кількості етил 2-бромбутаноату, етил 2-бром-3-метилпентаноату, етил 2-бромпентаноату і етил 2-бром-2-циклопропілацетату, відповідно.

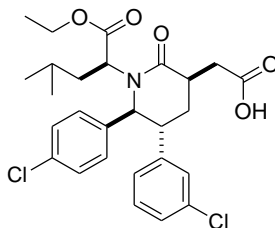
#### ПРИКЛАД 3



2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-етокси-1-оксобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.42–7.33 (3 H, m), 7.32–7.28 (3 H, m), 7.27–7.24 (2 H, m), 4.91 (1 H, d, J=3.5 Hz), 4.23–4.10 (2 H, m), 3.54 (1 H, dd, J=8.6, 3.5 Hz), 3.22–3.16 (1 H, m), 2.84–2.73 (3 H, m), 2.38–2.30 (2 H, m), 2.05–1.97 (1 H, m), 1.60–1.50 (1 H, m), 1.27 (3 H, t, J=7.4 Hz), 0.70 (3 H, t, J=7.4 Hz); МС (ESI) 491.8 [M+H]<sup>+</sup>, 489.9 [M-H]<sup>-</sup>.

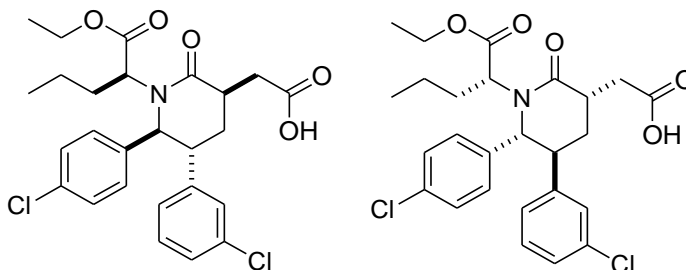
ПРИКЛАД 4



2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-етокси-4-метил-1-оксопентан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.34 (d, J=6.7 Hz, 3 H), 0.77 (d, J=6.7 Hz, 3 H), 1.13 (m, 1 H), 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 1.30–1.44 (m, 1 H), 1.98 (m, 1 H), 2.32–2.47 (m, 2 H), 2.75 (m, 1 H), 2.79–2.86 (m, 2 H), 3.14–3.19 (m, 1 H), 3.66 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1 H), 4.11–4.24 (m, 2 H), 4.95 (m, 1 H), 7.23–7.34 (m, 5 H), 7.36–7.41 (m, 3 H), МС (ESI) 520.2 [M+H]<sup>+</sup>, 518.0 [M-H]<sup>-</sup>.

ПРИКЛАД 5

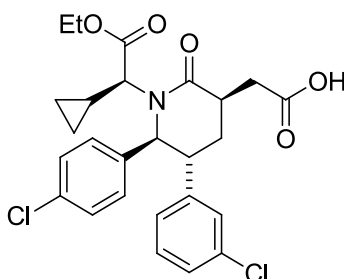


2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-етокси-1-оксопентан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота і 2-((3S, 5S, 6R)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-етокси-1-оксопентан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Сполуки, описані у Прикладі 5, були отримані з рацемічного піперидинону, який одержали у Прикладі 1, етап Е.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.40–7.37 (3 H, m), 7.31–7.27 (3 H, m), 7.27–7.24 (2 H, m), 4.92 (1 H, d, J=3.5 Hz), 4.20–4.10 (2 H, m), 3.60 (1 H, dd, J=8.6, 3.5 Hz), 3.20–3.15 (1 H, m), 2.83–2.72 (3 H, m), 2.40–2.30 (2 H, m), 2.03–1.97 (1 H, m), 1.44–1.37 (1 H, m), 1.27 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.26–1.17 (1 H, m), 0.92–0.80 (1 H, m), 0.54–0.78 (3 H, t, J=7.4 Hz); МС (ESI) 506.0 [M+H]<sup>+</sup>, 504.0 [M-H]<sup>-</sup>.

ПРИКЛАД 6

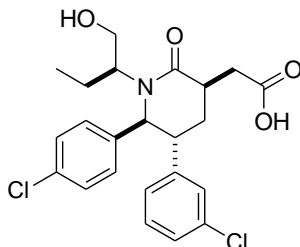


2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-етокси-2-оксоетил)-2-

оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.08 (1 H, m), 0.34 (1 H, m), 0.47 (1 H, m), 0.58 (1 H, m), 1.06 (1 H, m), 1.13 (3 H, t, J=7.1 Hz), 1.83 (1 H, m), 2.19 (1 H, m), 2.50–2.63 (2 H, m), 2.74 (1 H, dd, J=16, 6.8 Hz), 3.08 (1 H, m), 3.42 (1 H, d, J=10.8 Hz), 3.97 (2 H, m), 5.20 (1 H, s), 7.08 (1 H, m), 7.15–7.25 (7 H, m); МС (ESI) 504.1 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 7

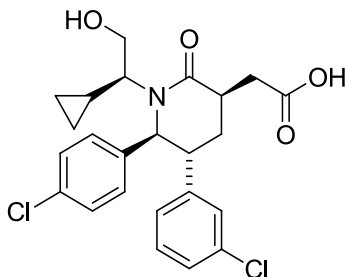


2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

До розчину 300 мг (0,61 ммоль) 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-етокси-1-оксобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 3) в 12 мл Et<sub>2</sub>O додали тетрагідроборат літію (39,8 мг, 1,83 ммоль) при 0°C. Після перемішування протягом 20 хвилин додали метанол (37,0 мкл, 914 мкмоль) при 0°C і отриманий розчин перемішували при 25°C протягом 2 годин. Реакцію погасили (10 % лимонною кислотою), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (1 x насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (стовпчик Gemini<sup>tm</sup> Rper C18 5 мкм, Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 35 до 75 % ацетонітрилу + 0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді пінистої білої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.42–7.37 (3 H, m), 7.34–7.27 (4 H, m), 7.18–7.13 (1 H, m), 4.89 (1 H, d, J=2.7 Hz), 3.99–3.90 (1 H, m), 3.78 (1 H, dd, J=11.5, 3.3 Hz), 3.32–3.23 (1 H, m), 3.13–3.07 (1 H, m), 2.88–2.65 (3 H, m), 2.35–2.25 (1 H, m), 2.12–2.03 (1 H, m), 1.95–1.84 (1 H, m), 1.58–1.46 (1 H, m), 0.71 (3 H, t, J=7.4 Hz); МС (ESI) 450.1 [M+H]<sup>+</sup>, 448.0 [M – H]<sup>-</sup>.

ПРИКЛАД 8



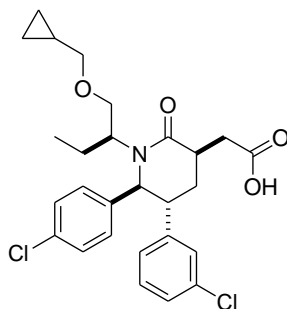
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-етокси-2-оксоетил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 6), як описано у Прикладі 7.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.23 (m, 1 H), 0.36 (m, 1 H), 0.65–0.69 (m, 2 H), 0.95 (m, 1 H), 1.90 (m, 1 H), 2.40 (m, 1 H), 2.68 (m, 1 H), 2.80 (2 H, d, J=5.3 Hz), 3.13 (1 H, m), 3.48 (m, 1 H), 3.60–3.85 (m, 2 H), 5.32 (s, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.27–7.40 (m, 3 H), 7.40–7.43 (m, 4 H); МС (ESI) 462.1 [M+H]<sup>+</sup>.

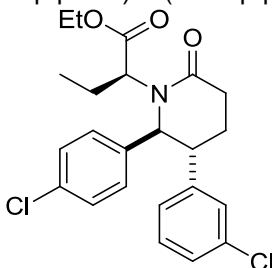
ПРИКЛАД 9





2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілметокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Етап А. (S)-Етил 2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-6-оксопіперидин-1-іл)бутаноат

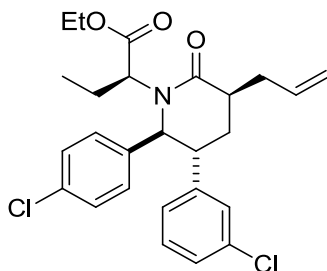


5

До розчину 15 г (46,8 ммоль) ((5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (Приклад 1, етап Е) в 140 мл ДМФ додали 3,75 г (94 ммоль) дисперсії 60 % гідриду натрію в мінеральному маслі при 0°C. Після перемішування протягом 20 хвилин додали етил 2-бромбутаноат (17,2 мл, 117 ммоль) при 0°C і отриманий розчин перемішували при 25°C протягом 12 годин до завершення реакції. Потім додали насичений водний розчин NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували суміш етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили водою і насиченим розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: 30 % EtOAc у гексанах, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку як більш швидко елюований ізомер.

15

Етап В. (S)-Етил 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноат

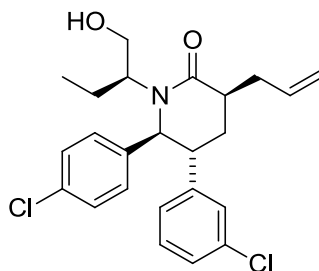


20

До розчину 0,62 г (1,4 ммоль) (S)-етил 2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-6-оксопіперидин-1-іл)бутаноату (Приклад 9, етап А) і алілброміду (0,14 мол, 1,7 ммоль) у ТГФ (6,0 мл, 0,25 М) додали літію біс(триметилсиліл)-амід (1 М розчин у ТГФ, 1,5 мл, 1,5 ммоль) при -78 °C. Реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури, потім погасили (насиченим водним NH<sub>4</sub>Cl) і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили водою і насиченим розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (від 15 до 20 % EtOAc у гексанах, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку як більш повільно елюований ізомер у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

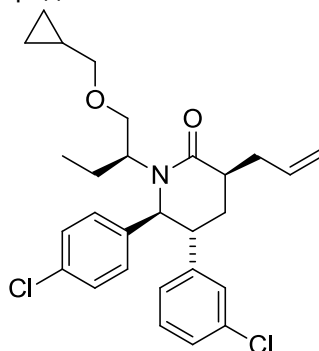
25

Етап С. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)піперидин-2-он



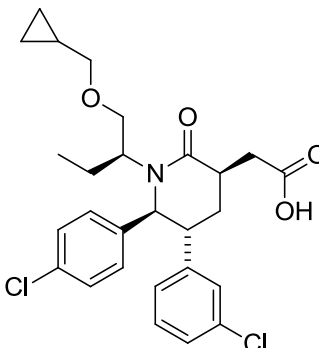
До розчину 256 мг (0,54 ммоль) (S)-етил 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноату (Приклад 9, етап В) в Et<sub>2</sub>O (5,5 мл) додали боргідрид літію чистотою 90 % (17,6 мг, 0,809 ммоль) при 0 °С. Після перемішування при 0°С протягом 10 хвилин реакцію погасили (крижаний 10 % лимонною кислотою), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення хроматографією на силікагелі (елюент від 30 % до 50 % EtOAc у гексанах, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку.

Етап D. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілметокси)бутан-2-іл)піперидин-2-он



До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)піперидин-2-ону (98 мг, 0,227 ммоль) у ДМФ (1,10 мл) додали 60 % гідрид натрію в мінеральному маслі (27,2 мг, 0,680 ммоль) при 0°С. Після перемішування при 0°С протягом 2 хвилин додали (бромметил)циклопропан (47,3 мкл, 0,680 ммоль). Суміш перемішували при 0°С протягом 2 годин, а потім нагріли до кімнатної температури. Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію погасили (насиченим водним NH<sub>4</sub>Cl), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення хроматографією на силікагелі (градієнт від 10 % до 20 % EtOAc у гексанах) одержали (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(циклопропілметокси)бутан-2-іл)піперидин-2-он як менш полярний ізомер і зазначену в заголовку сполуку як більш полярний стереоізомер.

Етап E. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілметокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

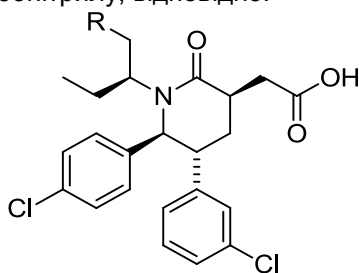


(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілметокси)бутан-2-іл)піперидин-2-он перетворили на карбонову кислоту способом, аналогічним способом, описаному в Прикладі 1, етап H. У результаті очищення обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (стовпчик Gemini<sup>tm</sup> Prep C18 5 мкм, Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 50 до 80 % ацетонітрилу + 0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, градієнтне елюювання) одержали

зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

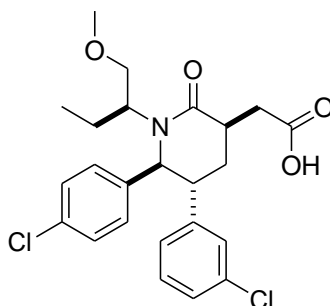
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.39 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.38–7.36 (1 H, m), 7.33–7.28 (3 H, m), 7.23 (2 H, d, J=8.2 Hz), 5.09 (1 H, d, J=2.0 Hz), 4.17–4.07 (1 H, m), 3.47–3.40 (2 H, m), 3.23–3.15 (m, 2 H), 3.12–3.08 (1 H, m), 2.85 (1 H, dd, J=15.8, 8.8 Hz), 2.66–2.55 (2 H, m), 2.22–2.12 (1 H, m), 2.07–1.99 (1 H, m), 1.95–1.85 (1 H, m), 1.62–1.54 (1 H, m), 1.07–1.00 (1 H, m), 0.65 (3 H, t, J=7.4 Hz), 0.60–0.52 (2 H, m), 0.24–0.18 (2 H, m); МС (ESI) 504.1 [M+H]<sup>+</sup>, 502.1 [M–H]<sup>–</sup>.

Наступні Приклади з 10 по 12 одержали з (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 9, етап С) способами, аналогічними способам, описаним у Прикладі 9, етапи D і E, замінивши (бромметил)циклопропан на етапі D на відповідну кількість метилйодиду, 2-метоксиетилброміду та 1-(бромметил)циклопропанкарбонітрилу, відповідно.



Приклад	R
10	
11	
12	

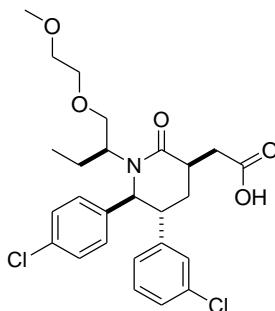
#### ПРИКЛАД 10



2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-метоксибутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.52–7.48 (1 H, m), 7.40 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.31–7.28 (2 H, m), 7.27–7.24 (1 H, m), 7.24–7.27 (2 H, m), 5.05 (1 H, s), 4.08 (1 H, t, J=9.6 Hz), 3.39 (3 H, s), 3.34 (1 H, dd, J=9.8, 3.1 Hz), 3.20–3.10 (2 H, m), 2.88–2.78 (1 H, m), 2.64–2.55 (2 H, m), 2.25–2.16 (1 H, m), 2.10–2.00 (1 H, m), 1.90–1.81 (1 H, m), 1.56–1.50 (1 H, m), 0.65 (3 H, t, J=7.4 Hz); МС (ESI) 464.0 [M+H]<sup>+</sup>, 462.1 [M–H]<sup>–</sup>.

#### ПРИКЛАД 11

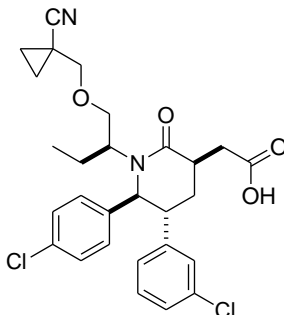


2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(2-метоксиетокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.41–7.35 (3 H, m), 7.28–7.26 (2 H, m), 7.25–7.21 (3 H, m), 5.09 (1 H, d, J=2.7 Hz), 4.17–4.10 (1 H, m), 3.74–3.65 (1 H, m), 3.60–3.52 (3 H, m), 3.44 (1 H, dd, J=10.4, 3.3 Hz), 3.35 (3 H, s), 3.25–3.15 (1 H, m), 3.12–3.07 (1 H, m), 2.91–2.80 (1 H, m), 2.71–2.58 (2 H, m), 2.21–2.12 (1 H, m), 2.05–1.89 (2 H, m), 1.61–1.52 (1 H, m), 0.64 (3 H, t, J=7.6 Hz); МС (ESI) 508.1 [M+H]<sup>+</sup>, 506.0 [M – H]<sup>–</sup>.

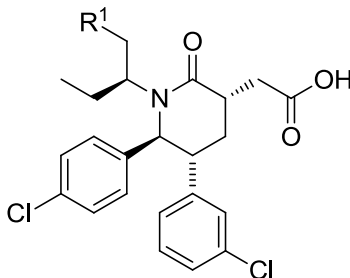
ПРИКЛАД 12



2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-((1-цианоциклопропіл)метокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.43–7.30 (3 H, m), 7.28–7.20 (4 H, m), 7.18–7.10 (1 H, m), 5.04 (1 H, d, J=3.9 Hz), 4.13 (1 H, t, J=9.4 Hz), 3.52–3.43 (2 H, m), 3.42–3.33 (1 H, m), 3.32–3.24 (1 H, m), 3.13–3.05 (1 H, m), 2.92–2.75 (2 H, m), 2.72–2.60 (1 H, m), 2.20–2.10 (1 H, m), 2.10–1.90 (1 H, m), 1.64–1.49 (1 H, m), 1.35–1.25 (2 H, m), 1.00–0.90 (2 H, m), 0.71–0.57 (3 H, m); МС (ESI) 529.2 [M+H]<sup>+</sup>, 527.0 [M – H]<sup>–</sup>.

Приклади 13-15 були отримані з (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)піперидин-2-ону способом, аналогічним способу, описаному для Прикладу 9, етапи D і E.



Приклад	R <sup>1</sup>
13	
14	
15	

ПРИКЛАД 13

2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілметокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.25 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.22–7.18 (1 H, m), 7.15–7.11 (1 H, m), 7.08–7.04 (1 H, m), 6.96 (2 H, d, J=8.6 Hz), 6.77–6.73 (1 H, m), 4.69 (1 H, d, J=10.2 Hz), 4.03 (1 H, t, J=9.8 Hz), 3.42–3.33 (2 H, m), 3.28–3.22 (1 H, m), 3.10–2.90 (4 H, m), 2.50 (1 H, dd, J=15.3, 3.1 Hz), 2.20–2.10 (1 H, m), 2.01–2.01 (1 H, m), 1.92–1.80 (1 H, m), 1.65–1.53 (1 H, m), 1.16–1.08 (1 H, m), 0.66–0.60 (2 H, m), 0.53 (3 H, t, J=7.6 Hz), 0.28–0.24 (2 H, m); МС (ESI) 504.1 [M+H]<sup>+</sup>, 502.1 [M – H]<sup>–</sup>.

ПРИКЛАД 14

2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-метоксибутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.55 (t, J=7.53 Hz, 3 H), 1.49–1.60 (m, 1 H), 1.77–1.91 (m, 1 H), 2.02–2.15 (m, 2 H), 2.51 (dd, J=15.26, 3.33 Hz, 1 H), 2.89–2.99 (m, 1 H), 2.99–3.09 (m,

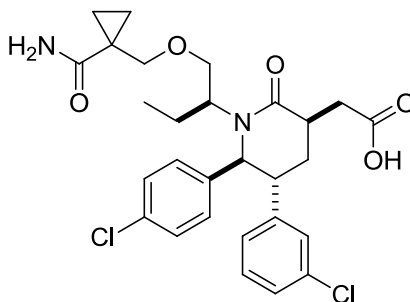
2 H), 3.09-3.17 (m, 1 H), 3.29 (dd, J=9.68, 4.21 Hz, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.90 (t, J=9.49 Hz, 1 H), 4.57 (d, J=9.98 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=7.43 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=8.41 Hz, 2 H), 7.00 (t, J=1.76 Hz, 1 H), 7.14 (t, J=7.73 Hz, 1 H), 7.17-7.22 (m, 1 H), 7.25 (d, J=8.41 Hz, 2 H).

## ПРИКЛАД 15

5 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(2-метоксиетокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.24 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.21-7.16 (1 H, m), 7.14-7.09 (1 H, m), 7.05-7.03 (1 H, m), 6.97 (2 H, d, J=8.2 Hz), 6.75-6.71 (1 H, m), 4.66 (1 H, d, J=10.6 Hz), 4.09 (1 H, t, J=9.8 Hz), 3.70-3.55 (4 H, m), 3.47 (3 H, s), 3.44 (1 H, dd, J=9.8, 4.3 Hz), 3.05-2.90 (4 H, m), 2.53 (1 H, dd, J=15.1, 2.5 Hz), 2.28-2.15 (1 H, m), 2.05-1.97 (1 H, m), 1.92-1.82 (1 H, m), 1.65-1.55 (1 H, m), 0.50 (3 H, t, J=7.6 Hz); МС (ESI) 508.1 [M+H]<sup>+</sup>, 506.0 [M-H]<sup>-</sup>.

## ПРИКЛАД 16



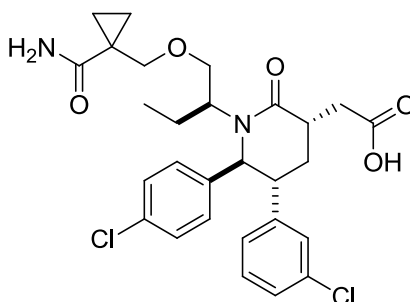
15 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-((1-карбамоїлциклопропіл)метокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Розчин 10 мг (0,02 ммоль) 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-((1-цианоциклопропіл)метокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 11) і гідроксиду калію (3,2 мг, 0,06 ммоль) в t-BuOH (189 мкл) перемішували при 85°C протягом 24 годин. Реакційну суміш підкислили (10 % лимонною кислотою) і екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (стовпчик Gemini<sup>tm</sup> Prep C18 5 мкм, Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 35 до 75 % ацетонітрилу + 0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку.

25 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.67 (m, 5 H), 1.34 (m., 2 H), 1.54 (m., 1 H), 1.87-2.18 (m, 4 H), 2.65 (m, 1 H), 2.71-2.90 (m, 2 H), 3.08 (m, 1 H), 3.38-3.64 (m, 4 H), 3.94 (m, 1 H), 4.84 (m, 1 H), 6.35 (br.s., 1 H), 6.91 (br. s., 1 H) 7.13 (m, 1 H) 7.21-7.38 (m, 7 H). МС (ESI) 547.2 [M+H]<sup>+</sup>, 545.0 [M-H]<sup>-</sup>.

У результаті подальшого елюювання одержали Приклад 17.

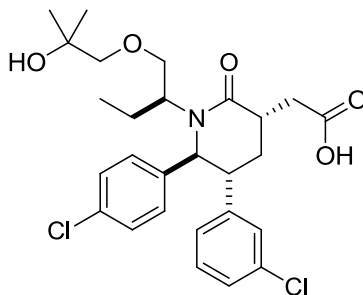
## ПРИКЛАД 17



2-((3S, 5R, 6S)-1-((S)-1-((1-карбамоїлциклопропіл)метокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

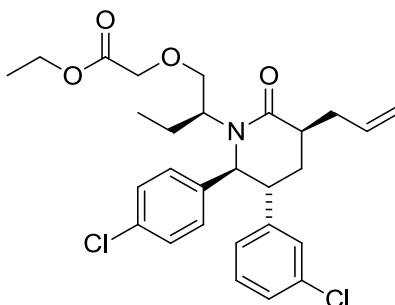
35 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.26-7.21 (2 H, m), 7.17-7.12 (2 H, m), 7.06 (1 H, br, s), 6.95-6.90 (2 H, m), 6.88-6.80 (1 H, s), 6.79-6.76 (1 H, m), 6.74 (1 H, br, s), 4.63 (1 H, d, J=10.2 Hz), 4.10-4.00 (1 H, m), 3.33-3.10 (3 H, m), 3.02-2.92 (2 H, m), 2.90-2.78 (1 H, m), 2.70-2.60 (1 H, m), 2.44-2.34 (1 H, m), 2.00-1.90 (1 H, m), 1.85-1.75 (1 H, m), 1.65-1.55 (1 H, m), 1.43-1.35 (2 H, m), 0.85-0.73 (2 H, m), 0.63-0.52 (3 H, m); МС (ESI) 547.2 [M+H]<sup>+</sup>, 545.0 [M-H]<sup>-</sup>.

## ПРИКЛАД 18



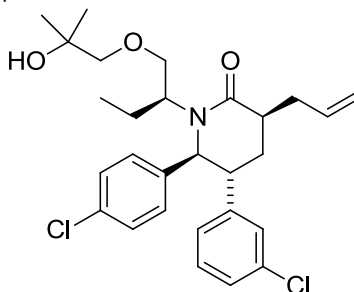
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

5      Етап А. Етил 2-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутокс)ацетат



10      До розчину 203 мг (0,47 ммоль) (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 9, етап В) і димера ацетату родію(II) (10,4 мг, 0,047 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,90 мл) по краплях додали етилдиазоацетат (286 мкл, 2,35 ммоль) при 25°C. Після перемішування при 25°C протягом 14 годин реакційну суміш концентрували під зниженим тиском і очистили хроматографією на силікагелі (від 20 % до 30 % EtOAc у гексанах, градієнтне елювання) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини.

15      Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бутан-2-іл)піперидин-2-он



20      До розчину етил 2-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутокс)ацетату (69,0 мг, 0,133 ммоль) у ТГФ (2,22 мл) додали метилмагнію бромід, 1,4 М у толуолі/ТГФ (0,38 мол, 0,532 ммоль) при 0°C. Після перемішування при 25°C протягом 3 годин реакцію погасили (насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином NaCl, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення хроматографією на силікагелі (від 20 % до 50 % EtOAc у гексанах, градієнтне елювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної рідини.

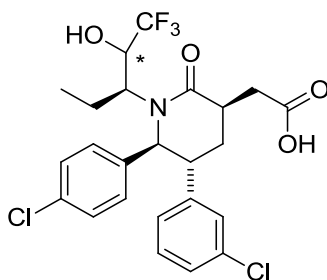
25      Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

30      До розчину, що швидко перемішується, (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бутан-2-іл)піперидин-2-ону (51,0 мг, 0,101 ммоль) у суміші води (361 мкл), ацетонітрилу (241 мкл) і  $\text{CCl}_4$  (241 мкл) додали періодат натрію (86 мг, 0,404 ммоль), а потім рутенію (III) хлорид гідрат (2,28 мг, 10,1 мкмоль). Після енергійного перемішування протягом 18 годин реакційну суміш підкислили (10 % лимонною кислотою) і розбавили (EtOAc). Суміш відфільтрували через Целіт® (J.T. Baker, Філіпсберг, штат Нью-Джерсі, J.T. Baker, Філіпсберг, штат Нью-Джерсі, діатомова земля), а фільтрат екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином NaCl, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,

відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (стовпчик Geminitm Prep C18 5 мкм, Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 50 до 76 % ацетонітрилу + 0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.64-0.74 (t, J=7.6Hz, 3 H), 1.21 (d, J=3.7 Hz, 6 H), 1.58 (ddd, J=14.0, 7.6, 4.4 Hz, 1 H), 1.84-1.99 (m, 2 H), 2.21 (m, 1 H), 2.64-2.83 (m, 3 H), 3.04-3.15 (m, 1 H), 3.19 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 3.29 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 3.38 (m, 1 H), 3.41-3.55 (m, 1 H), 3.98 (t, J=8.6 Hz, 1 H), 4.98 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 7.12-7.20 (m, 1 H), 7.21-7.34 (m, 5 H), 7.34-7.41 (m, 2 H); МС (ESI) 522.1 [M+H]<sup>+</sup>. 520.2 [M-H]<sup>-</sup>.

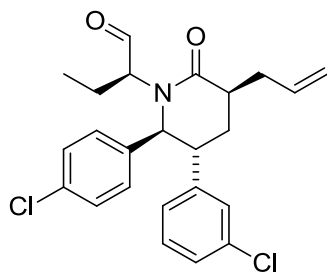
ПРИКЛАД 19



\* абсолютна стереохімія невідома

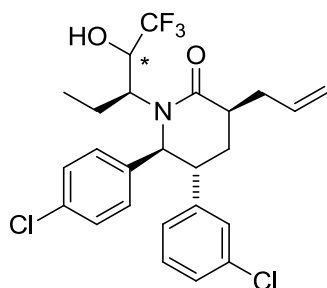
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-((3S)-1,1,1-трифтор-2-гідроксипентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота (ізомер 1)

Етап А. (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналь



До розчину оксаліл дихлориду (166 мкл, 1,87 ммоль) у ДХМ (4,16 мол) при -60°C додали розчин ДМСО (222 мкл, 3,12 ммоль) у ДХМ (4,16 мл) під N<sub>2</sub>. Приблизно через 20 хвилин додали розчин 540 мг (1,25 ммоль) (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 9, етап В) в 4,2 мл ДХМ і отриманий розчин перемішували протягом 15 хвилин. Потім додали триетиламін (872 мкл, 6,24 ммоль). Після перемішування при -60°C протягом 5 хвилин реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і додали 5 мл води. Розчин екстрагували (2 x ДХМ), промили (насиченим водним розчином NaCl), висушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском для одержання неочищеної зазначеної в заголовку сполуки, що містить 20 % вихідного матеріалу.

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-1,1,1-трифтор-2-гідроксипентан-3-іл)піперидин-2-он



\* абсолютна стереохімія невідома

Розчин (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналю (80 мг, 0,186 ммоль) і триметил(трифторметил)сілану (82 мкл, 0,558 ммоль) у ТГФ (929 мкл) обробили при 0 °C 1 М розчином фторидатетрабутиламонію в ТГФ (93 мкл, 0,093 ммоль). Після перемішування протягом 1 години до реакційної суміші додали три додаткові еквіваленти триметил(трифторметил)сілану (82 мкл, 0,558 ммоль) і 1 М фториду

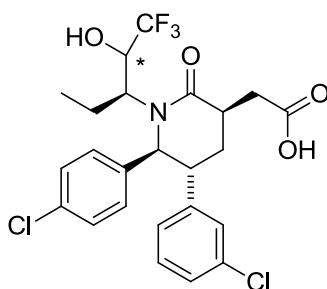
тетрабутиламонію в ТГФ (93 мкл, 0,093 ммоль) при 0°C і перемішували реакційну суміш протягом 14 годин. Реакційну суміш розбавили (EtOAc), промили (1 x H<sub>2</sub>O і 1 x насиченим водним розчином NaCl), висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (стовпчик Gemini<sup>tm</sup> Prep C18 5 мкм, Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 60 до 90 % ацетонітрилу + 0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, градієнтне елюювання) одержали дві сполуки, які є диастереомерами у вторинного спирту.

Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-((3S)-1,1,1-трифтор-2-гідроксипентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з одного диастереомера (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-1,1,1-трифтор-2-гідроксипентан-3-іл)піперидин-2-ону способом, аналогічному способу, описаному в Прикладі 18, етап С.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.53 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.66 (m, 1 H), 1.97-2.05 (m, 1 H), 2.18 (m, 1 H), 2.32-2.45 (m, 1 H), 2.68-2.83 (m, 2 H), 2.94-3.05 (m, 1 H), 3.15-3.25 (m, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 4.69 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 6.95-7.02 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 7.22-7.37 (m, 5 H), 7.37-7.46 (m, 2 H); МС (ESI) 518.0 [M+H]<sup>+</sup>. 516.0 [M-H]<sup>-</sup>.

ПРИКЛАД 20



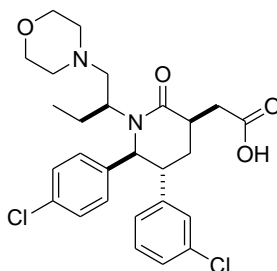
\* абсолютна стереохімія невідома

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-((3S)-1,1,1-трифтор-2-гідроксипентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота (ізомер 2)

До розчину, що швидко перемішується, 6,3 мг (0,013 ммоль) (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1,1,1-трифтор-2-гідроксипентан-3-іл)піперидин-2-ону (Приклад 19, етап В, диастереомер, не використаний для Прикладу 19, етап В)) (6,30 мг, 0,013 ммоль) в суміші води (108 мкл), ацетонітрилу (71,9 мкл) і CCl<sub>4</sub> (71,9 мкл) додали періодат натрію (10,7 мг, 0,050 ммоль), а потім рутенію (III) хлорид гідрат (0,284 мг, 1,26 мкмоль). Після енергійного перемішування протягом 18 годин реакційну суміш підкислили (10 % лимонною кислотою) і розбавили (EtOAc). Реакційну суміш відфільтрували через Целіт® (J.T. Baker, Філіпсберг, штат Нью-Джерсі, J.T. Baker, Філіпсберг, штат Нью-Джерсі, діатомова земля). Фільтрат екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (стовпчик Gemini<sup>tm</sup> Prep C18 5 мкм, Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 45 до 70 % ацетонітрилу + 0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.44–0.72 (m, 3H); 1.28–1.46 (m, 1 H), 2.15–2.28 (m, 2 H), 2.45–2.55 (m, 1 H), 2.89–3.05 (m, 3 H), 3.10–3.18 (m, 2 H), 4.02–4.16 (m, 1 H), 4.56 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.84–6.93 (m, 1 H), 7.01–7.04 (m, 1 H), 7.08–7.14 (m, 2 H), 7.17–7.20 (m, 2 H), 7.32–7.38 (m, 2 H); МС (ESI) 518.0 [M+H]<sup>+</sup>. 516.0 [M-H]<sup>-</sup>.

ПРИКЛАД 21

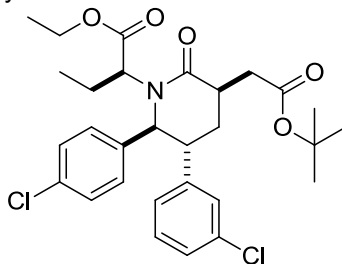


2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Етап А. (S)-етил 2-((3R, 5R, 6S)-3-(2-трет-бутоксипентан-2-ил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-

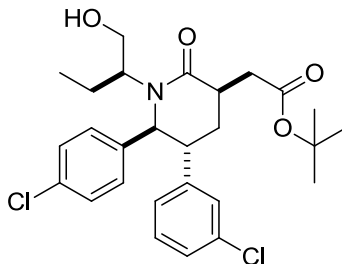


хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноат



До перемішаного розчину 1,14 г (2,3 ммоль) 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-етокси-1-оксобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 3) у ДХМ (21,0 мл) додали сірчану кислоту (0,247 мл, 4,63 ммоль), а потім ізобутилен (4,42 мл, 46,3 ммоль) при -78°C. Реакційну посудину щільно закрили, а суміш залишили повільно нагріватися до кімнатної температури та енергійно перемішували протягом 3 днів. Після охолодження до -78°C пробірку відкрили і погасили реакцію насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  до pH 8. Органічний розчинник вилучили під зниженим тиском, а суміш, що залишилась, екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили хроматографією на силікагелі (елюент: від 20 до 35 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді пінистої речовини.

Етап В. трет-бутил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетат

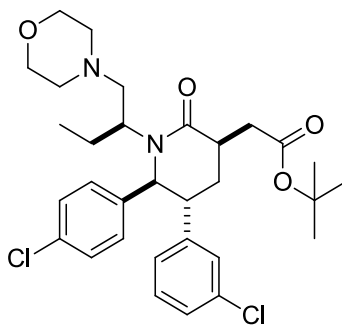


До розчину (S)-етил 2-((3R, 5R, 6S)-3-(2-трет-бутоксид-2-оксоетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноату (1,94 г, 3,54 ммоль, Приклад 21, етап А) в  $\text{Et}_2\text{O}$  (35,4 мл) додали 90 % боргідрид літію (0,154 г, 7,07 ммоль) при 0°C. Після перемішування при 0°C протягом 30 хвилин реакцію погасили (крижаною 10 % лимонною кислотою), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ ). Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення хроматографією на силікагелі (від 50 % до 100 % EtOAc у гексанах, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку.

Етап С. трет-бутил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-((S)-1-оксобутан-2-іл)піперидин-3-іл)ацетат

До розчину оксалілхлориду (0,261 мл, 2,99 ммоль) у ДХМ (5,87 мл) при -60°C додали розчин ДМСО (0,512 мл, 5,98 ммоль) у ДХМ (5,87 мл) під  $\text{N}_2$ . Після перемішування протягом 20 хвилин додали розчин трет-бутил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (1,01 г, 1,99 ммоль, Приклад 21, етап В) у ДХМ (5,87 мл) і отриманий розчин перемішували протягом 15 хвилин. До цього розчину додали триетиламін (1,39 мл, 9,97 ммоль). Після перемішування при -60°C протягом 5 хвилин реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і погасили ( $\text{H}_2\text{O}$ ). Розчин екстрагували (3 x ДХМ) і промили ( $\text{H}_2\text{O}$  і насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ ). Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап D. трет-бутил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетат



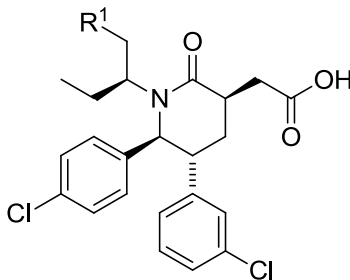
До розчину трет-бутил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-((S)-1-оксобутан-2-іл)піперидин-3-іл)ацетату (0,050 г, 0,099 ммоль, Приклад 21, етап С) і морфоліну (0,013 мл, 0,149 ммоль) у ДХЕ (1,0 мл) додали триацетоксигідроборат натрію (0,063 г, 0,297 ммоль) при 0°C. Після перемішування при 25°C протягом 18 годин реакцію погасили додаванням крижаного насиченого водного розчину  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували (2 x ДХМ), а об'єднані органічні шари промили (1 x насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ ) і концентрували під зниженим тиском. Цю речовину використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

Етап Е. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

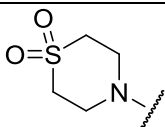
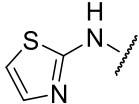
У круглодонну колбу із трет-бутил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетатом (0,057 г, 0,099 ммоль; Приклад 21, етап D) у ДХМ (1 мл) додали ТФОК (1,129 г, 9,90 ммоль) при 0 °C. Крижану баню прибрали і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник вилучили. У результаті очищення обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (стовпчик Geminitm Prep C18 5 мкм, Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 10 до 90 % ацетонітрилу + 0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді білого порошку.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CHLOROFORM-d}$ )  $\delta$  ppm 0.99 (m, 3 H), 1.60-2.43 (m., 4 H), 2.60-2.86 (m, 5 H), 3.11-3.40 (m, 2 H), 3.83-4.04 (m, 5 H), 4.43 (m, 2 H), 4.90 (m, 1 H), 7.01 (m, 1 H) 7.12 (m, 1 H) 7.20-7.36 (m, 2 H) 7.46 (m., 4 H); МС (ESI) 519.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 517.2  $[\text{M}-\text{H}]^-$

Приклади з 22 по 27 були отримані способом, аналогічним способу, описаному в Прикладі 21, замінивши морфолін на етапі D на відповідний амін.



Приклад	R <sup>1</sup>
22	
23	
24	
25	

Приклад	R <sup>1</sup>
26	
27	

## ПРИКЛАД 22

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((SR)-1-(етиламіно)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота (отримали із рацемічної проміжної сполуки)

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.91–1.13 (t, J=7.8 Hz, 3 H), 1.28 (t, J=7.14 Hz, 3 H), 1.55–1.65 (m, 1 H), 1.76–1.86 (m, 1 H), 1.95–2.05 (m, 1 H), 2.31–2.59 (m, 2 H), 2.73–2.85 (m, 2 H), 2.90–3.09 (m, 5 H), 4.78–4.82 (m, 1 H), 4.88–5.02 (m, 1 H), 6.90–6.98 (m, 1 H), 7.04–7.12 (m, 1 H), 7.20–7.30 (m, 3 H), 7.36–7.42 (m, 2 H), 7.45–7.56 (m, 1H); МС (ESI) 477.1 [M+H]<sup>+</sup>, 475.1 [M – H]<sup>–</sup>.

## ПРИКЛАД 23

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-((S)-1-(2,2,2-трифторетиламіно)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.96 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.62–1.74 (m, 1 H), 1.79–1.98 (m, 2 H), 2.41–2.51 (m, 1 H), 2.61–2.75 (m, 2 H), 3.01–3.21 (m, 4 H), 3.74–3.91 (m, 2 H), 4.57 (m, 1 H), 4.89 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 6.96–7.02 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 7.24–7.31 (m, 2 H), 7.36–7.49 (m, 4 H); МС (ESI) 531.1 [M+H]<sup>+</sup>, 529.0 [M – H]<sup>–</sup>.

## ПРИКЛАД 24

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-((S)-1-(піролідин-1-іл)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.93 (m., 3 H), 1.67–1.75 (m, 2 H), 2.03–2.39 (m., 7 H), 2.74–2.91 (m, 6 H), 3.09–3.17 (m, 2 H), 3.86 (m, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 4.86 (m, 1 H), 6.82–7.04 (m, 1 H) 7.09 (m, 1 H) 7.25 (m, 2 H) 7.44 (m, 4 H); МС (ESI) 503.2 [M+H]<sup>+</sup>, 501.1 [M – H]<sup>–</sup>.

## ПРИКЛАД 25

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-((SR)-1-(2-оксопіролідин-1-іл)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота (отримали із рацемічної проміжної сполуки)

Як амін використовували етил 4-амінобутаноату гідрохлорид. Після відновленого амінування проміжну сполуку циклізували нагріванням до 120°C в оцтовій кислоті і толуолі для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.93 (m., 3 H), 1.67 (m, 1 H), 1.82 (m, 1 H), 2.07–2.20 (m., 5 H), 2.44–2.46 (m, 3 H), 2.71–3.06 (m, 3 H), 3.20–3.30 (m, 2 H), 3.40–3.55 (m, 3 H), 3.69 (m, 1 H), 4.70 (m, 1 H), 6.99–7.04 (m, 1 H) 7.12–7.16 (m, 3 H) 7.24–7.27 (m, 2 H) 7.35 (m, 2 H); МС (ESI) 517.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 26

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидотіоморфоліно)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

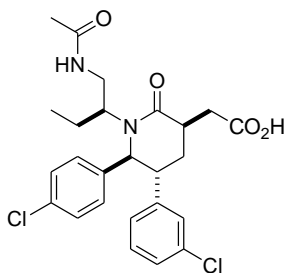
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.85 (m., 3 H) 1.71 (m, 2 H) 1.83–1.98 (m, 1 H) 2.37 (m, 1 H) 2.58 (m, 1 H) 2.63–2.83 (m, 2 H) 3.04–3.15 (m, 3 H), 3.25–3.35 (m., 6 H) 3.43–3.64 (m, 2 H) 4.88 (m, 1 H) 7.09 (m., 1 H) 7.19 (m, 1 H) 7.29 (m, 2 H) 7.34–7.50 (m, 4 H); МС (ESI) 567.1 [M+H]<sup>+</sup>, 565.2 [M – H]<sup>–</sup>.

## ПРИКЛАД 27

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-((S)-1-(тіазол-2-іламіно)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-d<sub>3</sub>) δ ppm 0.58 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.52–1.64 (m, 1 H), 1.73–1.89 (m, 1 H), 1.98–2.05 (m, 1 H), 2.05–2.16 (m, 1 H), 2.67–2.81 (m, 1 H), 2.81–2.92 (m, 2 H), 3.11–3.32 (m, 2 H), 3.50 (m, 1 H), 3.68 (m, 1 H), 4.81 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 6.72–6.79 (m, 1 H), 7.04–7.12 (m, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.17–7.23 (m, 2 H), 7.25 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.29–7.41 (m, 4 H); МС (ESI) 530.0 [M – H]<sup>–</sup>.

## ПРИКЛАД 28



2-((3RS, 5RS, 6SR)-1-((SR)-1-ацетамідобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота (рацемічна)

Етап А. (3RS, 5RS, 6SR)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((SR)-1-(4-метоксибензиламіно)бутан-2-іл)піперидин-2-он

До розчину 79 мг (0,184 ммоль) (SR)-2-((3RS, 5RS, 6SR)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналю (рацемат Прикладу 19, етап А) і 4-метоксибензиламіну (35,7 мкл, 0,275 ммоль) в 1,8 мл дихлоретану додали триацетоксиборгідрат натрію (117 мг, 0,551 ммоль) при 0°C декількома частинами.

Після перемішування при 25°C протягом 18 годин реакцію погасили додаванням крижаного насиченого водного розчину  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували (2 x ДХМ), а об'єднані органічні шари промили насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення флеш-хроматографією на силікагелі (від 0 % до 3 %  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$  із 1 % водним  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді жовтої плівки.

Етап В. (3RS, 5RS, 6SR)-3-аліл-1-((SR)-1-амінобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-он

До розчину (3RS, 5RS, 6SR)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((SR)-1-(4-метоксибензиламіно)бутан-2-іл)піперидин-2-ону (88 мг, 0,160 ммоль) в ацетонітрилі (1899 мкл) і воді (380 мкл) додали церію-амонію нітрат (350 мг, 0,638 ммоль) при 25°C. Реакцію контролювали за ЖХМС і ВЕРХ і після завершення розбавили 0,5 М водним  $\text{NaOH}$  і  $\text{EtOAc}$ , а отриману емульсію відфільтрували через шар Целіту® (J.T. Baker, Філіпсберг, штат Нью-Джерсі, J.T. Baker, Філіпсберг, штат Нью-Джерсі, діатомова земля). Фільтрат екстрагували етилацетатом, а об'єднані органічні шари промили насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском для одержання неочищеного продукту, який використовували на наступних етапах без додаткового очищення.

Етап С. N-((SR)-2-((3RS, 5RS, 6SR)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)ацетамід

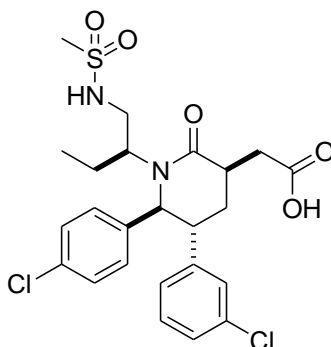
До розчину 53 мг (0,123 ммоль) (3RS, 5RS, 6SR)-3-аліл-1-((RS)-1-амінобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (етап В) у ДМФ (307 мкл) додали оцтовий ангідрид (116 мкл, 1,229 ммоль) при 25°C. Після перемішування при 25°C протягом 14 годин реакцію погасили ( $\text{H}_2\text{O}$ ) і екстрагували (2 x  $\text{EtOAc}$ ). Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті розділення обернено-фазовою ВЕРХ (від 50 до 80 %  $\text{AcCN}/\text{H}_2\text{O}$  за 25 хвилин, 2 введення проби,  $t_r=15,683$  хвилини) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої жовтої речовини.

Етап D. 2-((3RS, 5RS, 6SR)-1-((SR)-1-ацетамідобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Окиснення N-((SR)-2-((3RS, 5RS, 6SR)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)ацетаміду до зазначеної в заголовку сполуки виконали так, як описано в Прикладі 1, етап Н, для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CHLOROFORM-d}$ )  $\delta$  ppm 0.80 (t,  $J=7.4$  Hz, 3 H, ) 1.62–1.75 (m, 1 H), 1.84–1.97 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.36–2.49 (m, 1 H), 2.64–2.80 (m, 2 H), 3.02–3.16 (m, 2 H), 3.16–3.31 (m, 1 H), 3.32–3.40 (m, 1 H), 3.74–3.90 (m, 1H), 4.76–4.82 (m, 1 H), 7.04–7.08 (m, 1 H), 7.16–7.19 (m, 1 H), 7.22–7.30 (m, 2 H), 7.32–7.38 (m, 4 H); МС (ESI) 491.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 489.1  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

## ПРИКЛАД 29



2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(метилсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Етап А. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)метансульфонамід

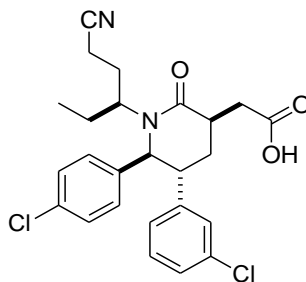
До розчину 69 мг (0,16 ммоль) (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-1-амінобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (Приклад 28, етап В, з нерацемічного попередника, описаного в Прикладі 19, етап А) в 1,6 мл ДХМ послідовно додали метансульфонілхлорид (13,7 мкл, 0,175 ммоль) і піридин (38,7 мкл, 0,478 ммоль) при 0°C. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 14 годин реакційну суміш підкислили 10 % водним розчином лимонної кислоти та екстрагували (2 x ДХМ). Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення обернено-фазовою ВЕРХ (від 40 до 90 % MeCN/H<sub>2</sub>O за 45 хвилин, 2 введення проби, t<sub>r</sub>=25,94 хвилини) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої жовтої речовини.

Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(метилсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали так, як описано в Прикладі 28, етап D, використовуючи N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)метансульфонамід (етап А).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.67 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.51–1.61 (m, 1 H), 1.88–1.92 (m, 1 H), 2.13–2.26 (m, 2 H), 2.79–2.89 (m, 2 H), 2.89–2.95 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 3.02–3.10 (m, 1 H), 3.17–3.21 (m, 1 H), 3.42–3.52 (m, 1 H), 4.85 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 5.27 (br. s., 1 H), 7.02–7.10 (m, 1 H), 7.10–7.15 (m, 1 H), 7.18–7.30 (m, 4 H), 7.34 (d, J=8.6 Hz, 2 H); MC (ESI) 527.0 [M+H]<sup>+</sup>, 525.1 [M – H]<sup>–</sup>.

## ПРИКЛАД 30



2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-ціанопентан-3-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Етап А. трет-бутил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-ціанопент-1-ен-3-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетат

До розчину диетилціанометилфосфонату (62,4 мкл, 0,396 ммоль) і DMPU (239 мкл, 1,98 ммоль) у ТГФ (661 мкл) додали 60 % гідрид натрію у вигляді суспензії в мінеральному маслі (11,89 мг, 0,297 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували протягом 30 хвилин, а потім обробили розчином 100 мг (0,2 ммоль) трет-бутил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-((R)-1-оксобутан-2-іл)піперидин-3-іл)ацетату (Приклад 21, етап С) у ТГФ (661 мкл). Після перемішування протягом 12 годин реакцію погасили водою, екстрагували (2 x EtOAc), а об'єднані органічні шари промили насиченим розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (від 10 до 20 % EtOAc у гексанах, градієнтне

елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді суміші E- і Z-Ізомерів.

МС (ESI) 527.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап В. трет-бутил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-цианопентан-3-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетат

До розчину 56 мг (0,106 ммоль) трет-бутил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-цианопентан-3-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (Приклад 30, етап А) в 3,5 мл EtOH додали 10 % палладію на активованому вугіллі (11,30 мг, 10,62 мкмоль). Потім реакційну суміш піддали звичайному гідрогенуванню воднем. Після перемішування під атмосферою водню при кімнатній температурі протягом 2 годин каталізатор відфільтрували, використовуючи короткий шар силікагелю. Цей шар кілька раз промили EtOAc. Об'єднані фільтрати концентрували під зниженим тиском для одержання неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної плівки, яку використовували для наступної реакції без додаткового очищення. МС (ESI) 529.2 [M+H]<sup>+</sup>.

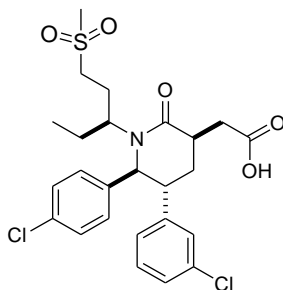
Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-цианопентан-3-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

До розчину 57 мг (0,11 ммоль) трет-бутил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-цианопентан-3-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (Приклад 30, етап В) у ДХМ (359 мкл) додали трифтороцтову кислоту (415 мкл, 5,38 ммоль) при 0°C. Після перемішування при 25°C протягом 2 годин розчинники вилучили під зниженим тиском, а залишкову ТФОК вилучили азеотропуванням з толуолом під зниженим тиском три рази. У результаті розділення неочищеного продукту обернено-фазовою ВЕРХ (від 45 до 70 % AcCN/H<sub>2</sub>O за 30 хвилин, 3 введення проби, t<sub>r</sub>=18,52 хвилини) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.37 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.27–7.25 (2 H, m), 7.21 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.15–7.12 (1 H, m), 7.04–6.98 (1 H, m), 4.74 (1 H, d, J=5.3 Hz), 3.42–3.32 (1 H, m), 3.13–3.08 (1 H, m), 3.08–3.00 (1 H, m), 2.99–2.92 (1 H, m), 2.85–2.77 (1 H, m), 2.43–2.33 (2 H, m), 2.23–2.15 (2 H, m), 2.13–2.03 (1 H, m), 1.94–1.77 (2 H, m), 1.64–1.54 (1 H, m), 0.64 (3 H, t, J=7.4 Hz); МС (ESI) 473.0 [M+H]<sup>+</sup>, 471.1 [M – H]<sup>–</sup>.

Приклади 31 і 32 були отримані способом, аналогічним способу, описаному в Прикладі 30, з використанням відповідним чином заміщених фосфонатів на етапі А:

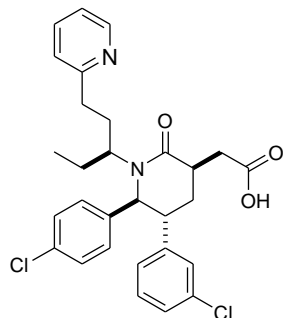
ПРИКЛАД 31



2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(метилсульфоніл)пентан-3-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.71 (t, J=8.0 Hz, 3 H), 1.58-1.69 (m, 1 H), 1.82 (m, 1 H), 1.98-2.17 (m, 3 H), 2.20-2.34 (m, 1 H), 2.83-3.13 (m, 10 H), 4.80-4.84 (m, 1 H), 7.00-7.07 (m, 1 H), 7.13-7.18 (m, 1 H), 7.23-7.32 (m, 4 H), 7.34-7.41 (m, 2 H); МС (ESI) 526.2 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 32

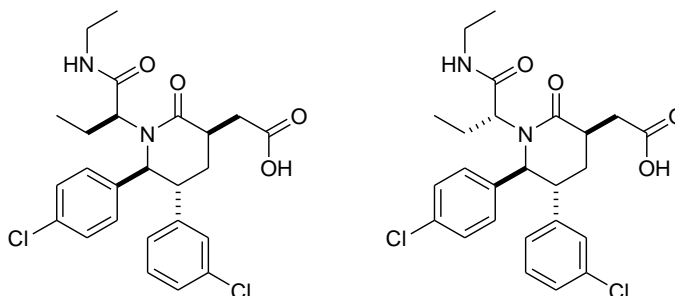


2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-((S)-1-(піридин-2-іл)пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.89 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.60-1.79 (m, 4 H), 1.90-1.98

(m, 1 H), 2.53 (m, 1 H), 2.61-2.69 (m, 1 H), 2.72-2.79 (m, 1 H), 2.90-3.03 (m, 2 H), 3.07-3.12 (m, 1 H), 3.19-3.28 (m, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 4.80-4.81 (m, 1 H), 7.01-7.07 (m, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.22-7.35 (m, 4 H), 7.40-7.47 (m, 1 H), 7.59 (d, J=7.82 Hz, 1 H), 7.75 (t, J=6.75 Hz, 1 H), 8.28 (t, J=7.92 Hz, 1 H), 8.85-8.89 (m, 1 H); MC (ESI) 525.1 [M+H]<sup>+</sup>

# 5 ПРИКЛАД 33



2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етиламіно)-1-оксобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота і 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(етиламіно)-1-оксобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

## 10 Етап А. (R)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутанова кислота

До розчину 320 мг (0,64 ммоль) трет-бутил (2S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноату (Приклад 1, етап G) у ДХМ (3184 мкл) додали трифтороцтову кислоту (2453 мкл, 31,8 ммоль) при 0°C. Після перемішування при 25°C протягом 3 годин розчинники вилучили під зниженим тиском, а залишкову ТФОК вилучили азеотропуванням з толуолом під зниженим тиском 3 рази для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої пінистої речовини, яку використовували для наступної реакції без додаткового очищення.

## 20 Етап В. (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)-N-етилбутанамід

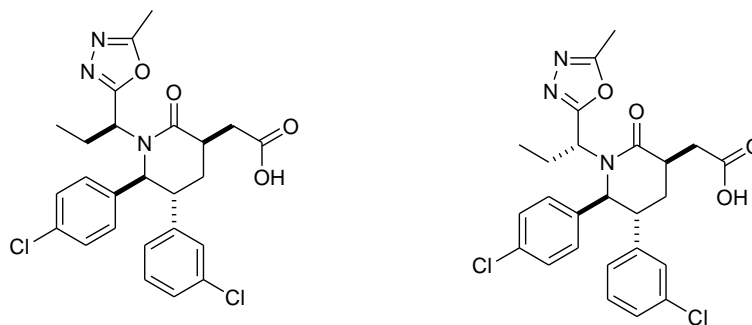
Розчин 107 мг (0,24 ммоль) (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутанової кислоти (Приклад 33, етап А) і етиламіну (31,4 мкл, 0,479 ммоль) у ДХМ (539 мкл) і ДМФ (59,9 мкл) послідовно обробили при 0°C N1-((етиліміно)метиле)-N3,N3-диметилпропан-1,3-діаміну гідрохлоридом (138 мг, 0,719 ммоль), 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-3-олом (98 мг, 0,719 ммоль) і бікарбонатом натрію (60,4 мг, 0,719 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавили (1 н. водним HCl), екстрагували (2 x EtOAc), об'єднані органічні шари промили насиченими водними розчинами NaCl і NaHCO<sub>3</sub>, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення хроматографією на силікагелі (від 30 % до 40 % EtOAc у гексанах, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді суміші диастереомерів (д.с. = 5:1) у вигляді твердої білої речовини: MC (ESI) 473,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 35 Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етиламіно)-1-оксобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота і 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(етиламіно)-1-оксобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)-N-етилбутанамід (Приклад 33, етап В) перетворили на кислоту так, як описано в Прикладі 1, етап Н, для одержання зазначених у заголовку сполук у вигляді суміші диастереомерів (д.с. = 5:1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.81 (t, J=7.8 Hz, 3 H), 1.10 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.65–1.75 (m, 1 H), 1.87 (m, 1 H), 2.24–2.41 (m, 2 H), 2.57–2.66 (m, 1 H), 2.70 (dd, J=16.8, 5.09 Hz, 1 H), 2.98 (dd, J=16.9, 5.58 Hz, 1 H), 3.04–3.26 (m, 3 H), 3.97 (dd, J=10.37, 4.89 Hz, 1 H), 5.05–5.10 (m, 1 H), 7.06–7.19 (m, 2 H), 7.19–7.24 (m, 1 H) 7.24–7.38 (m, 5 H); MC (ESI) 491.0 [M+H]<sup>+</sup>. 489.1 [M – H]<sup>–</sup>

## ПРИКЛАД 34



2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота і 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Етап А. (S)-N'-ацетил-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутангідразид

Розчин 95 мг (0,213 ммоль) (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутанової кислоти (Приклад 33, етап А) і оцтового гідразиду (23,65 мг, 0,319 ммоль) у ДХМ (479 мкл) і ДМФ (53,2 мкл) послідовно обробили при 0°C N1-((етиліміно)метил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-діаміну гідрохлоридом (122 мг, 0,638 ммоль), 3Н-[1,2,3]тріазоло[4,5-*b*]піридин-3-олом (87 мг, 0,638 ммоль) і бікарбонатом натрію (53,6 мг, 0,638 ммоль) при 0°C. Потім реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавили 1 н. водним HCl і екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили насиченими водними розчинами NaCl і NaHCO<sub>3</sub>, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення хроматографією на силікагелі (від 60 % до 80 % EtOAc у гексанах, градієнтне елювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної плівки. МС (ESI) 502.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)пропіл)піперидин-2-он

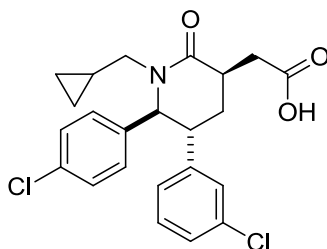
Розчин 58 мг (0,115 ммоль) (S)-N'-ацетил-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутангідразиду (Приклад 34, етап А) і реагента Бургесса (110 мг, 0,462 ммоль) у дихлоретані (1154 мкл) нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 120°C протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш розбавили водою та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари промили насиченими водними розчинами NaCl і NaHCO<sub>3</sub>, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті розділення обернено-фазовою ВЕРХ (від 55 до 90 % MeCN/H<sub>2</sub>O за 35 хвилин, введення проби щораз становило 29 мг) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної плівки. МС (ESI) 484.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)пропіл)піперидин-2-он (Приклад 34, етап В) перетворили в кислоту так, як описано в Прикладі 1, етап Н, для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді суміші диастереомерів (д.с. = 10:1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δppm 0.81 (t, J=7.8 Hz, 3 H), 1.93–2.04 (m, 2 H), 2.25 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.33–2.44 (m, 1 H), 2.83–2.94 (m, 3 H), 3.12 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 5.08–5.18 (m, 1 H), 5.60 (br. s., 1 H), 7.07 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.18–7.23 (m, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.30–7.35 (m, 3 H); МС (ESI) 502.1 [M+H]<sup>+</sup>, 500.0 [M – H]<sup>–</sup>.

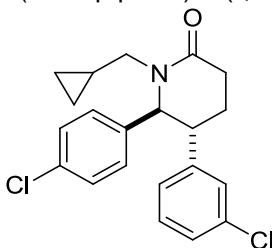
## ПРИКЛАД 35



2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

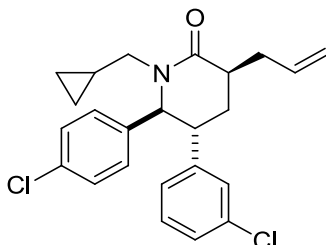


Етап А. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)піперидин-2-он



До розчину 1,5 г (4,7 ммоль) (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (Приклад 1, етап Е) в 9,4 мл ДМФ додали гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 244 мг, 6,1 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 20 хвилин, а потім обробили циклопропілметил бромідом (759 мкл, 5621 мкмоль). Після перемішування при 25°C протягом 5 годин реакцію погасили (насиченим водним  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили насиченими водними розчинами NaCl і  $\text{NaHCO}_3$ , висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (від 30 до 50 % EtOAc у гексанах, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної пінистої речовини.

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)піперидин-2-он



До розчину (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)піперидин-2-ону (1481 мг, 3957 мкмоль; Приклад 35, етап А) і алілброміду (360 мкл, 4155 мкмоль) у ТГФ (16 мл, 0,25 М) по краплях додали літію біс(триметилсиліл)амід (1 М розчин у ТГФ, 4352 мкл, 4352 мкмоль) при -78°C. Після перемішування при -78°C протягом 3 годин реакцію погасили (насиченим водним  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , від 20 до 30 % EtOAc у гексанах, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді суміші стереоізомерів.

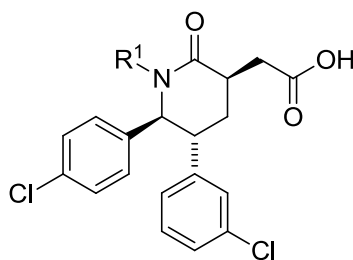
Окремі стереоізомери розділили за допомогою ВЕРХ на колонці Chiralcel OD (елюент: 25 % іра у гексанах).

Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)піперидин-2-он (Приклад 35, етап В) перетворили на кислоту так, як описано в Прикладі 1, етап Н, для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CHLOROFORM-d}$ )  $\delta$  ppm 7.48–7.46 (1 H, m), 7.40 (2 H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.31–7.35 (2 H, m), 7.22–7.26 (1 H, m), 7.13 (2 H, d,  $J=8.6$  Hz), 5.17 (1 H, s), 4.24 (1 H, dd,  $J=14.1$ , 6.7 Hz), 3.23–3.19 (1 H, m), 2.96–2.78 (1 H, m), 2.64–2.50 (2 H, m), 2.36 (1 H, dd,  $J=14.1$ , 7.8 Hz), 2.17–2.08 (1 H, m), 1.93–1.83 (1 H, m), 1.29–1.17 (1 H, m), 0.77–0.69 (1 H, m), 0.67–0.58 (1 H, m), 0.37–0.25 (2 H, m); МС (ESI) 432.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 429.9  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

Приклади з 36 по 40 були отримані способом, аналогічним способу, описаному в Прикладі 35, із заміною (бромметил)циклопропану на етапі А на відповідну кількість алкілброміду або алкілідиду.



Приклад	R <sup>1</sup>
36	
37	
38	
39	
40	

## ПРИКЛАД 36

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклобутилметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Cdc<sub>3</sub>) δ ppm 1.62-1.74 (m, 1 H), 1.75-1.84 (m, 2 H), 1.84-2.01 (m, 2 H), 2.03-2.17 (m, 2 H), 2.18-2.29 (m, 1 H), 2.53 (dd, J=13.69 і 7.24 Hz, 1 H), 2.57-2.63 (m, 1 H), 2.63-2.70 (m, 1 H), 2.69-2.76 (m, 1 H), 2.76-2.85 (m, 1 H), 3.04-3.17 (m, 1 H), 4.25 (dd, J=13.69 і 7.63 Hz, 1 H), 4.76-4.89 (m, 1 H), 7.07-7.17 (m, 1 H), 7.22 (d, J=8.61 Hz, 2 H), 7.27-7.31 (m, 3 H), 7.39 (d, J=8.61 Hz, 2 H). МС (ESI) 446.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 37

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-етилбутил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.37 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.27 (2 H, m), 7.18 (1 H, s), 7.15 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.03 (1 H, m), 4.67 (1 H, d, J=7.5 Hz), 3.29 (1 H, m), 3.09-2.97 (3 H, m), 2.72 (1 H, dd, J=15.4, 3.7 Hz), 2.20-2.00 (2 H, m), 1.83 (1 H, m), 1.68 (1 H, m), 1.55-1.40 (2 H, m), 0.89 (3 H, t, J=8.0 Hz), 0.55 (3 H, t, J=8 Hz); МС (ESI) 448.1 [M - H]<sup>-</sup>.

## ПРИКЛАД 38

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопентилметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.42 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (2 H, m), 7.24 (1 H, s), 7.20 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.11 (1 H, m), 4.93 (1 H, s), 3.87 (1 H, m), 3.16 (1 H, m), 2.81 (1 H, dd, J=16.4, 7.8 Hz), 2.68 (1 H, dd, J=16.4, 3.9 Hz), 2.57 (1 H, m), 2.12 (1 H, m), 2.00 (1 H, m), 1.90-1.65 (6 H, m), 1.55-1.40 (2 H, m); МС (ESI) 446.0 [M - H]<sup>-</sup>.

## ПРИКЛАД 39

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2,2-диметилциклопентил)метил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.41 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.39 (1 H, m), 7.35-7.27 (3 H, m), 7.13 (2 H, d, J=8.2 Hz), 4.93 (1 H, s), 4.45 (1 H, m), 3.20 (2 H, m), 3.00 (1 H, dd, J=16.8, 8.0 Hz), 2.51 (1 H, dd, J=16.8, 3.3 Hz), 2.10 (1 H, m), 1.90 (1 H, m), 1.65-1.35 (5 H, m), 0.88 (3 H, s), 0.53 (3 H, s); МС (ESI) 474.1 [M - H]<sup>-</sup>.

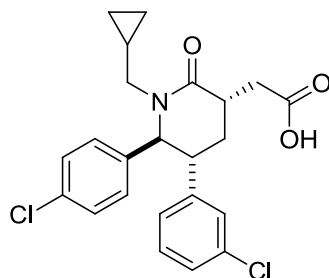
## ПРИКЛАД 40

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклогексилметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.41 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.35-7.27 (3 H, m), 7.18 (2

H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (1 H, m), 4.95 (1 H, s), 3.08 (1 H, m), 2.90 (1 H, dd, J=15.8, 9.2 Hz), 2.65 (1 H, m), 2.51 (1 H, dd, J=15.8, 2.7 Hz), 2.10 (1 H, m), 1.90–1.55 (4 H, m), 1.35–1.20 (8 H, m); MC (ESI) 460.4 [M – H]<sup>–</sup>.

## ПРИКЛАД 41



5

2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

(3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)піперидин-2-он (Приклад 35, етап В) перетворили на кислоту так, як описано у Прикладі 1, етап Н, для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини.

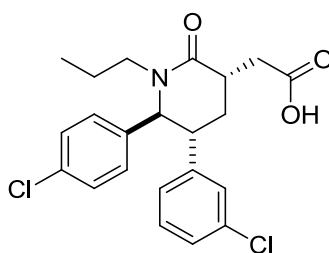
10

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.24 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.23–7.19 (1 H, m), 7.17–7.12 (1 H, t, J=7.4 Hz), 7.01 (1 H, s), 6.86 (2 H, d, J=8.2 Hz), 6.74 (1 H, d, J=7.4 Hz), 4.63 (1 H, d, J=10.2 Hz), 3.92 (1 H, dd, J=14.1, 6.3 Hz), 3.12–2.92 (3 H, m), 2.60 (1 H, dd, J=15.5, 3.3 Hz), 2.34 (1 H, dd, J=14.1, 7.4 Hz), 2.29–2.08 (2 H, m), 0.95–0.85 (1 H, m), 0.55–0.47 (1 H, m), 0.46–0.39 (1 H, m), 0.15–(–)0.02 (2 H, m); MC (ESI) 432.0 [M+H]<sup>+</sup>, 429.9 [M – H]<sup>–</sup>.

15

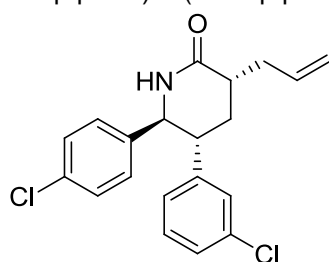
## ПРИКЛАД 42

2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-пропілпіперидин-3-іл)оцтова кислота



20

Етап А. (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-он



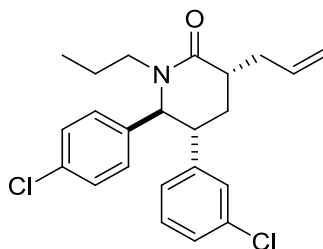
25

В 100 мл висушену на вогні круглодонну колбу, оснащену магнітною мішалкою, завантажили (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-он (1,32 г, 4,12 ммоль) (Приклад 1, етап Е) і безводний ТГФ (41,2 мл). Цей розчин остиудили до 0 °С під аргоні і додали BuLi (3,30 мл, 8,24 ммоль). Через 10 хвилин додали алілбромід (0,357 мл, 4,12 ммоль). Ще через 45 хвилин реакцію погасили додаванням насиченого водного розчину NH<sub>4</sub>Cl і розділили шари. Водний шар екстрагували EtOAc два рази, а органічні розчини об'єднали, промили насиченим водним розчином NaCl, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та концентрували in vacuo для одержання безбарвної маслянистої речовини. У результаті очищення з використанням приладу Combiflash Companion (колонкова флеш-хроматографія, Teledyne Isco, Лінкольн, штат Небраска) з 120 г SiO<sub>2</sub> стовпчиком та елюючи від 10 до 100 % EtOAc у гексанах, одержали зазначену в заголовку сполуку.

30

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2.07 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 4.49 (d, J=10.3 Hz, 1H), 5.13 (m, 2H), 5.82 (br s, 1H), 5.84 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.12 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.21 (d, J=8.6 Hz, 2H).

35



Етап В. (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-пропілпіперидин-2-он

До розчину (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (Приклад 42, етап А) (70 мг, 0,19 ммоль) в 430 мкл ДМФ додали гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 20 мг, 0,51 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 15 хвилин, а потім обробили 1-бромпропаном (53 мкл, 0,58 ммоль). Після перемішування при 25°C протягом 4 годин реакцію погасили насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$  та екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили насиченими водними розчинами  $\text{NaCl}$  і  $\text{NaHCO}_3$ , висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення на силікагелевій препаративній пластині (25 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

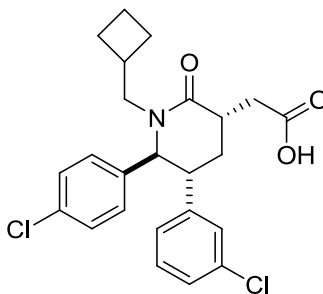
Етап С. 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-пропілпіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-пропілпіперидин-2-ону (Приклад 42, етап В) способом, аналогічним способу, описаному в Прикладі 1, етап Н. У результаті очищення на силікагелевій препаративній пластині (5 % MeOH/ДХМ) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

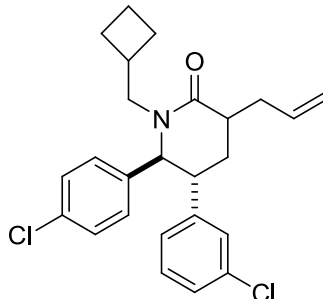
$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0.78 (t,  $J=7.34$  Hz, 3 H) 1.33-1.45 (m, 1 H) 1.45-1.57 (m, 1 H) 2.05-2.21 (m, 2 H) 2.48 (ddd,  $J=13.89, 9.39$  і  $5.09$  Hz, 1 H) 2.60 (dd,  $J=15.94$  і  $4.79$  Hz, 1 H) 2.96 (dd,  $J=16.04$  і  $7.43$  Hz, 1 H) 2.97-3.02 (m, 1 H) 3.02-3.12 (m, 1 H) 3.75 (ddd,  $J=13.69, 9.68$  і  $6.36$  Hz, 1 H) 4.41 (d,  $J=10.17$  Hz, 1 H) 6.66-6.76 (m, 1 H) 6.87 (d,  $J=8.41$  Hz, 2 H) 6.97 (t,  $J=1.66$  Hz, 1 H) 7.12 (t,  $J=7.83$  Hz, 1 H) 7.16-7.20 (m, 1 H) 7.23 (d,  $J=8.41$  Hz, 2 H). МС (ESI) 420.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРИКЛАД 43

2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклобутилметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. (5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклобутилметил)піперидин-2-он



До розчину (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (Приклад 42, етап А) (70 мг, 0,19 ммоль) в 430 мкл ДМФ додали гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 20 мг, 0,51 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 15 хвилин і, після обробки (бромметил)циклобутаном (66 мкл, 0,58 ммоль), реакційну суміш нагрівали до 70°C протягом 15 годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури, погасили насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували (2 x EtOAc).

Об'єднані органічні шари промили насиченими водними розчинами NaCl і NaHCO<sub>3</sub>, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення на силікагелевій препаративній пластині (25 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

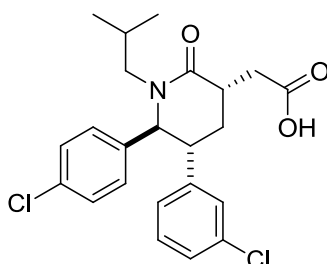
5      Етап В. 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклобутилметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклобутилметил)піперидин-2-ону (Приклад 43, етап А), як описано в Прикладі 1, етап Н, і очистили обернено-фазовою ВЕРХ на колонці Eclipse (45-60 % ацетонітрил у воді, градієнтне елюювання) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини.

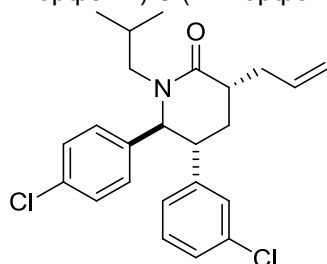
10      <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.52-1.69 (m, 2 H), 1.72-1.90 (m, 2 H), 1.91-2.09 (m, 3 H), 2.14 (t, J=12.52 Hz, 1 H), 2.42 (dd, J=13.50 і 7.43 Hz, 1 H), 2.46-2.57 (m, 1 H), 2.62 (dd, J=16.43 і 6.85 Hz, 1 H), 2.86-3.01 (m, 2 H), 3.01-3.12 (m, 1 H), 4.05 (dd, J=13.50 і 7.24 Hz, 1 H), 4.38 (d, J=9.98 Hz, 1 H), 6.70 (d, J=7.43 Hz, 1 H), 6.84 (d, J=8.22 Hz, 2 H), 6.97 (s, 1 H), 7.12 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.16-7.20 (m, 1 H), 7.22 (d, J=8.22 Hz, 2 H). MS (ESI) 446.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 44

2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізобутил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



20      Етап А. (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізобутилпіперидин-2-он



До розчину (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (Приклад 42, етап А) (78 мг, 0,22 ммоль) в 480 мкл ДМФ додали трет-бутоксид калію (40 мг, 0,54 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 15 хвилин, а потім обробили 1-бром-2-метилпропаном (82 мкл, 0,76 ммоль). Після перемішування при 25°C протягом 4 годин реакцію погасили насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили насиченими водними розчинами NaCl і NaHCO<sub>3</sub>, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку на силікагелевій препаративній пластині (25 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

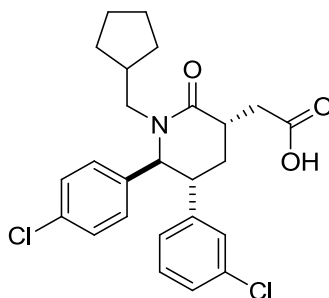
30      Етап В. 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізобутил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізобутилпіперидин-2-ону (Приклад 44, етап А), як описано в Прикладі 1, етап Н, для одержання твердої білої речовини.

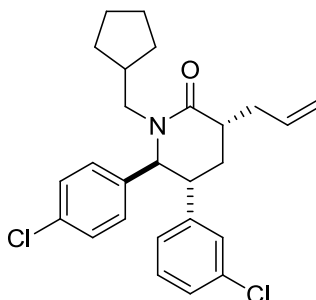
35      <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.83 (d, J=6.65 Hz, 3 H), 0.85 (d, J=6.85 Hz, 3 H), 1.93 (dq, J=8.39 і 6.66 Hz, 1 H), 2.06-2.16 (m, 2 H), 2.17-2.24 (m, 1 H), 2.60 (dd, J=15.85 і 4.30 Hz, 1 H), 2.90-2.97 (m, 1 H), 2.97-3.03 (m, 1 H), 3.04-3.13 (m, 1 H), 3.86 (dd, J=13.69 і 8.80 Hz, 1 H), 4.41 (d, J=10.17 Hz, 1 H), 6.68-6.76 (m, 1 H), 6.84 (d, J=8.41 Hz, 2 H), 6.96 (t, J=1.76 Hz, 1 H), 7.14 (t, J=7.82 Hz, 1 H), 7.18-7.22 (m, 1 H), 7.24 (m, 2 H). MS (ESI) 434.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 45

2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопентилметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопентилметил)піперидин-2-он



Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (Приклад 42, етап А) і (бромметил)циклопентану, як описано в Прикладі 44, етап А. У результаті очищення залишку на силікагелевій препаративній пластині (25 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

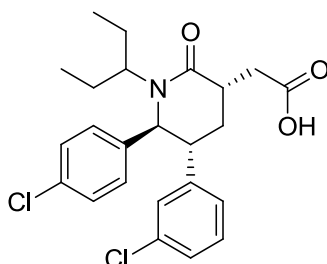
Етап В. 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопентилметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопентилметил)піперидин-2-ону (Приклад 45, етап А), як описано в Прикладі 1, етап Н, у вигляді твердої білої речовини.

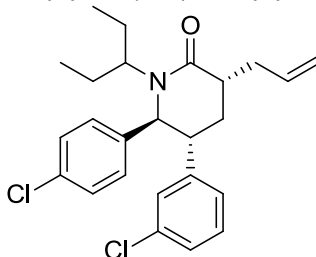
<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.02-1.10 (m, 1 H), 1.12-1.19 (m, 1 H), 1.46-1.57 (m, 2 H), 1.59-1.71 (m, 4 H), 2.04-2.21 (m, 3 H), 2.32 (dd, J=13.69 і 6.85 Hz, 1 H), 2.60 (dd, J=15.77 і 4.03 Hz, 1 H), 2.92-3.01 (m, 2 H), 3.06 (dd, J=11.98 і 7.09 Hz, 1 H), 4.02 (dd, J=13.69 і 8.56 Hz, 1 H), 4.48 (d, J=10.03 Hz, 1 H), 6.72 (d, J=7.82 Hz, 1 H), 6.84 (d, J=8.31 Hz, 2 H), 6.93-7.00 (m, 1 H), 7.14 (t, J=7.70 Hz, 1 H), 7.18-7.22 (m, 1 H), 7.24 (m, 2 H). MS (ESI) 460.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 46

2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-он



До розчину (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (Приклад 42, етап А) (440 мг, 1,221 ммоль) в 3-бромпентані (3196 мкл, 25,6 ммоль) під азотом при кімнатній

температурі додали дисперсію 60 % гідриду натрію в мінеральному маслі (244 мг, 6,11 ммоль). Спостерігали утворення газу. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, а потім нагрівали до 120°C під N<sub>2</sub> протягом 19 годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури і погасили насиченим NH<sub>4</sub>Cl. Шари розділили, а органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 0 до 25 % EtOAc у гексанах) для одержання

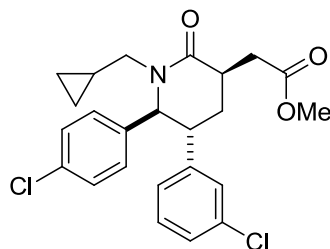
зазначеної в заголовку сполуки (375 мг, вихід 71 %) у вигляді суміші диастереомерів.

Етап В. 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-ону (Приклад 46, етап А), як описано в Прикладі 1, етап Н. У результаті очищення обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (елюент: від 0 до 100 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, за 20 хвилин) одержали зазначену в заголовку сполуку.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.55 (t, J=7.53 Hz, 3 H) 0.94 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 1.32-1.54 (m, 2 H) 1.85 (tt, J=14.38 і 7.24 Hz, 2 H) 2.04-2.12 (m, 1 H) 2.18 (q, J=12.72 Hz, 1 H) 2.66 (dd, J=16.14 і 4.40 Hz, 1 H) 2.85-3.01 (m, 2 H) 3.01-3.17 (m, 2 H) 4.33 (d, J=9.98 Hz, 1 H) 6.71 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 6.90-7.01 (m, 3 H) 7.09-7.22 (m, 2 H) 7.23-7.26 (m, 1 H) 10.11 (br. s., 1 H). Мас Спектр (ESI) m/z=448 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 47

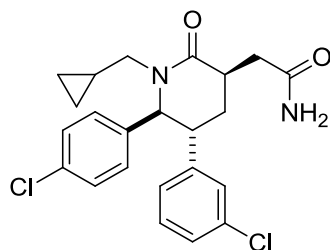


Метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетат

До суспензії 250 мг (0,578 ммоль) 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 35) в MeOH (3 мл) по краплях додали тіонілхлорид (78,0 мкл, 1070 мкмоль) при 0°C. Після перемішування при 25°C протягом 14 годин реакційну суміш розбавили (EtOAc), підлужили (насиченим NaHCO<sub>3</sub>) і екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.53–7.49 (1 H, m), 7.39 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.31–7.28 (2 H, m), 7.27–7.22 (3 H, m), 5.12 (1 H, s), 4.25–4.18 (1 H, m), 3.69 (3 H, s), 3.20–3.14 (1 H, m), 2.85–2.82 (1 H, m), 2.69–2.63 (1 H, m), 2.60–2.53 (1 H, m), 2.33–2.20 (2 H, m), 1.85–1.77 (1 H, m), 1.20–1.15 (1 H, m), 0.70–0.63 (1 H, m), 0.61–0.53 (1 H, m), 0.30–0.20 (2 H, m); MC (ESI) 445.9 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 48



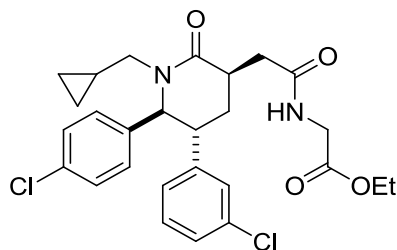
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамід

У щільно закритій пробірці перемішували 60 мг (134 мкмоль) метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (Приклад 47) і 4,8 мл розчину аміаку в метанолі (7 н., 3,4 ммоль) при 25°C протягом 5 днів. Потім додали NaCN (3 мг) і отриманий розчин перемішували при 50°C протягом 3 днів. Надлишок NH<sub>3</sub> і MeOH вилучили під зниженим тиском. У результаті розділення обернено-фазовою ВЕРХ (від 10 до 90 % AcCN/H<sub>2</sub>O за 45 хвилин) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.52–7.45 (1 H, m), 7.37 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.33–

7.29 (2 H, m), 7.26–7.22 (1 H, m), 7.17 (2 H, d, J=8.6 Hz), 6.40 (1 H, br. s.), 5.42 (1 H, br. s.), 5.11 (1 H, br. s.), 4.21 (1 H, dd, J=14.1, 6.3 Hz), 3.20–3.16 (1 H, m), 2.77–2.70 (1 H, m), 2.60–2.48 (2 H, m), 2.33–2.25 (2 H, m), 1.92–1.85 (1 H, m), 1.22–1.15 (1 H, m), 0.72–0.64 (1 H, m), 0.62–0.54 (1 H, m), 0.32–0.20 (2 H, m); МС (ESI) 430.9 [M+H]<sup>+</sup>.

5 ПРИКЛАД 49

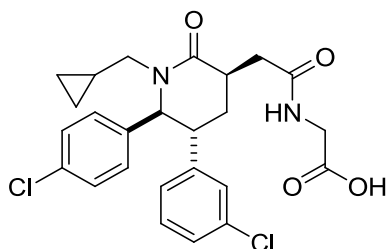


Етил 2-(2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)ацетат

10 Розчин 40 мг (93 мкмоль) 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 35) і етил 2-аміноацетату гідрохлориду (14 мг, 102 мкмоль) у ДМФ (0,31 мл) послідовно обробили при 0°C N1-((етиліміно)метиле)-N3,N3-диметилпропан-1,3-діаміну гідрохлоридом (27 мг, 139 мкмоль), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-олом (19 мг, 139 мкмоль) і гідрокарбонатом натрію (23 мг, 278 мкмоль). Після перемішування при 25 °C протягом 12 годин реакційну суміш розбавили водою та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари послідовно промили 10 % водним розчином лимонної кислоти, насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, від 40 до 60 % EtOAc у гексанах, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної плівки.

20 <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.51–7.47 (1 H, m), 7.35 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.32–7.28 (2 H, m), 7.26–7.24 (1 H, m), 7.16 (2 H, d, J=8.2 Hz), 6.89 (1 H, br. s), 5.11 (1 H, s), 4.27–4.18 (3 H, m), 4.11–3.98 (2 H, m), 3.20–3.15 (1 H, d, J=1.6 Hz), 2.83–2.72 (1 H, m), 2.63–2.55 (2 H, m), 2.32–2.16 (2 H, m), 1.95–1.87 (1 H, m), 1.29 (3 H, t, J=7.0 Hz), 1.22–1.12 (1 H, m), 0.72–0.62 (1 H, m), 0.60–0.52 (1 H, m), 0.30–0.18 (2 H, m); МС (ESI) 516.8 [M+H]<sup>+</sup>.

25 ПРИКЛАД 50



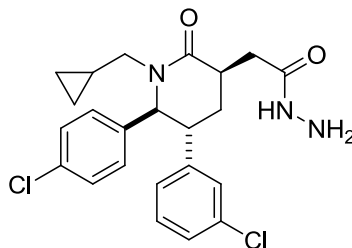
2-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)оцтова кислота

30 До розчину 38 мг (73 мкмоль) етил 2-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)ацетату (Приклад 49) в 0,75 мл MeOH/ТГФ/H<sub>2</sub>O (2/2/1) додали 2 М розчин гідроксиду літію у воді (70 мкл, 141 мкмоль) при 25°C і перемішували суміш протягом 10 годин. Реакційну суміш підкислили (1 н. водним HCl) і екстрагували ДХМ (2 х). Об'єднані органічні шари послідовно промили 10 % водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку обернено-фазовою ВЕРХ (від 10 до 90 % AcCN/H<sub>2</sub>O з 0,1 % ТФОК за 45 хвилин) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

40 <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.37–7.34 (1 H, m), 7.35 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.27–7.25 (1 H, m), 7.23–7.19 (1 H, m), 7.17–7.14 (1 H, m), 7.08 (2 H, d, J=8.2 Hz), 5.00 (1 H, d, J=3.9 Hz), 4.18–4.08 (2 H, m), 4.07–3.99 (1 H, m), 3.23–3.18 (1 H, m), 2.83–2.75 (2 H, m), 2.72–2.64 (1 H, m), 2.35–2.23 (2 H, m), 2.05–1.95 (1 H, m), 1.16–1.05 (1 H, d, J=1.2 Hz), 0.68–0.60 (1 H, m), 0.58–0.50 (1 H, m), 0.27–0.13 (2 H, m); МС (ESI) 488.8 [M+H]<sup>+</sup>, 486.9 [M – H]<sup>–</sup>.



## ПРИКЛАД 51

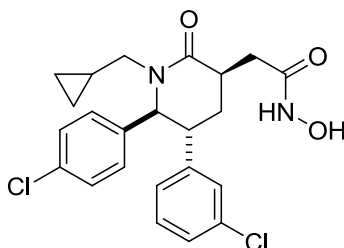


2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетогідразид

До розчину 120 мг (0,27 ммоль) метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (Приклад 47) в EtOH додали гідразин, моногідрат (135 мкл, 2688 ммоль). Після дефлегмації протягом 14 годин реакційну суміш концентрували, розбавили (H<sub>2</sub>O) і екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (5 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.52–7.46 (1 H, m), 7.37 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.33–7.28 (2 H, m), 7.26–7.22 (1 H, m), 7.15 (2 H, d, J=8.6 Hz), 5.10 (1 H, s), 4.20 (1 H, dd, J=14.1, 6.7 Hz), 3.20–3.15 (1 H, m), 2.71–2.63 (1 H, m), 2.60–2.48 (2 H, m), 2.31–2.18 (1 H, m), 1.92–1.82 (1 H, m), 1.20–1.10 (1 H, dt, J=7.9, 3.3 Hz), 0.70–0.63 (1 H, m), 0.59–0.52 (1 H, m), 0.30–0.18 (2 H, m); MS (ESI) 445.9 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 52

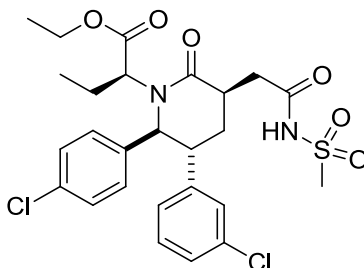


2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)-N-гідроксиацетамід

Розчин 30 мг (0,07 ммоль) 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 35) у ДМФ (0,5 мл, c = 0,14 М) послідовно обробили N1-((етиліміно)метил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-діаміну гідрохлоридом (0,03 г, 0,1 ммоль), 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-олом (0,02 г, 0,1 ммоль), гідроксиаміну гідрохлоридом (0,006 мл, 0,1 ммоль) і гідрокарбонатом натрію (0,02 г, 0,2 ммоль). Після перемішування при 25 °C протягом 12 годин реакційну суміш розбавили водою та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари послідовно промили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили обернено-фазовою ВЕРХ (від 10 до 90 % AcCN/H<sub>2</sub>O з 0,1 % ТФОК за 45 хвилин) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.45 (1 H, s), 7.41–7.16 (5 H, m), 7.16–6.98 (2 H, m), 5.10 (1 H, br. s.), 4.26–4.13 (1 H, m), 3.25–3.17 (1 H, m), 2.65 (3 H, br. s.), 2.30 (2 H, dd, J=14.1, 7.8 Hz), 1.91 (1 H, br. s.), 1.15 (1 H, d, J=2.0 Hz), 0.77–0.65 (1 H, m), 0.65–0.51 (1 H, m), 0.37–0.14 (2 H, m).

## ПРИКЛАД 53

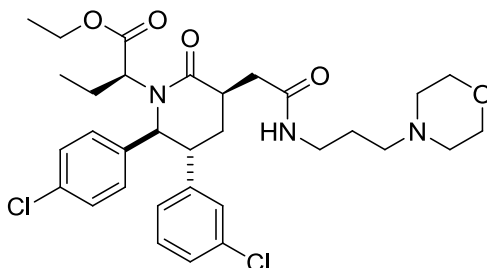


(S)-Етил 2-((2S, 3R, 5R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-5-(2-(метилсульфонамідо)-2-оксоетил)-6-оксопіперидин-1-іл)бутаноат

Метансульфонамід (0,02 г, 0,2 ммоль), N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (0,05 мл, 0,3 ммоль), ди(1H-імідазол-1-іл)метанон (0,04 г, 0,2 ммоль) і 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-етокси-1-оксобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтову кислоту (Приклад 3, 0,030 г, 0,06 ммоль) змішали в 2 мл ТГФ. Після перемішування при 25 °С протягом 12 годин додали насичений розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували реакційну суміш  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані органічні шари послідовно промили насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ , висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили обернено-фазовою ВЕРХ (від 10 до 90 %  $\text{AcCN}/\text{H}_2\text{O}$  з 0,1 % ТФОК за 45 хвилин) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{XClO}_2\text{FORM-d}$ )  $\delta$  ppm 7.45–7.33 (3 H, m), 7.33–7.21 (5 H, m), 4.88 (1 H, d,  $J=3.9$  Hz), 4.27–4.10 (2 H, m), 3.48 (1 H, dd,  $J=8.8, 3.3$  Hz), 3.30 (3 H, s), 3.20 (1 H, dd,  $J=4.7, 0.8$  Hz), 3.04–2.74 (2 H, m), 2.72–2.59 (1 H, m), 2.48–2.28 (2 H, m), 2.03 (1 H, s), 1.63–1.46 (1 H, m), 1.28 (3 H, t,  $J=7.2$  Hz), 0.69 (3 H, t,  $J=7.4$  Hz).

#### ПРИКЛАД 54

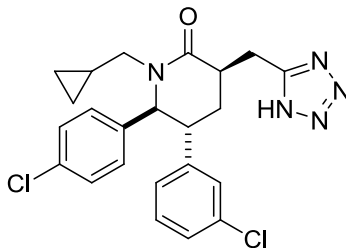


(S)-Етил 2-((2S, 3R, 5R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-5-(2-((3-морфолінопропіл)аміно)-2-оксоетил)-6-оксопіперидин-1-іл)бутаноат

Зазначену в заголовку сполуку одержали так, як описано в Прикладі 49, використовуючи 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-етокси-1-оксобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтову кислоту (Приклад 3) у якості вихідного матеріалу.

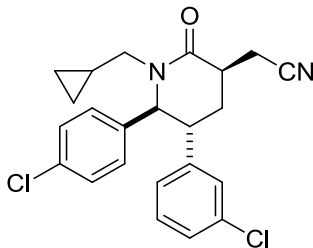
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{XClO}_2\text{FORM-d}$ )  $\delta$  ppm 7.34 (2 H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.30–7.16 (5 H, m), 7.11–7.03 (1 H, m), 4.73 (1 H, d,  $J=5.5$  Hz), 4.14 (2 H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.09–3.92 (4 H, m), 3.67–3.51 (2 H, m), 3.50–3.40 (1 H, m), 3.39–3.30 (2 H, m), 3.25 (1 H, dd,  $J=8.8, 3.3$  Hz), 3.22–3.12 (2 H, m), 2.98–2.50 (5 H, m), 2.33–2.03 (5 H, m), 1.52–1.37 (0 H, m), 1.26 (3 H, t,  $J=7.2$  Hz), 0.60 (3 H, t,  $J=7.4$  Hz).

#### ПРИКЛАД 55



(3R, 5R, 6S)-3-((1H-Тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)піперидин-2-он

Етап А. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетонітрил



Розчин 136 мг (0,315 ммоль) 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетаміду (Приклад 48) і триетиламіну (220 мкл, 1576 мкмоль) в 5 мл ТГФ обробили трифтороцтовим ангідридом (111 мкл, 788 мкмоль) при 0 °С. Після перемішування при 0 °С протягом 2 годин реакцію погасили (насиченим  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), екстрагували (2 х  $\text{EtOAc}$ ) і промили (насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ ). Об'єднані органічні шари висушили

(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском.

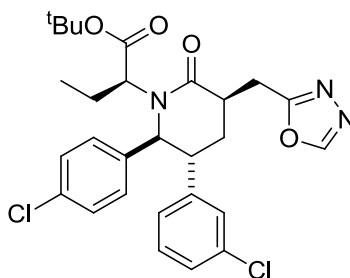
Після перемішування при 0 °С протягом 2 годин додали насичений розчин NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували реакційну суміш EtOAc. Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 20-25 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку, яку використовували без додаткового очищення.

Етап В. (3R, 5R, 6S)-3-((1H-Тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)піперидин-2-он

До розчину 136 мг (0,33 ммоль) 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетонітрилу (Приклад 55, етап А) в 1,8 мл ДМФ додали хлорид амонію (176 мг, 3290 мкмоль) і азид натрію (214 мг, 3290 мкмоль). Отриману суміш перемішували при 90°C протягом 4 днів. Потім реакційну суміш підкислили (10 % водною лимонною кислотою) і екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті розділення обернено-фазовою ВЕРХ (60-90 % AcCN/H<sub>2</sub>O за 30 хвилин) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.51–7.48 (1 H, s), 7.35 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.32–7.28 (2 H, m), 7.25–7.21 (1 H, m), 6.86 (2 H, d, J=8.2 Hz), 5.14 (1 H, s), 4.23 (1 H, dd, J=14.1, 6.7 Hz), 3.40 (1 H, dd, J=15.3, 3.1 Hz), 3.28–3.20 (1 H, m), 3.15 (1 H, dd, J=15.1, 8.0 Hz), 2.60 – 2.52 (1 H, m), 2.33 (1 H, dd, J=14.1, 8.2 Hz), 2.26–2.18 (2 H, br. s.), 2.04–1.93 (1 H, m), 1.25–1.15 (1 H, m), 0.77–0.70 (1 H, m), 0.68–0.59 (1 H, m), 0.36–0.24 (2 H, m); МС (ESI) 456.0[M+H]<sup>+</sup>, 453.9[M – H]<sup>-</sup>.

#### ПРИКЛАД 56

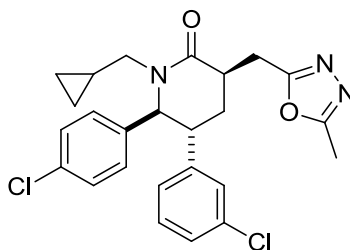


(3R, 5R, 6S)-3-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)піперидин-2-он

До розчину 20 мг (45 мкмоль) 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетатогідрозиду (Приклад 51) в 0,2 мл толуолу додали етилформімідату гідрохлорид (6,4 мг, 58 мкмоль). Реакційну суміш нагрівали з дефлегматором протягом 14 годин, а потім реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. У результаті розділення обернено-фазовою ВЕРХ (від 10 до 90 % AcCN/H<sub>2</sub>O за 40 хвилин) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної плівки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8.35 (1 H, s), 7.50–7.45 (1 H, m), 7.37 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.34–7.28 (2 H, m), 7.26–7.22 (1 H, m), 7.13 (2 H, d, J=8.6 Hz), 5.13 (1 H, s), 4.22–4.17 (1 H, m), 3.38–3.35 (2 H, m), 3.24–3.18 (1 H, m), 2.80–2.72 (1 H, m), 2.35–2.28 (1 H, m), 2.25–2.18 (1 H, m), 1.96–1.86 (1 H, m), 1.21–1.12 (1 H, m), 0.70–0.62 (1 H, m), 0.61–0.54 (1 H, m), 0.30–0.20 (2 H, m); МС (ESI) 456.0[M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 57



(3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-((5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)піперидин-2-он

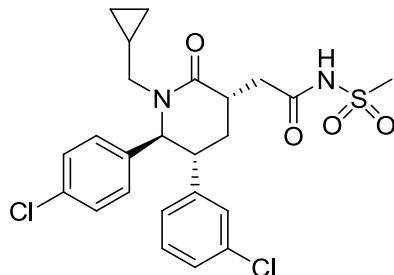
До розчину 40 мг (90 мкмоль) 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетатогідрозиду (Приклад 51) в 0,2 мл толуолу додали метилацетімідату гідрохлорид (13 мг, 116 мкмоль). Реакційну суміш нагрівали з дефлегматором протягом 14 годин, а потім реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. У результаті розділення обернено-фазовою ВЕРХ (від 10 до 90 % AcCN/H<sub>2</sub>O за 45

хвилин) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної плівки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.47–7.45 (1 H, s), 7.38 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.33–7.29 (2 H, m), 7.24–7.19 (1 H, m), 7.15 (2 H, d, J=8.6 Hz), 5.12–5.10 (1 H, m), 4.18 (1 H, dd, J=14.1, 6.7 Hz), 3.38–3.23 (2 H, m), 3.22–3.18 (1 H, m), 2.80–2.72 (1 H, m), 2.54 (3 H, s), 2.36–2.22 (2 H, m), 1.94–1.88 (1 H, m), 1.20–1.10 (1 H, m), 0.70–0.63 (1 H, m), 0.60–0.52 (1 H, m), 0.30–0.20 (2 H, m);

МС (ESI) 469.9 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 58



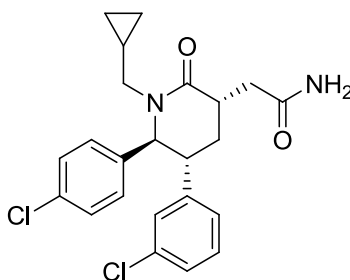
2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)-N-(метилсульфоніл)ацетамід

До розчину 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 41) (83 мг, 0,192 ммоль), метансульфонамід (22,59 мг, 0,230 ммоль) і 4-диметиламінопіридину (1,057 мг, 0,00865 ммоль) у ДХМ (2 мл) додали диізопропілетиламін (80 мкл, 0,461 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї хвилини перед додаванням бром-тріс-піролідінофосфонію гексафторфосфату (125 мг, 0,269 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакцію погасили 1 н. HCl, і екстрагували водний шар ДХМ (10 мл). Об'єднані органічні шари промили 1 н. HCl, 1 н. NaOH, насиченим водним розчином NaCl і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (стовпчик: Gemini-nx C<sub>18</sub> 5 мкм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 0 до 100 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, за 20 хвилин) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

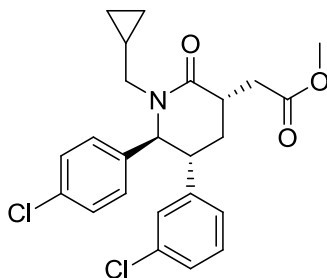
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.06-0.04 (m, 1 H) 0.06-0.16 (m, 1 H) 0.43 (dd, J=8.51 і 4.60 Hz, 1 H) 0.47-0.60 (m, 1 H) 0.88 (d, J=6.26 Hz, 1 H) 2.09-2.18 (m, 1 H) 2.29 (dt, J=14.04 і 6.77 Hz, 2 H) 2.62 (dd, J=15.26 і 3.52 Hz, 1 H) 2.90 (dd, J=15.26 і 7.63 Hz, 1 H) 3.02 (t, J=2.64 Hz, 1 H) 3.14 (d, J=3.72 Hz, 1 H) 3.32 (s, 3 H) 3.93 (dd, J=14.28 і 6.26 Hz, 2 H) 4.64 (d, J=10.17 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 6.85-6.91 (m, 2 H) 7.00 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.10-7.26 (m, 4 H). Мас Спектр (ESI) m/z=509 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 59

2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамід



Етап А. Метил 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетат

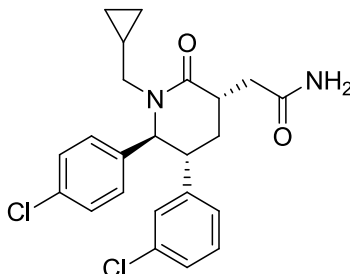


35

До розчину 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-

оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 41) (500 мг, 1,156 ммоль) в 10 % MeOH у ДХМ (10 мл) додали (триметилсиліл)діазометан (2,0 М у диетиловому ефірі) (1 м). Реакційну суміш жовтого кольору перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском і очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 0 до 50 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

Етап В. 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамід

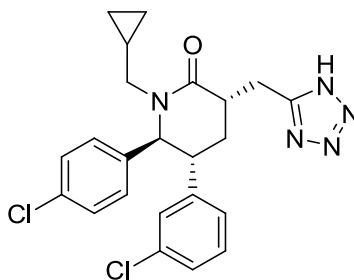


У щільно закриту пробірку завантажили метил 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетат (Приклад 59, етап А) (109 мг, 0,244 ммоль), аміак, 7 н. розчин у метанолі (2 мл, 14,00 ммоль) і ціанід натрію (1,197 мг, 0,024 ммоль). Пробірку закрили і нагрівали до 50 °С. Тиск досяг 35 кілопаскаль через 1 годину. Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури і продували безводний аміак (газ) через розчин протягом десяти хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш закрили і нагрівали до 50 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури і продували безводний аміак (газ) через розчин протягом двадцяти хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш закрили і нагрівали до 50 °С протягом 2 днів. Неочищену реакційну суміш концентрували під зниженим тиском і очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (стовпчик: Gemini-nx C<sub>18</sub> 5 мкм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 0 до 100 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, за 20 хвилин) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

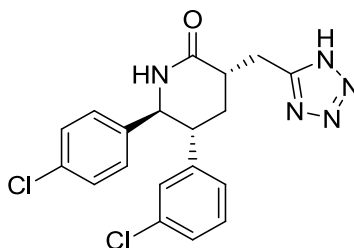
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-0.05-0.04 (m, 1 H) 0.06-0.15 (m, 1 H) 0.36-0.45 (m, 1 H) 0.46-0.56 (m, 1 H) 0.79-0.93 (m, 1 H) 2.11-2.20 (m, 1 H) 2.29 (dt, J=13.99, 6.90 Hz, 1 H) 2.64-2.73 (m, 1 H) 2.75-2.83 (m, 1 H) 2.96-3.13 (m, 2 H) 3.91 (dd, J=14.09, 6.46 Hz, 1 H) 4.63 (d, J=9.98 Hz, 1 H) 6.41 (br. s., 1 H) 6.75 (dt, J=7.58, 1.59 Hz, 2 H) 6.83-6.90 (m, 2 H) 7.01 (t, J=1.96 Hz, 1 H) 7.10-7.26 (m, 4 H). Мас Спектр (ESI) m/z=431 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 60

(3S, 5R, 6S)-3-((1H-Тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)піперидин-2-он



Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-((1H-Тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-он



100 мл круглодонну колбу помістили під вакуум і нагрівали термофеном для забезпечення сухості. Колбу залишили остигати до кімнатної температури і додали розчин 500 мг (1,56 ммоль) (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (Приклад 1, етап Е) у ТГФ (12

мл) під аргонем, і остидили до 0°C. Додали бутиллітій (1,6 М у гексанах, 2440 мкл, 3,90 ммоль), а потім 5-хлорметил-1Н-тетразол (185 мг, 1,561 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 15 хвилин при 0°C. Реакцію погасили насиченим розчином хлориду амонію та екстрагували етилацетатом. Водний шар підкислили за допомогою 1 М НСІ. Водний шар екстрагували етилацетатом (2 × 30 мл) і об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над сульфатом натрію та концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (стовпчик: Gemini-NX C<sub>18</sub> 5 мкм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 0 до 100 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, за 25 хвилин) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

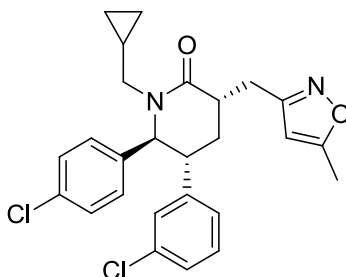
Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-((1Н-Тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)піперидин-2-он

Розчин (3S, 5R, 6S)-3-((1Н-тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (Приклад 60, етап А) (65 мг, 0,162 ммоль) у ДМФ (1,6 мл) остидили до 0 °C і додали трет-бутоксид натрію (31,1 мг, 0,323 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом десяти хвилин перед додаванням (бромметил)циклопропану (78 мкл, 0,808 ммоль). Реакційну суміш нагріли до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин, погасили насиченим розчином хлориду амонію і розбавили водою та етилацетатом. Водний шар екстрагували етилацетатом, а органічні шари об'єднали, промили 1 М LiCl, насиченим водним розчином NaCl, висушили над сульфатом натрію та концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (стовпчик: Gemini-NX C<sub>18</sub> 5 мкм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 0 до 100 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, за 20 хвилин) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-0.08-0.02 (m, 1 H) 0.11 (dt, J=9.44 і 4.77 Hz, 1 H) 0.38-0.46 (m, 1 H) 0.50 (td, J=8.31 і 4.50 Hz, 1 H) 0.78-0.89 (m, 1 H) 2.18-2.28 (m, 2 H) 2.31-2.41 (m, 1 H) 2.96-3.07 (m, 2 H) 3.29 (dd, J=14.87 і 7.82 Hz, 1 H) 3.47-3.56 (m, 1 H) 3.89 (dd, J=14.09 і 6.46 Hz, 1 H) 4.58 (d, J=9.98 Hz, 1 H) 6.71-6.76 (m, 1 H) 6.80-6.87 (m, 2 H) 6.98 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.12-7.18 (m, 1 H) 7.19-7.25 (m, 3 H). Мас Спектр (ESI) m/z=456 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 61

(3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-((5-метилізоксазол-3-іл)метил)піперидин-2-он

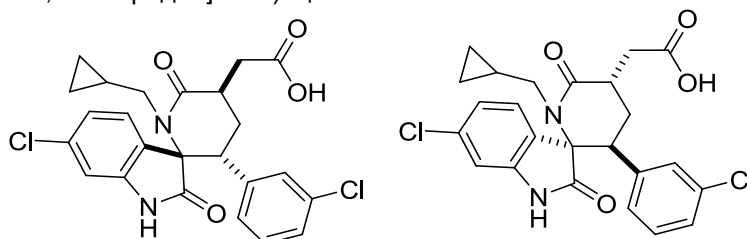


Зазначену в заголовку сполуку одержали з (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (Приклад 1, етап Е), 3-(бромметил)-5-метилізоксазолу і (бромметил)циклопропану, як описано у Прикладі 60.

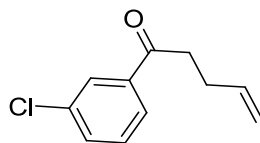
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-0.05-0.04 (m, 1 H) 0.05-0.14 (m, 1 H) 0.32-0.41 (m, 1 H) 0.42-0.51 (m, 1 H) 0.79-0.94 (m, 1 H) 2.04-2.09 (m, 2 H) 2.28 (dd, J=14.28 і 7.24 Hz, 1 H) 2.37 (d, J=0.59 Hz, 3 H) 2.86-3.04 (m, 3 H) 3.33-3.41 (m, 1 H) 3.93 (dd, J=14.18 і 6.55 Hz, 1 H) 4.56 (d, J=9.98 Hz, 1 H) 5.92 (d, J=0.78 Hz, 1 H) 6.70 (dt, J=7.58 і 1.30 Hz, 1 H) 6.80-6.86 (m, 2 H) 6.95 (t, J=1.76 Hz, 1 H) 7.06-7.11 (m, 1 H) 7.13-7.17 (m, 1 H) 7.17-7.23 (m, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/z=469 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 62

(рацемічна) 2-((2'S, 3'R, 5'R)-6-хлор-3'-(3-хлорфеніл)-1'-(циклопропілметил)-2,6'-диоксоспіро[індолін-3,2'-піперидин]-5'-іл)оцтова кислота.

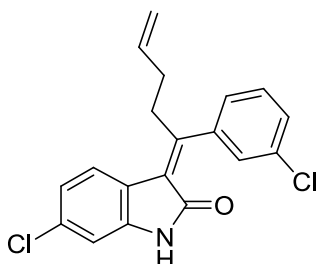


Етап А. 1-(3-хлорфеніл)пент-4-ен-1-он



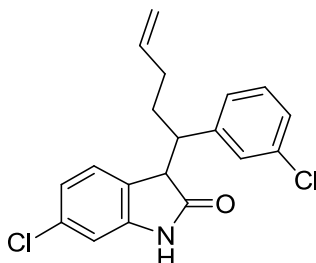
До розчину 3-хлорбензоилхлориду (7 мл, 54,7 ммоль) у ТГФ (60 мл) додали йодид міді (I) (0,521 г, 2,73 ммоль). Суспензію остидили до -10°C і по краплях, через канюлю, протягом 30 хвилин додали 3-бутенілмагнію бромід (0,5 М у ТГФ) (112 мл, 55,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -10°C протягом 1 години, а потім нагріли до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували до 25 мл і розбавили 100 мл ДХМ і 100 мл 1 М HCl. Шари розділили, а органічний шар відфільтрували. Фільтрат промили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 0 до 50 % ДХМ у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап В. 6-хлор-3-(1-(3-хлорфеніл)пент-4-енілден)індолін-2-он



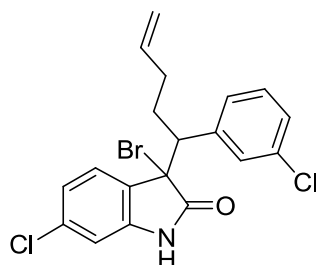
До суміші 1-(3-хлорфеніл)пент-4-ен-1-ону (Приклад 62, етап А) (14,86 г, 76 ммоль) і 6-хлоріндолін-2-ону (12,79 г, 76 ммоль) у толуолі (50 мл) при кімнатній температурі додали піролідін (6,31 мл, 76 ммоль). Суспензію нагрівали при дефлегмації з насадкою Діна-Старка протягом 6 годин. Реакційну суміш остидили до кімнатної температури і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 10 до 20 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап С. 6-хлор-3-(1-(3-хлорфеніл)пент-4-еніл)індолін-2-он



До жовтої суспензії 6-хлор-3-(1-(3-хлорфеніл)пент-4-енілден)індолін-2-ону (Приклад 62, етап В) (12,81 г, 37,2 ммоль) в MeOH (200 мл) при кімнатній температурі повільно додали боргідрид натрію (1,689 г, 44,7 ммоль). Спостерігали утворення газу. Жовту реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Повільно додали додаткову кількість боргідриду натрію (1,689 г, 44,7 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш вилили у воду (200 мл). Утворився осад, і суміш обробляли ультразвуком протягом 15 хвилин, а потім відфільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском до 36 мл, а потім двічі екстрагували EtOAc. Органічні шари об'єднали, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

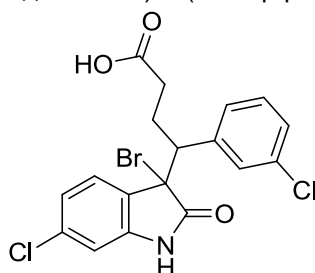
Етап D. 2-бром-6-хлор-3-(1-(3-хлорфеніл)пент-4-еніл)індолін-2-он



До розчину 6-хлор-3-(1-(3-хлорфеніл)пент-4-еніл)індолін-2-она (Приклад 62, етап С) (13,0 г,

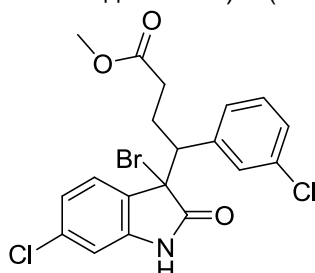
37,5 ммоль) у ТГФ (200 мл) (попередньо дегазованому за допомогою Ar) при -78°C під Ar додали N1,N1,N2,N2-тетраметилетан-1,2-діамін (11,79 мл, 79 ммоль) (попередньо дегазований за допомогою Ar) і бутиллітій (1,6 М у гексанах) (49,3 мл, 79 ммоль) (попередньо дегазований за допомогою Ar) через додаткову лійку. Ясно-коричневу реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин, загорнули у фольгу і перекристалізували, через канюлю додали 1-броміролідін-2,5-діон (6,68 г, 37,5 ммоль) у ТГФ (50 мл) (попередньо дегазований за допомогою Ar). Після додавання реакцію відразу погасили насиченим розчином одноосновного фосфату калію і нагріли до кімнатної температури. Суміш двічі екстрагували EtOAc. Органічні шари об'єднали, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 0 до 10 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді суміші диастереомерів зі співвідношенням 1:1,7.

Етап Е. 4-(3-бром-6-хлор-2-оксоіндолін-3-іл)-4-(3-хлорфеніл)бутанова кислота



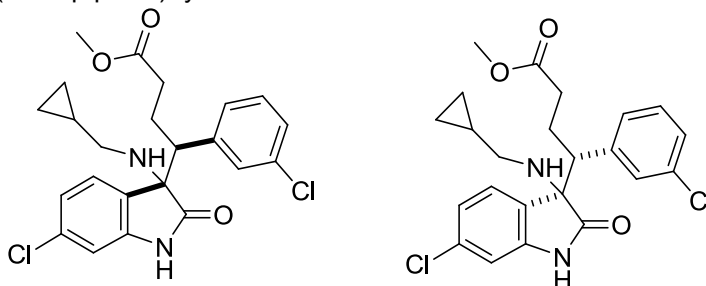
До розчину, що швидко перемішується, 3-бром-6-хлор-3-(1-(3-хлорфеніл)пент-4-еніл)індолін-2-ону (Приклад 62, етап D) (7,74 г, 18,21 ммоль) в H<sub>2</sub>O/CCl<sub>4</sub>/MeCN (1,5/1/1) (80 мл/50 мл/50 мл) додали періодат натрію (15,58 г, 72,8 ммоль) і рутенію (III) хлорид гідрат (0,205 г, 0,910 ммоль). Реакційну суміш енергійно перемішували протягом 30 хвилин і контролювали реакцію по ТСХ. Реакційну суміш підкислили (10 % лимонною кислотою) і екстрагували EtOAc. Органічний шар промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 30 до 70 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап F. метил 4-(3-бром-6-хлор-2-оксоіндолін-3-іл)-4-(3-хлорфеніл)бутаноат

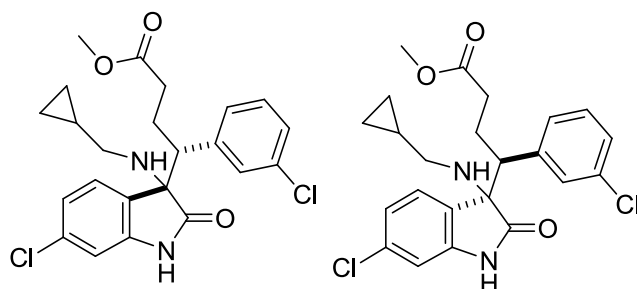


До розчину 4-(3-бром-6-хлор-2-оксоіндолін-3-іл)-4-(3-хлорфеніл)бутанової кислоти (Приклад 62, етап Е) (5,38 г, 12,14 ммоль) в MeOH (120 мл) при кімнатній температурі додали одну краплю концентрованої сірчаної кислоти. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, а потім концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 0 до 50 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап G. (рацемічний) (S)-метил 4-((S)-6-хлор-3-(циклопропілметиламіно)-2-оксоіндолін-3-іл)-4-(3-хлорфеніл)бутаноат і (рацемічний) (R)-метил 4-((S)-6-хлор-3-(циклопропілметиламіно)-2-оксоіндолін-3-іл)-4-(3-хлорфеніл)бутаноат

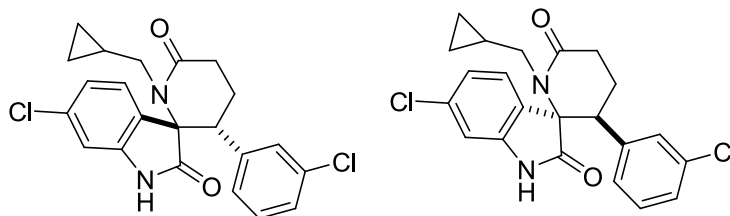






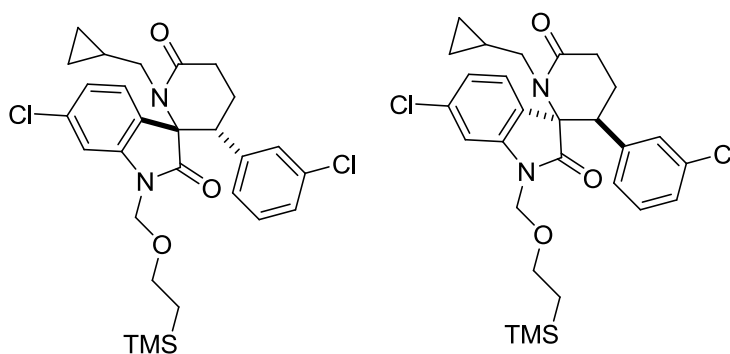
Розчин метил 4-(3-бром-6-хлор-2-оксоіндолін-3-іл)-4-(3-хлорфеніл)бутаноату (Приклад 62, етап F) (110 мг, 0,241 ммоль) у ДХЕ (4 мл) нагрівали з дефлегматором. Однією порцією додали карбонат цезію (157 мг, 0,481 ммоль) і циклопропілметиламіну гідрохлорид (25,9 мг, 0,241 ммоль) у ДХЕ (1 мл). Реакційну суміш нагрівали з дефлегматором протягом 5 годин, а потім остудили до кімнатної температури. Реакційну суміш відфільтрували через целіт і промили ДХМ. Фільтрат концентрували, а диастереомерні пари розділили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 20 до 60 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначених у заголовку сполук. Більш полярний ізомер використали у Прикладі 62, етап Н.

Етап Н. (рацемічний) (2'S, 3'R)-6-хлор-3'-(3-хлорфеніл)-1'-(циклопропілметил)спіро[індолін-3,2'-піперидин]-2,6'-дион



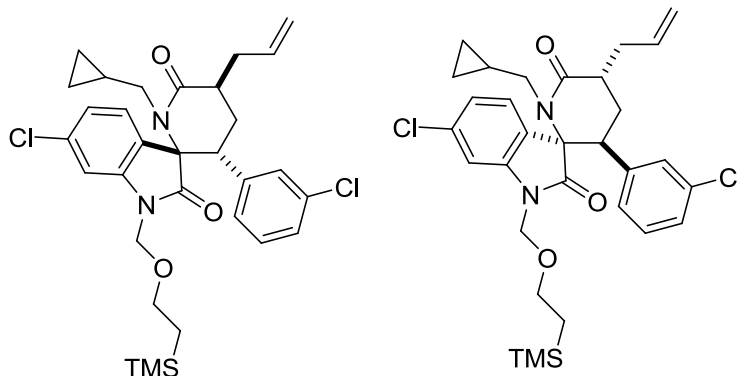
Розчин (рацемічного) (R)-метил 4-((S)-6-хлор-3-(циклопропілметиламіно)-2-оксоіндолін-3-іл)-4-(3-хлорфеніл)бутаноату (Приклад 62, етап G, більш полярний ізомер) у ДХМ промили насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під зниженим тиском. Залишок розчинили в дистильованому ксилолі (5 мл) і нагрівали реакційну суміш до  $135^\circ\text{C}$  протягом 24 годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 20 до 60 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап І. (рацемічний) (2'S, 3'R)-6-хлор-3'-(3-хлорфеніл)-1'-(циклопропілметил)-1-((2-триметилсиліл)етокси)метил)спіро[індолін-3,2'-піперидин]-2,6'-дион



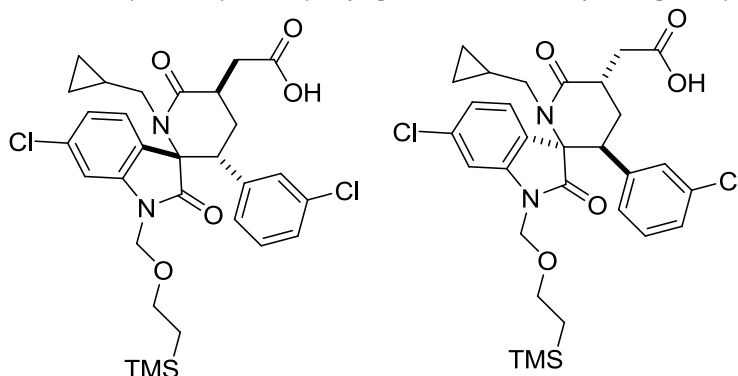
До розчину (рацемічного) (2'S, 3'R)-6-хлор-3'-(3-хлорфеніл)-1'-(циклопропілметил)спіро[індолін-3,2'-піперидин]-2,6'-диону (Приклад 62, етап Н) (114 мг, 0,274 ммоль) у ДМФ (2 мл) при  $0^\circ\text{C}$  додали дисперсію 60 % гідриду натрію в мінеральному маслі (10,98 мг, 0,274 ммоль), а потім (2-(хлорметокси)етил)триметилсілан (48,4 мкл, 0,274 ммоль). Реакційну суміш перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин, а потім нагріли до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш вилили в крижану воду та екстрагували EtOAc. Органічний шар промили 1 М розчином LiCl, насиченим водним розчином NaCl, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 0 до 50 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап J. (рацемічний) (2'S, 3'R, 5'S)-5'-аліл-6-хлор-3'-(3-хлорфеніл)-1'-(циклопропілметил)-1-((2-триметилсиліл)етокси)метилспіро[індолін-3,2'-піперидин]-2,6'-дион



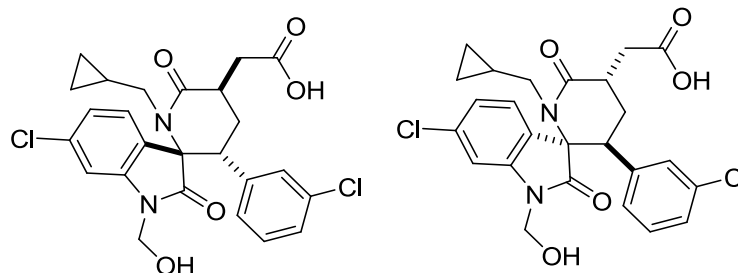
До розчину (рацемічного) (2'S, 3'R)-6-хлор-3'-(3-хлорфеніл)-1'-(циклопропілметил)-1-((2-триметилсиліл)етокси)метилспіро[індолін-3,2'-піперидин]-2,6'-диону (Приклад 62, етап I) (97 мг, 0,178 ммоль) у ТГФ (1 мл) при -78°C під Ag додали свіжоприготовлений LDA (1,0 М у ТГФ) (178 мкл, 0,178 ммоль). Колір реакційної суміші змінився на жовтувато-жовтогарячий. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин, а потім додали дистильований алілбромід (15,39 мкл, 0,178 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 10 хвилин, а потім нагріли до 0°C. Реакцію погасили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl і нагріли до кімнатної температури. Суміш розбавили EtOAc і розділили шари. Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 0 до 25 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап K. (рацемічна) 2-((2'S, 3'R, 5'R)-6-хлор-3'-(3-хлорфеніл)-1'-(циклопропілметил)-2,6'-диоксо-1-((2-триметилсиліл)етокси)метилспіро[індолін-3,2'-піперидин]-5'-іл)оцтова кислота



До розчину, що швидко перемішується (рацемічного) (2'S, 3'R, 5'S)-5'-аліл-6-хлор-3'-(3-хлорфеніл)-1'-(циклопропілметил)-1-((2-триметилсиліл)етокси)метилспіро[індолін-3,2'-піперидин]-2,6'-диону (Приклад 62, етап J) (46 мг, 0,079 ммоль) в H<sub>2</sub>O/CCl<sub>4</sub>/MeCN (0,75 мл/5 мл/5 мл) додали періодат натрію (67,2 мг, 0,314 ммоль) і рутенію (III) хлорид гідрат (1,771 мг, 7,85 мкмоль). Реакційну суміш енергійно перемішували протягом 19 годин, а потім підкислили (10 % лимонною кислотою) і відфільтрували через шар целіту, і промили EtOAc. Фільтрат перенесли в ділільну лійку та екстрагували EtOAc. Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

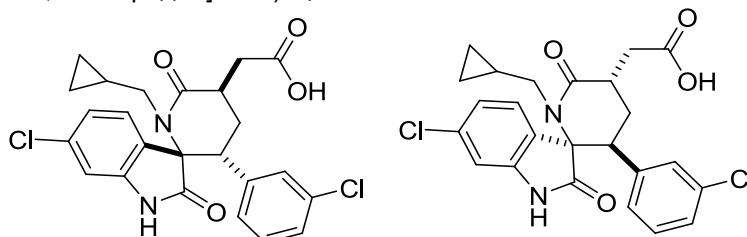
Етап L. (рацемічна) 2-((2'S, 3'R, 5'R)-6-хлор-3'-(3-хлорфеніл)-1'-(циклопропілметил)-1-(гідроксиметил)-2,6'-диоксоспіро[індолін-3,2'-піперидин]-5'-іл)оцтова кислота



До розчину (рацемічної) 2-((2'S, 3'R, 5'R)-6-хлор-3'-(3-хлорфеніл)-1'-(циклопропілметил)-2,6'-

диоксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)спіро[індолін-3,2'-піперидин]-5'-іл)оцтової кислоти (Приклад 62, етап К) (47 мг, 0,078 ммоль) у ДХМ (0,8 мл) при кімнатній температурі додали 0,2 мл ТФОК. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 19 годин, а потім концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 50 до 100 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

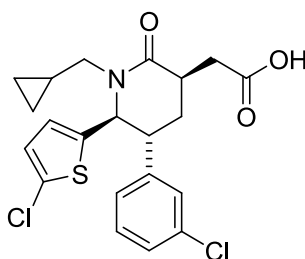
Етап М. (рацемічна) 2-((2'S, 3'R, 5'R)-6-хлор-3'-(3-хлорфеніл)-1'-(циклопропілметил)-2,6'-диоксоспіро[індолін-3,2'-піперидин]-5'-іл)оцтова кислота



До розчину (рацемічної) 2-((2'S, 3'R, 5'R)-6-хлор-3'-(3-хлорфеніл)-1'-(циклопропілметил)-1-(гідроксиметил)-2,6'-диоксоспіро[індолін-3,2'-піперидин]-5'-іл)оцтової кислоти (Приклад 62, етап L) (12,6 мг, 0,025 ммоль) в MeOH (1 мл) при кімнатній температурі додали ДІЕА (8,74 мкл, 0,050 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакцію погасили 10 % лимонною кислотою та концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (стовпчик: Gemini-NX C<sub>18</sub> 5 мкм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 0 до 100 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

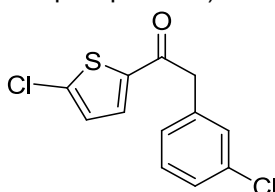
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, АЦЕТОНИТРИЛ-d<sub>3</sub>) δ ppm: 0.25 - -0.18 (1 H, m) -0.12 - -0.04 (1 H, m) 0.20-0.34 (2 H, m) 0.66-0.77 (1 H, m) 1.64-1.73 (1 H, m) 2.68 (1 H, dd, J=14.3 і 7.0 Hz) 2.73-2.81 (1 H, m) 2.86-3.02 (1 H, m) 3.12-3.33 (3 H, m) 3.53-3.65 (1 H, m) 6.61 (1 H, d, J=1.8 Hz) 6.79-6.91 (2 H, m) 7.08 (1 H, t, J=7.8 Hz) 7.11-7.20 (2 H, m) 7.49 (1 H, d, J=8.2 Hz) 8.29 (1 H, br s). Мас Спектр (ESI) m/z=473 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 63



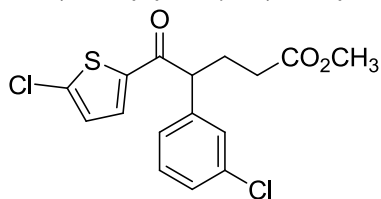
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлортіофен-2-іл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Етап А. 2-(3-Хлорфеніл)-1-(5-хлортіофен-2-іл)етанон



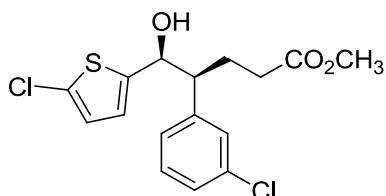
В 500 мл круглодонну колбу помістили силікагель 60 (21 г, 350 ммоль) і нагрівали колбу термофеном під високим вакуумом протягом 30 хвилин. Систему остидили до кімнатної температури і додали пентоксид фосфору (8,75 мл, 148 ммоль). Суміш перемішували при 110 °C (на масляній бані) під високим вакуумом протягом 120 хвилин. Суміш залишили остигати до кімнатної температури. Додали 3-хлорфенілоцтову кислоту (15,6 г, 91 ммоль), 2-хлортіофен (33,8 мл, 366 ммоль) і ДХЕ (50 мл). Реакційну суміш перемішували з дефлегматором протягом 4 годин. Аналіз ЖХМС показав, що реакція завершена. Реакційну суміш залишили остигати до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавили ефіром (300 мл) і відфільтрували. Органічний розчин концентрували під зниженим тиском. Залишок розтерли з гексаном для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді бруднуватобілої твердої речовини. Гексановий матковий розчин концентрували та очистили флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, від 0 до 30 % EtOAc/гексан, градієнтне елюювання), одержали ще одну порцію зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світложовтої твердої речовини. Мас Спектр (ESI) m/z=271 (M+1).

Етап В. рацемічний Метил 4-(3-хлорфеніл)-5-(5-хлортіофен-2-іл)-5-оксопентаноат



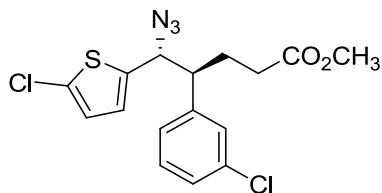
До розчину 7,35 (27,1 ммоль) г 2-(3-хлорфеніл)-1-(5-хлортіофен-2-іл)етанону (Приклад 63, етап А) і складного метилового ефіру акрилової кислоти (2,81 мл, 31,2 ммоль) у ДХМ (60 мл) повільно додали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (4,05 мл, 27,1 ммоль) у ДХМ (10 мл) при 0°C за 20 хвилин. Потім реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Після перемішування при 25°C протягом двох днів реакційну суміш розбавили ДХМ і промили 2 н. НСІ, водою і насиченим водним розчином NaCl. Органічний екстракт висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчин відфільтрували і концентрували in vacuo для одержання неочищеного матеріалу у вигляді світложовтої маслянистої речовини. Неочищений матеріал абсорбували на шар силікагелю та очистили хроматографією через попередньо упаковану силікагелеву колонку (220 г), елюючи градієнтом від 0 % до 30 % EtOAc у гексані, для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світложовтої маслянистої речовини. Мас Спектр (ESI) m/z=357 (M+1).

Етап С. рацемічний (4S, 5S)(4R, 5R) метил 4-(3-хлорфеніл)-5-(5-хлортіофен-2-іл)-5-гідроксипентаноат



До розчину 8,20 г (22,95 ммоль) метил 4-(3-хлорфеніл)-5-(5-хлортіофен-2-іл)-5-оксопентаноату (Приклад 63, етап В) в MeOH (100 мл) частинами додали боргідрат натрію (0,809 мл, 22,95 ммоль) при 0°C. Потім реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин. Аналіз ЖХМС показав, що реакція підійшла до кінця. Додали крижану воду, щоб погасити реакцію. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском для видалення більшої частини MeOH. Залишок екстрагували ДХМ (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією (TCX, SiO<sub>2</sub>, від 20 до 30 % EtOAc у гексанах, градієнтне елювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

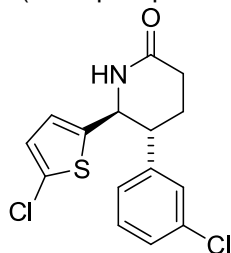
Етап D. рацемічний (4S, 5R)(4R, 5S)-метил-5-азидо-4-(3-хлорфеніл)-5-(5-хлортіофен-2-іл)пентаноат



До розчину 1,18 г (3,28 ммоль) рацемічного (4S, 5S)(4R, 5R)-метил 4-(3-хлорфеніл)-5-(5-хлортіофен-2-іл)-5-гідроксипентаноату (Приклад 63, етап С) у толуолі (10 мл) додали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,639 мл, 4,27 ммоль) за 5 хвилин при 0°C при перемішуванні. До отриманого вище розчину по краплях, за період 8 хвилин, додали дифенілфосфорил азид (0,852 мл, 3,94 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі від 0 °C до кімнатної температури протягом 14 годин і контролювали за аналізом ЖХМС. Реакційну суміш розбавили (насиченим водним NH<sub>4</sub>Cl), екстрагували (3 x EtOAc) і промили (2 x насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском. Неочищений матеріал розчинили в невеликій кількості ДХМ для хроматографії. Нерозчинний матеріал вилучили фільтрацією, а розчин абсорбували на шар силікагелю та очистили хроматографією через попередньо упаковану силікагелеву колонку Redi-Sep (40 г), елюючи градієнтом від 0 % до 60 % EtOAc у гексані, для одержання рацемічної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

Мас Спектр (ESI) m/z=406 (M+23).

## Етап Е. (5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(5-хлортіофен-2-іл)піперидин-2-он



До розчину 7,8 г (20,3 ммоль) рацемічного (4S, 5R)(4R, 5S)-метил 5-азидо-4-(3-хлорфеніл)-5-(5-хлортіофен-2-іл)пентаноату (Приклад 63, етап D) у ТГФ/Н<sub>2</sub>O (4:1, 75 мл) додали  
 5 триметилфосфін, 1,0 М розчин у тетрагідрофурані (24,36 мл, 24,36 ммоль). Після перемішування протягом 1 години при 23°C, аналіз ЖХМС показав, що реакція завершена. Більшу частину ТГФ вилучили під зниженим тиском, а залишок підлужили (крижаним 2 М LiOH), продукт екстрагували (3 x ДХМ) і промили (2 x насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском для одержання  
 10 неочищеної суміші амінів у вигляді твердої жовтої речовини.

Неочищений амін, отриманий вище, розчинили в MeOH/насиченому водному розчині NaHCO<sub>3</sub> (4/1, 60 мл, c = 0,04 М) і дефлегмували реакційну суміш протягом 3 годин. Після того як аналіз ЖХМС показав завершення реакції, надлишок розчинника вилучили під зниженим тиском, а залишок розбавили (водою), екстрагували (2 x 10 % MeOH/ДХМ) і промили (1 x насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском для одержання неочищеної зазначеної в заголовку  
 15 сполуки.

Неочищений матеріал абсорбували на шар силікагелю та очистили хроматографією через попередньо упаковану силікагелеву колонку (220 г), елюючи градієнтом від 20 % до 100 % EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, для одержання рацемічної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини.

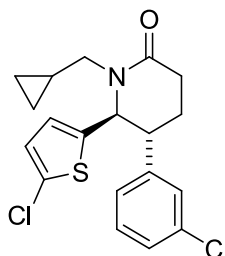
Окремі енантіомери рацемічного (5R, 6S)(5S, 6R)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлортіофен-2-іл)піперидин-2-ону розділили хіральною СЖХ на колонці Chiralcel AS-H 250 x 30 мм при 50 г/хв. MeOH(+ 20 mM NH<sub>3</sub>) + 50 г/хв. CO<sub>2</sub> на СЖХ Thar 350 (Thar Technologies, Inc., Пітсбург, штат Пенсільванія). Тиск на виході = 100 бар; температура = 46°C; довжина хвилі = 245 нм. Час хроматографування = 20 хвилин; час циклу = 17 хвилин. Зазначену в заголовку сполуку, (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлортіофен-2-іл)піперидин-2-он, одержали як більш швидко елюований ізомер.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.18-7.24 (2 H, m), 7.10 (1 H, m), 6.93-6.95 (1 H, m)  
 30 6.23 (1 H, d, J=4 Hz), 6.42 (1 H, d, J=4 Hz), 6.09 (1 H, s), 4.73 (1 H, d, J=8 Hz), 2.87-2.94 (1 H, m), 2.60-2.65 (2 H, m), 2.05-2.25 (2 H, m); Мас Спектр (ESI) m/z=326 (M+1); [α]<sub>D</sub> = + 165.8 (T=24.7 °C, c=0.104, CHCl<sub>3</sub>)

Також представленим вище способом був отриманий енантіомер зазначеної в заголовку сполуки, (5S, 6R)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлортіофен-2-іл)піперидин-2-он, як більш повільно елюований ізомер.

[α]<sub>D</sub> = - 158 (T=24,8 °C, c=0,104, CHCl<sub>3</sub>)

Етап F. рацемічний (5R, 6S)(5S, 6R)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлортіофен-2-іл)-1-(циклопропілметил)піперидин-2-он

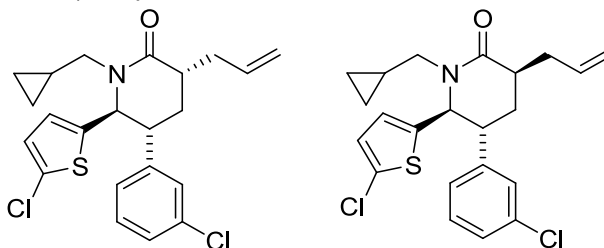


Зазначену в заголовку сполуку одержали з рацемічного (5R, 6S), (5S, 6R)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлортіофен-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 63, етап Е), як описано в Прикладі 35, етап А.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) α ppm 7.34 (1H, br s), 7.25-7.30 (2 H, m), 7.13 – 7.17 (1 H, m), 6.74 (1 H, d, J=4 Hz), 6.56 (1 H, d, J=4 Hz), 5.06 (1 H, d, J=4 Hz), 4.13 – 4.19 (1H, m), 3.19 – 3.23 (1 H, m), 2.46 – 2.60 (3H, m), 2.23-2.29 (1 H, m), 2.01-2.10 (1 H, m), 1.05 – 1.13 (1 H, m), 0.59 –  
 45 0.66 (1 H, m), 0.49 – 0.56 (1 H, m), 0.27 – 0.33 (1 H, m), 0.18 – 0.24 (1 H, m). Мас Спектр (ESI)

$m/z=380$  ( $M+1$ ).

Етап G. (3R, 5R, 6S) (3S, 5S, 6R)-3-Аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)піперидин-2-он і (3S, 5R, 6S) (3R, 5S, 6R)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)піперидин-2-он



5

Зазначені в заголовку сполуки одержали з рацемічного ((5R, 6S)(5S, 6R)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлортіофен-2-іл)-1-(циклопропілметил)піперидин-2-ону (Приклад 63, етап F), як описано в Прикладі 1, етап G, і одержали у вигляді суміші стереоізомерів. Окремі рацемічні стереоізомери розділили силікагелевою хроматографією.

10

Зазначену в заголовку сполуку, (3R, 5R, 6S) (3S, 5S, 6R)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)піперидин-2-он, одержали як більш швидко елюований ізомер (менш полярний ізомер) за допомогою силікагелевої хроматографії.

15

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ppm 7.16-7.23 (2 H, m), 7.10 – 7.12 (1 H, d,  $J=4$  Hz), 6.32 (1 H, d,  $J=4$  Hz), 5.75 – 5.84 (1H, m), 5.05 – 5.12 (2 H, m), 4.76 (1 h, d,  $J=8$  Hz), 3.98 – 4.03 (1 H, m), 3.04 – 3.10 (1 H, m), 2.75 – 2.81 (1 H, m), 2.51 – 2.63 (2H, m), 2.35-2.42 (1 H, m), 2.05-2.11 (1 H, m), 1.89 – 1.99 (1 H, m), 0.88 – 0.98 (1 H, m), 0.49 – 0.56 (1 H, m), 0.39 – 0.46 (1 H, m), 0.19 – 0.25 (1 H, m), 0.07-0.13 (1 H, m). Мас Спектр (ESI)  $m/z=420$  ( $M+1$ ).

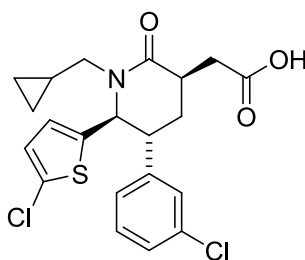
20

Зазначену в заголовку сполуку, (3S, 5R, 6S) (3R, 5S, 6R)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)піперидин-2-он, одержали як більш повільно елюований ізомер за допомогою силікагелевої хроматографії.

25

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ppm 7.42 (1 H, br s) 7.26-7.31 (1 H, m), 7.19-7.23 (1 H, m), 6.79 (1 H, d,  $J=4$  Hz), 6.60 (1 H, d,  $J=4$  Hz), 5.70-5.80 (1H, m), 5.06 – 5.15 (3 H, m), 4.18 – 4.23 (1 H, m), 3.26 – 3.29 (1 H, m), 2.62 – 2.68 (1 H, m), 2.41 – 2.51 (2H, m), 2.31-2.38 (1 H, m), 2.15-2.22 (1 H, m), 1.92 – 1.98 (1 H, m), 1.11 – 1.21 (1 H, m), 0.63 – 0.69 (1 H, m), 0.54 – 0.60 (1 H, m), 0.24 – 0.34 (2 H, m). Мас Спектр (ESI)  $m/z=420$  ( $M+1$ ).

Етап H. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлортіофен-2-іл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



30

Зазначену в заголовку сполуку одержали з рацемічного (3R, 5R, 6S)(3S, 5S, 6R)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопентилметил)піперидин-2-ону (Приклад 63, етап G), як описано в Прикладі 1, етап H, і розділили хіральною СЖХ на колонці CHIRALCEL® OJ (Daicel, Форт-Лі, штат Нью-Джерсі). Її одержали як більш повільно елюований ізомер.

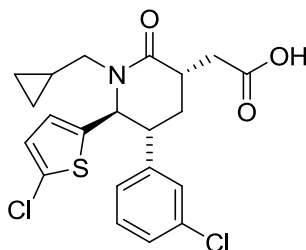
35

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ppm 7.45 (1 H, br s) 7.31-7.34 (2 H, m), 7.23-7.35 (1 H, m), 6.84 (1 H, d,  $J=4$  Hz), 6.74 (1 H, d,  $J=4$  Hz), 5.27 (1 H, br s), 4.22 – 4.27 (1 H, m), 3.33 (1 H, br s), 2.76 – 2.84 (1 H, m), 2.52 – 2.63 (3H, m), 2.31-2.36 (1 H, m), 1.96-2.02 (1 H, m), 1.15 – 1.24 (1 H, m), 0.71 – 0.77 (1 H, m), 0.60 – 0.67 (1 H, m), 0.34 – 0.40 (1 H, m), 0.27-0.33 (1 H, m). Мас Спектр (ESI)  $m/z=438$  ( $M+1$ ).

#### ПРИКЛАД 64

40

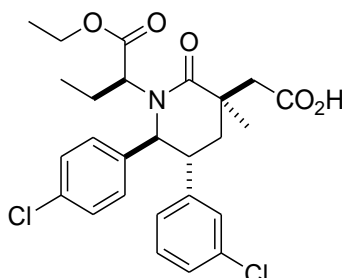
2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлортіофен-2-іл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Зазначену в заголовку сполуку одержали з рацемічного (3R, 5R, 6S)(3S, 5S, 6R)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопентилметил)піперидин-2-ону (Приклад 63, етап G), як описано в Прикладі 1, етап H, і розділили хіральною СЖХ на колонці AD. Його одержали як

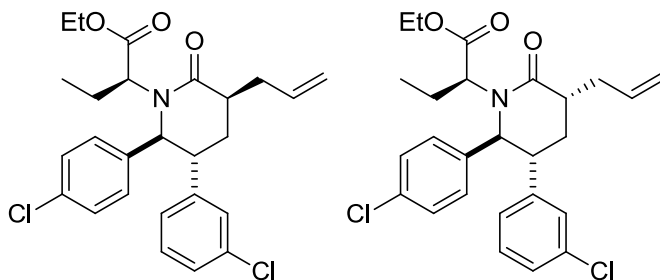
більш повільно елюйований ізомер на колонці CHIRALCEL® (Daicel, Форт-Лі, штат Нью-Джерсі) AD.  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.17-7.24 (2 H, m), 7.09 – 7.10 (1 H, m), 6.90 – 6.92 (1H, m), 6.62 (1 H, d, J=4 Hz), 6.35 (1 H, d, J=4 Hz), 4.80 (1 H, d, J=12 Hz), 3.94 – 3.99 (1 H, m), 3.11 – 3.18 (1 H, m), 2.99 – 3.16 (1 H, m), 2.54 – 2.66 (2H, m), 2.09-2.22 (2 H, m), 0.87 – 0.98 (1 H, m), 0.50 – 0.57 (1 H, m), 0.40 – 0.47 (1 H, m), 0.18 – 0.24 (1 H, m), 0.07-0.13 (1 H, m). Мас Спектр (ESI) m/z=438 (M+1).

ПРИКЛАД 65



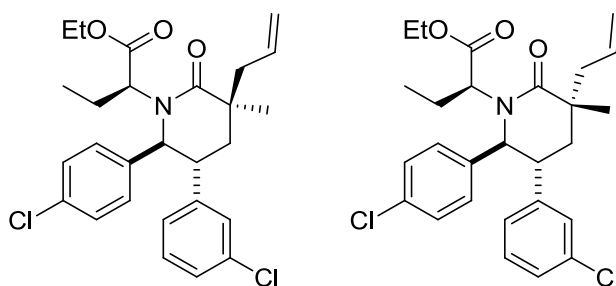
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-етокси-1-оксобутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Етап А. (S)-Етил 2-((3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноат і (S)-Етил 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноат



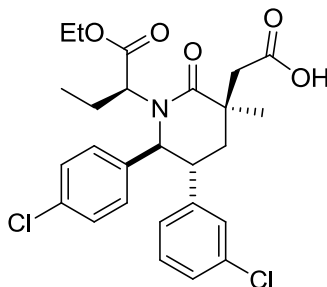
До розчину 362 мг (833 мкмоль) (S)-етил 2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-6-оксопіперидин-1-іл)бутаноату (Приклад 9, етап А) і алілброміду (87 мкл, 1000 мкмоль) у ТГФ (3,30 мл, 0,25 М) по краплях додали літію біс(триметилсиліл)амід (1 М розчин у ТГФ; 875 мкл, 875 мкмоль) при -78°C. Після перемішування при -78°C протягом 3 годин реакцію погасили (насиченим водним NH<sub>4</sub>Cl), екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили водою і насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією (12 г SiO<sub>2</sub>, від 15 до 20 % EtOAc у гексанах, градієнтне елювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді суміші стереоізомерів.

Етап В. (2S)-Етил 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноат і (2S)-етил 2-((3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноат



До розчину 0,66 г (1,39 ммоль) (S)-етил 2-((5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопиперидин-1-іл)бутаноату (Приклад 65, етап А; суміш діастереомерів) і йодметану (0,592 г, 4,17 ммоль) в 15 мл ТГФ додали LHMDS (1,0 М розчин у ТГФ; 4,17 мл, 4,17 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 12 годин реакцію погасили (насиченим водним  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили водою і насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ , висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (стовпчик Geminitm Prep C18 5 мкм, Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 10 до 90 % ацетонітрилу + 0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді суміші стереоізомерів.

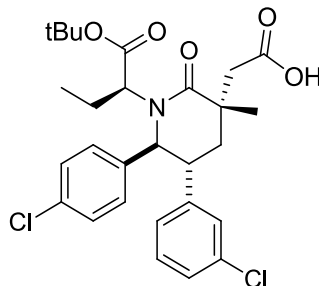
Етап D. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-етокси-1-оксобутан-2-іл)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота



До розчину, що швидко перемішується, 0,28 г (0,573 ммоль) (2S)-етил 2-((5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопиперидин-1-іл)бутаноату (Приклад 65, етап В; суміш діастереомерів) в  $\text{H}_2\text{O}/\text{CCl}_4/\text{MeCN}$  (4,0/2,0/2,0, 8,0 мл) додали періодат натрію (0,490 г, 2,29 ммоль), а потім рутенію (III) хлорид гідрат (0,013 г, 0,057 ммоль). Після енергійного перемішування протягом 12 годин реакційну суміш підкислили (10 % лимонною кислотою) і розбавили EtOAc. Нерозчинний матеріал вилучили фільтрацією через шар Целіту® (J.T. Baker, Філіпсберг, штат Нью-Джерсі, діатомова земля). Фільтрат екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили водою і насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ , висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (стовпчик Geminitm Prep C18 5 мкм, Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 10 до 90 % ацетонітрилу + 0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, градієнтне елюювання) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як першого елююваного ізомера у вигляді білого порошку.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 0.59 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H), 1.28 (t,  $J=7.2$  Hz, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.50-1.64 (m, 1 H), 2.10-2.19 (m, 1 H), 2.19-2.37 (m, 2 H), 2.86 (q,  $J=14.5$  Hz, 2 H), 3.19-3.35 (m, 2 H), 4.11-4.27 (m, 2 H), 4.58 (d,  $J=10.5$  Hz, 1 H), 6.77 (m, 1 H) 6.93-7.05 (m, 3 H) 7.05-7.17 (m, 2 H) 7.20-7.33 (m, 2 H); МС (ESI) 506.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 504.1  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

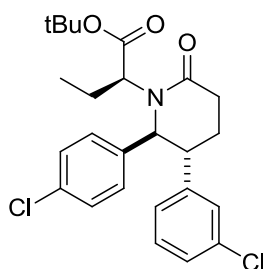
ПРИКЛАД 66



2-((3S, 5R, 6S)-1-((S)-1-трет-бутоксид-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота:

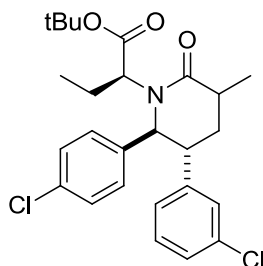


Етап А. (S)-трет-бутил 2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-6-оксопіперидин-1-іл)бутаноат



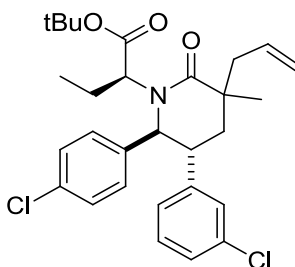
Зазначену в заголовку сполуку синтезували так, як описано в Прикладі 9, етап А, замінивши етил 2-бромбутаноат на трет-бутил 2-бромбутаноат. У результаті очищення флеш-хроматографією на силікагелі (30 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку як більш швидко елюйований компонент у вигляді білої пінистої речовини.

Етап В. (2S)-трет-бутил 2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-5-метил-6-оксопіперидин-1-іл)бутаноат



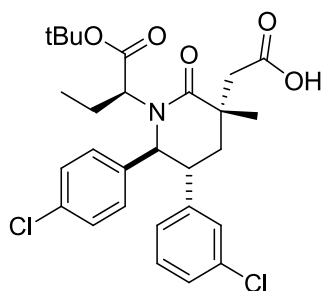
До розчину 11,2 г (24,2 ммоль) (S)-трет-бутил 2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-6-оксопіперидин-1-іл)бутаноату (Приклад 66, етап А) і йодметану (1,813 мл, 29,1 ммоль) у ТГФ (120,0 мл) додали літію біс(триметилсиліл)амід (1 М розчин в ТГФ; 26,6 мл, 26,6 ммоль) при -78 °С. Реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури, потім погасили (насиченим водним NH<sub>4</sub>Cl) і екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили водою і насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок абсорбували на шар силікагелю і очистили хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від 10 % до 30 % EtOAc у гексані для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді суміші стереоізомерів.

Етап С. (2S)-трет-бутил 2-((5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноат



До розчину 10,2 г (21,4 ммоль) (2S)-трет-бутил 2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-5-метил-6-оксопіперидин-1-іл)бутаноату (Приклад 66, етап В, суміш діастереомерів) і алілброміду (7,24 мл, 86 ммоль) у ТГФ (210 мл) додали LHMDs (1,0 М розчин у ТГФ; 64,2 мл, 64,2 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш залишили перемішуватися при кімнатній температурі на 5 хвилин. Потім реакційну суміш нагрівали при 50 °С протягом 3 годин. Додали насичений водний розчин NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували суміш CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Об'єднані органічні шари промили водою і насиченим водним розчином NaCl, висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили хроматографією, елюючи градієнтом від 0 % до 20 % EtOAc у гексані, для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді стереоізомерів у С-3.

Етап D. 2-((3S, 5R, 6S)-1-((S)-1-трет-бутоксипропан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



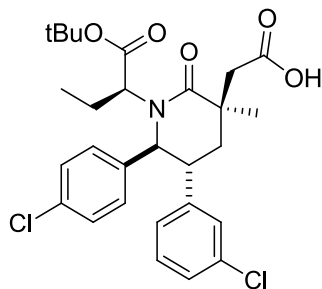
(2S)-трет-бутил 2-((5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноат (Приклад 66, етап С, суміш діастереомерів) перетворили на кислоту способом, аналогічним способом, описаному в Прикладі 65, етап D. Неочищений продукт очистили

5 обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (стовпчик Geminitm Prep C18 5 мкм, Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 10 до 90 % ацетонітрилу + 0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, градієнтне елюювання) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як першого

елюйованого ізомеру.  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.54 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.41-1.55 (m, 14 H), 2.07-2.17 (m, 1 H), 2.25 (d, J=13.5 Hz, 1 H), 2.28-2.42 (m, 1 H), 2.81 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 2.93-3.03 (m, 2 H), 3.24 (ddd, J=13.3, 10.5, 3.1 Hz, 1 H), 4.58 (d, J=10.5 Hz, 1 H), 6.76 (m, 1 H) 6.97-7.06 (m, 3 H) 7.08-7.20 (m, 2 H) 7.25 (s, 2 H); МС (ESI) 534.1 [M+H]<sup>+</sup>. 532.0 [M-H]<sup>-</sup>.

У результаті подальшого елюювання одержали Приклад 67.

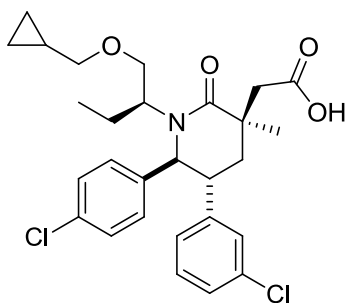
ПРИКЛАД 67



2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-трет-бутоксі-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

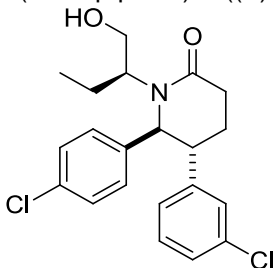
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1.00 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.43 (s, 9 H), 1.50 (s, 3 H), 1.93-2.27 (m, 4 H), 2.79 (d, J=15.3 Hz, 1 H), 3.04 (d, J=15.5 Hz, 1 H), 3.15-3.29 (m, 2 H), 4.52 (d, J=10.4 Hz, 1 H), 6.68-6.78 (m, 1 H), 6.90-6.98 (m, 1 H), 7.05-7.29 (m, 6 H); МС (ESI) 534.1 [M+H]<sup>+</sup>. 532.0 [M-H]<sup>-</sup>.

ПРИКЛАД 68



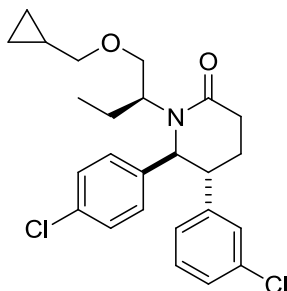
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілметокси)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Етап А. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)піперидин-2-он



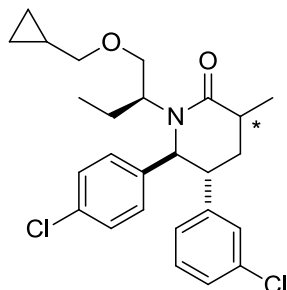
До розчину 3 г (6,9 ммоль) (S)-етил 2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-6-оксопіперидин-1-іл)бутаноату (Приклад 9, етап А) в 45 мл Et<sub>2</sub>O додали тетрагідроборат літію (0,334 г, 13,81 ммоль) при 0°C. Після перемішування при 0°C протягом 50 хвилин реакцію погасили (крижаною 10 % лимонною кислотою) і екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили водою і насиченим водним розчином NaCl, висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 30 % до 60 % EtOAc у гексанах, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку.

Етап В. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілметокси)бутан-2-іл)піперидин-2-он



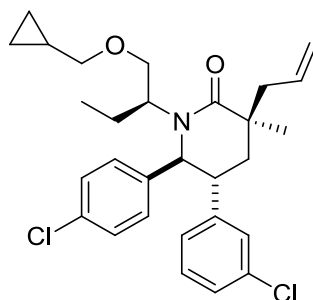
До розчину 1,48 г (3,77 ммоль) (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 68, етап А) і бромметилциклопропану (0,828 мл, 7,54 ммоль) у ДМФ (20 мл) додали трет-бутоксид натрію (0,544 г, 5,66 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин, а потім нагріли до кімнатної температури. Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Реакцію погасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили водою і насиченим водним розчином NaCl, висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: 20-40 % EtOAc у гексанах, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

Етап С. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілметокси)бутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он



До розчину 0,325 г (0,73 ммоль) (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілметокси)бутан-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 68, етап В) і йодметану (0,055 мл, 0,874 ммоль) у ТГФ (7,0 мл) додали літію біс(триметилсиліл)амід (1 М розчин у ТГФ, 0,8 мл, 0,8 ммоль) при -78 °C. Реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури, потім погасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили водою і насиченим водним розчином NaCl, висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Неочищений матеріал абсорбували на шар силікагелю і очистили хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від 10 % до 30 % EtOAc у гексані для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді суміші С-3 стереоізомерів, як показано позначенням \*.

Етап D. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілметокси)бутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он



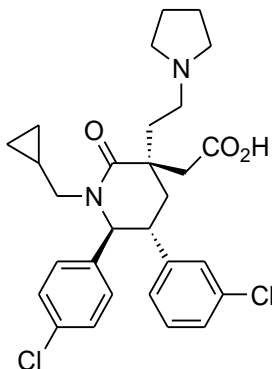
До розчину 0,2 г (0,434 ммоль) (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілметокси)бутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 68, етап С, суміш діастереомерів) і алілброміду (0,147 мл, 1,737 ммоль) у ТГФ (5 мл) додали LHMDs (1,0 М розчин у ТГФ, 1,3 мл, 1,3 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш залишили перемішуватися при кімнатній температурі на 5 хвилин. Потім реакційну суміш нагрівали при 50 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl та екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Об'єднані органічні шари промили водою і насиченим водним розчином NaCl, висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Неочищений матеріал очистили хроматографією, елюючи градієнтом від 0 % до 20 % EtOAc у гексані, для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

Етап Е. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілметокси)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

(3S, 5R, 6S)-3-Аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропілметокси)бутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он (Приклад 68, етап Е) перетворили на кислоту способом, аналогічним способу, описаному у Прикладі 1, етап Н, для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

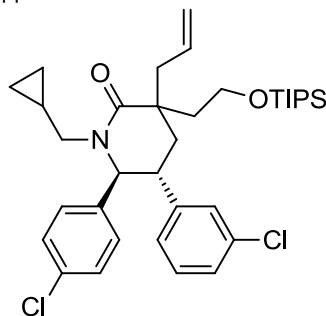
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.20-0.33 (m, 2 H), 0.51 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 0.57-0.70 (m, 2 H), 1.05-1.17 (m, 1 H), 1.44 (s, 3 H), 1.48-1.62 (m, 1 H), 1.82-1.95 (m, 1 H), 2.01 (dd, J=13.9, 3.3 Hz, 1 H), 2.20 (t, J=13.5 Hz, 1 H), 2.72 (d, J=15.1 Hz, 1 H), 2.95-3.12 (m, 3 H), 3.24-3.40 (m, 3 H), 3.95 (t, J=9.8 Hz, 1 H), 4.69 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 6.72-6.80 (m, 1 H), 6.94-7.07 (m, 3 H), 7.07-7.21 (m, 2 H), 7.25 (d, J=8.61 Hz, 2 H);

ПРИКЛАД 69



2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксо-3-(2-(піролідин-1-іл)етил)піперидин-3-іл)оцтова кислота

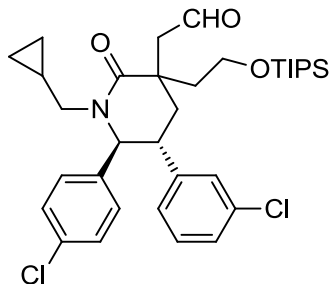
Етап А. (5R, 6S)-3-Аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-(2-(триізопропілсилілокси)етил)піперидин-2-он



До розчину 3,70 г (8,9 ммоль) суміші С-3 диастереомерів (5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)піперидин-2-он оксопентаноату (Приклад 35, етап В) і 20,7 г (63 ммоль) (2-йодетокси)триізопропілсілану в сухому дегазованому ТГФ (60 мл) повільно, через

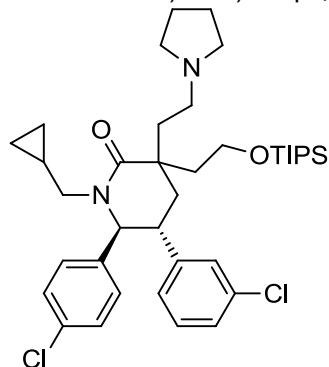
шприц, за 6 хвилин додали 54,5 мл (54,5 ммоль) 1 М розчину літію біс(триметилсиліл)аміду в ТГФ. Через 10 хвилин жовтогогарячий розчин нагріли до 40 °С і перемішували ще 2,25 години. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури, погасили насиченим водним розчином хлориду амонію та екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (2-25 % EtOAc у гексанах, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку (суміш С-3 епімерів) у вигляді світложовтої маслянистої речовини.

Етап В. 2-((5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксо-3-(2-(триізопропілсилілокси)етил)піперидин-3-іл)ацетальдегід



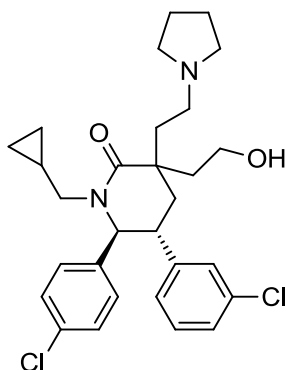
До розчину 1,28 г (2,08 ммоль) (5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-(2-(триізопропілсилілокси)етил)піперидин-2-ону (Приклад 69, етап А, суміш диастереомерів) у ТГФ (50 мл) і води (17,5 мл) додали каталітичну кількість тетроксиду осмію. Через 25 хвилин додали 1,34 г (6,25 ммоль) періодату натрію. Отриману світлокоричневу суспензію перемішували протягом 19 годин, а потім відфільтрували через пористу лійку. Фільтрат частково концентрували під зниженим тиском, потім розбавили водою та екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином тіосульфату натрію, а потім насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. Неочищену зазначену в заголовку речовину (суміш С-3 епімерів) прямо використовували на наступному етапі.

Етап С. Синтез (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-(2-(піролідин-1-іл)етил)-3-(2-(триізопропілсилілокси)етил)піперидин-2-ону



Суміш 1,02 г (1,66 ммоль) неочищеного 2-((5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксо-3-(2-(триізопропілсилілокси)етил)піперидин-3-іл)ацетальдегіду (Приклад 69, етап В, суміш диастереомерів), 0,55 мл (6,6 ммоль) піролідину, 880 мг (4,15 ммоль) триацетоксиборгідриду натрію і 285 мкл (4,98 ммоль) оцтової кислоти суспендували в суміші 1,2-дихлоретану (36 мл) і ДМФ (12 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 20 годин реакційну суміш погасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію та екстрагували ДХМ (3х). Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. Неочищену зазначену в заголовку речовину (суміш С-3 епімерів) прямо використовували на наступному етапі.

Етап D. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-(2-(гідроксиетил)-3-(2-(піролідин-1-іл)етил)піперидин-2-он



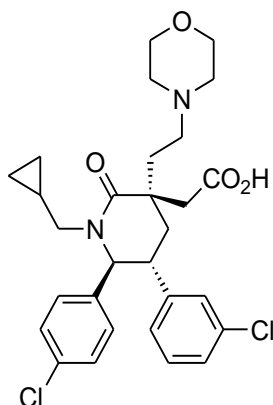
До крижаного розчину 1,12 г (1,66 ммоль) неочищеного (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-(2-(піролідин-1-іл)етил)-3-(2-(триізопропілсилілокси)етил)піперидин-2-ону (Приклад 69, етап С, суміш диастереомерів) у ТГФ (55 мл) додали 8,3 мл (8,3 ммоль) 1 М розчину ТВАФ у ТГФ. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1,5 годин реакційну суміш погасили водою та екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (3-30 % MeOH/ДХМ, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку (суміш С-3 епімерів) у вигляді світложовтої маслянистої речовини.

Етап Е. 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксо-3-(2-(піролідин-1-іл)етил)піперидин-3-іл)оцтова кислота

Крижаний розчин 2,05 г (20,5 ммоль) оксиду хрому (VI) у воді (4 мл) обробили 1,75 мл (32,7 ммоль) сірчаної кислоти через шприц. Суміш розбавили додатково кількістю води (4 мл) і зберігали при 0 °C перед використанням. В окремій колбі розчинили 105 мг (0,21 ммоль) (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-(2-гідроксиетил)-3-(2-(піролідин-1-іл)етил)піперидин-2-ону (Приклад 69, етап В, суміш диастереомерів) в ацетоні (20 мл), а потім повільно, через піпетку, обробили реагентом Джонса (дивися вище) при кімнатній температурі. Через 30 хвилин отриманий темночервоний розчин нагрівали при 55 °C ще 17,5 годин. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, потім розбавили водою та екстрагували етилацетатом (4х). Органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (стовпчик Sunfire Prep  $\text{C}_{18}$  OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), градієнтне елюювання від 40 % MeCN у воді до 55 % MeCN у воді за період 35 хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку (один енантіомер) у вигляді твердої білої речовини. [Слід зазначити, що заданий С-3 (3S) епімер є менш полярним епімером та елюється другим].

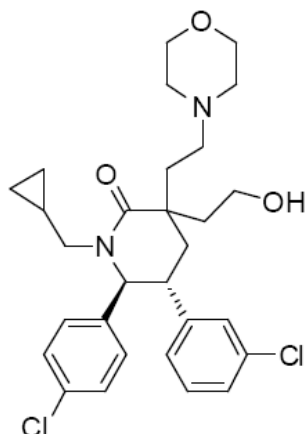
$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 11.11 (1 H, br s), 7.18-7.24 (2 H, m), 7.08-7.18 (2 H, m), 6.99 (1 H, br s), 6.77-6.87 (3 H, m), 4.61 (1 H, dd,  $J=10.1$  Hz, 4.7 Hz), 3.72-3.86 (3 H, m), 3.61 (1 H, br s), 3.36 (1 H, br s), 3.13 (1 H, br s), 2.75-2.97 (4 H, m), 2.20-2.35 (2 H, m), 1.99-2.22 (7 H, m), 0.84 (1 H, br s), 0.36-0.54 (2 H, m), -0.05-0.13 (2 H, m). Мас Спектр (ESI)  $m/z=529$  ( $M+1$ ).

#### ПРИКЛАД 70



2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-(2-морфоліноетил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Етап А. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-(2-(гідроксиетил)-3-(2-морфоліноетил)піперидин-2-он



Суміш 94 мг (0,15 ммоль) неочищеного 2-((5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксо-3-(2-(триізопропілсилілокси)етил)піперидин-3-іл)ацетальдегіду (Приклад 69, етап В, суміш диастереомерів), 66 мкл (0,76 ммоль) морфоліну, 97 мг (0,46 ммоль) триацетоксиборгідриду натрію та 30 мкл (0,53 ммоль) оцтової кислоти суспендували в суміші 1,2-дихлоретану (6 мл) і ДМФ (2 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 20 годин реакційну суміш погасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію та екстрагували ДХМ (3х). Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (стовпчик Sunfire<sup>tm</sup> Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), градієнтне елювання від 50 % MeCN у воді до 90 % MeCN у воді за період 30 хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку (суміш С-3 епімерів) разом з відповідним ефіром TIPS (суміш С-3 епімерів) і відповідним трифторацетатом (суміш С-3 епімерів) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

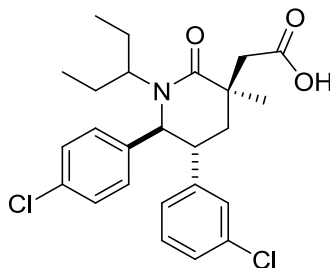
Цю суміш розчинили в ТГФ (5 мл) і обробили 0,76 мл (0,76 ммоль) 1 М розчину TBAF у ТГФ. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3,5 годин реакційну суміш погасили водою та екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (8-35 % MeOH/ДХМ, градієнтне елювання) одержали зазначену в заголовку сполуку (суміш С-3 епімерів) у вигляді твердої білої речовини.

Етап В. 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-(2-морфоліноетил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Крижаний розчин 403 мг (4,03 ммоль) оксиду хрому (VI) у воді (1 мл) обробили 343 мкл (6,44 ммоль) сірчаної кислоти через шприц. Розчин розбавили додатково кількістю води (1 мл) і зберігали при 0 °C перед використанням. В окремій колбі розчинили (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-(2-гідроксиетил)-3-(2-морфоліноетил)піперидин-2-он (Приклад 70, етап А, суміш диастереомерів) в ацетоні (5 мл), а потім повільно, через піпетку обробили реагентом Джонса (дивися вище) при кімнатній температурі. Через 30 хвилин отриманий темночервоний розчин нагрівали при 55 °C ще 17 годин. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, потім розбавили водою та екстрагували етилацетатом (3х). Органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (стовпчик Sunfire<sup>tm</sup> Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), градієнтне елювання від 40 % MeCN у воді до 60 % MeCN у воді за період 35 хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку (один енантіомер) у вигляді твердої білої речовини. [Слід зазначити, що заданий (3S) С-3 епімер є менш полярним епімером та елюється другим].

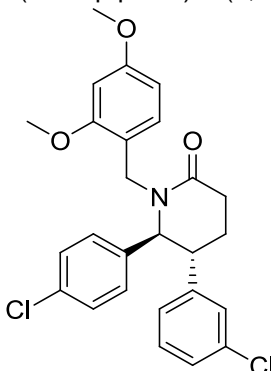
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 12.05 (1 H, br s), 6.95-7.26 (5 H, m), 6.76-6.88 (3 H, m), 4.64 (1 H, d, J=10.0 Hz), 4.23 (1 H, br s), 3.76-4.10 (5 H, m), 3.43-3.65 (2 H, m), 3.08-3.34 (2 H, m), 2.78-3.01 (3 H, m), 2.41-2.76 (2 H, m), 2.26-2.39 (2 H, m), 2.08-2.24 (2 H, m), 0.85 (1 H, br s), 0.33-0.55 (2 H, m), -0.10-0.15 (2 H, m). Мас Спектр (ESI) m/z=545 (M+1).

## ПРИКЛАД 71



2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

5      Етап А. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-диметоксибензил)піперидин-2-он

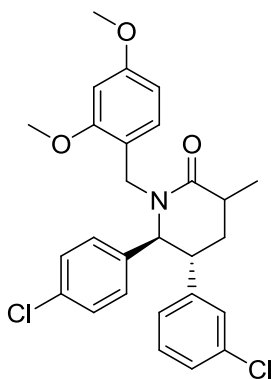


10      Тіонілхлорид (116 мл, 1586 ммоль) по краплях за 1 годину додали до мутного розчину (2,4-диметоксифеніл)метанолу (97,00 г, 577 ммоль) і піридину (93 мл, 1153 ммоль) у безводному Et<sub>2</sub>O (1153 мл) при 0 °С під азотом при механічному перемішуванні. Через 1 годину реакційну суміш вилили в 2 л крижаної води і розділили шари. Водний шар екстрагували Et<sub>2</sub>O (2 × 1 л), а органічні шари об'єднали, промили крижаною водою (1,2 л), холодною сумішшю 5:1 насиченого водного розчину NaCl/насиченого водного розчину NaHCO<sub>3</sub> (1,2 л), висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували і вилучили більшу частину ефіру in vacuo при 12 °С. Додали бензол (300 мл) і концентрували суміш при 12 °С до 100 мл бензолу, що залишився, для одержання розчину 1-(хлорметил)-2,4-диметоксибензолу.

15      Частинами за 20 хвилин додали 80 г (250 ммоль) (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (Приклад 1, етап Е) до суміші NaNH (19,98 г, 500 ммоль) у безводному ДМФ (400 мл) при 0 °С під азотом. Після завершення додавання крижану баню забрали, а суміш перемішували при кімнатній температурі ще 1 године, а потім остудили розчин до 0 °С. До охолодженого розчину додали розчин 1-(хлорметил)-2,4-диметоксибензолу (107 г, 575 ммоль) у бензолі у залишили реакційну суміш нагріватися до кімнатної температури. Через 16 годин реакційну суміш вилили в крижану воду (2 л) і екстрагували EtOAc (3 × 1 л). Органічні шари об'єднали, промили водою (3 × 1 л), насиченим водним розчином NaCl (1 л), висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та концентрували in vacuo для одержання густої жовтої маслянистої речовини. У результаті очищення за допомогою Combiflash XL (колонкова флеш-хроматографія, Teledyne Isco, Лінкольн, штат Небраска) з використанням чотирьох упакованих колонок по 330 г і однієї 1,5 кг колонки, та елюючи 35-40-45-50-55 % EtOAc у гексанах, одержали дуже блідожовту маслянисту речовину. Її розчинили в бензолі і вилучили розчинник in vacuo, висушували під вакуумом протягом 2 днів для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої пінистої речовини (105,8 г, 90 %).

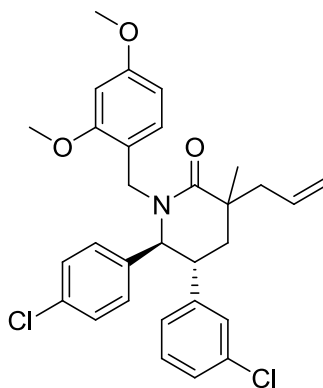
30      Етап В. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-диметоксибензил)-3-метилпіперидин-2-он





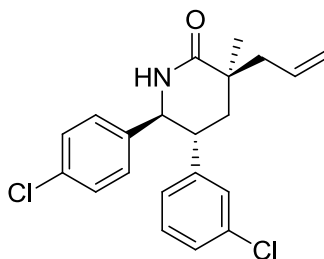
Розчин (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-диметоксибензил)піперидин-2-ону (Приклад 71, етап А) (140,34 г, 298 ммоль) у безводному ТГФ (994 мл) дегазували продуванням аргону через розчин протягом 20 хвилин, прохолоджуючи його до -78 °С. Додали йодметан (23,32 мл, 373 ммоль), а потім додали LHMDs (328 мл, 328 ммоль) за 15 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при -78 °С, а потім реакційну суміш забрали з холодної бані і перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакцію погасили додаванням насиченого водного розчину NH<sub>4</sub>Cl і розділили шари. Водний шар екстрагували EtOAc (2 × 500 мл), і органічні розчини об'єднали, промили насиченим водним розчином NaCl, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували і концентрували in vacuo для одержання жовтогарячої маслянистої речовини. У результаті очищення (вологе завантаження з невеликою кількістю ДХМ) з використанням Combiflash Companion XL (колонкова флеш-хроматографія, Teledyne Isco, Лінкольн, штат Небраска) з 1,5 кг SiO<sub>2</sub> колонкою, та елюючи по 4 л кожною сумішшю 15-20-25-30-35 % EtOAc у гексанах, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді густої дуже блідожовтої маслянистої речовини як суміші 3,7:1 С-3 диастереомерів.

Етап С. (5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-диметоксибензил)-3-метилпіперидин-2-он



Розчин (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-диметоксибензил)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 71, етап В, суміш С-3 диастереомерів) (117,0 г, 242 ммоль) у безводному ТГФ (966 мл) дегазували продуванням аргону через розчин протягом 20 хвилин. Додали алілбромід (105 мл, 1208 ммоль), а потім додали LHMDs (725 мл, 725 ммоль) за 20 хвилин. Реакційну суміш нагрівали при 40 °С під аргonom протягом 5 годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури і погасили реакцію додаванням насиченого водного розчину NH<sub>4</sub>Cl (500 мл), і розділили шари. Водний шар екстрагували EtOAc (2 × 1 л) і органічні розчини об'єднали, промили насиченим водним розчином NaCl (1 л), висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували та концентрували in vacuo для одержання червоної маслянистої речовини (180 г). У результаті очищення з використанням системи Biotage (Шарлот, штат Північна Кароліна) з 1,5 кг SiO<sub>2</sub> колонкою, та елюючи 10-30 % EtOAc у гексанах, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді дуже блідожовтої маслянистої речовини як суміші 3,7:1 диастереомерів (3S):(3R).

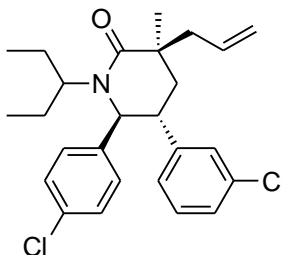
Етап D. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-он



Розчин (5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-диметоксибензил)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 71, етап С, суміш диастереомерів) (105,87 г, 202 ммоль) у ТФОК (778 мл, 1,01E+04 ммоль) нагрівали при 50 °С протягом 2 годин, а потім концентрували реакційну суміш *in vacuo*. Залишок азеотропували з гексанами для видалення всієї ТФОК. Темнопурпурову маслянисту речовину, що містить деяку кількість залишку, поглинули мінімальною кількістю ДХМ, відфільтрували і інтенсивно промили ДХМ. Фільтрат концентрували *in vacuo* для одержання темнопурпурової маслянистої речовини. У результаті очищення (волога упаковка з мінімальною кількістю ДХМ) з використанням Biotage Isolera (Biotage, Шарлот, штат Північна Кароліна) з 1,5 кг колонкою, та елюючи 25-40 % EtOAc у гексанах, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.30 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 2.52 (dd, J=13.7 і 7.1 Hz, 1H), 2.60 (dd, J=13.7 і 7.8 Hz, 1H), 3.06 (m, 1H), 4.50 (d, J=10.7 Hz, 1H), 5.17 (m, 2H), 5.81 (br s, 1H), 5.86 (m, 1H), 6.77 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.12 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.3 Hz, 2H). [<sup>22</sup>D+182.2° (с 1.55, CHCl<sub>3</sub>).

Етап Е. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-он



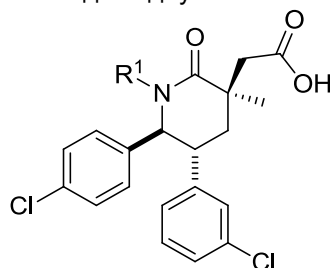
До суспензії 1,81 г (4,8 ммоль) (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 71, етап D) в 3-бромпентані (17,6 мл) додали 967 мг (60 ваг. % у мінеральному маслі, 24,2 ммоль) гідриду натрію. Отриману молочно-білу суспензію нагрівали при 120 °С протягом 20 годин, а потім додали додаткову кількість 3-бромпентану (5,1 мл). Ще через 24 години при 120 °С реакційну суміш остудили до кімнатної температури і погасили насиченим водним розчином хлориду амонію. Суміш екстрагували етилацетатом (3х) і об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (від 2 до 26 % EtOAc у гексанах, градієнтне елювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

Етап F. Синтез 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти

До розчину 725 мг (1,63 ммоль) (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-ону (Приклад 3, етап А) у суміші ацетонітрилу (4 мл), четирихлористого вуглецю (4 мл) і води (5,9 мл) додали 1,40 г (6,53 ммоль) періодату натрію, а потім 44 мг (0,20 ммоль) рутенію (III) хлориду гідрату. Темнокоричневу двофазну суміш енергійно перемішували при кімнатній температурі протягом 21 години, а потім підкислили 1 н. HCl. Суміш розбавили EtOAc і відфільтрували через шар Целіту® (J.T. Baker, Філіпсберг, штат Нью-Джерсі, діатомова земля). Після фільтрації шари розділили, а водний шар екстрагували EtOAc (1х). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином хлориду натрію (1х), потім висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (від 0 до 25 % MeOH/ДХМ, градієнтне елювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.06-7.27 (5 H, m), 6.90-7.01 (2 H, m), 6.68 (d, 1 H, J=7.8 Hz), 4.34 (1 H, d, J=10.4 Hz), 3.00-3.15 (2 H, m), 2.63-2.79 (2 H, m), 2.15-2.27 (1 H, m), 1.85-2.03 (3 H, m), 1.51 (s, 3 H), 1.38-1.51 (2 H, m), 0.95 (3 H, t, J=7.4 Hz), 0.50 (3 H, t, J=7.4 Hz). Мас Спектр (ESI) m/z=462 (M+1).

Приклади 72 – 75 були отримані способом, аналогічним способу, описаному в Прикладі 71, із заміною 3-бромпентану на етапі Е на відповідну кількість алкілгалогеніду.



Приклад	R¹
72	
73	
74	
75	

5

## ПРИКЛАД 72

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.29 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.12 – 7.24 (3 H, m), 6.90 (2 H, d, J=8.6 Hz), 6.88 – 6.82 (1 H, m), 4.80 (1 H, d, J=8.4 Hz), 4.02 (1 H, dd, J=14.1, 6.8 Hz), 3.11 – 3.03 (1 H, m), 2.98 (1 H, d, J=15.5 Hz), 2.68 (1 H, d, J=15.5 Hz), 2.37 (1 H, dd, J=14.1, 7.4 Hz), 2.23 – 2.14 (1 H, m), 2.13 – 2.05 (1 H, m), 1.39 (3 H, s), 1.03 – 0.94 (1 H, m), 0.62 – 0.46 (2 H, m), 0.23 – 0.08 (1 H, m); МС (ESI) 446.0 [M+H]<sup>+</sup>, 444.1 [M – H]<sup>–</sup>.

## ПРИКЛАД 73

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.27 (2 H, d, J=7.8 Hz), 7.14 – 7.20 (2 H, m), 7.02 (1 H, s), 6.97 (2 H, d, J=7.8 Hz), 6.75 (1 H, d, J=7.6 Hz), 4.49 (1 H, d, J=9.0 Hz), 3.45 (1 H, m), 3.08 (1 H, m), 2.98 (1 H, d, J=15.2 Hz), 2.77 (1 H, d, J=15.2 Hz), 2.08 (2 H, m), 1.38 (3 H, s), 1.24 (6 H, t, J=6.7 Hz); МС (ESI) 434.0 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 74

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-циклобутил-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.15-7.26 (3 H, m), 7.17 (1 H, m), 7.04 (1 H, s), 6.65-6.79 (3 H, m), 4.65 (1 H, d, J=8.8 Hz), 3.85 (1 H, m), 3.05 (1 H, d, J=15.8 Hz), 2.85 (1 H, m), 2.60 (1 H, d, J=15.8 Hz), 2.45 (1 H, m), 2.20 (1 H, m), 1.90-2.20 (2 H, m), 1.65 (1 H, m), 1.42-1.55 (3 H, m), 1.42 (3 H, s); МС (ESI) 446.0 [M+H]<sup>+</sup>.

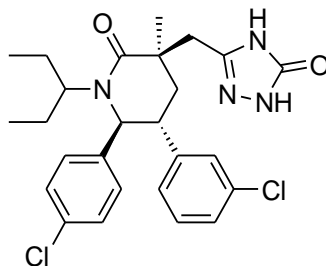
## ПРИКЛАД 75

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-циклопентил-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.28 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.14 – 7.25 (2 H, m), 7.06 (1 H, s), 6.93 (2 H, d, J=8.3 Hz), 6.80 (1 H, d, J=7.6 Hz), 4.63 (1 H, d, J=8.1 Hz), 3.40 (1 H, m), 3.03 (1 H, d, J=15.7 Hz), 3.02 (1 H, m), 2.62 (1 H, d, J=15.7 Hz), 1.75-2.13 (7 H, m), 1.26-1.45 (3 H, m), 1.33 (3 H, s); МС (ESI) 460.1 [M+H]<sup>+</sup>.

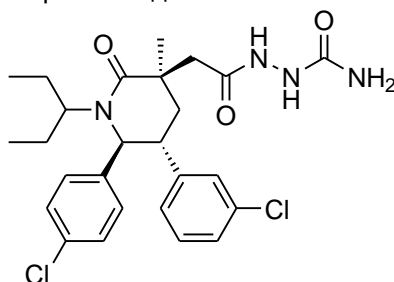
35

## ПРИКЛАД 76



(3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-3-((5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-он

5      Етап А. 2-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)ацетилгідразинкарбоксамід

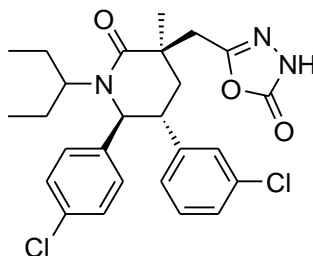


10      До розчину 320 мг (0,69 ммоль) 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 71, етап F) і 921 мг (2,42 ммоль) HOBT у ДМФ (13 мл) додали 0,58 мл (4,15 ммоль) триетиламіну. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 40 хвилин додали 270 мг (2,42 ммоль) семікарбазиду гідрохлориду. Отриманий темночервоний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин, а потім концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Sunfire<sup>tm</sup> Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), градієнтне елювання від 40 % MeCN у воді до 90 % MeCN у воді за період 30 хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої світложовтої речовини.

15      Етап В. (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-3-((5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-он  
20      259 мг (0,50 ммоль) 2-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)ацетилгідразинкарбоксаміду (Приклад 76, етап А) суспендували в 2 н. водному розчині гідроксиду натрію (16 мл) і нагрівали з дефлегматором протягом 3,25 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш підкислили концентрованою HCl до сильно кислої реакції, а потім екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Sunfire<sup>tm</sup> Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), градієнтне елювання від 40 % MeCN у воді до 75 % MeCN у воді за період 30 хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

30      <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.36 (1 H, br s), 9.35 (1 H, br s), 7.20-7.27 (3 H, m), 7.05-7.17 (2 H, m), 6.86-6.95 (2 H, m), 6.68 (1 H, d, J=7.8 Hz), 4.34 (1 H, d, J=10.5 Hz), 2.90-3.09 (3 H, m), 2.68-2.76 (1 H, m), 2.21 (1 H, t, J=13.8 Hz), 2.05 (1 H, dd, J=13.9 Hz, 2.9 Hz), 1.85-1.99 (2 H, m), 1.37-1.52 (2 H, m), 1.36 (3 H, s), 0.94 (3 H, t, J=7.4 Hz), 0.50 (3 H, t, J=7.5 Hz). Мас Спектр (ESI) m/z=501 (M+1), 523 (M+23).

35      ПРИКЛАД 77

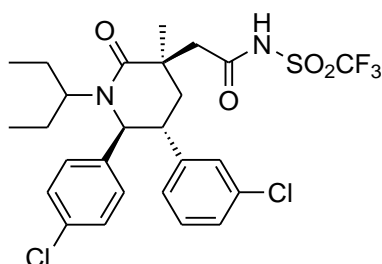


5-(((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-он

Розчин 56 мг (0,19 ммоль) трифосгена в ДХМ (1 мл) по краплях додали до розчину 62 мг (0,13 ммоль) 2-(((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)ацетогідрозиду (отриманого в якості побічного продукту в Прикладі 76, етап В) і 170 мкл (0,98 ммоль) диізопропілетиламіну в ДХМ (4 мл). Отриманий світложовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, потім погасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію та екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Sunfire™ Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), градієнтне елюювання від 40 % MeCN у воді до 75 % MeCN у воді за період 30 хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.68 (1 H, br s), 7.08-7.27 (4 H, m), 6.90-7.01 (3 H, m), 6.70 (1 H, d, J=7.4 Hz), 4.35 (1 H, d, J=10.4 Hz), 3.01-3.15 (3 H, m), 2.70-2.79 (1 H, m), 2.15 (1 H, t, J=13.8 Hz), 2.01 (1 H, dd, J=13.8 Hz, 3.1 Hz) 1.82-1.95 (2 H, m), 1.35-1.57 (2 H, m), 1.43 (3 H, s), 0.93 (3 H, t, J=7.4 Hz), 0.51 (3 H, t, J=7.4 Hz). Мас Спектр (ESI) m/z=502 (M+1).

#### ПРИКЛАД 78

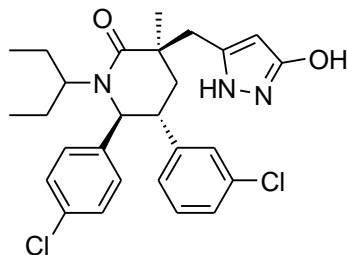


2-(((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)-N-(трифторметилсульфоніл)ацетамід

До розчину 47 мг (0,10 ммоль) 2-(((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 71, етап F) у ДМФ (4 мл) додали 64 мг (0,34 ммоль) EDC, 48 мг (0,36 ммоль) HOBT і каталітична кількість ДМАП. Через 30 хвилин додали 45,5 мг (0,30 ммоль) трифторметансульфонаміду. Отриманий світложовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, а потім концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Sunfire™ Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), градієнтне елюювання від 50 % MeCN у воді до 90 % MeCN у воді за період 30 хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

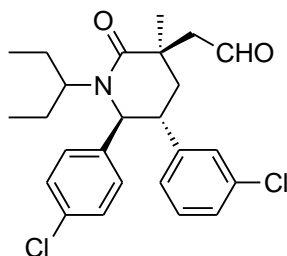
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.25-7.32 (3 H, m), 7.16-7.20 (1 H, m), 7.11 (t, 1 H, J=7.8 Hz), 6.92-7.00 (2 H, m), 6.67 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 4.35 (1 H, d, J=10.4 Hz), 3.19 (d, 1 H, J=15.7 Hz), 2.97-3.06 (1 H, m), 2.73-2.83 (1 H, m), 2.68 (1 H, d, J=15.7 Hz), 2.26 (1 H, t, J=13.8 Hz), 1.86-2.08 (3 H, m), 1.52 (3 H, s), 1.39-1.52 (2 H, m), 0.95 (3 H, t, J=7.4 Hz), 0.50 (3 H, t, J=7.4 Hz). Мас Спектр (ESI) m/z=593 (M+1), 615 (M+23).

#### ПРИКЛАД 79



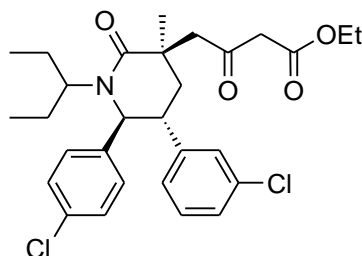
(3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(((3-гідрокси-1H-піразол-5-іл)метил)-3-метил-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-он

Етап А. 2-(((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)ацетальдегід



До розчину 240 мг (0,54 ммоль) (3S, 5R, 6S)-3-аллил-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-ону (Приклад 71, етап Е) у ТГФ (8 мл) і воді (2,8 мл) додали каталітичну кількість тетроксиду осмію. Через 1,25 години додали 323 мг (1,51 ммоль) періодату натрію. Отриману світлокоричневу суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 18,5 годин, а потім відфільтрували через пористу лійку. Фільтрат частково концентрували під зниженим тиском, потім розбавили водою та екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином тіосульфату натрію, а потім насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували. Неочищену зазначену в заголовку сполуку прямо використовували на наступному етапі.

Етап В. Етил 4-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)-3-оксобутаноат



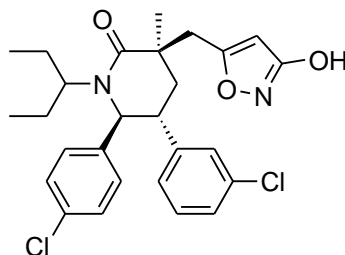
До суспензії 160 мг (0,36 ммоль) 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)ацетальдегіду (Приклад 79, етап А) і 20,4 мг (0,11 ммоль) хлориду олова (II) у ДХМ (6 мл) додали 104 мкл (1,00 ммоль) етилдiazоацетату через шприц за 3 хвилини. Отриману жовту суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 14,25 години, а потім погасили 1 н.  $\text{HCl}$  і екстрагували  $\text{EtOAc}$  (2х). Об'єднані органічні шари промили 1 н.  $\text{HCl}$  (1х), потім висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Sunfire™ Prep  $\text{C}_{18}$  OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), градієнтне елюювання від 55 %  $\text{MeCN}$  у воді до 85 %  $\text{MeCN}$  у воді за період 30 хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді світложовтої маслянистої речовини.

Етап С. (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((3-гідрокси-1Н-піразол-5-іл)метил)-3-метил-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-он

До розчину 42 мг (0,08 ммоль) етил 4-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)-3-оксобутаноату (Приклад 79, етап В) в етанолі (4 мл) додали 36 мкл (0,48 ммоль) гідразину моногідрату (64-65 % вагових відсотків гідразину). Отриманий безбарвний розчин нагрівали при 65 °C протягом 3,5 годин, а потім концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Sunfire Prep  $\text{C}_{18}$  OBD 10 мкм, градієнтне елюювання від 45 %  $\text{MeCN}$  у воді до 80 %  $\text{MeCN}$  у воді за період 30 хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.23-7.30 (3 H, m), 7.18-7.22 (1 H, m), 7.12 (1 H, t,  $J=7.7$  Hz), 6.90-6.96 (2 H, m), 6.67 (1 H, d,  $J=7.8$  Hz), 5.66 (1 H, s), 4.34 (1 H, d,  $J=10.6$  Hz), 3.42 (1 H, d,  $J=15.9$  Hz), 3.02-3.11 (1 H, m), 2.82 (1 H, d,  $J=15.9$  Hz), 2.68-2.77 (1 H, m), 2.36 (1 H, t,  $J=13.9$  Hz), 1.87-2.03 (3 H, m), 1.40-1.51 (2 H, m), 1.36 (3 H, s), 0.96 (3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 0.50 (3 H, t,  $J=7.5$  Hz). Мас Спектр (ESI)  $m/z=500$  ( $M+1$ ), 522 ( $M+23$ ).

## ПРИКЛАД 80

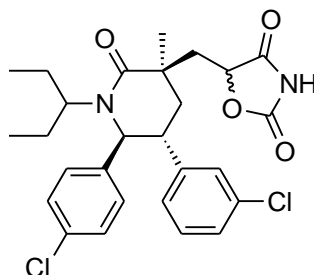


(3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((3-гідроксиізоксазол-5-іл)метил)-3-метил-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-он

5 До крижаної суспензії 65 мг (0,12 ммоль) етил 4-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)-3-оксобутаноату (Приклад 79, етап В) у воді (2 мл) додали 53,5 мг (0,77 ммоль) гідроксиламіна гідрохлориду та 62 мг (1,55 ммоль) гідроксиду натрію. Через 5 хвилин додали ТГФ (1 мл) і MeOH (1 мл). Отриманий мутний світложовтий розчин перемішували при 0 °С протягом 20 хвилин, потім нагріли до кімнатної температури і перемішували ще 6 годин. Реакційну суміш підкислили, по краплях додаючи концентровану HCl, до сильно кислої реакції, потім розбавили водою та екстрагували EtOAc (4х). Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Sunfire™ Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), градієнтне елюювання від 55 % MeCN у воді до 85 % MeCN у воді за період 30 хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

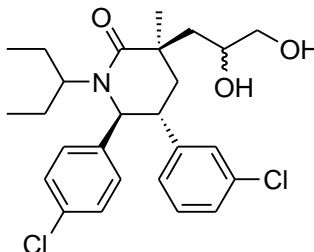
15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.20-7.27 (3 H, m), 7.14-7.20 (1 H, m), 7.11 (1 H, dt, J=7.8 Hz, 3.8 Hz), 6.89-7.01 (3 H, m), 6.70 (1 H, d, J=7.4 Hz), 4.33 (1 H, dd, J=10.5 Hz, 3.4 Hz), 3.59-3.78 (2 H, m), 3.13-3.23 (1 H, m), 3.07 (1 H, dd, J=14.1 Hz, 3.1 Hz), 2.66-2.77 (2 H, m), 2.15-2.26 (1 H, m), 1.96-2.04 (1 H, m), 1.78-1.94 (2 H, m), 1.40-1.51 (1 H, m), 1.41 (3 H, s), 0.93 (3 H, dt, J=7.4 Hz, 3.5 Hz), 0.51 (3 H, dt, J=7.5 Hz, 3.6 Hz). Мас Спектр (ESI) m/z=501 (M+1).

## ПРИКЛАД 81



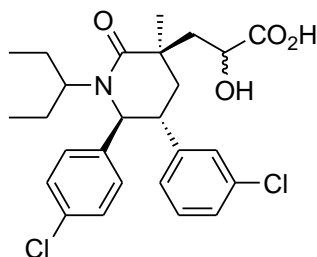
25 5-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)метил)оксазолідин-2,4-діон

Етап А. (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-3-метил-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-он



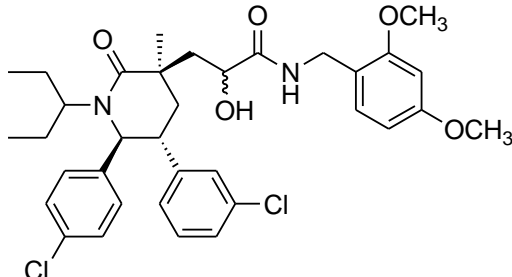
30 До розчину 298 мг (0,67 ммоль) (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-ону (Приклад 71, етап Е) у суміші ацетону (11,5 мл) і води (4 мл) додали каталітичну кількість тетроксиду осмію. Через 4 хвилини додали 275 мг (2,35 ммоль) N-метилморфолін-N-оксиду. Отриманий коричневий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 годин, а потім розділили між водою і ДХМ (3х). Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (від 1 до 20 % MeOH/ДХМ, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку (суміш спиртових епімерів) у вигляді жовтої маслянистої речовини.

Етап В. 3-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)-2-гідроксипропанова кислота



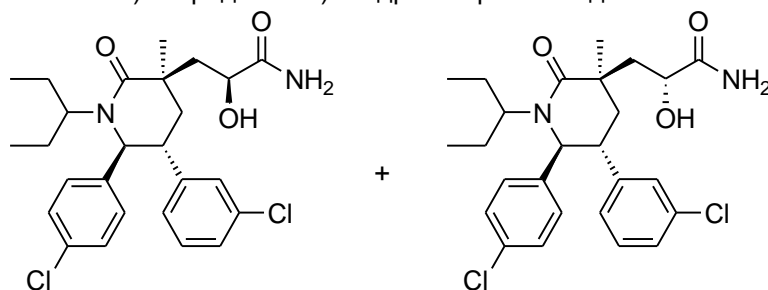
Суміш 142 мг (0,30 ммоль) (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-3-метил-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-ону (Приклад 81, етап А) і 28 мг (0,18 ммоль) TEMPO у суміші ацетонітрилу (6 мл) і буферного розчину фосфату натрію-гідроксиду натрію (рН 6,7, 4,5 мл) при 35 °С одночасно обробили розчином 105 мг (1,16 ммоль) хлориту натрію у воді (1,2 мл) і розчином 106 мкл (0,07 ммоль) розчину гіпохлориту натрію (близько 0,7 н.) у воді (0,6 мл) за 10 хвилин. Отриманий темножовтогогарячий розчин перемішували при 35 °С протягом 1,75 години, а потім розділили між 1 н. HCl і EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Sunfire™ Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), градієнтне елюювання від 60 % MeCN у воді до 80 % MeCN у воді за період 30 хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку (суміш спиртових епімерів) у вигляді твердої білої речовини.

Етап С. 3-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)-N-(2,4-диметоксибензил)-2-гідроксипропанамід



До розчину 43 мг (0,09 ммоль) 3-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)-2-гідроксипропанової кислоти (Приклад 81, етап В) у ДМФ (5 мл) додали 67 мг (0,18 ммоль) НАТУ, 58,5 мг (0,35 ммоль) 2,4-диметоксибензиламіну і 36 мкл (0,26 ммоль) триетиламіну. Отриманий жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1,1 години, а потім розділили між насиченим водним розчином бікарбонату натрію та EtOAc (2х). Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. Неочищену зазначену в заголовку речовину (суміш спиртових епімерів) прямо використовували на наступному етапі.

Етап D. (S)-3-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)-2-гідроксипропанамід і (R)-3-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)-2-гідроксипропанамід



Розчин 56 мг (0,09 ммоль) 3-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)-N-(2,4-диметоксибензил)-2-гідроксипропанаміду (Приклад 81, етап В) у трифтороцтовій кислоті (2,3 мл) нагрівали при 50 °С протягом 2,5 годин, а потім концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Sunfire™ Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), градієнтне елюювання від 50 % MeCN у воді до 75 % MeCN у воді за період 30



хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) одержали дві зазначені в заголовку сполуки (у кожному випадку стереохімію по спиртовому стереоцентру встановлювали довільно), кожен у вигляді твердої світлозеленої речовини.

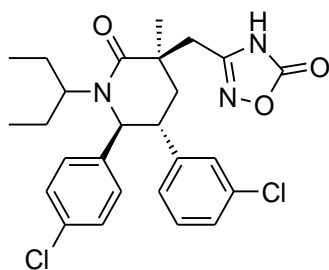
Етап Е. 5-(((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)метил)оксазолідин-2,4-діон

До розчину 10,3 мг (0,02 ммоль) (S)-3-(((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)-2-гідроксипропанаміду (Приклад 81, етап D) в MeOH (2,5 мл) додали 0,50 мл (1,22 ммоль) етоксиду натрію (21 ваг. % розчин в етанолі) і 1,20 мл (9,90 ммоль) диетилкарбонату. Отриману суміш нагрівали з дефлегматором протягом 15 хвилин, а потім концентрували під зниженим тиском. Залишок розділили між 0,5 М HCl і EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Sunfire™ Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), градієнтне елювання від 60 % MeCN у воді до 80 % MeCN у воді за період 30 хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку (суміш ефірних епімерів) у вигляді твердої білої речовини.

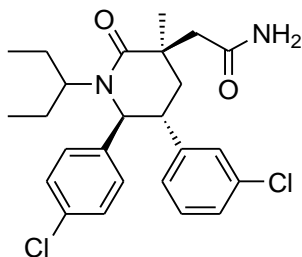
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, суміш епімерів) δ ppm 8.90 (1 H, br s, основний епімер), 8.83 (1 H, br s, неосновний епімер), 7.20-7.27 (3 H, m), 7.15-7.20 (1 H, m), 7.11 (1 H, dt, J=7.7 Hz, 1.9 Hz), 6.94-7.02 (2 H, m), 6.71 (1 H, d, J=7.6 Hz), 5.37 (1 H, t, J=10.0 Hz), 4.33 (1 H, d, J=10.4 Hz), 2.67-2.79 (1 H, m), 2.67-2.79 (1 H, m, основний епімер) 2.41 (1 H, dd, J=15.2 Hz, 8.6 Hz, неосновний епімер), 1.82-2.31 (6 H, m), 1.48-1.61 (1 H, m), 1.35-1.45 (1 H, m), 1.45 (3 H, s, неосновний епімер), 1.44 (s, 3 H, основний епімер), 0.94 (3 H, t, J=7.4 Hz), 0.52 (3 H, t, J=7.5 Hz). Мас Спектр (ESI) m/z=517 (M+1), 539 (M+23).

#### ПРИКЛАД 82

3-(((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он

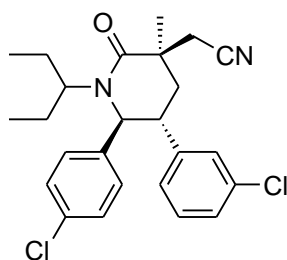


Етап А. 2-(((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)ацетамід



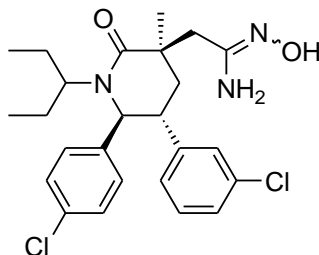
До крижаного розчину 1,15 г (2,49 ммоль) 2-(((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 71, етап F) у ТГФ (12,5 мл) додали 383 мкл (3,48 ммоль) N-метилморфоліну і 392 мкл (2,98 ммоль) ізобутилхлорформіату. Отриману бруднувато-білу суспензію перемішували при 0 °C протягом 2 годин, а потім додали 336 мкл (28 % аміаку у воді, 4,97 ммоль) гідроксиду амонію. Ще через 3 години при 0 °C реакцію погасили насиченим водним розчином хлориду амонію та екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. Неочищену зазначену в заголовку сполуку прямо використовували на наступному етапі.

Етап В. 2-(((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)ацетонітрил



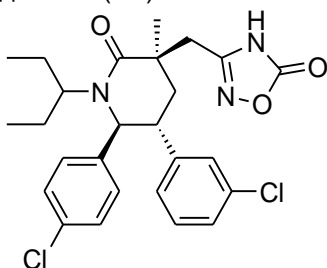
До крижаного розчину 1,15 г (2,49 ммоль) 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)ацетаміду (Приклад 82, етап А) у ТГФ (21 мл) додали 1,73 мл (12,4 ммоль) триетиламіну і 865 мкл (6,22 ммоль) ТФОК. Отриманий світлокоричневий розчин перемішували при 0 °С протягом 2,75 години, потім нагріли до кімнатної температури і перемішували ще 2 години. Реакційну суміш остидили до 0 °С, погасили 1 н. лимонною кислотою, а потім екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином хлориду натрію (1х), потім висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (від 5 до 35 % EtOAc у гексанах, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)-N'-гідроксиацетімідамід



До суспензії 1,49 г (20,6 ммоль) гідроксиламіну гідрохлориду в ДМСО (10 мл) додали 2,88 мл (20,6 ммоль) триетиламіну. Суспензію перемішували протягом 5 хвилин, а потім двічі відфільтрували через бавовняну тканину, промиваючи ТГФ, для видалення твердих речовин. Фільтрат частково концентрували під зниженим тиском для видалення ТГФ, а потім додали в колбу, що містить 915 мг (2,06 ммоль) 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)ацетонітрил (Приклад 82, етап В). Отриманий жовтий розчин нагрівали при 75 °С протягом 22 годин, а потім розділили між водою та EtOAc. Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (від 1 до 7 % MeOH/ДХМ, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

Етап D. 3-(((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он



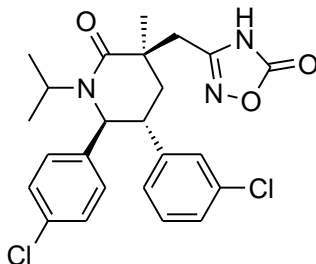
До розчину 385 мг (0,81 ммоль) 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)-N'-гідроксиацетімідаміду (Приклад 82, етап С) у диоксані (12,5 мл) додали 211 мкл (1,41 ммоль) DBU і 262 мг (1,62 ммоль) 1,1'-карбонілдіімідазолу. Отриманий безбарвний розчин нагрівали при 100 °С протягом 25 хвилин, а потім погасили водою та екстрагували EtOAc. Органічний шар промили насиченим водним розчином хлориду натрію, потім висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Sunfire™ Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), градієнтне елюювання від 55 % MeCN у воді до 80 % MeCN у воді за період 35 хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) одержали

зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.39 (1 H, br s), 7.22-7.27 (3 H, m), 7.18 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.12 (1 H, t, J=7.8 Hz), 6.87-6.98 (2 H, m), 6.68 (1 H, d, J=7.6 Hz), 4.35 (1 H, d, J=10.3 Hz), 3.19 (1 H, d, J=15.4 Hz), 3.05 (1 H, ddd, J=13.3 Hz, 10.5 Hz, 2.6 Hz), 2.82 (1 H, d, J=15.4 Hz), 2.69-2.78 (1 H, m), 2.31 (1 H, t, J=13.8 Hz), 2.06 (1 H, dd, J=13.9 Hz, 2.7 Hz), 1.84-2.00 (2 H, m), 1.39-1.51 (2 H, m), 1.38 (3 H, s), 0.95 (3 H, t, J=7.5 Hz), 0.50 (3 H, t, J=7.5 Hz). Мас Спектр (ESI) m/z=502 (M+1), 524 (M+23).

#### ПРИКЛАД 83

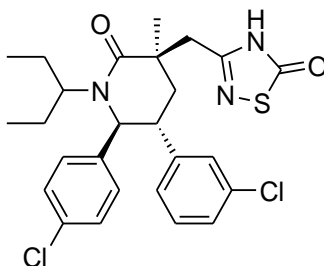
3-(((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он



Зазначену в заголовку сполуку одержали способами, аналогічними способом, описаним у Прикладі 82.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.38 (1 H, br s), 7.24-7.32 (2 H, m), 7.18-7.23 (m, 1 H), 7.15 (1 H, dt, J=7.8 Hz, 3.6 Hz), 7.04 (1 H, br s), 6.90 (2 H, d, J=5.4 Hz), 6.76 (1 H, d, J=7.1 Hz), 4.52 (1 H, dd, J=8.6 Hz, 3.2 Hz), 3.40-3.50 (1 H, m), 3.09 (1 H, dd, J=15.3 Hz, 2.8 Hz), 2.99-3.06 (1 H, m), 2.78 (1 H, dd, J=15.3 Hz, 3.1 Hz), 2.18 (1 H, dt, J=11.9 Hz, 3.2 Hz), 2.05-2.13 (1 H, m), 1.22-1.27 (m, 9 H). Мас Спектр (ESI) m/z=474 (M+1).

#### ПРИКЛАД 84

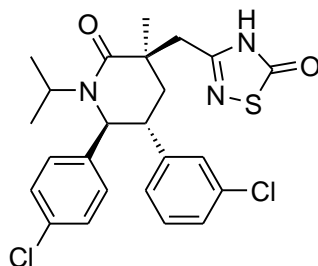


3-(((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)метил)-1,2,4-тіадіазол-5(4H)-он

До розчину 83 мг (0,17 ммоль) 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)-N'-гідроксиацетімідаміду (Приклад 82, етап С) у ТГФ (4 мл) додали 50 мг (0,28 ммоль) 1,1'-тіокарбонілдімідазолу. Отриманий жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім погасили водою та екстрагували EtOAc. Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок розчинили в ТГФ (4,5 мл) і через шприц додали 69 мкл (0,56 ммоль) етерататрифториду бору. Отриманий світложовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин, а потім погасили водою та екстрагували EtOAc. Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Sunfire Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм, градієнтне елювання від 55 % MeCN у воді до 85 % MeCN у воді за період 35 хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.94 (1 H, br s), 7.20-7.27 (3 H, m), 7.13-7.18 (1 H, m), 7.09 (1 H, t, J=7.7 Hz), 6.85-6.95 (2 H, m), 6.66 (1 H, d, J=7.6 Hz), 4.34 (1 H, d, J=10.2 Hz), 3.09 (1 H, d, J=14.8 Hz), 2.87-3.01 (2 H, m), 2.68-2.77 (1 H, m), 2.25 (1 H, t, J=13.5 Hz), 2.04-2.13 (1 H, m), 1.87-2.04 (2 H, m), 1.39-1.51 (2 H, m), 1.38 (3 H, s), 0.95 (3 H, t, J=7.4 Hz), 0.50 (3 H, t, J=7.4 Hz). Мас Спектр (ESI) m/z=518 (M+1), 540 (M+23).

ПРИКЛАД 85

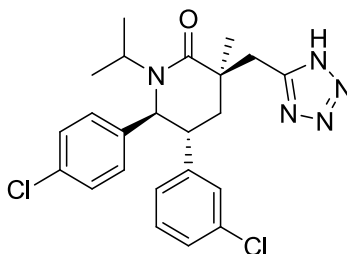


3-(((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)метил)-1,2,4-тіадіазол-5(4H)-он

Зазначену в заголовку сполуку одержали способами, аналогічними способам, описаним у Прикладі 84.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.89 (1 H, br s), 7.24-7.30 (2 H, m), 7.18-7.22 (m, 1 H), 7.15 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.04 (1 H, br s), 6.86 (2 H, d, J=8.3 Hz), 6.77 (1 H, d, J=7.8 Hz), 4.53 (1 H, d, J=8.3 Hz), 3.41-3.50 (1 H, m), 2.90-3.04 (3 H, m), 2.05-2.19 (2 H, m), 1.27 (6 H, dd, J=6.6 Hz, 6.6 Hz), 1.23 (s, 3 H). Мас Спектр (ESI) m/z=490 (M+1), 512 (M+23).

ПРИКЛАД 86



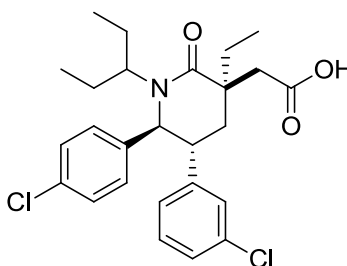
(3R, 5R, 6S)-3-((1H-Тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метилпіперидин-2-он

Зазначену в заголовку сполуку одержали з 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 73), як описано у Прикладі 51.

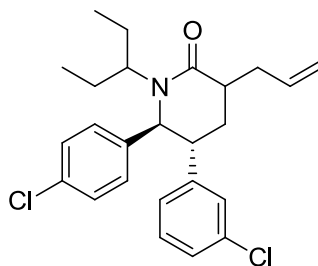
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.20 (s, 3H), 1.27 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.29 (d, J=6.8 Hz, 3H), 2.20 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 3.41 (d, J=15.7 Hz, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.50 (d, J=15.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.78 (m, 3H), 7.06 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.23 (m, 3H). Мас Спектр (ESI) m/z 458.0 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 87

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота



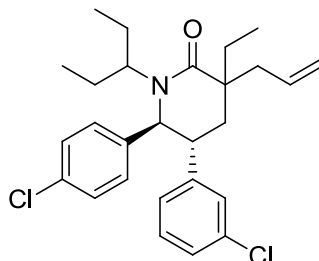
Етап А. (5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-он



До розчину (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (Приклад 42, етап А) (440 мг, 1,221 ммоль) в 3-бромпентані (3196 мкл, 25,6 ммоль) під азотом при кімнатній

температурі додали дисперсію 60 % гідриду натрію в мінеральному маслі (244 мг, 6,11 ммоль). Спостерігали утворення газу. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, а потім нагрівали до 120°C під N<sub>2</sub> протягом 19 годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури і погасили насиченим NH<sub>4</sub>Cl. Шари розділили, а органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 0 до 25 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді суміші диастереомерів.

Етап В. (5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-он



До (5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-ону (Приклад 87, етап А) (125 мг, 0,290 ммоль) додали толуол (15 мл) і концентрували суміш під зниженим тиском. Цей етап повторили три рази. Додали ТГФ (1 мл), який не містить інгібітора, і остудили суміш до -78°C. Додали щойно приготовлений LDA (1,0 М у ТГФ) (290 мкл, 0,290 ммоль), реакційна суміш змінила колір на золотаво-жовтий. Реакційну суміш нагріли до 0°C за 30 хвилин, і колір реакційної суміші змінився на жовтогарячий. Реакційну суміш остудили до -78°C і додали етилідодид (281 мкл, 3,49 ммоль). Реакційну суміш нагріли до 0°C і перемішували протягом 30 хвилин. Реакцію погасили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl, нагріли до кімнатної температури, розбавили EtOAc і розділили шари. Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 0 до 10 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді 1:1 суміші диастереомерів.

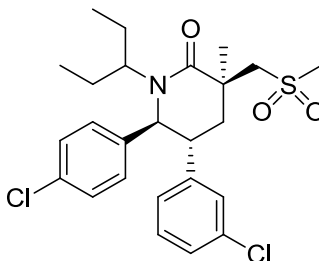
Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-ону (Приклад 87, етап В), як описано у Прикладі 42, етап С. У результаті очищення обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (елюент: від 0 до 100 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку як перший елюований диастереомер.

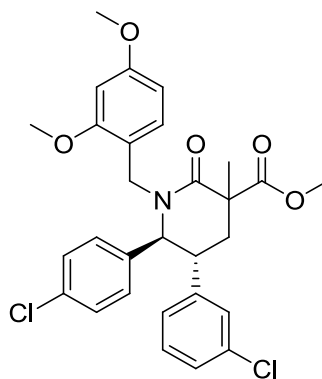
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.50 (3 H, t, J=7.5 Hz) 0.95 (3 H, t, J=7.5 Hz) 1.00 (3 H, t, J=7.5 Hz) 1.29-1.45 (2 H, m) 1.45-1.53 (1 H, m) 1.84-2.01 (4 H, m) 2.30 (1 H, t, J=13.8 Hz) 2.72-2.80 (2 H, m) 3.03-3.11 (2 H, m) 4.34 (1 H, d, J=10.3 Hz) 6.69 (1 H, d, J=7.6 Hz) 6.95 (2 H, br s) 7.05-7.20 (2 H, m) 7.08-7.17 (2 H, m) 7.22-7.25 (1 H, m). Мас Спектр (ESI) m/z=476 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 88

(3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-3-(метилсульфонілметил)-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-он

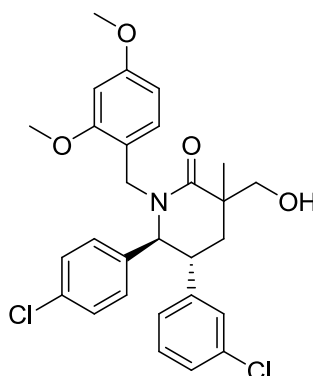


Етап А. (5R, 6S) -метил 5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-диметоксибензил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-карбоксилат



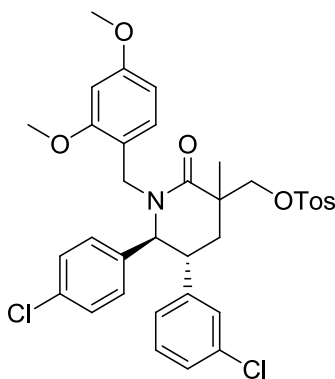
LHMDS (5,42 мл, 5,42 ммоль) додали до розчину (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-диметоксибензил)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 71, етап В) (1,75 г, 3,61 ммоль) у безводному ТГФ (14,45 мл) при кімнатній температурі під аргоном. Через 5 хвилин додали диметилдикарбонат (1,159 мл, 10,84 ммоль). Через 4 години дані ТСХ показали, що утворилася істотна кількість продукту, але залишилася деяка кількість вихідного матеріалу. Додали додаткову кількість LHMDS (5,42 мл, 5,42 ммоль), а потім диметилдикарбонат (1,159 мл, 10,84 ммоль). Через 2,5 години реакцію погасили додаванням насиченого водного розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і розділили шари. Водний шар екстрагували  $\text{EtOAc}$  два рази і органічні розчини об'єднали, промили насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ , висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували і концентрували in vacuo для одержання жовтої маслянистої речовини. У результаті очищення з використанням 120 г  $\text{SiO}_2$  колонки, та елюючи від 25 до 40 %  $\text{EtOAc}$  у гексанах, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини і суміші ізомерів.

Етап В. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-диметоксибензил)-3-(гідроксиметил)-3-метилпіперидин-2-он



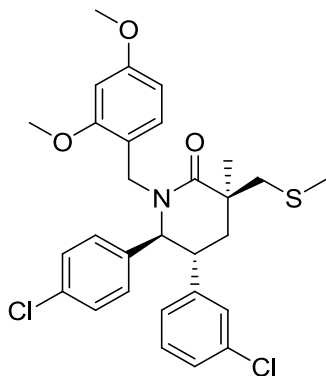
2 М боргідрид літію (1,078 мл, 2,157 ммоль) додали до розчину (5R, 6S)-метил 5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-диметоксибензил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-карбоксилату (Приклад 88, етап А) (1,17 г, 2,157 ммоль) у безводному ТГФ (21,57 мл) і безводному ефірі (20 мл) при 0 °С під азотом. Реакцію погасили через 58 годин додаванням насиченого водного розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і розділили шари. Водний шар екстрагували  $\text{EtOAc}$  два рази і органічні розчини об'єднали, промили насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ , висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували і концентрували in vacuo для одержання безбарвної маслянистої речовини. У результаті очищення, з використанням 80 г  $\text{SiO}_2$  колонки та елюючи від 35 до 65 %  $\text{EtOAc}$  у гексанах, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді ~30:1 суміші ізомерів.

Етап С. ((5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-диметоксибензил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)метил 4-метилбензолсульфонат



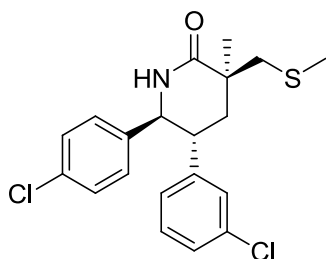
ДМАП (0,015 г, 0,120 ммоль) додали до розчину (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-диметоксибензил)-3-(гідроксиметил)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 88, етап В) (0,616 г, 1,197 ммоль) і тозил-Cl (0,457 г, 2,395 ммоль) в піридині (5,99 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом 5 годин, а потім вилучили розчинник in vacuo для одержання бежевої маслянистої речовини. У результаті очищення, з використанням 80 г SiO<sub>2</sub> колонки та елюючи від 25 до 55 % EtOAc у гексанах, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини у вигляді 33:1 суміші ізомерів.

Етап D. (3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-диметоксибензил)-3-метил-3-(метилтіометил)піперидин-2-он



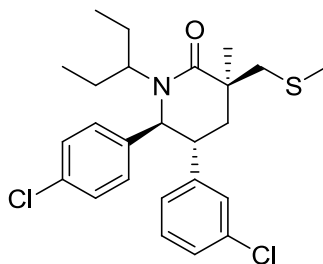
Тіометоксид натрію (0,193 г, 2,76 ммоль) додали до розчину ((5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-диметоксибензил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)метил 4-метилбензолсульфонату (Приклад 88, етап С) (0,738 г, 1,104 ммоль) у безводному ДМФ (5,52 мл) при кімнатній температурі під азотом. Реакційну суміш нагрівали при 50 °С протягом 8 годин, а потім остудили до кімнатної температури, розбавили водою і три рази екстрагували ефіром. Органічні шари об'єднали, три рази промили водою, насиченим водним розчином NaCl, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували і концентрували in vacuo для одержання безбарвної маслянистої речовини. У результаті очищення, з використанням 40 г SiO<sub>2</sub> колонки та елюючи від 15 до 40 % EtOAc у гексанах, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної пінистої речовини.

Етап E. (3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-3-(метилтіометил)піперидин-2-он



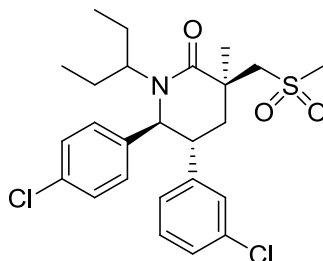
Розчин (3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-диметоксибензил)-3-метил-3-(метилтіометил)піперидин-2-ону (Приклад 88, етап D) (0,406 г, 0,746 ммоль) у ТФОК (6,00 мл) нагрівали при 50 °С під азотом протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували in vacuo для одержання пурпурової маслянистої речовини. У результаті очищення, з використанням 40 г SiO<sub>2</sub> колонки та елюючи від 35 до 60 % EtOAc у гексанах, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

Етап F. (3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-3-(метилтіометил)-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-он



NaH (0,076 г, 1,900 ммоль) додали до розчину (3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-3-(метилтіометил)піперидин-2-ону (Приклад 88, етап E) (0,150 г, 0,380 ммоль) у 3-бромпентані (1,42 мл, 11,41 ммоль) при кімнатній температурі під азотом. Реакційну суміш нагрівали при 120 °C протягом 24 годин, остиудили до кімнатної температури, розбавили водою і три рази екстрагували ДХМ. Органічні шари об'єднали, промили насиченим водним розчином NaCl, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували і концентрували in vacuo для одержання жовтої маслянистої речовини. У результаті очищення, з використанням 24 г SiO<sub>2</sub> колонки та елюючи 15 % EtOAc у гексанах, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвного сиропоподібної речовини.

Етап G. (3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-3-(метилсульфонілметил)-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-он

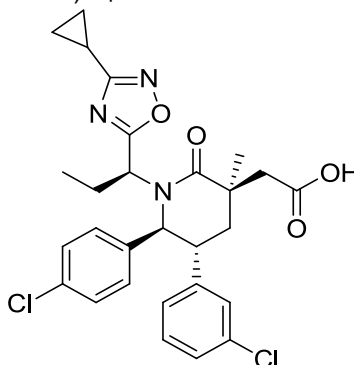


3-хлорпербензойну кислоту (0,054 г, 0,242 ммоль) додали до розчину (3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-3-(метилтіометил)-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-ону (Приклад 88, етап F) (0,045 г, 0,097 ммоль) у ДХМ (0,969 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, промили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, насиченим водним розчином NaCl, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували і концентрували in vacuo для одержання безбарвної маслянистої речовини. У результаті очищення, з використанням 4 г SiO<sub>2</sub> колонки ISCO та елюючи від 25 до 75 % EtOAc у гексанах, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної склоподібної речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.49 (t, J=7.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.57 (dd, J=14.4 і 3.1 Hz, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.24 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.82 (d, J=13.9 Hz, 1H), 4.40 (d, J=10.7 Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.02 (br s, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.20 (m, 2H). Мас Спектр (ESI) m/z 496.2 [M+H]<sup>+</sup>.

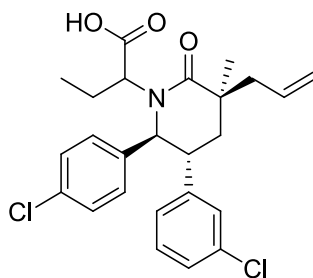
ПРИКЛАД 89

2-((3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



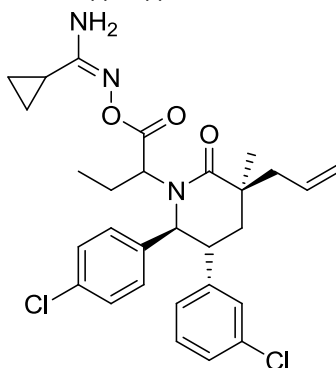
Етап A. 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутанова кислота





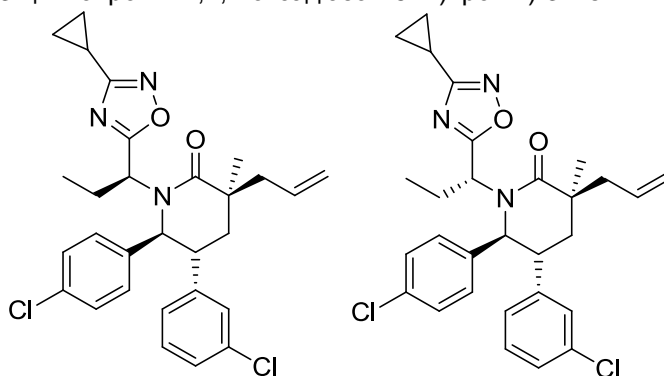
LiOH (0,267 г, 11,13 ммоль) у воді (2,6 мл) додали до розчину метил 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноату (Приклад 65, етап В) (0,528 г, 1,113 ммоль) в MeOH (7,5 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом 14 годин, охлудили до кімнатної температури і підкислили до pH = 1 за допомогою 3 М HCl. Суміш екстрагували EtOAc три рази, і органічні розчини об'єднали, промили насиченим водним розчином NaCl, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували і концентрували in vacuo для одержання твердої білої речовини. У результаті очищення, з використанням 40 г SiO<sub>2</sub> колонки та елюючи 35-60 % EtOAc у гексанах, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді суміші ізомерів.

Етап В. N'-((2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноїлокси)циклопропанкарбоксимідамід



1,1'-Карбонілдіімідазол (0,104 г, 0,639 ммоль) додали до розчину 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутанової кислоти (Приклад 89, етап А) (0,196 г, 0,426 ммоль) у дихлорметані (1,703 мл) при кімнатній температурі і перемішували протягом 22 годин, а потім додали N-Гідроксициклопропанкарбоксамідин (0,064 г, 0,639 ммоль). Через 6 годин реакційну суміш адсорбували на диоксид кремнію та очистили, використовуючи 12 г SiO<sub>2</sub> колонку ISCO та елюючи від 35 до 60 % EtOAc у гексанах, для одержання суміші ізомерів 2:1.

Етап С. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3-метилпіперидин-2-он і (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3-метилпіперидин-2-он

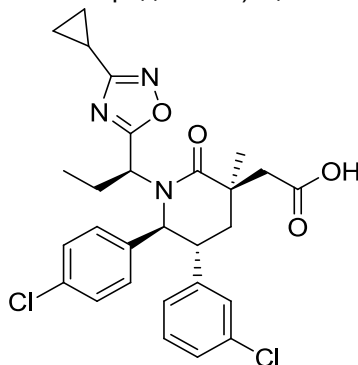


Розчин тетрабутиламонію фториду (1,0 М у ТГФ, 1,880 мл, 1,880 ммоль) додали до розчину N'-((2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноїлокси)циклопропанкарбоксимідаміду (Приклад 89, етап В) (0,204 г, 0,376 ммоль) у ТГФ (3,76 мл) при кімнатній температурі. Через 2 години реакційну суміш концентрували in vacuo і очистили, використовуючи 24 г SiO<sub>2</sub> колонку, елюючи 25 % Et<sub>2</sub>O у гексанах, для одержання (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-

іл)пропіл)-3-метилпіперидин-2-ону.

У результаті подальшого елюювання одержали (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3-метилпіперидин-2-он.

Етап D. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

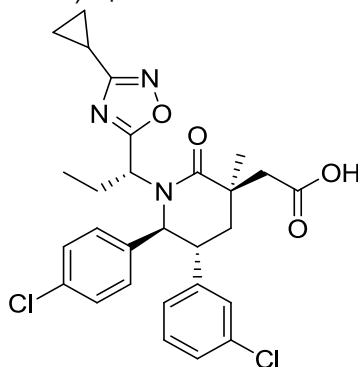


Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 89, етап С), як описано в Прикладі 42, етап С. У результаті очищення, з використанням 4 г SiO<sub>2</sub> колонки та елюючи від 35 до 100 % EtOAc у гексанах, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної плівки.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.84 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.89 (m, 2 H), 1.01 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 4.60 (t, J=6.9 Hz, 1H), 4.63 (d, J=10.3 Hz, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.00 (br s, 1H), 7.10 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.16 (m, 3H). Мас Спектр (ESI) m/z 542.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 90

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота.

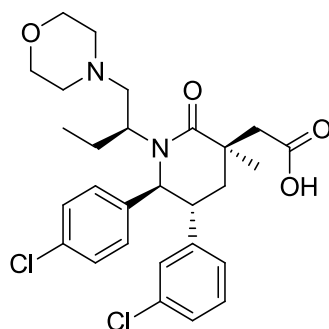


Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 89, етап С), як описано в Прикладі 43, етап С.

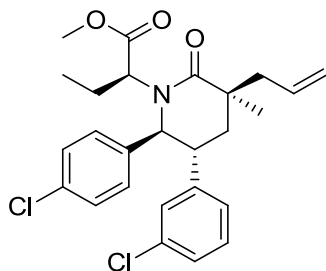
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.85-1.05 (m, 3H) 1.09 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.26 (m, 3H), 2.83 (d, J=14.7 Hz, 1H), 2.91 (d, J=14.7 Hz, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.95 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J=10.4 Hz, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.09 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.20 (m, 3H). Мас Спектр (ESI) m/z 542.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 91

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. (S)-Метил 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноат

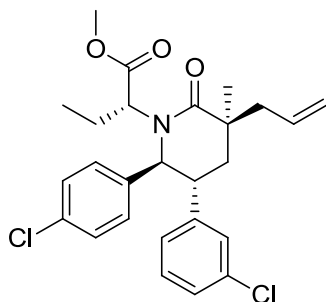


5 До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 71, етап D) (4,00 г, 10,7 ммоль) в 45 мл ДМФ додали дисперсію 60 % гідриду натрію в мінеральному маслі (1,71 г, 42,7 ммоль) при 0°C. Після перемішування протягом 20 хвилин додали метил 2-бромбутаноат (6,15 мл, 53,4 ммоль) при 0°C, і отриманий розчин перемішували при 25°C протягом 12 годин до завершення реакції. Потім додали насичений водний розчин NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували суміш етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили водою і насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 0 до 100 % МТБЕ в гексанах, градієнтне елюювання), з наступним поділом окремих стереоізомерів хіральною СЖХ (швидкість потоку: 65 мл/хв. на колонці Chiralpak® AD-H (Diacel Inc., Форт-Лі, штат Нью-Джерсі), використовуючи в якості елюента суміш 3:1 гептанів/IPA (0,1 % ДЕА)/CO<sub>2</sub>), одержали зазначену в заголовку сполуку як більш швидко елюований ізомер.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.23 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.06-7.17 (2 H, m), 7.00 (3 H, t, J=1.8 Hz), 6.77 (1 H, d, J=7.6 Hz), 5.79-5.94 (1 H, m), 5.20 (1 H, d, J=4.7 Hz), 5.17 (1 H, s), 4.56 (1 H, d, J=10.8 Hz), 3.73 (3 H, s), 3.25-3.37 (1 H, m), 3.18 (1 H, dd, J=7.6 Hz, 4.9 Hz), 2.61 (2 H, d, J=7.4 Hz), 2.20-2.34 (1 H, m), 2.09-2.19 (1 H, m), 1.99 (1 H, d, J=3.1 Hz), 1.57-1.72 (1 H, m), 1.24 (3 H, s), 0.61 (3 H, t, J=7.5 Hz); Мас Спектр (ESI) m/z=474.1 [M+H]<sup>+</sup>.

У результаті подальшого елюювання одержали:

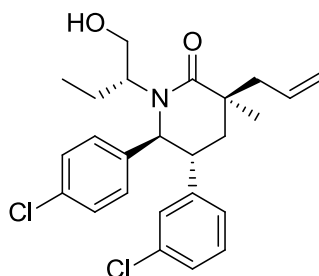
(R)-Метил 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноат



25 як більш повільно елюований ізомер.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.22 (2 H, d, J=8.0 Hz), 6.99-7.19 (4 H, m), 6.95 (1 H, t, J=1.8 Hz), 6.71 (1 H, d, J=7.6 Hz), 5.81-5.95 (1 H, m), 5.19 (1 H, d, J=2.7 Hz), 5.16 (1 H, d, J=1.0 Hz), 4.48 (1 H, d, J=10.6 Hz), 3.67 (3 H, s), 3.24-3.32 (1 H, m), 3.20 (1 H, dd, J=7.8 Hz, 6.1 Hz), 2.61-2.72 (1 H, m), 2.49-2.60 (1 H, m), 1.91-2.21 (4 H, m), 1.27 (3 H, s), 1.00 (3 H, t, J=7.5 Hz); МС (ESI) m/z=474.1 [M+H]<sup>+</sup>.

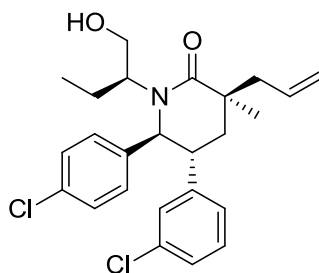
Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-Аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он



До розчину (S)-метил 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноату і (R)-метил 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноату (1,73 г, 3,64 ммоль) (суміш стереоізомерів із Прикладу 91, етап А) в 27 мл Et<sub>2</sub>O і 9 мл ТГФ додали розчин тетрагідроборату літію в ТГФ (0,238 мл, 7,28 ммоль) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували при 25 °С протягом 2 годин. Реакцію погасили (10 % лимонною кислотою), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (1 x насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: 0-60 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як більш швидко елюйованого ізомеру.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.99 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.79-2.03 (m, 4 H), 2.62 (d, J=7.4 Hz, 2 H), 2.80 – 2.85 (m, 1 H), 3.05-3.16 (m, 1 H), 3.40 – 3.49 (m, 2 H), 4.33 (d, J=10.4 Hz, 1 H), 5.13-5.22 (m, 2 H), 5.79-5.95 (m, 1 H), 6.7 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.85-6.97 (m, 3 H), 7.08-7.15 (m, 1 H), 7.17 – 7.19 (m, 1 H), 7.23 (d, J=8.6 Hz, 2 H); Мас Спектр (ESI) m/z=446 (M+1).

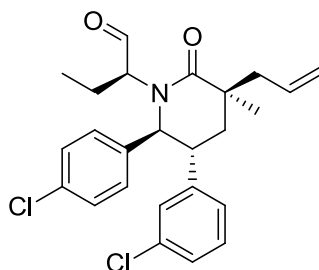
У результаті подальшого елюювання одержали:  
(3S, 5R, 6S)-3-Аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он



як більш повільно елюйований ізомер.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.68 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.38-1.52 (m, 1 H), 1.90-2.08 (m, 4 H), 2.61 (d, J=7.4 Hz, 2 H), 3.10-3.25 (m, 2 H), 3.59 – 3.68 (m, 2 H), 4.46 (d, J=10.2 Hz, 1 H), 5.18 (dd, J=13.7, 1.8 Hz, 2 H), 5.79-5.93 (m, 1 H), 6.72 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.93-7.04 (m, 2 H), 7.09 – 7.13 (m, 1 H), 7.15-7.20 (m, 1 H), 7.24 (d, J=8.6 Hz, 2 H); Мас Спектр (ESI) m/z=446 (M+1).

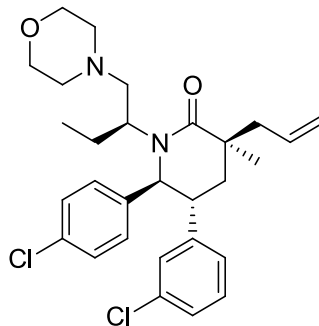
Етап С. (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-Аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналь



До розчину 218 мг (0,49 ммоль) (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 91, етап В) у суміші води (13,20 мкл, 0,733 ммоль) і ДХМ (4883 мкл) додали 1,1,1-трис(ацетокси)-1,1-дигідро-1,2-бензйодоксол-3-(1H)-он ("періодинан Десс-Мартіна") (311 мг, 0,733 ммоль) при кімнатній температурі. Реакцію контролювали за ЖХМС і додатково додавали кілька невеликих порцій періодинану до завершення реакції. Реакцію погасили (2 мл, 1 М Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), екстрагували (2 x ДХМ), а об'єднані органічні шари промили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (2x), насиченим розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 20 до 35 %

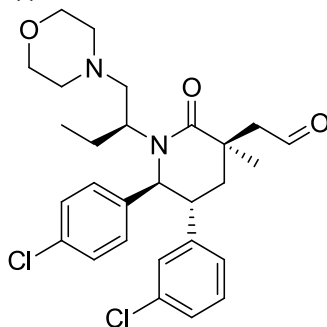
EtOAc у гексанах, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку.

Етап D. (3S, 5R, 6S)-3-Аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)піперидин-2-он

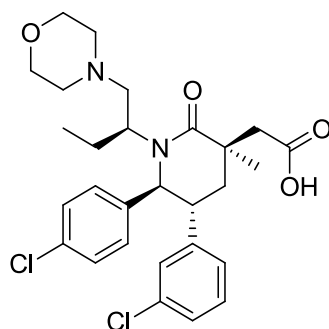


- 5 До розчину 100 мг (0,225 ммоль) (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналю (Приклад 91, етап C) у ДХЕ (2420 мкл) додали морфолін (200 мкл, 2,297 ммоль), оцтову кислоту (1,288 мкл, 0,023 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (95 мг, 0,450 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію погасили насиченим водним розчином бікарбонату
- 10 натрію та екстрагували ДХМ (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском для одержання неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді маслянистої речовини.

Етап E. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетальдегід



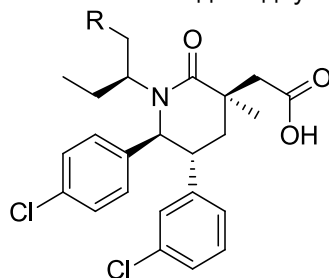
- 15 У круглодонну колбу, що містить (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)піперидин-2-он (Приклад 91, етап D) (125 мг, 0,242 ммоль), додали ТГФ (2 мл). По краплях додавали близько 1 мл води, поки розчин не став мутним, при обережному перемішуванні. По краплях додавали t-BuOH (0,350 мл), поки розчин не став
- 20 гомогенним. Додали NMO (42,6 мг, 0,364 ммоль), а потім тетроксид осмію, 4 ваг. % у воді (одну краплю зі скляної піпетки Пастера). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додали додаткову краплю тетроксиду осмію, 4 ваг. % у воді. Через 5 годин додали дві додаткові краплі тетроксиду осмію, 4 ваг. % у воді, і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі ще 16 годин. Додали періодат натрію (145 мг, 0,679 ммоль) і
- 25 перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавили етилацетатом (10 мл) і водою (10 мл) і відфільтрували. Водний шар фільтрату екстрагували додатковою кількістю етилацетату (10 мл), а об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували, а
- 30 фільтрат концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки.
- Етап F. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



До розчину 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетальдегіду (Приклад 91, етап E) (125 мг, 0,242 ммоль) в ацетоні (2 мл) додали 3 мл суміші  $\text{CrO}_3$  у воді (2 мл) і концентрованої  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, а потім розбавили водою (10 мл) і етилацетатом (10 мл) і розділили шари. Водний шар екстрагували додатковою кількістю етилацетату (10 мл). Об'єднані органічні шари концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка: Gemini-NX  $\text{C}_{18}$  5 мкм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 0 до 100 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 0.57 (t, J=7.53 Hz, 1 H) 1.26 (s, 1 H) 1.39 (s, 3 H) 1.54-1.70 (m, 1 H) 1.72-1.89 (m, 1 H) 2.02-2.27 (m, 3 H) 2.49 (br. s., 2 H) 2.69 (br. s., 2 H) 2.82 (m, 2 H) 3.02 (br. s., 2 H) 3.13-3.30 (m, 2 H) 3.74-3.93 (m, 4 H) 4.47-4.72 (m, 1 H) 6.75 (d, J=7.82 Hz, 1 H) 6.96 (t, J=1.86 Hz, 1 H) 7.01 (br. s., 1 H) 7.04-7.17 (m, 3 H) 7.22 (d, J=8.41 Hz, 2 H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=533$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклади 92-94 були отримані з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)піперидин-2-ону способами, аналогічними способом, описаним у Прикладі 91, із заміною морфоліну на етапі D на відповідну кількість аміну.



Приклад	R=
92	
93	
94	

#### ПРИКЛАД 92

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(2,2,2-трифторетиламіно)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 0.56 (t, J=7.43 Hz, 3 H) 1.23-1.35 (m, 1 H) 1.44 (s, 3 H) 1.48-1.65 (m, 2 H) 1.77-1.91 (m, 1 H) 2.02-2.11 (m, 1 H) 2.13-2.25 (m, 1 H) 2.59-2.71 (m, 1 H) 2.73-2.84 (m, 1 H) 2.90-3.24 (m, 5 H) 4.60 (d, J=10.17 Hz, 1 H) 6.69-6.77 (m, 1 H) 6.91-7.05 (m, 3 H) 7.06-7.13 (m, 1 H) 7.13-7.18 (m, 1 H) 7.23 (d, J=8.22 Hz, 2 H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=545$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 93

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(2,2-диметилморфоліно)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.49 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 1.21-1.30 (m, 4 H) 1.34 (s, 3 H) 1.37 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 1.51-1.68 (m, 1 H) 1.86 (dd, J=14.48 і 7.24 Hz, 1 H) 2.08-2.22 (m, 2 H) 2.30 (br. s., 1 H) 2.35-2.48 (m, 2 H) 2.74-2.84 (m, 1 H) 2.86-2.94 (m, 1 H) 3.00-3.22 (m, 2 H) 3.68-3.91 (m, 2 H) 4.57 (d, J=10.37 Hz, 1 H) 6.68 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 6.91-7.00 (m, 2 H) 7.03-7.11 (m, 1 H) 7.14 (d, J=7.24 Hz, 2 H) 7.23 (d, J=7.43 Hz, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/z=561 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 94

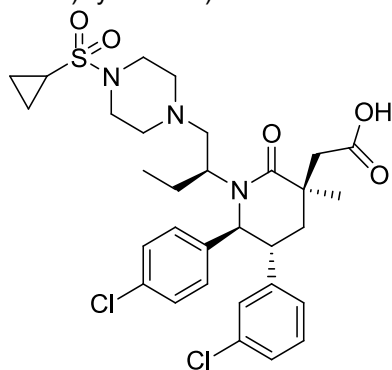
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S)-1-(2,6-диметилморфоліно)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Неочищений продукт очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка: Gemini-NX C<sub>18</sub> 5 мкм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 0 до 100 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК) для одержання диастереомерів зі співвідношенням 4:1 невизначеної конфігурації в положеннях, позначених \*.

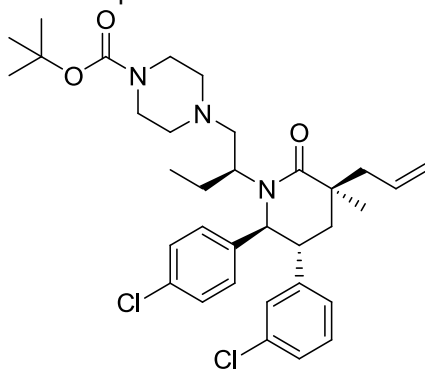
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1.02 (br. s., 1 H) 1.24 (d, J=6.06 Hz, 6 H) 1.35-1.49 (m, 4 H) 2.02-2.44 (m, 4 H) 2.68 (s, 1 H) 2.79-2.89 (m, 2 H) 3.20-3.32 (m, 2 H) 3.37-3.49 (m, 1 H) 3.80-4.00 (m, 2 H) 4.10 (br. s., 3 H) 4.23-4.34 (m, 1 H) 4.41-4.58 (m, 1 H) 4.91-5.10 (m, 1 H) 6.89-6.98 (m, 2 H) 6.99-7.15 (m, 4 H) 7.20 – 7.30 (m, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/z=561 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 95

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(4-(циклопропілсульфоніл)піперазин-1-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

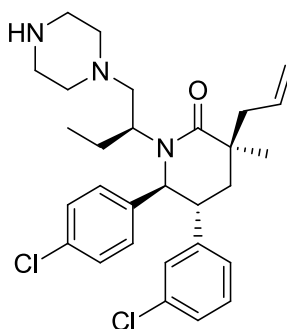


Етап А. трет-бутил 4-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)піперазин-1-карбоксилат



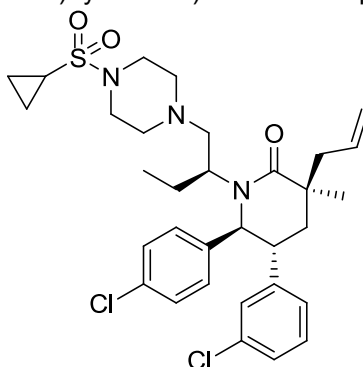
Зазначену в заголовку сполуку одержали з (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналю (Приклад 91, етап С) і трет-бутил піперазин-1-карбоксилату способом, описаним в Прикладі 91, етап D.

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(піперазин-1-іл)бутан-2-іл)піперидин-2-он



До розчину трет-бутил 4-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)піперазин-1-карбоксилату (Приклад 95, етап А) (187 мг, 0,304 ммоль) у ДХМ (2,4 мл) додали ТФОК (600 мкл, 7,79 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, а потім концентрували під зниженим тиском. Залишок поглинули ДХМ (15 мл) і промили насиченим розчином бікарбонату натрію (10 мл) і насиченим розчином хлориду натрію (10 мл). Органічний шар висушили над сульфатом натрію, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої пінистої речовини.

Етап С. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(4-(циклопропілсульфоніл)піперазин-1-іл)бутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он



До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(піперазин-1-іл)бутан-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 95, етап В) (60 мг, 0,117 ммоль) у ДХЕ (1,2 мл) додали циклопропансульфонілхлорид (23,76 мкл, 0,233 ммоль), а потім діізопропілетиламін (40,6 мкл, 0,233 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, розбавили водою (10 мл) і розділили шари. Водний шар екстрагували ДХМ (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином NaCl (10 мл), висушили над сульфатом натрію, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

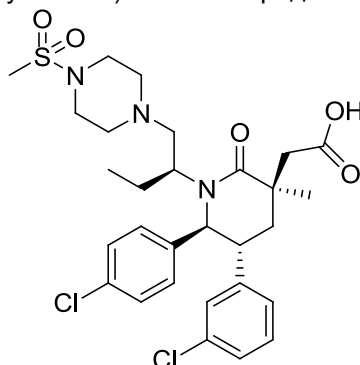
Етап D. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(4-(циклопропілсульфоніл)піперазин-1-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

В 10 мл круглодонну колбу, що містить (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(4-(циклопропілсульфоніл)піперазин-1-іл)бутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он (Приклад 23, етап С) (85,1 мг, 0,138 ммоль), додали ТГФ (~800 мкл), а потім воду (~600 мкл, поки реакційна суміш не стала мутною, при обережному перемішуванні), а потім tBuOH (~200 мкл, поки реакційна суміш не стала напівпрозорою). Додали НМО (24,17 мг, 0,206 ммоль), а потім 5 крапель тетроксиду осмію, 4 ваг. % у воді (33,6 мкл, 0,138 ммоль) через піпетку Пастера. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім додали реагент Джонса (0,154 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, розбавили водою (15 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 15 мл). Об'єднані органічні шари промили водою (3 × 20 мл), насиченим розчином хлориду натрію (20 мл), висушили над сульфатом натрію, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка: Gemini-NX C<sub>18</sub> 5 мкм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 0 до 100 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, за 20 хвилин) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.92-1.25 (m, 10 H) 1.43 (s, 3 H) 1.85 (br. s., 1 H) 2.08 (d, J=13.50 Hz, 1 H) 2.16-2.30 (m, 1 H) 2.40 (d, J=5.87 Hz, 2 H) 2.52 (br. s., 2 H) 2.69-2.79 (m, 2 H) 2.79-2.92 (m, 2 H) 3.21-3.34 (m, 2 H) 3.83 (br. s., 3 H) 4.51 (br. s., 1 H) 6.67 (br. s., 1 H) 6.91-7.01 (m, 2 H) 7.03-7.09 (m, 2 H) 7.11-7.18 (m, 3 H). Мас Спектр (ESI) m/z=636 [M+H]<sup>+</sup>.



ПРИКЛАД 96  
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

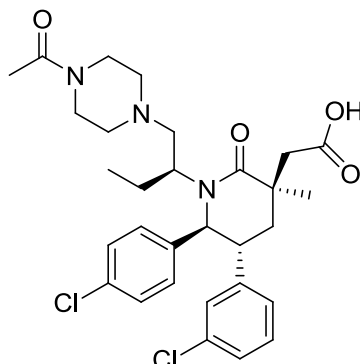


5 Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(піперазин-1-іл)бутан-2-іл)піридин-2-ону (Приклад 95, етап В) і метансульфонілхлориду, як описано в Прикладі 95, етапи С і D.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1.04 (br. s., 3 H) 1.42 (s, 3 H) 1.85 (br. s., 2 H) 2.00-2.13 (m, 1 H) 2.14-2.28 (m, 1 H) 2.56 (br. s., 3 H) 2.66-2.77 (m, 3 H) 2.85 (d, J=14.48 Hz, 2 H) 2.90-2.99 (m, 3 H) 3.27 (t, J=10.27 Hz, 3 H) 3.80 (br. s., 3 H) 4.51 (br. s., 1 H) 6.63-6.71 (m, 1 H) 6.97 (s, 2 H) 7.03-7.10 (m, 2 H) 7.11-7.17 (m, 3 H). Мас Спектр (ESI) m/z=610 [M+H]<sup>+</sup>.

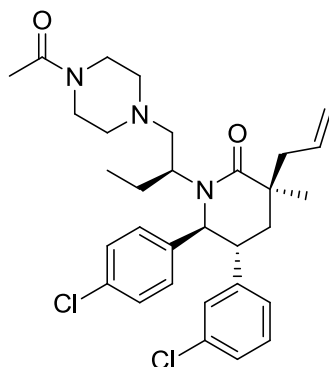
ПРИКЛАД 97

2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(4-ацетилпіперазин-1-іл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота



15

Етап А. (3S, 5R, 6S)-1-((S)-1-(4-ацетилпіперазин-1-іл)бутан-2-іл)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіридин-2-он



20

До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(піперазин-1-іл)бутан-2-іл)піридин-2-ону (Приклад 95, етап В) (80 мг, 0,155 ммоль) у ДХЕ (1,5 мл) додали ацетилхлорид (22,1 мкл, 0,31 ммоль), а потім діізопропілетиламін (54,1 мкл, 0,311 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, а потім концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

25

Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(4-ацетилпіперазин-1-іл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

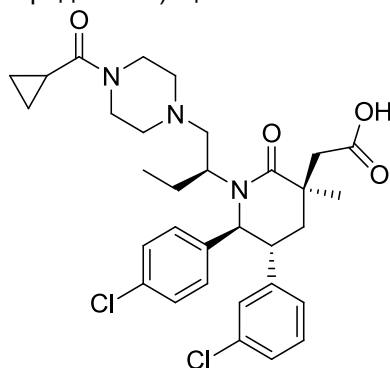
Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-1-((S)-1-(4-ацетилпіперазин-1-іл)бутан-2-іл)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіридин-2-ону (Приклад 97, етап

А), як описано в Прикладі 95, етап D. Залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка: Gemini-NX C<sub>18</sub> 5 мкм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 0 до 100 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, за 20 хвилин) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.94-1.18 (m, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 1.77-1.98 (m, 1 H) 2.12 (s, 4 H) 2.23 (s, 2 H) 2.48-2.63 (m, 3 H) 2.67 (s, 3 H) 2.84 (br. s., 3 H) 3.16-3.35 (m, 2 H) 3.83-4.05 (m, 3 H) 4.43-4.61 (m, 1 H) 6.62-6.75 (m, 1 H) 6.97 (s, 2 H) 7.07 (d, J=7.83 Hz, 2 H) 7.10-7.17 (m, 3 H). Мас Спектр (ESI) m/z=574 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 98

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(4-(циклопропанкарбоніл)піперазин-1-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

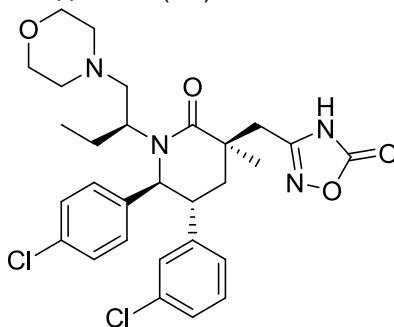


Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(піперазин-1-іл)бутан-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 95, етап B) і циклопропанкарбоніл хлориду, як описано в Прикладі 97.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.79-0.91 (m, 6 H) 1.02 (br. s., 6 H) 1.43 (s, 3 H) 1.65-1.75 (m, 2 H) 2.11 (br. s., 2 H) 2.17-2.30 (m, 2 H) 2.51 (br. s., 3 H) 2.65 (s, 2 H) 2.80-2.88 (m, 2 H) 3.29 (t, J=11.44 Hz, 2 H) 6.98 (s, 2 H) 7.06 (t, J=7.83 Hz, 2 H) 7.10-7.16 (m, 2 H) 7.19-7.26 (m, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/z=600 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 99

3-(((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он

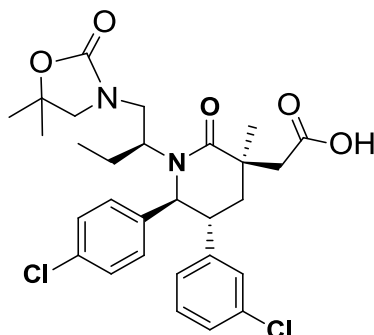


Зазначену в заголовку сполуку одержали з 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 91), використовуючи такий же спосіб, як спосіб, описаний для Прикладу 82. Неочищений продукт очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 0 до 10 % MeOH у ДХМ) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

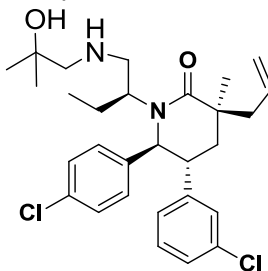
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.56 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 1.29 (br. s., 1 H) 1.30-1.38 (m, 3 H) 1.57 (ddd, J=13.99, 7.53 і 3.91 Hz, 1 H) 1.81 (dt, J=14.48 і 7.43 Hz, 1 H) 2.09 (dd, J=13.99 і 3.03 Hz, 1 H) 2.18 (d, J=9.98 Hz, 1 H) 2.22-2.32 (m, 1 H) 2.46 (d, J=3.72 Hz, 2 H) 2.66 (br. s., 2 H) 2.90 (d, J=15.06 Hz, 1 H) 2.95-3.21 (m, 4 H) 3.74-3.89 (m, 4 H) 4.59 (d, J=10.17 Hz, 1 H) 6.72 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 6.84-6.99 (m, 3 H) 7.08-7.13 (m, 1 H) 7.14-7.18 (m, 1 H) 7.23 (d, J=8.22 Hz, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/z=573 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 100

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(5,5-диметил-2-оксооксазолідин-3-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

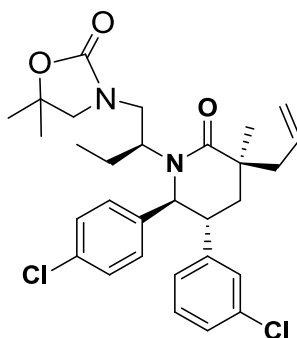


Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(2-гідрокси-2-метилпропіламіно)бутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он



5       Зазначену в заголовку сполуку одержали так, як описано в Прикладі 91, етап D, і використовуючи 1-аміно-2-метилпропан-2-іол (Tyger Scientific, Inc., Юінг, штат Нью-Джерсі).

Етап	В.	3-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-5,5-диметилотсазолідин-2-он
------	----	---



10 До розчину 42 мг (0,081 ммоль) (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-  
(2-гідрокси-2-метилпропіламіно)бутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 100, етап А) у  
діоксані (2705 мкл) додали карбонілдіімідазол (132 мг, 0,812 ммоль). Реакційну суміш нагрівали  
до 100 °С протягом 6 годин. У результаті очищення залишку обернено-фазовою ВЕРХ (колонка  
Sunfire™ Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс) (елюент: від 60 до 85 %  
15 MeCN у воді (0,1 % ТФОК), градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку.

Етап	С.	2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(5,5-диметил-2-оксооксазолідин-3-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота
------	----	--

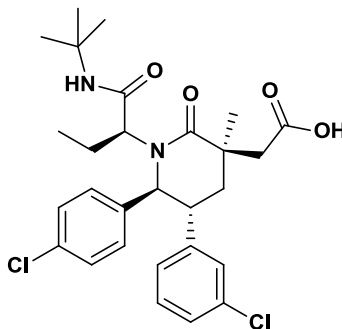
До розчину, що швидко перемішується, 20 мг (0,037 ммоль) 3-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопиперидин-1-іл)бутил)-5,5-диметилотксазолідин-2-ону (Приклад 100, етап В) у суміші CCl<sub>4</sub> (210 мкл), MeCN (210 мкл) і води (315 мкл) додали періодат натрію (31,5 мг, 0,147 ммоль), а потім каталітичний рутенію (III) хлорид гідрат (4,15 мг, 0,018 ммоль). Після завершення реакції за даними ЖХМС реакційну суміш підкислили лимонною кислотою і розбавили хлороформом. Нерозчинний матеріал вилучили фільтрацією через целіт. Екстрагували в етилацетаті, а об'єднані органічні шари промили насиченим розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували in vacuo. У результаті очищення залишку обертено-фазовою ВЕРХ (колонка Sunfire™ Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс) (елюент: від 60 до 80 % MeCN у воді (0,1 % ТФОК), градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.55 (t, J=7.21 Hz, 2 H) 0.94 (br. s., 2 H) 1.27 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 1.33 (d, J=2.69 Hz, 1 H) 1.52 (t, 7 H) 1.88-1.99 (m, 2 H) 2.34 (t, J=13.82 Hz, 1 H) 2.71 (d, J=14.92 Hz, 2 H) 2.95-3.12 (m, 4 H) 3.29-3.39 (m, 2 H) 4.44 (d, J=10.27 Hz, 1 H) 6.73 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 6.95 (s, 2 H) 7.11 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 7.13-7.20 (m, 1 H). Мас Спектр (ESI) m/z=561

(M+1).

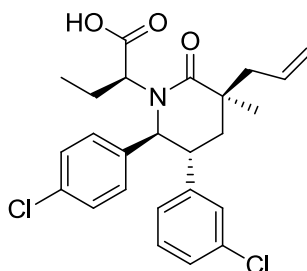
## ПРИКЛАД 101

2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутиламіно)-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



5

Етап А. 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутанова кислота

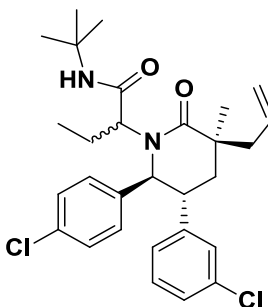


В 15 мл круглодонну колбу помістили (S)-трет-бутил 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноат (420 мг, 0,813 ммоль) (Приклад 1, етап F) і анізол (444 мкл, 4,07 ммоль), а потім ТФОК (4066 мкл), яку попередньо охолодили до 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години, розбавили 50 мл ефіру, а об'єднані органічні шари промили 20 мл води,  $\text{NaHCO}_3$ /насиченим розчином  $\text{NaCl}$  до нейтральної реакції, потім висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 0 до 20 %  $\text{EtOAc}$  у гексанах, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CHLOROFORM-d}$ ) (ppm 7.25 (1 H, s), 7.07-7.19 (2 H, m), 7.00 (3 H, br. s.), 6.76 (1 H, d,  $J=7.4$  Hz), 5.77-5.93 (1 H, m), 5.15-5.25 (2 H, m), 4.58 (1 H, d,  $J=10.8$  Hz), 3.35 (1 H, br. s.), 3.23-3.33 (1 H, m), 2.62 (2 H, d,  $J=7.2$  Hz), 2.27 (1 H, дквин,  $J=14.6, 7.5, 7.5, 7.5, 7.5$  Hz), 2.14 (1 H, t,  $J=13.5$  Hz), 1.99 (1 H, dd,  $J=13.7, 2.9$  Hz), 1.50-1.64 (1 H, m), 1.29 (3 H, s), 0.66 (3 H, t,  $J=7.4$  Hz).

20

Етап В. 2-((5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-N-трет-бутилбутанамід



25

До розчину 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутанової кислоти (81 мг, 0,176 ммоль) (Приклад 101, етап А) у сухому ДМФ (880 мкл) з 3 екв. TEA (73,6 мкл, 0,528 ммоль) при 0 °С додали 2 екв.  $\text{NATU}$  (134 мг, 0,352 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 5 хвилин, а потім додали трет-бутиламін (25,7 мг, 0,352 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0 °С, погасили насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували в  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: 0-30 %  $\text{EtOAc}$  у гексанах, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді суміші стереоізомерів.

30

Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутиламіно)-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-

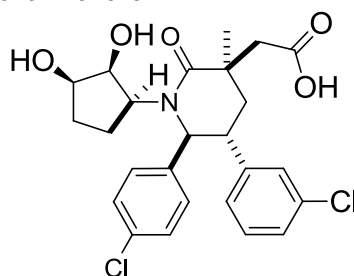
хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 101, етап В), як описано в прикладі 1, етап Н. Неочищений продукт очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Sunfire™ Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс) (елюент: 55 % ацетонітрил, вода, 0,1 % ТФОК, градієнтне елюювання).

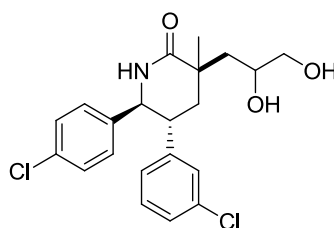
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.71 (t, J=7.46 Hz, 3 H), 1.32 (s, 9 H), 1.40 (s, 3 H), 1.60-1.71 (m, 1 H), 2.07-2.25 (m, 3 H), 2.86 (d, J=2.20 Hz, 2 H), 3.16 (ddd, J=12.65, 9.60, 3.42 Hz, 1 H), 3.67 (dd, J=8.80, 5.62 Hz, 1 H), 4.70 (d, J=9.78 Hz, 1 H), 6.78 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.98-7.05 (m, 3 H), 7.11 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.14-7.19 (m, 1 H), 7.21 (d, J=8.56 Hz, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/z=533 (M+1).

#### ПРИКЛАД 102

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 2S, 3R)-2,3-дигідроксициклопентил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

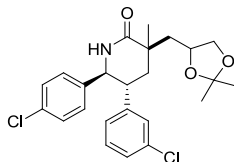


Етап А. (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-3-метилпіперидин-2-он



До розчину 4 г (10,69 ммоль) (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 71, етап D) в 100 мл ТГФ додали воду (60 мл), а потім 4-метилморфолін 4-оксид (1,878 г, 16,03 ммоль). Мутна реакційна суміш стала прозорою за 5 хвилин, додали осмію (VIII) оксид (4 % водний розчин) (0,340 мл, 0,053 ммоль), реакційна суміш залишилася прозорою. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додали осмію (VIII) оксид (4 % водний розчин) (0,1 мл) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додали насичений розчин NaCl і екстрагували суміш EtOAc. Органічні шари об'єднали, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді суміші диастереомерів 1:1.

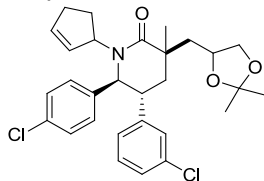
Етап В. (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-3-метилпіперидин-2-он



До розчину (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 102, етап А) (4,900 г, 12,00 ммоль) і 2,2-диметоксипропану (14,76 мл, 120 ммоль) в N, N-Диметилформаміді (34 мл) при кімнатній температурі додали CSA (0,279 г, 1,200 ммоль) і залишили реакційну суміш перемішуватися на 1 годину при кімнатній температурі. Реакцію погасили бікарбонатом натрію (100 мл) і EtOAc (100 мл). Шари розділили, а органічний шар три рази промили насиченим розчином карбонату натрію (100 мл). Водні шари об'єднали та екстрагували EtOAc (200 мл). Органічні шари об'єднали, промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували під

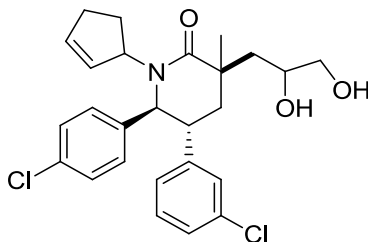
зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап С. (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопент-2-еніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-3-метилпіперидин-2-он



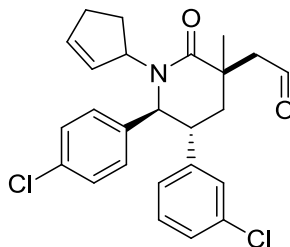
До (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 102, етап В) (0,909 г, 2,027 ммоль) додали толуол (15 мл) і концентрували суміш під зниженим тиском. Цей етап повторили три рази. Додали ТГФ, що не містить інгібітора (20 мл), і остудили розчин до -78 °С. По краплях додали бутиллітій у пентані (2,0 М) (1,014 мл, 2,027 ммоль), і реакційна суміш залишалася безбарвною. Реакційну суміш нагріли до 0 °С, і колір реакції змінився на дуже світложовтий. По краплях додавали nBuLi у пентані (2,0 М), поки реакційна суміш не стала яскравожовтою. Реакційну суміш остудили до -78 °С і по краплях додали щойно приготовлений 3-бромциклопент-1-ен (0,4 г, 2,72 ммоль) у ТГФ (2 мл). Реакційну суміш загорнули у фольгу і нагріли до 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години, а потім при кімнатній температурі протягом 2 днів. Реакцію погасили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували EtOAc. Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 0 до 100 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної плівки.

Етап D. (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопент-2-еніл)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-3-метилпіперидин-2-он



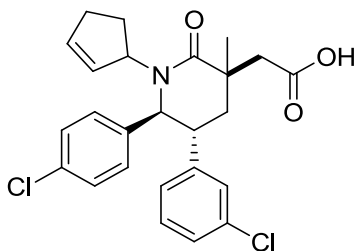
До розчину (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопент-2-еніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 28, етап С) (310 мг, 0,603 ммоль) у ТГФ (3 мл) при кімнатній температурі додали водний розчин HCl (1 М) (3013 мкл, 3,01 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 19 годин. Реакційну суміш розбавили EtOAc і розділили шари. Органічний шар промили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап E. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопент-2-еніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетальдегід



До розчину (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопент-2-еніл)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 102, етап D) (286 мг, 0,603 ммоль) у ТГФ (3 мл) і воді (3 мл) додали періодат натрію (258 мг, 1,206 ммоль) при кімнатній температурі. Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім розбавили EtOAc і розділили шари. Органічний шар промили насиченим розчином Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> і насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап F. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопент-2-еніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота



До 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопент-2-еніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетальдегіду (Приклад 102, етап E), (267 мг, 0,604 ммоль) в ацетоні (4 мл) додали свіжоприготовлений реагент Джонса (0,5 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, а потім розбавили EtOAc і промили водою і насиченим водним розчином NaCl. Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 50 до 100 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної плівки як суміші диастереомерів 3,6:1.

Етап G. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 2S, 3R)-2,3-дигідроксициклопентил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

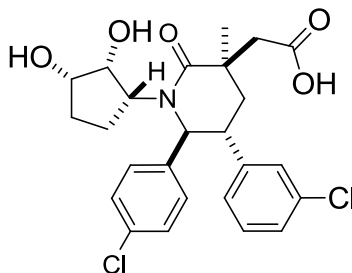
До розчину 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопент-2-еніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 102, етап F), (94 мг, 0,205 ммоль) у ТГФ (1,0 мл) додали воду (0,25 мл) і tBuOH (0,2 мл) при кімнатній температурі. Додали NMO (36,0 мг, 0,308 ммоль), а потім тетроксид осмію (4 % розчин у воді) (1,303 мкл, 0,205 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додали воду (10 мл) і двічі екстрагували суміш ДХМ. Органічні шари об'єднали, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок, що містить суміш трьох стереоізомерів, очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка: Gemini-NX C<sub>18</sub> 5 мкм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 30 до 50 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, за 20 хвилин) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як першого елюйованого ізомеру.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1.21-1.36 (3 H, m), 1.38 (3 H, s), 1.53-1.56 (2 H, m), 2.20-2.02 (3 H, m), 2.22 (1 H, t, J=13.2 Hz), 2.62-2.78 (1 H, m), 2.85-3.00 (1 H, m), 3.00-3.13 (1 H, m), 4.06-4.17 (1 H, m), 4.35 (1 H, br s), 4.70 (1 H, d, J=8.8 Hz), 6.76-6.88 (1 H, m), 6.93-7.12 (4 H, m), 7.12-7.25 (3 H, m). Мас Спектр (ESI) m/z=492 [M+H]<sup>+</sup>.

У результаті подальшого елюювання, у якості останнього елюйованого ізомеру, одержали Приклад 103.

ПРИКЛАД 103

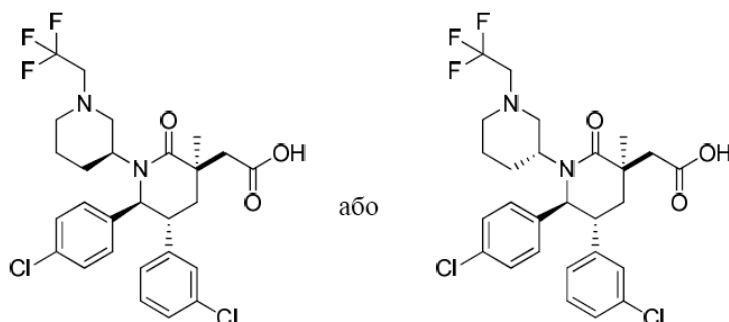
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1R, 2R, 3S)-2,3-дигідроксициклопентил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота



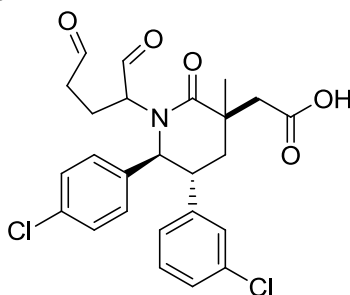
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1.19-1.38 (1 H, m) 1.38-1.50 (3 H, m) 1.38-1.50 (1 H, m) 1.71-1.98 (2 H, m) 2.06-2.27 (3 H, m) 2.33 (1 H, d, J=8.2 Hz) 2.70-2.79 (1 H, m) 2.79-2.90 (1 H, m) 3.20-3.37 (2 H, m) 3.40 (1 H, d, J=5.1 Hz) 3.86 (1 H, br. s.) 4.50 (1 H, d, J=10.2 Hz) 6.67-6.77 (1 H, m) 6.93-7.07 (1 H, m) 7.06-7.19 (3 H, m) 7.23 (3 H, d, J=8.6 Hz). Мас Спектр (ESI) m/z=492 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 104

2-((3R, 3'S, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1'-(2,2,2-трифторетил)-1,3'-біпіридин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 3'R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1'-(2,2,2-трифторетил)-1,3'-біпіридин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1,5-диоксопентан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



- 5 До розчину 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2,3-дигідроксициклопентил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 102, етап F), (110 мг, 0,223 ммоль) у ТГФ (3 мл) і воді (3 мл) додали періодат натрію (134 мг, 0,626 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин, розбавили EtOAc і розділили шари. Органічний шар промили насиченим водним розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , насиченим водним розчином NaCl, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап В.

- 15 2-((3R, 3'S, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1'-(2,2,2-трифторетил)-1,3'-біпіридин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 3'R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1'-(2,2,2-трифторетил)-1,3'-біпіридин-3-іл)оцтова кислота

(Ізомер 1)

- 20 До розчину 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1,5-диоксопентан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 104, етап А), (55 мг, 0,112 ммоль) у ДХЕ (1 мл) додали 2,2,2-трифторетанамін (9,24 мкл, 0,118 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (76 мг, 0,359 ммоль) при кімнатній температурі. Мутну реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, розбавили ДХМ і промили насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і насиченим водним розчином NaCl. Шари розділили, а водний шар три рази екстрагували ДХМ. Органічні шари об'єднали, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка: Gemini-NX  $\text{C}_{18}$  5 мкм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 40 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТКФ, за 20 хвилин) і концентрували in vacuo для одержання першого елюйованого диастереомера. Залишок розчинили в ДХМ (1 мл) і додали HCl в ефірі (1 М) (1 мл), і вилучили розчинник під зниженим тиском для одержання гідрохлоридної солі однієї із зазначених у заголовку сполук як першого елюйованого ізомера.

- 30  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -d<sub>2</sub>)  $\delta$  ppm 0.73-1.00 (4 H, m), 1.13-1.53 (6 H, m), 1.58-1.84 (2 H, m), 1.98-2.13 (1 H, m), 2.24-2.44 (1 H, m), 2.67-2.99 (3 H, m), 3.17-3.32 (1 H, m), 4.22 (2 H, t, J=6.0 Hz), 6.65-6.91 (1 H, m), 7.00 (1 H, d, J=0.6 Hz), 7.05-7.24 (4 H, m), 7.48-7.59 (1 H, m), 7.63-7.79 (1 H, m). Мас Спектр (ESI) m/z=557  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

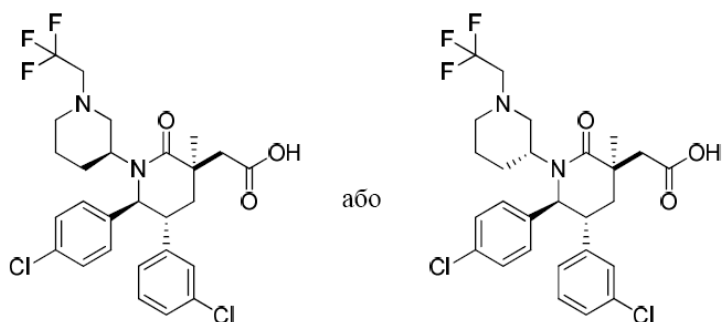
У результаті подальшого елюювання і концентрування in vacuo одержали Приклад 105.

- 35 ПРИКЛАД 105

2-((3R, 3'S, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1'-(2,2,2-трифторетил)-1,3'-біпіридин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 3'R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1'-(2,2,2-трифторетил)-1,3'-біпіридин-3-іл)оцтова кислота

(Ізомер 2)



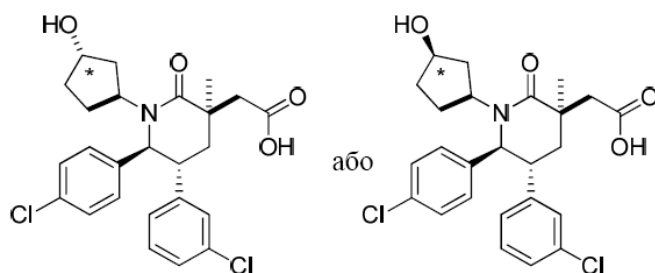


Залишок розчинили в ДХМ (1 мл) і додали HCl в ефірі (1 М) (1 мл) і вилучили розчинник під зниженим тиском для одержання гідрохлоридної солі однієї із зазначених у заголовку сполук як другого елюйованого ізомеру.

- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ppm 0.73-1.08 (7 H, m), 1.13-1.50 (7 H, m), 1.69 (6 H, d,  $J=6.1$  Hz), 7.54 (4 H, dd,  $J=5.7$  і 3.3 Hz), 7.72 (4 H, dd,  $J=5.7$  і 3.3 Hz). Мас Спектр (ESI)  $m/z=557$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

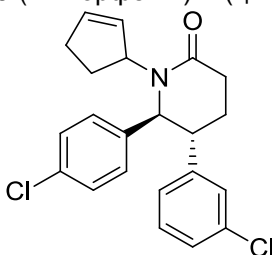
#### ПРИКЛАД 106

- 10 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 3S)-3-гідроксициклопентил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 3R)-3-гідроксициклопентил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



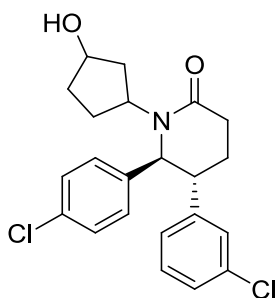
\* стереохімія невідома

- 15 Етап А. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопент-2-еніл)піперидин-2-он



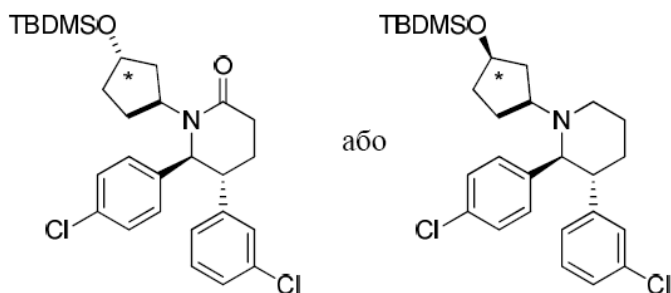
- 20 До розчину 3,25 г (10,16 ммоль) (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (Приклад 1, етап Е) у ДМФ (150 мл) при 0 °С додали дисперсію 60 % гідриду натрію в мінеральному маслі (1,016 г, 25,4 ммоль). Спостерігали утворення газу. Мутну реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 20 хвилин, а потім додали 3-броциклопент-1-ен (4,48 г, 30,5 ммоль). Мутну реакційну суміш нагріли до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію погасили насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , розбавили EtOAc і розділили шари. Органічний шар промили 1 М розчином LiCl, насиченим водним розчином NaCl, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під зниженим тиском.
- 25 очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 25 до 100 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді 5:2 суміші диастереомерів.

Етап В. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(3-гідроксициклопентил)піперидин-2-он



До розчину (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопент-2-еніл)піперидин-2-ону (Приклад 106, етап А) (394 мг, 1,020 ммоль) у ТГФ (10 мл) додали комплекс боран-тетрагідрофуран (1,0 М у ТГФ) (1020 мкл, 1,020 ммоль). Спостерігали утворення газу. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, а потім додали водний розчин NaOH (6 М) (1,25 мл) і 30 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1,25 мл). Реакційна суміш стала мутною, її перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш екстрагували EtOAc. Органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl і висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 40 до 100 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді суміші диастереомерів.

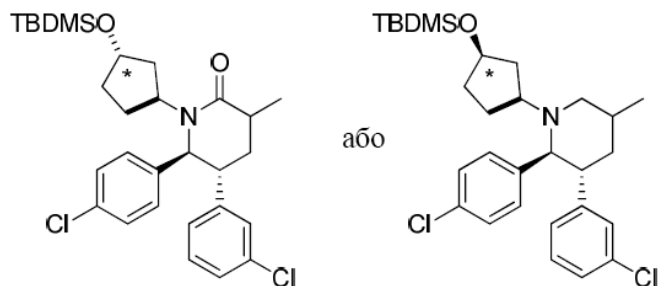
Етап С. (5R, 6S)-1-((1S, 3S)-3-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)циклопентил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-он або (2S, 3R)-1-((1S, 3R)-3-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)циклопентил)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)піперидин



\* стереохімія невідома

До розчину (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(3-гідроксициклопентил)піперидин-2-ону (Приклад 106, етап В) (175 мг, 0,433 ммоль) у ДМФ (4 мл) при кімнатній температурі додали TBDMS-Cl (71,8 мг, 0,476 ммоль) та імідазол (29,5 мг, 0,433 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додали додаткову кількість імідазолу (29,5 мг, 0,433 ммоль) і TBDMS-Cl (71,8 мг, 0,476 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, а потім розбавили EtOAc, промили 1 М водним розчином LiCl, 1 М HCl і насиченим водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 0 до 100 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як одного основного ізомеру.

Етап D. (5R, 6S)-1-((1S, 3S)-3-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)циклопентил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-он або (2S, 3R)-1-((1S, 3R)-3-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)циклопентил)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-5-метилпіперидин

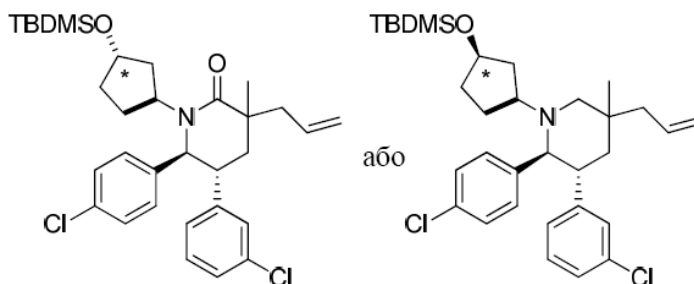


\* стереохімія невідома

До (5R, 6S)-1-((1S, 3S)-3-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)циклопентил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону або (2S, 3R)-1-((1S, 3R)-3-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)циклопентил)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)піперидину, отриманого вище (Приклад 106, етап С) (104 мг, 0,201 ммоль) додали толуол (15 мл) і концентрували суміш

під зниженим тиском. Цей етап повторили три рази. Залишок розчинили в ТГФ, що не містить інгібітора (2 мл), який попередньо дегазували Ar, і остудили суміш до 0 °C під Ar. Додали метилйодид (13,79 мкл, 0,221 ммоль), а потім LHMDs (попередньо дегазований Ar) (1,0 М у ТГФ) (221 мкл, 0,221 ммоль). Реакційну суміш нагріли до кімнатної температури і перемішували під Ar протягом 24 годин. Додали додаткову кількість LHMDs (1,0 М у ТГФ) (221 мкл, 0,221 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакцію погасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували EtOAc. Органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували in vacuo для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

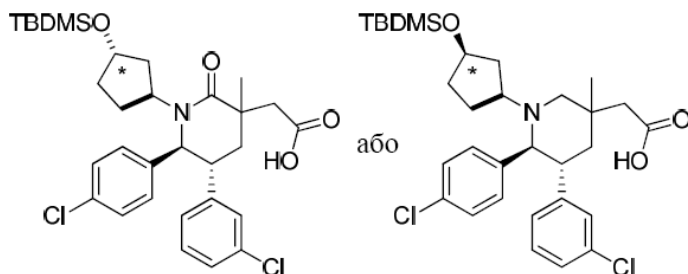
Етап Е. (5R, 6S)-3-Аліл-1-((1S, 3S)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)циклопентил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-он або (2S, 3R)-5-Аліл-1-((1S, 3R)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)циклопентил)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-5-метилпіперидин



\* стереохімія невідома

До (5R, 6S)-1-((1S, 3S)-3-(трет-Бутилдиметилсилілокси)циклопентил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону або (2S, 3R)-1-((1S, 3R)-3-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)циклопентил)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-5-метилпіперидину, отриманого вище (Приклад 106, етап D) (107 мг, 0,201 ммоль) додали толуол (15 мл) і концентрували суміш під зниженим тиском. Цей етап повторили три рази. Залишок розчинили в ТГФ, що не містить інгібітора (2 мл), який попередньо дегазували Ar, і остудили суміш до 0 °C під Ar. Додали дистильований алілбромід (87 мкл, 1,004 ммоль) і LHMDs (1 М у ТГФ) (502 мкл, 0,502 ммоль) і нагріли реакційну суміш до кімнатної температури, і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім нагрівали реакційну суміш при 50 °C під Ar протягом ночі. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури і додали додаткову кількість алілброміду (87 мкл, 1,004 ммоль) і LHMDs (1,0 М у ТГФ) (502 мкл, 0,502 ммоль) і нагрівали реакційну суміш до 60 °C протягом 6 годин під Ar. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури і погасили реакцію насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl, і екстрагували EtOAc. Органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 0 до 20 % МТБЕ в гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді суміші діастереомерів.

Етап F. 2-((5R, 6S)-1-((1S, 3S)-3-(трет-Бутилдиметилсилілокси)циклопентил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((5R, 6S)-1-((1S, 3R)-3-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)циклопентил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-3-іл)оцтова кислота



\* стереохімія невідома

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (5R, 6S)-3-Аліл-1-((1S, 3S)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)циклопентил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону або (2S, 3R)-5-Аліл-1-((1S, 3R)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)циклопентил)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-5-метилпіперидину, отриманих вище (Приклад 106, етап Е), як описано в Прикладі 95, етап D.

Етап G. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 3S)-3-гідроксициклопентил)-

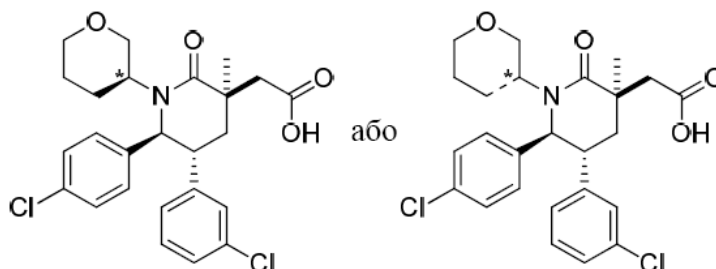
3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 3R)-3-гідроксициклопентил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

До розчину 2-((5R, 6S)-1-((1S, 3S)-3-(трет-Бутилдиметилсилілокси)циклопентил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти або 2-((5R, 6S)-1-((1S, 3R)-3-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)циклопентил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-3-іл)оцтової кислоти, отриманої вище (Приклад 106, етап F) (31 мг, 0,052 ммоль) у ТГФ (1,0 мл) додали 1,0 М TBAF у ТГФ (262 мкл, 0,262 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 19 годин, а потім концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка: Gemini-NX C<sub>18</sub> 5 мкм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 45 до 75 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1.31 (3 H, s), 1.49-1.65 (3 H, m), 1.65-1.90 (3 H, m), 2.06-2.19 (3 H, m), 2.68-2.78 (1 H, m), 3.05-3.18 (1 H, m), 2.88 (1 H, d, J=15.1 Hz), 3.35-3.54 (1 H, m), 4.41-4.49 (1 H, m), 4.68 (1 H, d, J=8.0 Hz), 6.85 (1 H, dt, J=7.4 і 1.7 Hz), 6.95-7.00 (2 H, m), 7.09 (1 H, t, J=1.9 Hz), 7.15-7.26 (2 H, m), 7.30 (2 H, d, J=8.6 Hz). Мас Спектр (ESI) m/z=476 [M+H]<sup>+</sup>.

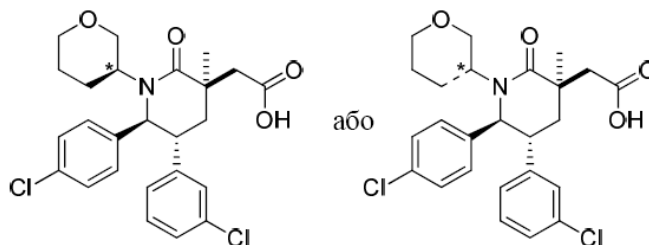
#### ПРИКЛАД 107

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-тетрагідро-2Н-піран-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((R)-тетрагідро-2Н-піран-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота



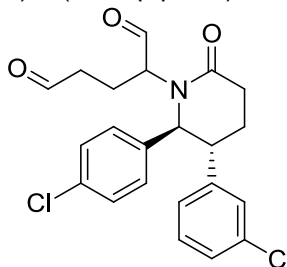
\* стереохімія не встановлена

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-тетрагідро-2Н-піран-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((R)-тетрагідро-2Н-піран-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота



\* стереохімія не встановлена

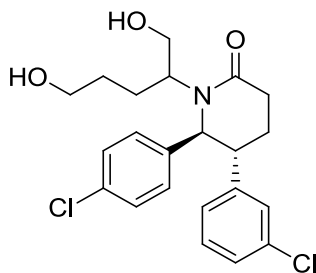
Етап А. 2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-6-оксопіперидин-1-іл)пентандіаль



До розчину 454 мг (1,175 ммоль) (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопент-2-еніл)піперидин-2-ону (Приклад 104, етап А) у ТГФ (6 мл) по краплях додали воду (3,5 мл) і tBuOH (0,2 мл). Додали 4-метилморфолін 4-оксид (207 мг, 1,763 ммоль), а потім 4 % водний розчин оксиду осмію (VIII) (37,3 мкл, 5,88 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додали періодат натрію (704 мг, 3,29 ммоль) і перемішували мутну реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Додали воду (4 мл), суміш відфільтрували і промили EtOAc. Фільтрат розбавили EtOAc і розділили шари. Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, насиченим водним розчином NaCl,

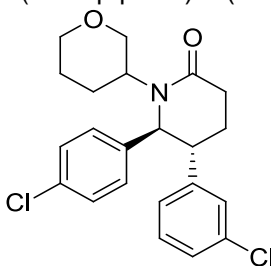
висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували in vacuo для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап В. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1,5-дигідроксипентан-2-іл)піперидин-2-он



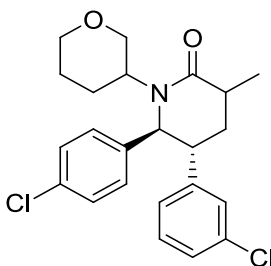
5 До розчину 2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-6-оксопіперидин-1-іл)пентандіолу (Приклад 107, етап А) (492 мг, 1,176 ммоль) в MeOH (11 мл) додали боргідрид натрію (89 мг, 2,352 ммоль) при кімнатній температурі. Спостерігали утворення газу. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, а потім концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 50 до 100 % EtOAc у гексанах, а потім 10 % MeOH у ДХМ) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап С. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піперидин-2-он



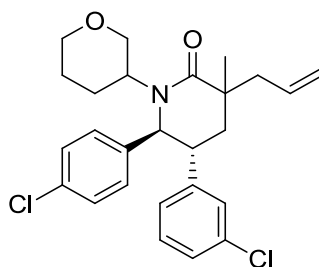
15 До розчину (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1,5-дигідроксипентан-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 107, етап В) (192 мг, 0,455 ммоль) у ТГФ (5 мл) при кімнатній температурі додали трифенілфосфін (119 мг, 0,455 ммоль), а потім по краплях додали диізопропілазодикарбоксилат (89 мкл, 0,455 ммоль). Під час додавання реакційна суміш стала світложовтою, а потім протягом 5 хвилин стала безбарвною. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавили EtOAc і промили насиченим водним розчином NaCl. Органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували in vacuo. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 0 до 100 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді суміші диастереомерів.

Етап D. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піперидин-2-он



25 Зазначену в заголовку сполуку одержали з (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піперидин-2-ону (Приклад 107, етап С), як описано в Прикладі 71, етап В.

30 Етап Е. (5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піперидин-2-он



Зазначену в заголовку сполуку одержали у вигляді суміші стереоізомерів з (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піперидин-2-ону (Приклад 107, етап D), як описано в Прикладі 71, етап С.

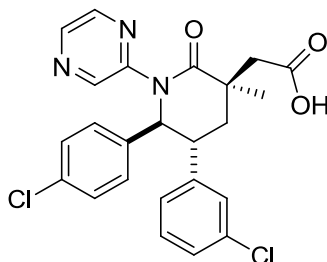
5      Етап F. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-тетрагідро-2H-піран-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((R)-тетрагідро-2H-піран-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

10      Зазначену в заголовку сполуку одержали з (5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піперидин-2-ону (Приклад 107, етап E), як описано раніше в Прикладі 42, етап С. Залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка: Gemini-NX C<sub>18</sub> 5 мкм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 0 до 100 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді одного, але не встановленого стереоізомера.

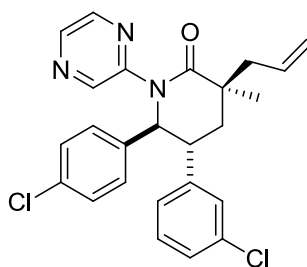
15      <sup>1</sup>H ЯМР (400 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1.40 (3 H, s), 1.49-1.84 (3 H, m), 2.01-2.16 (3 H, m), 2.39 (1 H, dd, J=12.3 і 4.3 Hz), 2.66-2.77 (1 H, m), 2.90-3.10 (2 H, m), 3.22-3.33 (1 H, m), 3.48 (1 H, br. s.), 3.69-3.79 (1 H, m), 4.24 (1 H, t, J=10.5 Hz), 4.42 (1 H, d, J=9.4 Hz), 6.72 (1 H, d, J=7.6 Hz), 6.89-7.04 (3 H, m), 7.06-7.26 (4 H, m). Мас Спектр (ESI) m/z=476 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 108

20      2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(піразин-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(піразин-2-іл)піперидин-2-он



25      (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-он (Приклад 72, етап D) (100 мг, 0,27 ммоль), 2-йодпіразин (170 мкл, 0,80 ммоль) і карбонат цезію (220 мг, 0,67 ммоль) розчинили в 2,7 мл 1,4-диоксану. Реакційну посудину продули аргоном, додали йодид міді (I) (5,1 мг, 27 мкмоль) і TMEDA (11 мкл, 80 мкмоль), і залишили реакційну суміш перемішуватися при 110 °C на 15 годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури, погасили водою та екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (від 0 до 50 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

35      Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(піразин-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

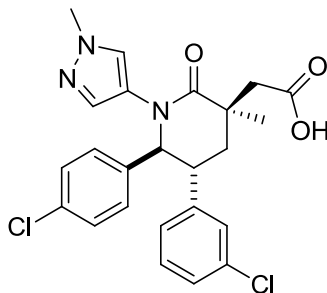
Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-

хлорфеніл)-3-метил-1-(піразин-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 108, етап А), як описано в Прикладі 42, етап С, для одержання твердої білої речовини.

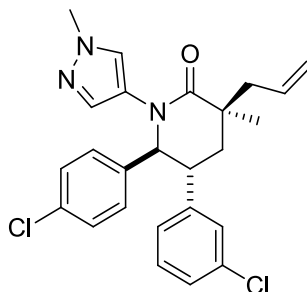
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.42 (s, 3 H), 2.30-2.39 (m, 1 H), 2.39-2.49 (m, 1 H), 2.60 (d, J=14.67 Hz, 1 H), 3.07 (d, J=12.52 Hz, 1 H), 3.71-3.81 (m, 1 H), 5.50 (d, J=10.76 Hz, 1 H), 6.96-7.03 (m, 2 H), 7.04-7.11 (m, 3 H), 7.12-7.17 (m, 2 H), 7.19 (br. s., 1 H), 8.16 (br. s., 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.62 (br. s., 1 H). МС (ESI) 470.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 109

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(метил-1Н-піразол-4-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)піперидин-2-он



(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-он (Приклад 71, етап D) (90 мг, 0,24 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол (125 мг, 0,60 ммоль), диацетоксимідь (44 мг, 0,24 ммоль) і N, N-диметилпіридин-4-амін (88 мг, 0,72 ммоль) розчинили в 1,2 мл толуолу. Додали біс(триметилсиліл)-амід натрію (480 мкл, 0,48 ммоль) і реакційну посудину оснастили дефлегматором, і залишили перемішуватися при 115 °С на 13 годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури, погасили водою та екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією (від 0 до 60 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

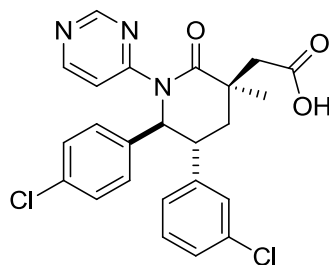
Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(метил-1Н-піразол-4-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)піперидин-2-ону (Приклад 108, етап А), як описано в Прикладі 42, етап С, для одержання твердої білої речовини.

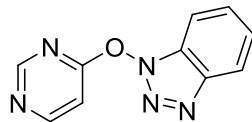
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.42 (s, 3 H), 2.25-2.33 (m, 1 H), 2.31-2.44 (m, 1 H), 2.60 (d, J=12.91 Hz, 1 H), 3.01 (d, J=13.30 Hz, 1 H), 3.47-3.59 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 5.06 (d, J=10.37 Hz, 1 H), 6.95-7.05 (m, 3 H), 7.09 (d, J=8.41 Hz, 2 H), 7.12-7.20 (m, 3 H), 7.24 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H). МС (ESI) 472.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 110

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(піримідин-4-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

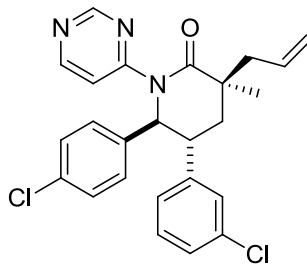


Етап А. 1-(Пірімідин-4-ілокси)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол



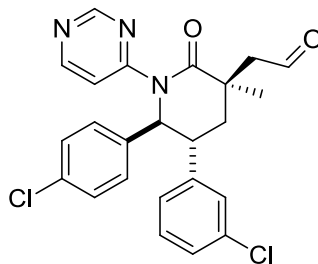
До розчину пірімідин-4-олу (350 мг, 3,6 ммоль) і (1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфату (V) (1,9 г, 4,4 ммоль) в 24 мл ацетонітрилу по краплях додали 2,3,4,6,7,8,9,10-октагідропірімідодіазепін (820 мкл, 5,5 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування реакційної суміші протягом 1 години розчинник вилучили під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією (від 0 до 70 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді світложовтої твердої речовини.

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(пірімідин-4-іл)піперидин-2-он.



До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 71, етап D) (100 мг, 0,27 ммоль) в 1,3 мл ДМСО додали гідрид натрію (60 % суспензію в мінеральному маслі, 13 мг, 0,32 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин і обробили 1-(пірімідин-4-ілокси)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазолом (Приклад 110, етап А) (170 мг, 0,80 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 13 годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури, погасили водою і екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією (від 0 до 45 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пірімідин-4-іл)піперидин-3-іл)ацетальдегід



До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(пірімідин-4-іл)піперидин-2-ону (Приклад 110, етап В) (60 мг, 0,13 ммоль) у суміші тетрагідрофурану (2,7 мл) і води (880 мкл) додали тетроксид осмію (1,7 мг, 6,6 ммоль). Через 5 хвилин додали періодат натрію (89 мг, 0,46 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 14 годин. Реакційну суміш відфільтрували через Целіт® (J.T. Baker, Філіпсберг, штат Нью-Джерсі, діатомова земля) і промили EtOAc і водою. Органічний шар промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією (від 0 до 75 % EtOAc у гексанах, градієнтне



елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

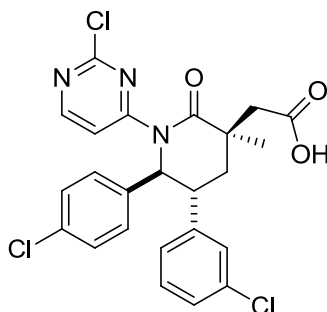
Етап D. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(піримідин-4-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота.

До розчину 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(піримідин-4-іл)піперидин-3-іл)ацетальдегіду (Приклад 110, етап C) (25 мг, 55 мкмоль) в суміші 2-метилпропан-2-олу (1,0 мл) і 2-метил-2-бутену (55 мкл, 2,0 М розчин у ТГФ, 0,11 ммоль) додали розчин хлориту натрію (37 мг, 0,55 ммоль) і дигідрофосфату натрію (4,8 мг, 50 мкмоль) в 550 мкл води при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, а потім погасили водою і екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку на силікагелевій препаративній пластині (10 % MeOH/ДХМ) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

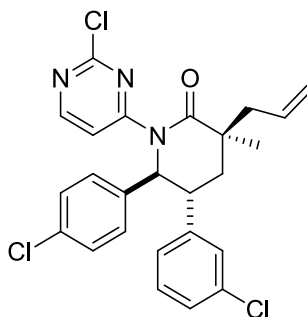
<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.43 (s, 3 H), 2.21-2.27 (m, 1 H), 2.29-2.36 (m, 1 H), 2.84-2.95 (m, 2 H), 3.34-3.42 (m, 1 H), 5.71 (d, J=9.78 Hz, 1 H), 6.85-6.92 (m, 3 H), 7.01 (d, J=8.31 Hz, 2 H), 7.10-7.16 (m, 2 H), 7.18-7.22 (m, 1 H), 7.63 (d, J=5.38 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=5.38 Hz, 1 H), 8.82 (s, 1 H). MS (ESI) 470.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 111

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-хлорпіримідин-4-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота.

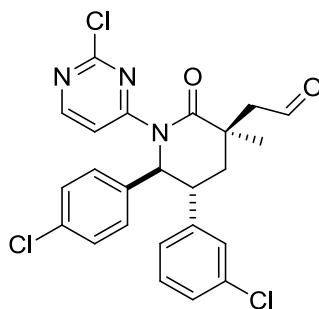


Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-хлорпіримідин-4-іл)-3-метилпіперидин-2-он.



До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 71, етап D) (100 мг, 0,27 ммоль) в 1,1 мл ДМСО додали гідрид натрію (60 % суспензію в мінеральному маслі, 32 мг, 0,80 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин і обробили 2,4-дихлорпіримідин (200 мг, 1,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 5 годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури і погасили водою, і екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку на силікагелевому препаративному планшеті (50 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-хлорпіримідин-4-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетальдегід



Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-хлорпіримідин-4-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 111, етап А), як описано в Прикладі 110, етап С, для одержання твердої білої речовини.

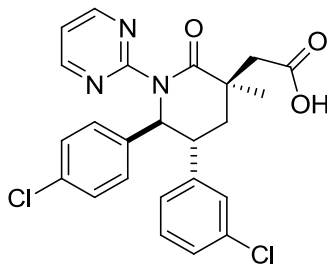
Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-хлорпіримідин-4-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота.

Зазначену в заголовку сполуку одержали з 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-хлорпіримідин-4-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетальдегіду (Приклад 111, етап В), як описано в Прикладі 110, етап D, для одержання білої пінистої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.48 (s, 3 H), 2.29 (d, J=3.91 Hz, 1 H), 2.33 (d, J=12.52 Hz, 1 H), 2.86 (d, J=14.87 Hz, 1 H), 3.06 (d, J=14.67 Hz, 1 H), 3.31-3.41 (m, 1 H), 5.65 (d, J=10.37 Hz, 1 H), 6.83-6.87 (m, 1 H), 6.88-6.93 (m, 2 H), 7.04-7.07 (m, 1 H), 7.07-7.10 (m, 2 H), 7.15 (m, 1 H), 7.18-7.23 (m, 1 H), 7.70 (d, J=5.67 Hz, 1 H), 8.39 (d, J=5.7 Hz, 1 H). МС (ESI) 504.0 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 112

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(піримідин-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота.

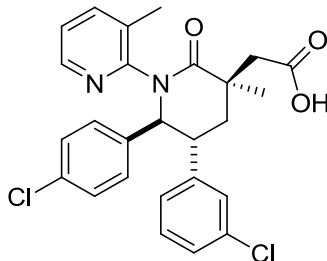


Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 71, етап D) і 2-хлорпіримідину, як описано в Прикладі 111, з наступним перетворенням у кислоту, як описано в Прикладі 71, етап F.

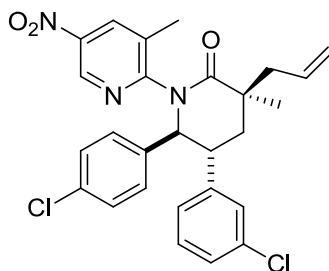
<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, CdCl<sub>2</sub>) δ ppm 1.49 (s, 3 H), 2.34-2.40 (m, 2 H), 2.94 (d, J=14.18 Hz, 1 H), 3.10 (d, J=13.45 Hz, 1 H), 3.50 (td, J=10.88 і 3.91 Hz, 1 H), 5.46 (d, J=10.27 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 6.93-7.01 (m, 5 H), 7.11 (t, J=8.19 Hz, 1 H), 7.14-7.18 (m, 2 H), 8.56 (d, J=4.9 Hz, 2 H). МС (ESI) 470.2 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 113

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(3-метилпіридин-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота.

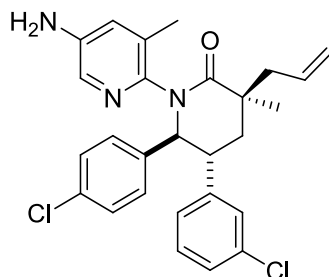


Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(3-метил-5-нітропіридин-2-іл)піперидин-2-он



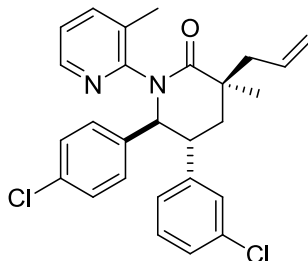
Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 71, етап D) і 2-хлор-3-метил-5-нітропіридину, як описано в Прикладі 111, етап А, для одержання твердої світложовтої речовини.

5 Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-(5-аміно-3-метилпіридин-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-он



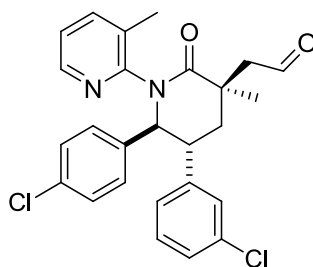
(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(3-метил-5-нітропіридин-2-іл)піперидин-2-он (Приклад 113, етап А) (120 мг, 0,23 ммоль) і хлорид олова(II) дигідрат (260 мг, 1,1 ммоль) розчинили в 2,3 мл етилацетату. Реакційну посудину оснастили дефлегматором і перемішували при 90°C протягом 4 годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури, погасили 1 М NaOH і екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією (від 0 до 90 % EtOAc у гексанах, градієнтне елювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

Етап С. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(3-метилпіридин-2-іл)піперидин-2-он



20 До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-(5-аміно-3-метилпіридин-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 113, етап В) (89 мг, 0,185 ммоль) в 1,4-диоксані (4,0 мл) і оцтовій кислоті (0,50 мл) додали 3,0 М HCl (730 мкл, 2,2 ммоль) при 0 °C. Після перемішування реакційної суміші протягом 5 хвилин по краплях додали перекис водню (6 ваг. % у воді, 95 мкл, 0,185 ммоль), а потім нітрит натрію (46 мг, 0,74 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при 0 °C. Реакційну суміш нагріли до кімнатної температури, погасили 1 М NaOH і екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією (від 0 до 55 % EtOAc у гексанах, градієнтне елювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

Етап D. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(3-метилпіридин-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетальдегід



Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(3-метилпіридин-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 113, етап С), як описано в Прикладі 110, етап С, для одержання твердої білої речовини.

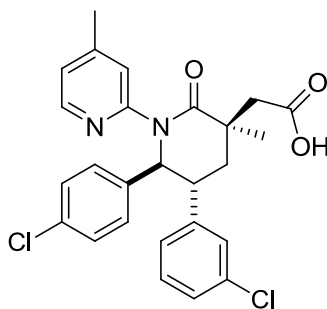
5      Етап Е. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(3-метилпіридин-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(3-метилпіридин-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетальдегіду (Приклад 113, етап D), як описано в Прикладі 110, етап D, для одержання білої пінистої речовини.

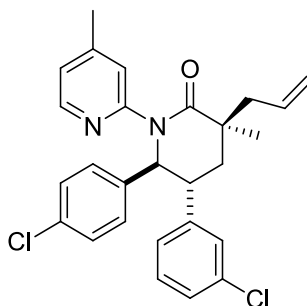
10       $^1\text{H}$  ЯМР (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.54 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 2.29 (dd, J=14.31 і 3.06 Hz, 1 H), 2.50 (t, J=13.82 Hz, 1 H), 2.92-3.01 (m, 1 H), 3.07-3.17 (m, 1 H), 3.56-3.67 (m, 1 H), 5.51 (d, J=11.00 Hz, 1 H), 6.90-7.02 (m, 5 H), 7.05-7.15 (m, 4 H), 7.45 (d, J=7.09 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=3.67 Hz, 1 H).  
МС (ESI) 483.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРИКЛАД 114

15      2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(4-метилпіридин-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(4-метилпіридин-2-іл)піперидин-2-он



20      Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 71, етап D) і 2-хлор-4-метил-5-нітропіридину, як описано в Прикладі 113, етапи А-С, для одержання твердої білої речовини.

25      Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(4-метилпіридин-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

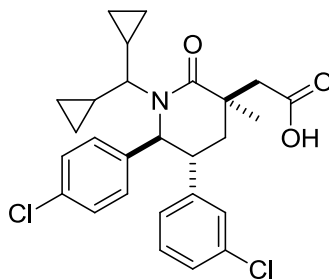
До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(4-метилпіридин-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 114, етап А) (73 мг, 0,16 ммоль) в 780 мкл тетрагідрофурану додали воду (1,0 мл), а потім 2-метилпропан-2-ол (100 мкл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш обробили 4-метилморфолін 4-оксидом (28 мг, 0,24 ммоль), а потім тетроксидом осмію (2,0 мг, 7,8 мкмоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш обробили 1,25 М розчином реагента Джонса (190 мкл, 0,24 ммоль) при кімнатній температурі і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакцію погасили водою та екстрагували (3 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку за допомогою ВЕРХ на колонці Eclipse

(Agilent Technologies, Санта-Клара, штат Каліфорнія) (від 20 до 80 % ацетонітрилу у воді, градієнтне елюювання), одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

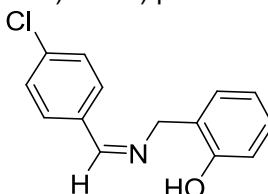
<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, CdCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.49 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.28 (dd, J=14.2 і 3.2 Hz, 1 H), 2.42 (t, J=13.45 Hz, 1 H), 2.96 (m, 1 H), 3.04 (m, 1 H), 3.39 (ddd, J=12.9, 10.2 і 3.1 Hz, 1 H), 5.57 (d, J=10.3 Hz, 1 H), 6.81 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 6.86-6.92 (m, 3 H), 6.99 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.08-7.13 (m, 2 H), 7.13-7.18 (m, 2 H), 8.13 (d, J=5.1 Hz, 1 H). МС (ESI) 483.2 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 115

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(дициклопропілметил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



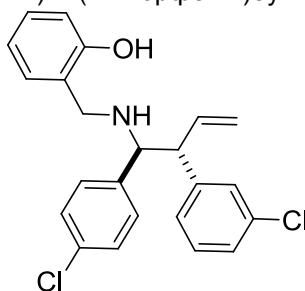
Етап А. (Z)-2-((4-хлорбензиліденаміно)метил)фенол



До перемішаної суспензії 2-(амінометил)фенолу (4,0 г, 32,5 ммоль) в етанолі (65 мл) додали 4-хлорбензальдегід (3,86 мл, 32,8 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Вилучили розчинник і додали 100 мл толуолу, і двічі концентрували у вакуумі. Отриманий імін висушили під вакуумом протягом ночі і використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.47 (1 H, br. s.), 8.44 (1 H, s), 7.79 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.51 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.16 (1 H, dd, J=7.3, 1.6 Hz), 7.08 (1 H, td, J=7.6, 1.6 Hz), 6.72-6.87 (2 H, m), 4.71 (2 H, s).

Етап В. 2-(((1S, 2R)-2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)бут-3-еніламіно)метил)фенол



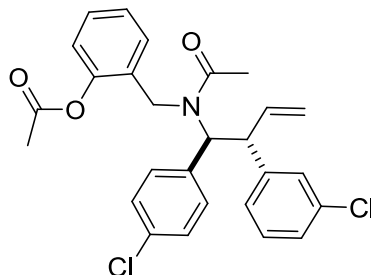
До розчину 1,42 г (5,3 ммоль) (4S, 5S)-2-аліл-2-хлор-3,4-диметил-5-феніл-[1,3,2]-оксазасилолідину (отриманого відповідно до J.Am.Chem.Soc. 124, 7920, 2002) і 1-хлор-3-вінілбензолу (1,69 г, 12,21 ммоль) у ДХМ (12 мл) і ДХЕ (12 мл) додали 0,173 г (0,2 ммоль) 1,3-біс-(2,4,6-триметилфеніл)-2-

(імідазолідиніліден)(дихлорфенілметилен)(трициклогексилфосфін)рутенію ("каталізатор Граббса 2-ого покоління"). Отриману суміш два рази дегазували, а потім нагрівали з дефлегматором протягом 8 годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури. Додали імін, отриманий вище (етап А) (1,0 г, 4,07 ммоль). Реакційну суміш нагрівали з дефлегматором протягом 14 годин, а потім остудили до кімнатної температури і погасили додаванням 8 мл етанолу. Реакційну суміш розбавили етилацетатом (120 мл) і промили водою (30 мл) і насиченим розчином NaCl (30 мл). Об'єднані органічні шари висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очистили хроматографією на силікагелі (елюент: гексан в етилацетаті 90/10-65/35) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, АЦЕТОНІТРИЛ-d<sub>3</sub>) δ ppm 7.52 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.23-7.37 (3 H, m), 7.10-7.17 (3 H, m), 7.06 (1 H, d, J=8.1 Hz), 6.92-7.03 (2 H, m), 6.88 (1 H, td, J=7.5, 1.0 Hz), 6.14 (1 H, dt,

J=16.4, 9.8 Hz), 5.72 (1 H, d, J=16.4 Hz), 5.47 (1 H, dd, J=9.8, 1.2 Hz), 4.35-4.47 (1 H, m), 4.25-4.35 (1 H, m), 4.05 (1 H, d, J=13.4 Hz), 3.78 (1 H, d, J=13.4 Hz). МС (ESI)  $[M+H]^+$ , 398.0.

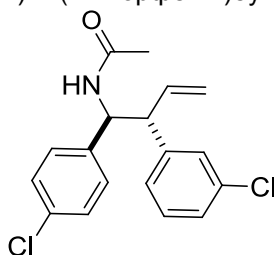
Етап С. 2-((N-((1S, 2R)-2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)бут-3-еніл)ацетамідо)метил)фенілацетат



До розчину 1,1 г (2,76 ммоль) 2-(((1S, 2R)-2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)бут-3-еніламіно)метил)фенолу (Приклад 115, етап В) і триетиламіну (0,85 мл, 6,08 ммоль) у суміші ТГФ (5,0 мл) і ДХМ (5,0 мл) додали оцтовий ангідрид (0,55 мл, 5,80 ммоль) при 0 °С. Температуру реакції повільно залишили підніматися до кімнатної температури і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Коли дані ЖХМС показали завершення реакції, додали 100 мл етилацетату, а об'єднані органічні шари послідовно промили водою (30 мл), лимонною кислотою (30 мл, 1 М), розчином  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл) і насиченим розчином  $\text{NaCl}$  (30 мл), висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки. Неочищений продукт використовували без додаткового очищення.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 7.05-7.14 (4 H, m), 6.91-7.05 (6 H, m), 6.88 (1 H, d, J=7.4, Hz), 6.81 (1 H, t, J=7.5 Hz), 6.42 (1H, m), 5.95 (1 H, dt, J=16.8, 9.6 Hz), 4.97-5.18 (2 H, m), 4.24-4.45 (2H, m), 4.05 (1 H, q, J=7.0 Hz), 2.31 (3 H, s), 1.91 (3 H, s). МС (ESI)  $[M+H]^+$ , 482.0.

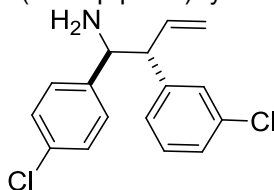
Етап D. N-((1S, 2R)-2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)бут-3-еніл)ацетамід



Розчин 1,05 г (2,18 ммоль) 2-((N-((1S, 2R)-2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)бут-3-еніл)ацетамідо)метил)фенілацетату (Приклад 115, етап С) і толуолсульфонові кислоти моногідрату (1,66 г, 8,71 ммоль) у толуолі (15,0 мл) нагрівали з дефлегматором близько 2 годин. Додали 120 мл етилацетату, і об'єднані органічні шари послідовно промили розчином  $\text{NaHCO}_3$  і насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували. Неочищену суміш очистили препаративною ВЕРХ для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 7.08-7.15 (2 H, m), 7.02-7.08 (2 H, m), 6.92 (3 H, t, J=8.6, Hz), 6.81 (1 H, dd, J=3.5, 2.1 Hz), 5.83-6.07 (2 H, m), 5.04-5.21 (3 H, m), 3.48 (1 H, t, J=9.3 Hz), 1.97 (3 H, s). МС (ESI)  $[M+H]^+$ , 334.0.

Етап E. (1S, 2R)-2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)бут-3-ен-1-амін

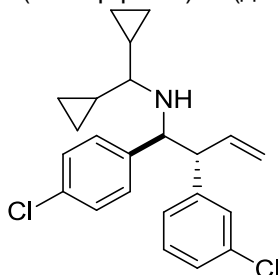


До суміші 4,1 г (12,27 ммоль) N-((1S, 2R)-2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)бут-3-еніл)ацетаміду (Приклад 115, етап D) і піридину (1,20 мл, 14,72 ммоль) у ТГФ (35,0 мл) додали 1,2 мл (13,5 ммоль) оксалілхлориду при 0 °С. Отриману світложовту суспензію перемішували при 0 °С протягом 1,5 годин. Однією порцією додали 1,2-дигідроксипропан (1,80 мл, 24,53 ммоль) і нагріли реакційну суміш до кімнатної температури. Суміш обробили етанолом (16,0 мл), а потім 6 н.  $\text{HCl}$  (16,0 мл). Реакційну суміш нагрівали при 55 °С протягом 10 хвилин, а потім остудили до кімнатної температури. Коли дані ЖХМС показали, що більша частина вихідного матеріалу витрачена, додали 200 мл етилацетату, а органічний шар послідовно промили розчином  $\text{NaHCO}_3$  і насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували, а

фільтрат концентрували. Неочищену суміш очистили флеш-хроматографією на силікагелі для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.21 (3 H, d, J=8.4 Hz), 7.03-7.17 (3 H, m), 6.96 (1 H, s), 6.79 (1 H, ddd, J=6.2, 2.2, 2.0 Hz), 5.98 (1 H, dt, J=16.8, 9.8 Hz), 5.39 (1 H, d, J=16.8 Hz), 5.24 (1 H, d, J=10.2 Hz), 4.14 (1 H, d, J=11.2 Hz), 3.76 (1 H, t, J=10.2 Hz). МС (ESI) [M+H]<sup>+</sup>, 292.1.

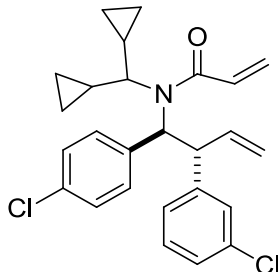
Етап F. (1S, 2R)-2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)-N-(дициклопропілметил)бут-3-ен-1-амін



До розчину 2,0 г (6,84 ммоль) (1S, 2R)-2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)бут-3-ен-1-аміну (Приклад 115, етап E), дициклопропілкетону (7,54 мл, 68,4 ммоль) і оцтової кислоти (1,96 мл, 34,2 ммоль) у метанолі (25,0 мл) додали ціаноборгідрид натрію (1,44 мл, 27,4 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при 50 °C протягом 2 днів. Знову додали оцтову кислоту (1,5 мл) і ціаноборгідрид натрію (0,6 г) і продовжували нагрівання протягом ночі. Додали 200 мл етилацетату, а органічний шар послідовно промили розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і насиченим розчином NaCl, висушили над K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском при 60 °C. Суміш очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: ДХМ/MeOH, 95/5) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.20-7.41 (4 H, m), 7.04-7.20 (2 H, m), 6.92-7.04 (1 H, m), 6.80 (1 H, dt, J=7.0, 1.6 Hz), 6.11 (1 H, ddd, J=16.8, 10.0, 9.8 Hz), 5.63 (1 H, d, J=16.8 Hz), 5.52 (1 H, d, J=10.0 Hz), 4.47 (1 H, d, J=10.8 Hz), 4.06 (1 H, t, J=10.0 Hz), 1.79 (1 H, t, J=9.4 Hz), 1.08-1.24 (1 H, m), 0.91-1.08 (2 H, m), 0.50-0.78 (3 H, m), 0.29-0.50 (2 H, m), 0.24 (1 H, dq, J=9.9, 5.0 Hz), 0.09 (1 H, ddd, J=9.9, 5.2, 5.0 Hz). МС (ESI) [M+H]<sup>+</sup>, 386.0.

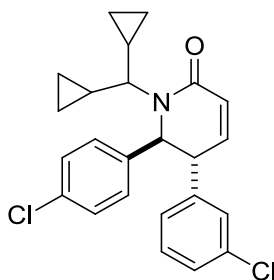
Етап G. N-((1S, 2R)-2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)бут-3-еніл)-N-(дициклопропілметил)акриламід



До розчину 2,1 г (5,44 ммоль) (1S, 2R)-2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)-N-(дициклопропілметил)бут-3-ен-1-аміну (Приклад 115, етап F) і триетиламіну (1,89 мл, 13,59 ммоль) у ТГФ (30,0 мл) додали акрилоїлхлорид (0,66 мл, 8,15 ммоль) при 0 °C. Отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Коли дані ЖХМС показали завершення реакції, додали 100 мл етилацетату, а об'єднані органічні послідовно промили водою (10 мл), лимонною кислотою (10 мл, 1 M), розчином NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) і насиченим розчином NaCl (30 мл), висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. Неочищений продукт очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: гексан в етилацетаті від 90/10 до 20/80) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.28 (3 H, br. s.), 6.94-7.17 (5 H, m), 6.87 (1 H, br. s.), 6.42 (1 H, m.), 6.20 (2 H, ddd, J=16.9, 9.8, 9.5 Hz), 5.58 (1 H, d, J=10.3 Hz), 5.18 (1 H, d, J=16.9 Hz), 5.06 (2 H, dd, J=10.3, 1.3 Hz), 2.72 (1 H, br. s.), 1.19-1.41 (1 H, m), 0.77-1.00 (2 H, m), 0.63 (3 H, d, J=5.6 Hz), 0.50 (1 H, br. s.), 0.43 (1 H, d, J=4.6 Hz), 0.20 (1 H, br. s.), -0.28 (1 H, br. s.). МС (ESI) [M+H]<sup>+</sup>, 440.0.

Етап H. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(дициклопропілметил)-5,6-дигідропіридин-2(1H)-он

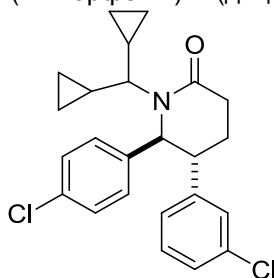


До розчину 2,1 г (4,77 ммоль) N-((1S, 2R)-2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)бут-3-еніл)-N-(дициклопропілметил)акриламід (Приклад 115, етап G) в 50 мл ДХЕ додали 160 мг 1,3-біс-(2,4,6-триметилфеніл)-2-

5 (імідазолідиніліден)(дихлорфенілметилден)(трициклогексилфосфін)рутений ("каталізатор Граббса 2-ого покоління"). Отриману суміш два рази дегазували, а потім нагрівали до 70 °С протягом 18 годин. У цей час додали ще 160 мг каталізатора Граббса 2-ого покоління і продовжували нагрівання ще 18 годин. Реакційну суміш остидили до кімнатної температури. Розчинник вилучили, а залишок очистили хроматографією на силікагелі (елюент: гексан в етилацетаті від 10 90/10 до 20/80) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.13-7.36 (8 H, m), 6.42 (1 H, d, J=9.8 Hz), 6.27 (1 H, ddd, J=9.8, 6.1, 1.3 Hz), 4.91 (1 H, s), 3.67 (1 H, d, J=6.1 Hz), 3.28-3.44 (1 H, m), 0.42 (1 H, ddd, J=8.9, 4.6, 4.5 Hz), 0.26-0.37 (3 H, m), 0.12-0.26 (3 H, m), -0.07-0.02 (1 H, m), -0.24 - -0.12 (1 H, m), -0.34 - -0.24 (1 H, m). МС (ESI) [M+H]<sup>+</sup>, 412.1.

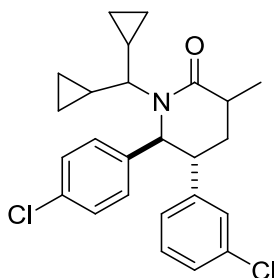
15 Етап I. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(дициклопропілметил)піперидин-2-он



Розчин (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(дициклопропілметил)-5,6-дигідропіридин-2(1H)-ону (Приклад 115, етап H; 0,826 г, 2,003 ммоль) і (1,5-циклооктадіен)(піридин)(трициклогексилфосфін)іридію (I) гексафторфосфату (0,129 г, 0,160 ммоль) у ДХМ (60,0 мл) наситили воднем. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі під атмосферою водню протягом 2 годин, потім додали ще 66,0 мг (1,5-циклооктадіен)(піридин)(трициклогексилфосфін)іридію (I) гексафторфосфату. Перемішування під атмосферою водню продовжували, поки дані ЖХМС не показали завершення насичення подвійного зв'язку. Розчинник вилучили, а неочищену суміш очистили хроматографією на силікагелі (елюювання етилацетатом: гексаном, 10:90) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.11-7.32 (7 H, m), 6.98-7.11 (1 H, m), 4.96 (1 H, d, J=4.7 Hz), 3.26 (1 H, m), 2.92-3.15 (1 H, m), 2.60 (2 H, t, J=6.9 Hz), 2.09 (1 H, dddd, J=14.1, 7.3, 7.1, 4.9 Hz), 1.83-2.01 (1 H, m), 0.80-0.94 (1 H, m), 0.45-0.61 (1 H, m), 0.12-0.41 (6 H, m), 0.05 (1 H, dt, J=9.7, 4.8, Hz), -0.19 - -0.04 (1 H, m). МС (ESI) [M+H]<sup>+</sup>, 414.0.

30 Етап J. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(дициклопропілметил)-3 (R, S)-метилпіперидин-2-он



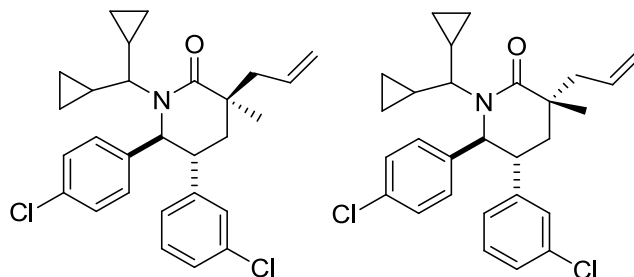
Зазначену в заголовку сполуку одержали з (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(дициклопропілметил)піперидин-2-ону (Приклад 115, етап I), як описано в Прикладі 68, етап C. Неочищений продукт очистили хроматографією на силікагелі (елюент: етилацетат/гексан, 10:90)



для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.16 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.00-7.14 (6 H, m), 4.95 (1 H, d, J=2.2 Hz), 3.21 (1 H, br. s.), 2.85-2.99 (1 H, m), 2.40 (1 H, dt, J=10.3, 7.1 Hz), 1.68-1.87 (2 H, m), 1.21 (3 H, s), 1.04-1.17 (1 H, m), 0.86 (1 H, d, J=4.2 Hz), 0.35-0.51 (1 H, m), 0.12-0.28 (4 H, m), -0.04-0.12 (2 H, m), -0.34 - -0.15 (1 H, m).

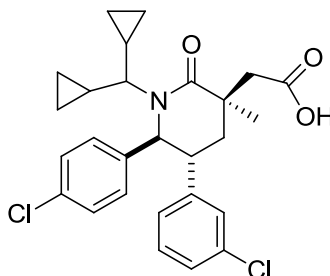
Етап К. (3S/3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(дициклопропілметил)-3-метилпіперидин-2-он



Зазначену в заголовку сполуку одержали у вигляді суміші стереоізомерів, використовуючи такий же спосіб, як описано в Прикладі 68, етап D.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.06-7.23 (4 H, m), 6.91-7.06 (3 H, m), 6.69-6.86 (1 H, m), 5.79-5.98 (1 H, m), 5.03-5.26 (2 H, m), 4.81 (1 H, d, J=9.6 Hz), 3.03-3.22 (1 H, m), 2.49-2.78 (2 H, m), 1.88-2.01 (2 H, m), 1.46 (1 H, s), 1.21 (2 H, s), 0.98-1.16 (1 H, m), 0.44-0.71 (3 H, m), 0.19-0.44 (3 H, m), -0.11-0.19 (3 H, m). MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup>, 468.2.

Етап L. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(дициклопропілметил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



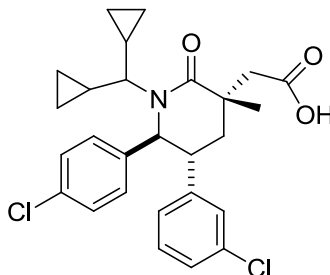
Суміш диастереомерів (3S/3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(дициклопропілметил)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 115, етап К) перетворили на диастереомерну суміш кислот таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F. Окремі стереоізомери розділили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Sunfire™ Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), градієнтне елюювання від 40 % MeCN у воді до 80 % MeCN у воді за період 30 хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як більш швидко елюйованого ізомеру.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.98 (1 H, dd, J=7.6, 6.5 Hz), 7.00-7.29 (7 H, m), 6.86 (1 H, d, J=7.4 Hz), 4.93 (1 H, d, J=8.2 Hz), 4.33 (1 H, d, J=5.1 Hz), 3.09-3.15 (1 H, m), 3.03 (1 H, d, J=15.1 Hz), 2.69-2.80 (1 H, m), 2.08-2.17 (2 H, m), 1.35 (3 H, s), 1.14-1.21 (1 H, m), 0.53-0.73 (2 H, m), 0.41-0.51 (2 H, m), 0.27-0.40 (2 H, m), 0.02-0.21 (3 H, m). MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup>, 486.2.

У результаті подальшого елюювання і концентрування in vacuo одержали Приклад 116.

ПРИКЛАД 116

2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(дициклопропілметил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



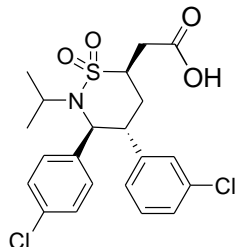
Зазначену в заголовку сполуку одержали способом 115 як більш повільно елюйований ізомер.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.10-7.33 (6 H, m), 6.95-7.03 (2 H, m), 6.73-6.83 (1

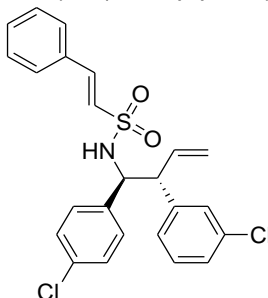
H, m), 4.80 (1 H, d, J=9.8 Hz), 3.18-3.23 (1 H, m), 2.84 (1 H, t, J=13.4 Hz), 2.72-2.79 (1 H, m), 2.63-2.72 (1 H, m), 2.32-2.39 (1 H, m), 1.77 (1 H, dd, J=13.2, 3.4 Hz), 1.64-1.68 (3 H, m), 1.14 (1 H, m), 0.64-0.70 (1 H, m), 0.52-0.58 (1 H, m), 0.44-0.49 (2 H, m), 0.27-0.33 (2 H, m), 0.13-0.18 (2 H, m), -0.01 (1 H, m). MS (ESI) [M-H], 484.0.

5 ПРИКЛАД 117

((3S, 4R, 6R)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-1,1-диоксидо-2-(2-пропаніл)-1,2-тіазинан-6-іл)оцтова кислота



Етап А. (Е)-N-((1S, 2R)-2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)бут-3-еніл)-2-фенілетенсульфонамід



10

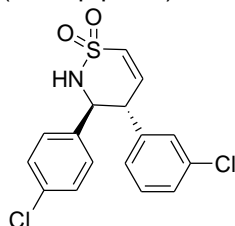
До розчину 5,33 г (18,24 ммоль) (1S, 2R)-2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)бут-3-ен-1-аміну (Приклад 115, етап Е) у ДХМ (45,0 мл) додали N, N-диізопропілетиламін (4,8 мл, 27,5 ммоль), а потім транс-бета-стиролсульфонілхлорид (4,17 г, 20,58 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі під атмосферою N<sub>2</sub>. Після перемішування протягом 3,25 години реакційну суміш розбавили водою і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення флеш-хроматографією на силікагелі (градієнт від 0 до 40 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої жовтої речовини.

15

20

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.30-7.41 (m, 3H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.05-7.11 (m, 5H), 6.97-7.03 (m, 3H), 6.82-6.89 (m, 1H), 6.17 (d, J=15.41 Hz, 1H), 6.06-6.15 (m, 1H), 5.21-5.40 (m, 2H), 5.13 (d, J=5.62 Hz, 1H), 4.60 (dd, J=5.87, 9.29 Hz, 1H), 3.54 (t, J=9.17 Hz, 1H). MS (ESI) 480.0 [M+Na]<sup>+</sup>.

Етап В. (3S, 4R)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-3,4-дигідро-2H-1,2-тіазин



25

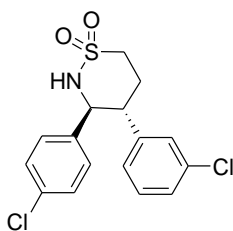
До дегазованого розчину 7,29 г (15,90 ммоль) (Е)-N-((1S, 2R)-2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)бут-3-еніл)-2-фенілетенсульфонамід (Приклад 117, етап А) у суміші 1:1 ДХМ (350 мл) і ДХЕ (350 мл) додали каталізатор Граббса першого покоління (1,20 г, 1,434 ммоль). Отриманий розчин перемішували при 70 °С протягом 20 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення флеш-хроматографією на силікагелі (градієнт від 0 до 2 % MeOH у ДХМ) одержали зазначену в заголовку сполуку.

30

35

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.20-7.29 (m, J=8.80 Hz, 3H), 7.11-7.19 (m, 1H), 7.02 (d, J=8.31 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 7.71 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=2.69, 10.76 Hz, 1H), 6.79 (d, J=7.58 Hz, 1H), 6.44 (dd, J=2.20, 11.00 Hz, 1H), 5.14 (d, J=11.00 Hz, 1H), 4.86 (t, J=10.76 Hz, 1H), 3.76 (td, J=2.35, 10.70 Hz, 1H). MS (ESI) 376.0 [M+Na]<sup>+</sup>.

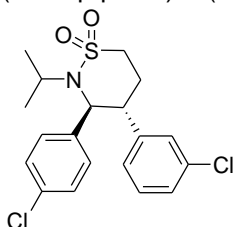
Етап С. (3S, 4R)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-1,2-тіазинан



Розчин 4,14 г (11,69 ммоль) (3S, 4R)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-3,4-дигідро-2H-1,2-тіазину (Приклад 117, етап В) у дихлорметані (63,0 мл) три рази продули аргоном і до реакційної суміші додали каталізатор Кребтрі (835,2 мг, 1,027 ммоль). Реакційну суміш знову продули аргоном, а потім помістили під атмосферу водню. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин, а потім концентрували реакційну суміш до маслянистої речовини. У результаті очищення флеш-хроматографією на силікагелі (градієнт від 0 до 4 % MeOH у ДХМ) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої світлокоричневої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.16-7.22 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 2H), 6.99-7.07 (m, 3H), 6.82-6.88 (m, 1H), 4.67 (dd, J=5.01, 10.88 Hz, 1H), 4.55 (d, J=4.65 Hz, 1H), 3.25-3.39 (m, 2H), 2.89-3.04 (m, 1H), 2.67 (dddd, J=6.60, 10.39, 12.50, 14.52 Hz, 1H), 2.39 (qd, J=3.67, 14.43 Hz, 1H). МС (ESI) 378.0 [M+Na]<sup>+</sup>.

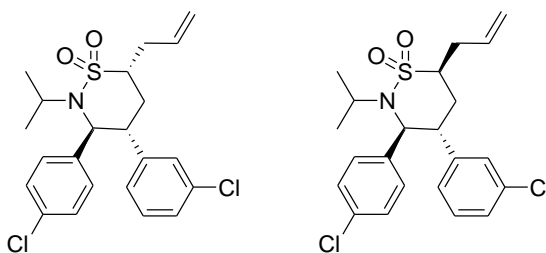
Етап D. (3S, 4R)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-2-(2-пропаніл)-1,2-тіазинан



До розчину 1,21 г (3,40 ммоль) (3S, 4R)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-1,2-тіазинану (Приклад 117, етап С) у ДМФ (8,5 мл) додали карбонат цезію (4,31 г, 13,23 ммоль), а потім 2-йодпропан (2,9 мл, 29,0 ммоль). Отриману суміш нагрівали при 85 °С протягом 23 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розбавили водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення флеш-хроматографією на силікагелі (градієнт від 0 до 2 % MeOH у ДХМ) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.13-7.19 (m, 3H), 7.04-7.12 (m, 3H), 7.00 (t, J=1.83 Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.58 Hz, 1H), 4.51 (d, J=10.76 Hz, 1H), 3.81 (td, J=6.94, 13.75 Hz, 1H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.25-3.39 (m, 2H), 2.53 (ddt, J=6.85, 11.49, 13.45 Hz, 1H), 2.23 (tdd, J=2.96, 6.54, 13.94 Hz, 1H), 1.36 (d, J=6.85 Hz, 3H), 1.07 (d, J=7.09 Hz, 3H). МС (ESI) 420.0 [M+Na]<sup>+</sup>.

Етап E. (3S, 4R, 6R/6S)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-2-(2-пропаніл)-6-(2-пропен-1-іл)-1,2-тіазинан



До дегазованого розчину 211,7 мг (0,531 ммоль) (3S, 4R)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-2-(2-пропаніл)-1,2-тіазинану (Приклад 117, етап D) у ТГФ (2,5 мл) додали алілідодид (0,25 мл, 2,74 ммоль). Отриманий розчин нагріли до 50 °С. Через 10 хвилин по краплях додали 1 М розчин біс(триметилсиліл)-аміду літію в ТГФ (0,86 мл, 0,860 ммоль) за одну хвилину. Після нагрівання при 50 °С протягом 20 годин реакційну суміш остудили до кімнатної температури, погасили водою (2 мл), а потім концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення флеш-хроматографією на силікагелі (градієнт від 0 до 100 % ДХМ у гексанах) одержали зазначені в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини. Дані <sup>1</sup>H ЯМР показали суміш 91:9 R/S алілі-епімерів.

Дегазований розчин 98,6 мг (0,225 ммоль) епімерної суміші в ТГФ (5 мл) нагріли до 60 °С.

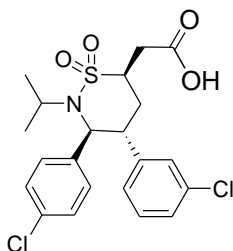
Через 10 хвилин додали 1 М розчин біс(триметилсиліл)-аміду літію в ТГФ (1,0 мл, 1,00 ммоль). Потім отриманий розчин перемішували при 60 °С протягом 45 хвилин, а потім додали метанол (275 мкл, 6,80 ммоль). Розчин нагрівали ще 45 хвилин при 60 °С. Після охолодження до кімнатної температури реакцію погасили метанолом (5 мл), потім концентрували під зниженим тиском. Матеріал очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, використовуючи колонку Agilent Eclipse Plus C18 (Agilent Technologies, Санта-Клара, штат Каліфорнія), 0,1 % ТФОК в MeCN/H<sub>2</sub>O, градієнт від 30 % до 95 % за 25 хвилин, для одержання зазначених у заголовку сполук у вигляді твердої білої речовини.<sup>1</sup>H ЯМР показали ~2:1 суміш епімерів.®Окремі стереоізомери розділили за допомогою СЖХ (колонка Chiralcel® AD-H (Diacel, Форт-Лі, штат Нью-Джерсі), внутрішній діаметр 30 мм × 250 мм, використовуючи 12 г/хв. 20 мМ розчину NH<sub>3</sub> в ізопропіловому спирті і 68 г/хв. CO<sub>2</sub> у якості елюента) для одержання (3S, 4R, 6S)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-2-(2-пропаніл)-6-(2-пропен-1-іл)-1,2-тіазинану (t<sub>R</sub>=1,62 хв.) у вигляді твердої білої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.16-7.21 (m, 1 H), 7.06-7.15 (m, 5 H), 7.00 (t, J=1.59 Hz, 1 H), 6.72 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 5.71-5.88 (m, 1 H), 5.11-5.24 (m, 2 H), 4.34 (d, J=11.00 Hz, 1 H), 3.99-4.11 (m, 1 H), 3.46 (ddd, J=13.33, 10.76, 3.06 Hz, 1 H), 3.32-3.43 (m, 1 H), 2.85-2.96 (m, 1 H), 2.43-2.61 (m, 2 H), 2.00 (dt, J=13.94, 2.45 Hz, 1 H), 1.35 (d, J=6.85 Hz, 3 H), 1.00 (d, J=7.09 Hz, 3 H). МС (ESI) 460.0 [M+Na]<sup>+</sup>.

Також одержали (3S, 4R, 6R)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-2-(2-пропаніл)-6-(2-пропен-1-іл)-1,2-тіазинан (t<sub>R</sub>=1,87 хв.) у вигляді твердої білої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.16 (d, J=8.31 Hz, 2 H), 7.10-7.14 (m, 1 H), 7.04-7.10 (m, 3 H), 6.99 (t, J=1.59 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 5.76 (dddd, J=16.84, 10.24, 8.13, 6.11 Hz, 1 H), 5.10-5.22 (m, 2 H), 4.57 (d, J=11.00 Hz, 1 H), 3.59 (dt, J=13.94, 6.97 Hz, 1 H), 3.30-3.41 (m, J=11.49, 9.66, 4.71, 4.71 Hz, 1 H), 3.26 (ddd, J=12.65, 10.82, 3.42 Hz, 1 H), 2.84-2.98 (m, 1 H), 2.21-2.33 (m, 2 H), 2.04-2.19 (m, 1 H), 1.36 (d, J=6.85 Hz, 3 H), 1.13 (d, J=6.85 Hz, 3 H). МС (ESI) 460.0 [M+Na]<sup>+</sup>.

Етап F. ((3S, 4R, 6R)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-1,1-диоксидо-2-(2-пропаніл)-1,2-тіазинан-6-іл)оцтова кислота

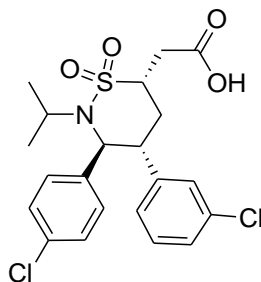


Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 4R, 6S)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-2-(2-пропаніл)-6-(2-пропен-1-іл)-1,2-тіазинану (Приклад 117, етап E) способом, аналогічним способу, описаному в Прикладі 71, етап F. У результаті очищення обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, з використанням колонки Agilent Eclipse Plus C18 (Agilent Technologies, Санта-Клара, штат Каліфорнія), 0,1 % ТФОК в MeCN/H<sub>2</sub>O, градієнт від 30 % до 95 % за 25 хвилин, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.12-7.19 (m, 3 H), 7.04-7.12 (m, 3 H), 6.99 (br. s., 1 H), 6.73 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 4.38 (d, J=11.00 Hz, 1 H), 3.91-4.05 (m, 1 H), 3.84 (br. s., 1 H), 3.39-3.49 (m, 1 H), 3.24 (d, J=17.12 Hz, 1 H), 2.88 (dd, J=17.12, 10.27 Hz, 1 H), 2.66-2.79 (m, 1 H), 2.02 (d, J=12.72 Hz, 1 H), 1.32-1.40 (m, 3 H), 1.03 (d, J=6.85 Hz, 3 H). МС (ESI) 478.0 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 118

((3S, 4R, 6S)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-1,1-диоксидо-2-(2-пропаніл)-1,2-тіазинан-6-іл)оцтова кислота



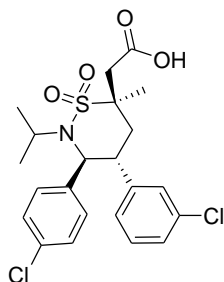
Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 4R, 6R)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-2-

(2-пропаніл)-6-(2-пропен-1-іл)-1,2-тіазинану (Приклад 117, етап Е), як описано в Прикладі 117, етап F.

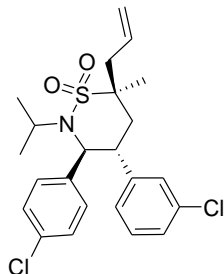
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.07 (d, J=6.85 Hz, 2 H), 6.94-7.05 (m, 4 H), 6.90 (br. s., 1 H), 6.65 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 4.48 (d, J=11.00 Hz, 1 H), 3.70-3.79 (m, 1 H), 3.48-3.57 (m, 1 H), 3.22-3.32 (m, 1 H), 3.10 (dd, J=17.12, 4.65 Hz, 1 H), 2.46 (dd, J=17.12, 8.80 Hz, 1 H), 2.22-2.34 (m, 1 H), 2.07 (d, J=12.47 Hz, 1 H), 1.25 (d, J=6.60 Hz, 3 H), 1.01 (d, J=6.60 Hz, 3 H). МС (ESI) 478.0 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 119

((3S, 4R, 6R)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-6-метил-1,1-диоксидо-2-(2-пропаніл)-1,2-тіазинан-6-іл)оцтова кислота



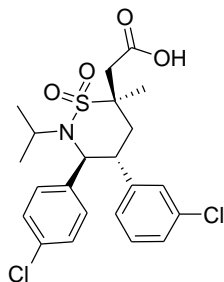
Етап А. Синтез (3S, 4R, 6S)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-6-метил-2-(2-пропаніл)-6-(2-пропен-1-іл)-1,2-тіазинану



До дегазованого розчину діізопропіламіну (300 мкл, 2,123 ммоль) у ТГФ (1,0 мл) по краплях додали н-бутиллітій, 2,5 М у гексанах (800 мкл, 2,000 ммоль) при -78 °С. Після перемішування розчину при -78 °С протягом 10 хвилин реакційну суміш нагріли до кімнатної температури. В окремій колбі дегазований розчин 111,9 мг (0,255 ммоль) (3S, 4R, 6R)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-2-(2-пропаніл)-6-(2-пропен-1-іл)-1,2-тіазинану (Приклад 117, етап Е) і метилйодиду (0,6 мл, 9,62 ммоль) у ТГФ (1,0 мл) нагріли до 50 °С. Через п'ять хвилин до іншої колби по краплях додали розчин LDA і продовжували перемішування протягом 14 годин при 50 °С. Після охолодження до кімнатної температури реакцію погасили водою (3 мл), потім концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення обернено-фазовою препаративною ВЕРХ із використанням колонки Agilent Eclipse Plus C18 (Agilent Technologies, Санта-Клара, штат Каліфорнія), 0,1 % ТФОК в CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, градієнт від 60 % до 80 % за 25 хвилин, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.18 (br. s., 2 H), 7.03-7.14 (m, 4 H), 6.96 (d, J=1.71 Hz, 1 H), 6.72 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 5.64-5.93 (m, 1 H), 5.18-5.28 (m, 2 H), 4.45 (d, J=10.76 Hz, 1 H), 3.61-3.75 (m, 1 H), 3.30-3.44 (m, 1 H), 2.82-2.90 (m, 1 H), 2.74-2.82 (m, 1 H), 2.17-2.32 (m, 1 H), 2.02 (dd, J=13.94, 3.18 Hz, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 1.34 (d, J=6.85 Hz, 3 H), 1.11 (d, J=6.85 Hz, 3 H). МС (ESI) 474.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

В. ((3S, 4R, 6R)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-6-метил-1,1-диоксидо-2-(2-пропаніл)-1,2-тіазинан-6-іл)оцтова кислота



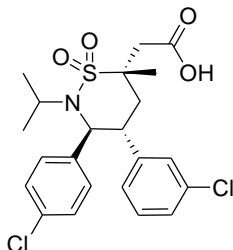
Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 4R, 6S)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-6-метил-2-(2-пропаніл)-6-(2-пропен-1-іл)-1,2-тіазинану (Приклад 119, етап А), як описано в

Прикладі 1, етап F.

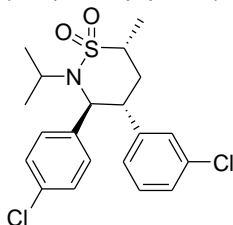
<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.08 (d, J=7.34 Hz, 2 H), 6.92-7.03 (m, 4 H), 6.87 (br. s., 1 H), 6.63 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 4.41 (d, J=11.00 Hz, 1 H), 3.41-3.52 (m, 1 H), 3.29-3.36 (m, 1 H), 3.25 (d, J=14.92 Hz, 1 H), 2.93 (d, J=15.16 Hz, 1 H), 2.21-2.36 (m, 2 H), 1.51 (s, 3 H), 1.23 (d, J=6.60 Hz, 3 H), 1.05 (d, J=6.60 Hz, 3 H). МС (ESI) 492.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 120

((3S, 4R, 6S)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-6-метил-1,1-диоксидо-2-(2-пропаніл)-1,2-тіазинан-6-іл)оцтова кислота



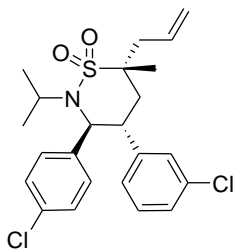
Етап А. (3S, 4R, 6R)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-6-метил-2-(2-пропаніл)-1,2-тіазинан



До дегазованого розчину 239,9 мг (0,602 ммоль) (3S, 4R)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-2-(2-пропаніл)-1,2-тіазинану (Приклад 117, етап D) у ТГФ (2,0 мл) додали йодметан (60,0 мкл, 0,960 ммоль), а потім по краплях додали 1 М розчин біс(триметилсиліл)-аміду літію в ТГФ (640,0 мкл, 0,640 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 17 годин реакцію погасили MeOH (3 мл), потім концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення флеш-хроматографією на силікагелі (градієнт від 0 до 70 % ДХМ у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР показали, що виділено також 6 % епімера 6S.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.14-7.18 (m, 2 H), 7.04-7.13 (m, 4 H), 6.95-7.01 (m, 1 H), 6.71-6.77 (m, 1 H), 4.57 (d, J=10.76 Hz, 1 H), 3.54-3.63 (m, 1 H), 3.39-3.51 (m, 1 H), 3.23-3.39 (m, 1 H), 2.14-2.27 (m, 2 H), 1.42 (d, J=6.85 Hz, 3 H), 1.34-1.38 (m, 3 H), 1.13 (d, J=6.85 Hz, 3 H). МС (ESI) 434.0 [M+Na]<sup>+</sup>.

Етап В. (3S, 4R, 6R)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-6-метил-2-(2-пропаніл)-6-(2-пропен-1-іл)-1,2-тіазинан

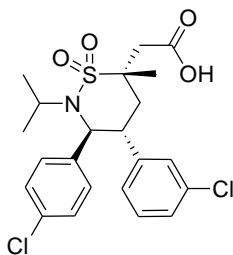


До дегазованого розчину 174,7 мг (0,424 ммоль) (3S, 4R, 6R)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-6-метил-2-(2-пропаніл)-1,2-тіазинану (Приклад 120, етап А) у ТГФ (1,5 мл) додали алілійодид (0,55 мл, 6,02 ммоль). Отриманий розчин нагрівали до 60 °C протягом 10 хвилин, потім по краплях додали 1 М розчин біс(триметилсиліл)-аміду літію в ТГФ (2,0 мл, 2,00 ммоль) за одну хвилину. Після нагрівання при 60 °C протягом 17 годин реакційну суміш остудили до кімнатної температури, погасили водою (2 мл), а потім концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення обернено-фазовою препаративною ВЕРХ із використанням колонки Agilent Eclipse Plus C18 (Agilent Technologies, Санта-Клара, штат Каліфорнія), 0,1 % ТФОК в MeCN/H<sub>2</sub>O, градієнт від 40 % до 95 % за 25 хвилин, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.15-7.20 (m, 2 H), 7.03-7.13 (m, 4 H), 6.97 (s, 1 H), 6.73 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 5.72-5.89 (m, 1 H), 5.22 (d, J=4.65 Hz, 1 H), 5.19 (s, 1 H), 4.47 (d, J=10.76

Hz, 1 H), 3.56-3.69 (m, 1 H), 3.31-3.42 (m, 1 H), 2.69 (dd, J=13.82, 7.21 Hz, 1 H), 2.55 (dd, J=13.82, 7.70 Hz, 1 H), 2.38 (t, J=13.45 Hz, 1 H), 1.87 (dd, J=13.94, 3.18 Hz, 1 H), 1.61 (s, 3 H), 1.33 (d, J=6.85 Hz, 3 H), 1.12 (d, J=6.85 Hz, 3 H). МС (ESI) 474.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

Етап С. ((3S, 4R, 6S)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-6-метил-1,1-диоксидо-2-(2-пропаніл)-1,2-тіазинан-6-іл)оцтова кислота

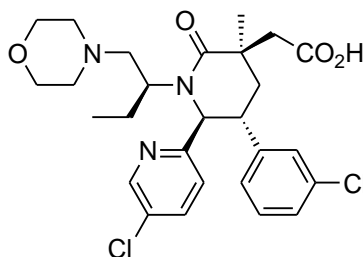


Указану в заголовку сполуку одержали з (3S, 4R, 6R)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-6-метил-2-(2-пропаніл)-6-(2-пропен-1-іл)-1,2-тіазинану (Приклад 120, етап В), як описано в Прикладі 1, етап F.

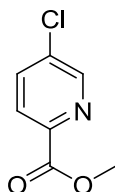
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.15-7.23 (m, 2 H), 7.03-7.14 (m, 4 H), 6.97 (br. s., 1 H), 6.73 (d, J=6.60 Hz, 1 H), 4.47 (d, J=10.52 Hz, 1 H), 3.59-3.73 (m, 1 H), 3.42 (t, J=11.74 Hz, 1 H), 2.95-3.03 (m, 1 H), 2.84-2.93 (m, 1 H), 2.47 (t, J=13.08 Hz, 1 H), 2.28 (d, J=13.94 Hz, 1 H), 1.79 (br. s., 3 H), 1.30-1.39 (m, 3 H), 1.02-1.14 (m, 3 H). МС (ESI) 492.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 121

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

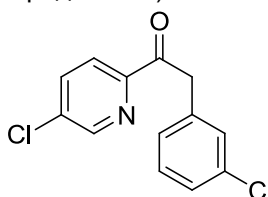


Етап А. Метил 5-хлорпіколінат



До розчину 5-хлорпіридин-2-карбонової кислоти (309 г, 1,96 моль) у безводному MeOH (2 л) повільно додали тіонілхлорид (299,7 мл, 4,12 моль, 2,1 екв.) при кімнатній температурі (мутний розчин став прозорим коричневим розчином під час додавання тіонілхлориду).<sup>o</sup> Після завершення додавання реакційну суміш нагріли до 50 °C і перемішували при цій температурі протягом ночі. Розчинник і надлишок тіонілхлориду вилучили під зниженим тиском, а неочищений продукт двічі азеотропували з толуолом. Отриману тверду речовину перенесли на фільтрувальну ліжку і промили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> до лужної реакції фільтрату. Отриману тверду речовину розчинили в дихлорметані (2 мл) і промили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічні шари висушили над сульфатом натрію, відфільтрували, а фільтрат концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді бруднуватобілої твердої речовини.

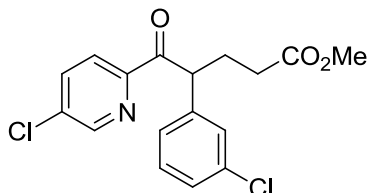
Етап В. 2-(3-Хлорфеніл)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)етанон



До розчину 3-хлорфенілоцтової кислоти (326,5 г, 1,91 моль, 0,95 екв.) у ТГФ (1,82 л) при -78 °C повільно додали NaNHds (1 М розчин у ТГФ, 3,82 л, 3,82 моль, 2 екв.) протягом 2 годин 45

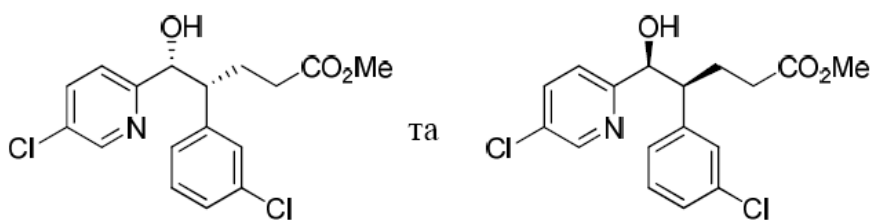
хвилин, підтримуючи температуру нижче  $-65^{\circ}\text{C}$ . Після завершення додавання реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при  $-78^{\circ}\text{C}$ . До отриманого вище розчину додали розчин метил 5-хлорпіколілату (326,5 г, 1,91 моль, Приклад 121, етап А) у ТГФ (0,9 л) при  $-78^{\circ}\text{C}$  за 30 хвилин. Реакційну суміш перемішували ще 1 годину, а потім залишили нагріватися до кімнатної

Етап С. метил 4-(3-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-2-іл)-5-оксопентаноат



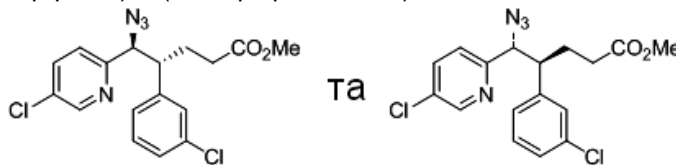
До розчину 368,5 г (1,39 моль) 2-(3-хлорфеніл)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)етанону (Приклад 121, етап В) у диоксані (1,5 л) при  $80^{\circ}\text{C}$  додали DBU (207 мл, 1,39 моль, 1 екв.), а потім по краплях додали метилакрилат (124,7 мл, 1,39 моль, 1 екв.) при  $80^{\circ}\text{C}$ . Реакційну суміш перемішували при  $80^{\circ}\text{C}$  протягом 1 години 30 хвилин, а потім залишили остигати до кімнатної температури. Суміш погасили 2 М водним розчином  $\text{HCl}$  (56,5 екв.), а потім підружили до рН 7 насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Водний шар екстрагували  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 4$  л). Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат випарили. У результаті очищення флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: 40 до 100 % ДХМ у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді жовтої рідини.

Етап D. (4R, 5R) Метил 4-(3-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-2-іл)-5-гідроксипентаноат і (4S, 5S)-метил 4-(3-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-2-іл)-5-гідроксипентаноат



До розчину 2-(3-хлорфеніл)-1-(5-хлорпіридин-2-іл)етанону (459,5 г, 1,3 моль, Приклад 121, етап С) у безводному  $\text{MeOH}$  (1,5 л) частинами додали боргідрид натрію (14,8 г, 0,392 моль, 0,3 екв.) при  $0-5^{\circ}\text{C}$ . Реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом 30 хвилин, а потім погасили водою з льодом. Метанол вилучили під зниженим тиском. Осад розчинили в етилацетаті і промили водою. Водний шар екстрагували етилацетатом ( $3 \times 2$  л). Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 10 до 70 %  $\text{EtOAc}$  у гексанах, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді жовтої рідини.

Етап E. (4R, 5S) Метил 5-азидо-4-(3-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-2-іл)пентаноат і (4S, 5R)-метил 5-азидо-4-(3-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-2-іл)пентаноат



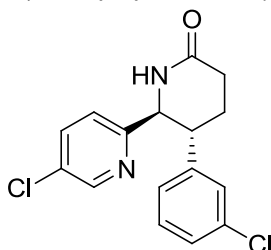
До розчину (4R, 5R)-метил 4-(3-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-2-іл)-5-гідроксипентаноату (432 г, 1,22 моль, Приклад 121, етап D) і триетиламіну (340 мл, 2,4 моль, 2 екв.) у ДХМ (2,4 л) по краплях додали метансульфонілхлорид (123,21 мл, 1,59 моль, 1,3 екв.) при  $0-5^{\circ}\text{C}$ . Реакційну суміш перемішували при  $0-5^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хвилин, потім повільно погасили крижаною водою і екстрагували ДХМ ( $2 \times 2$  л). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином



NaCl, висушили над  $MgSO_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском.

мезилат, отриманий таким чином, розчинили в ДМФ (1,5 л) і до нього додали азид натрію (300 г, 4,6 моль, 3,8 екв.). Реакційну суміш нагрівали до 90 °C (внутрішня температура) протягом 2 годин. Суміш залишили остигати до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавили водою (2 л) і екстрагували етилацетатом (2 × 4 л). Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином NaCl (2 л), висушили над  $Na_2SO_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Неочищений азид використовували безпосередньо на наступному етапі без додаткового очищення.

Етап F. (5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)піперидин-2-он



10

(4R, 5S)-метил 5-азидо-4-(3-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-2-іл)пентаноат (463 г, 1,22 моль, Приклад 121, етап E) розчинили в 2,5 л ТГФ/води (4:1). Повільно додали триметилфосфін (1 М у ТГФ, 1,46 л, 1,46 моль, 1,2 екв.) при 0-5 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, а потім підружили 2,0 М водним розчином LiOH до pH 12. Реакційну суміш перемішували ще 30 хвилин і екстрагували в етилацетат (2 × 5 л). Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином NaCl, висушили над  $Na_2SO_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском.

15

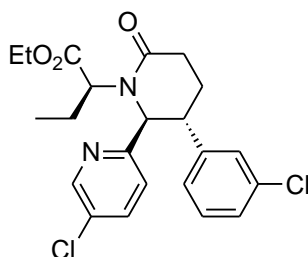
У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: 20-90 % EtOAc у гексанах, градієнтне елюювання) з наступною перекристалізацією з EtOAc/гексанів одержали транс-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)піперидин-2-он у вигляді суміші стереоізомерів. Окремі стереоізомери розділили хіральною ВЕРХ (швидкість потоку:® 100 мл/хв. на колонці Chiralcel® OD-H, внутрішній діаметр 10 см × 50 см, 20 мкм (Daicel Chemical Industries LTD), використовуючи 25 % ізопропіловий спирт у гексані в якості елюента) для одержання зазначеної в заголовку сполуки ( $t_r$ =17-25 хвилин, ранній елююваний пік) у вигляді твердої білої речовини.

20

$^{11}H$  ЯМР (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.49 (d,  $J$ =2.34 Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J$ =2.35 і 8.21 Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.70 (d,  $J$ =9.37 Hz, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.61 (q,  $J$ =5.27 і 8.2 Hz, 2H), 2.26-2.04 (m, 2H). Мас Спектр (ESI)  $m/z$ =321 (M+1).

25

Етап G. (S)-Етил 2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(5-хлорпіридин-2-іл)-6-оксопіперидин-1-іл)бутаноат



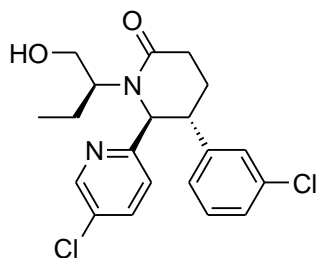
30

До крижаного розчину 9,93 г (30,9 ммоль) (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 121, етап F) у ДМФ (65 мл) додали 2,47 г (60 ваг. % у мінеральному маслі, 61,8 ммоль) гідриду натрію. Отриману жовту суспензію перемішували при 0 °C протягом 5 хвилин, потім нагріли до кімнатної температури і перемішували ще 12 хвилин. Реакційну суміш повторно остудили до 0 °C і повільно, через шприц, за 10 хвилин додали 11,4 мл (77 ммоль) етил 2-бромбутирату. Отриману жовтогарячу суспензію нагріли до кімнатної температури і перемішували протягом 4,75 години, а потім погасили насиченим водним розчином хлориду амонію. Суміш екстрагували етилацетатом (3x), а об'єднані органічні шари промили водою (2x) і насиченим водним розчином NaCl (1x). Органічний шар висушили над  $Na_2SO_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (від 38 до 40 % EtOAc у гексанах, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої світложовтої речовини.

35

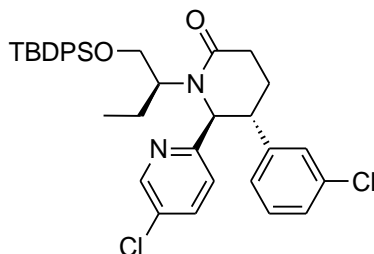
40

Етап H. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)піперидин-2-он



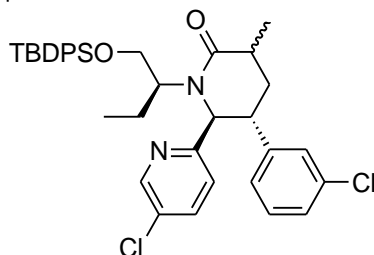
До крижаного розчину 3,95 г (10,0 ммоль) (S)-етил 2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(5-хлорпіридин-2-іл)-6-оксопіперидин-1-іл)бутаноату (Приклад 121, етап G) в ефірі (100 мл) додали 486 г (90 %, 20,1 ммоль) боргідриду літію. Отриману світложовту суспензію перемішували при 0 °C протягом 3 годин, а потім нагріли до кімнатної температури і перемішували ще 3 години. Реакційну суміш повторно охолодили до 0 °C і погасили обережним додаванням 1 н. HCl до зникнення пухирців. Суміш екстрагували EtOAc (3х), а об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином хлориду натрію (1х). Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (від 1 до 7 % MeOH/ДХМ, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

Етап І. (5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)піперидин-2-он



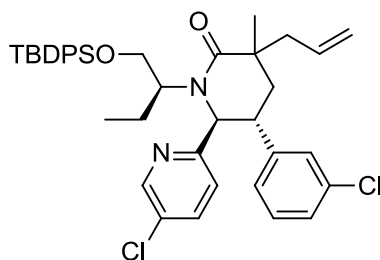
До розчину 2,03 г (5,2 ммоль) (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 121, етап H) і 877 мг (12,9 ммоль) імідазолу в ДМФ (32 мл) додали 1,9 мл (7,3 ммоль) трет-бутилдифенілсиліл хлориду. Отриманий світложовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4,5 годин. Реакційну суміш розділили між водою і EtOAc (2х), а потім об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (від 0 до 4 % MeOH/ДХМ, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

Етап J. (5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он



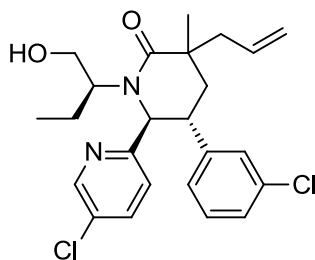
До охолодженого до -78 °C розчину 3,19 г (5,05 ммоль) (5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 121, етап I) і 347 мкл (5,55 ммоль) метилйодиду в сухому дегазованому ТГФ (40 мл) повільно, через шприц, за 2 хвилини додали 6,82 мл (6,82 ммоль) 1 М розчину біс(триметилсиліл)аміду літію в ТГФ. Жовтий розчин нагріли до 0 °C і перемішували протягом 1,5 годин, а потім нагріли до кімнатної температури і перемішували ще 15 хвилин. Реакцію погасили насиченим водним розчином хлориду амонію і екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (0-15 % MeOH/ДХМ, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку (суміш C-3 епімерів) у вигляді твердої білої речовини.

Етап K. (5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он



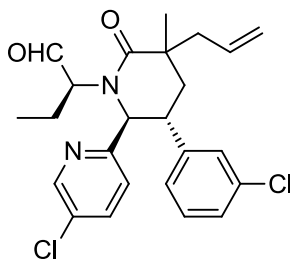
До розчину 2,95 г (4,57 ммоль) (5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 121, етап J) і 7,91 мл (91,0 ммоль) алілброміду в сухому, дегазованому ТГФ (22 мл) повільно, через шприц, за 6 хвилин додали 68,6 мл (68,6 ммоль) 1 М розчину біс(триметилсиліл)аміду літію в ТГФ при кімнатній температурі. Через 10 хвилин жовтогогарячий розчин нагріли до 50 °С і перемішували протягом 24 годин. Потім додали 11,4 мл (11,4 ммоль) 1 М розчину біс(триметилсиліл)аміду літію в ТГФ і 790 мкл (0,79 ммоль) алілброміду. Реакційну суміш перемішували ще 6,25 години при 50 °С, а потім охолодили до кімнатної температури і погасили насиченим водним розчином хлориду амонію. Суміш екстрагували EtOAc (3х) і об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (від 2 до 25 % EtOAc у гексанах, градієнтне елювання) одержали зазначену в заголовку сполуку (суміш С-3 епімерів) у вигляді світложовтої твердої речовини.

Етап L. (5R, 6S)-3-Аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он



До крижаного розчину 1,30 г (1,90 ммоль) (5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 121, етап K) у ТГФ (55 мл) додали 11,37 мл (11,37 ммоль) 1 М розчину TBAF у ТГФ. Жовтогогарячий розчин нагріли до кімнатної температури і перемішували протягом 3,75 години. Реакційну суміш розділили між 1 М HCl і EtOAc (2х), а потім об'єднані органічні шари промили водою (2х). Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (від 0 до 10 % MeOH/ДХМ, градієнтне елювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої світложовтої речовини.

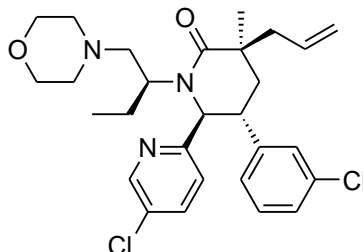
Етап M. (S)-2-((5R, 6S)-3-Аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналь



До розчину 197 мг (0,44 ммоль) (5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 121, етап L) у ДХМ (6 мл) додали 12 мкл (0,66 ммоль) води і 280 мг (0,66 ммоль) періодинану Десс-Мартіна. Отриману світложовту суспензію нагріли до кімнатної температури і перемішували протягом 50 хвилин. Реакцію погасили насиченим водним розчином тіосульфату натрію, розбавили водою і екстрагували ДХМ (2х). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (1х) і насиченим водним розчином хлориду натрію (1х), а потім висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (від 0 до 7 % MeOH/ДХМ, градієнтне елювання) одержали

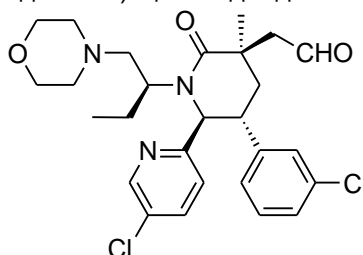
зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої світложовтої речовини.

Етап N. (3S, 5R, 6S)-3-Аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)піперидин-2-он



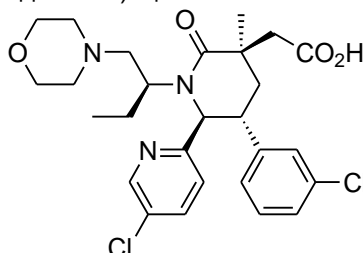
5 Указану в заголовку сполуку одержали з (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналью (Приклад 121, етап M), як описано в Прикладі 91, етап A. У результаті очищення неочищеного продукту флеш-хроматографією на силікагелі (від 3 до 10 % MeOH/ДХМ, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

10 Етап O. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетальдегід



До розчину 42 мг (0,08 ммоль) (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 121, етап N) у ТГФ (6 мл) і воді (2  
15 мл) додали каталітичну кількість тетроксиду осмію. Через 3 хвилини додали 87 мг (0,41 ммоль) періодату натрію. Отриману білу суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 4,25 години, а потім відфільтрували через пористу лійку. Фільтрат частково концентрували під зниженим тиском, а потім розбавили сумішшю води і насиченого водного розчину хлориду натрію, і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним  
20 розчином тіосульфату натрію, а потім насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Sunfire™ Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), градієнтне елюювання від 35 % MeCN у воді до 75 % MeCN у воді за період 35 хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК, одержали  
25 зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

Етап P. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



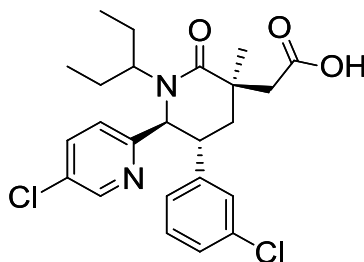
До розчину 16 мг (0,03 ммоль) 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетальдегіду (Приклад 121, етап O) і  
30 1,0 мл (9,4 ммоль) 2-метил-2-бутену в t-BuOH (3 мл) додали розчин 28 мг (0,31 ммоль) хлориту натрію і 4,6 мг (0,03 ммоль) дигідрофосфату натрію дигідрату у воді (1,6 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, а потім погасили 1 M HCl і екстрагували EtOAc (3x). Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а  
35 фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Sunfire™ Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), градієнтне елюювання від 35 % MeCN у воді до 60 % MeCN у воді за період 35 хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої

білої речовини.

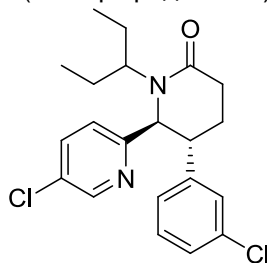
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.69 (1 H, d, J=2.4 Hz), 7.65 (1 H, dd, J=8.3 Hz, 2.5 Hz), 7.14-7.22 (2 H, m), 7.01-7.08 (2 H, m), 6.88-6.95 (1 H, m), 4.85-4.90 (1 H, прихований d), 3.94-4.09 (4 H, m), 3.42-3.53 (1 H, m), 3.07-3.24 (2 H, m), 2.88-3.01 (2 H, m), 2.73 (1 H, d, J=13.7 Hz), 2.38 (1 H, t, J=13.9 Hz), 2.10 (1 H, dd, J=13.9 Hz, 3.5 Hz), 1.80-1.92 (1 H, m), 1.41 (3 H, s), 1.39-1.47 (2 H, m), 1.13 (3 H, dd, J=6.5 Hz, 4.9 Hz), 0.93-1.05 (3 H, br s). Мас Спектр (ESI) m/z=534 (M+1).

# ПРИКЛАД 122

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

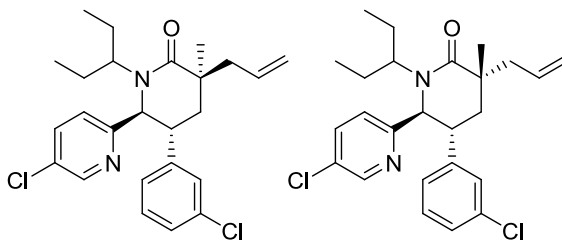


Етап А. (5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-он



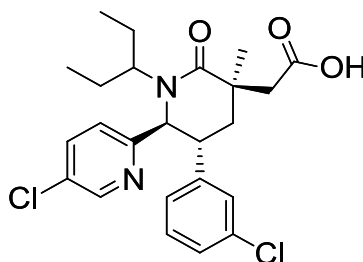
°К дегазованому розчину (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)піперидин-2-ону (1,00 г, 3,11 ммоль, Приклад 121, етап F), 3-бромпентану (6,0 мл, 48,1 ммоль) і тетрабутиламонію йодиду (3,45 г, 9,34 ммоль) у сухому ДМФ (5,2 мл) додали 1,25 г (31 ммоль) дисперсії 60 % гідриду натрію в мінеральному маслі при 0 °С. Реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 8 годин. Додали насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub>/NaCl і екстрагували суміш етилацетатом. Органічні шари промили водою і насиченим розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: 25 до 50 % EtOAc у гексанах, оброблений барботуванням газоподібного NH<sub>3</sub>, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку.

В. (5R, 6S)-3-Аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-он



Зазначену в заголовку сполуку одержали з (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-ону (Приклад 122, етап А) способом, аналогічним способу, описаному в Прикладі 121, етапи J і K, і одержали у вигляді суміші епімерів у C-3.

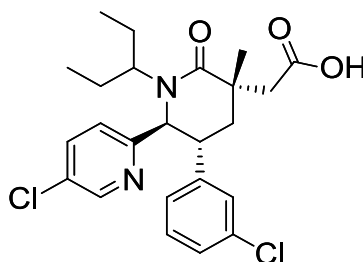
Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота



Зазначену в заголовку сполуку одержали з (5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-ону (149 мг, 0,335 ммоль, суміш стереоізомерів у С-3, Приклад 122, етап В) способом, аналогічним способу, описаному в Прикладі 71, етап F. У результаті очищення обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (елюент: 50 % MeCN у воді (0,1 % ТФОК), ізократичне елюювання), з використанням колонки Sunfire™ C18 OBD, 10 мкм, (30 × 150 мм), Waters Corp (Мілфорд, штат Массачусетс) одержали зазначену в заголовку сполуку як більш полярний основний ізомер.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.53 (t, J=7.46 Hz, 3 H), 0.93 (t, J=7.46 Hz, 3 H), 1.20-1.34 (m, 1 H), 1.34-1.46 (m, 1 H), 1.49 (s, 3 H), 1.62-1.78 (m, 1 H), 1.83 (ddd, J=14.61, 7.58, 7.40 Hz, 1 H), 1.99 (dd, J=13.69, 3.18 Hz, 1 H), 2.22 (t, J=13.57 Hz, 1 H), 2.72 (d, J=15.89 Hz, 1 H), 2.88-2.99 (m, 1 H), 3.35 (d, J=15.89 Hz, 1 H), 3.43 (ddd, J=13.14, 9.72, 3.06 Hz, 1 H), 4.50 (d, J=9.78 Hz, 1 H), 6.76 (dt, J=7.58, 1.22 Hz, 1 H), 6.84 (d, J=8.07 Hz, 1 H), 6.98 (t, J=1.83 Hz, 1 H), 7.14 (t, J=7.70 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=8.07, 2.45 Hz, 1 H), 8.60 (d, J=2.20 Hz, 1 H). Мас Спектр (ESI) m/z=463 (M+1). ПРИКЛАД 123

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

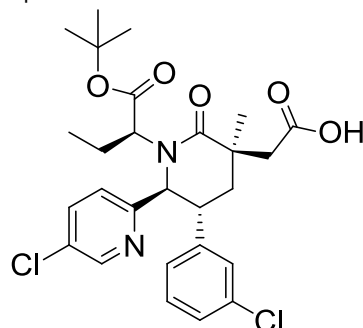


Зазначену в заголовку сполуку одержали в Прикладі 122, етап С як менш полярний неосновний ізомер.

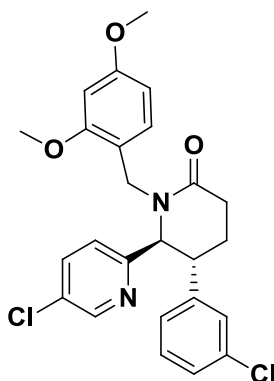
<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.51 (t, J=7.46 Hz, 3 H), 0.94 (t, J=7.46 Hz, 3 H), 1.33-1.55 (m, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.73-1.82 (m, 3 H), 2.24 (t, J=13.69 Hz, 1 H), 2.49 (d, J=15.16 Hz, 1 H), 2.88 (d, J=14.92 Hz, 1 H), 3.62 (ddd, J=13.88, 10.21, 3.55 Hz, 1 H), 4.42 (d, J=10.03 Hz, 1 H), 6.70-6.82 (m, 2 H), 6.96 (t, J=1.83 Hz, 1 H), 7.09-7.24 (m, 2 H), 7.52 (dd, J=8.07, 2.45 Hz, 1 H), 8.62 (d, J=2.45 Hz, 1 H). Мас Спектр (ESI) m/z=463 (M+1).

ПРИКЛАД 124

2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-трет-бутоксі-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



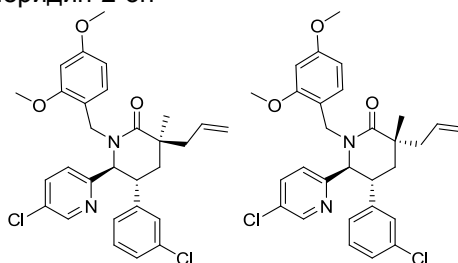
Етап А. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-(2,4-диметоксибензил)піперидин-2-он



До розчину 6,72 г (20,92 ммоль) (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)піперидин-2-она (Приклад 121, етап F) у ДМФ (~0,5 М) при 0 °С повільно додали дисперсію 60 % гідриду натрію в мінеральному маслі (2,51 г, 62,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин, потім додали 1-(хлорметил)-2,4-диметоксибензол (7,81 г, 41,8 ммоль). Після завершення додавання реакцію погасили при 0 °С невеликим надлишком оцтової кислоти (4,79 мл, 84 ммоль). Нейтралізували насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском для одержання червонуватої маслянистої речовини. У результаті очищення флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: 0 до 30 % етилацетат/ДХМ, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої маслянистої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1.81-1.93 (m, 1 H), 2.00-2.11 (m, 1 H), 2.38-2.50 (m, 1 H), 2.50-2.61 (m, 1 H), 3.30 (dt, J=6.60, 4.16 Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.74 (d, J=14.43 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.86 (d, J=4.40 Hz, 1 H), 5.23 (d, J=14.43 Hz, 1 H), 6.37 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 6.44 (dd, J=8.31, 2.45 Hz, 1 H), 6.84 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 6.90-7.00 (m, 2 H), 7.08 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.11-7.16 (m, 1 H), 7.18 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J=8.31, 2.45 Hz, 1 H), 8.56 (d, J=2.45 Hz, 1 H). Мас Спектр (ESI) m/z=471 (M+1).

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-(2,4-диметоксибензил)-3-метилпіперидин-2-он і (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-(2,4-диметоксибензил)-3-метилпіперидин-2-он

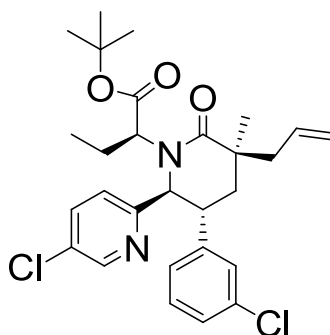


Зазначену в заголовку сполуку одержали з (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-(2,4-диметоксибензил)піперидин-2-ону (Приклад 124, етап А) способом, аналогічним способу, описаному в Прикладі 121, етапи J і K, і одержали у вигляді суміші епімерів у С-3.

Етап С. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он (5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-(2,4-диметоксибензил)-3-метилпіперидин-2-он (3,6 г, 6,85 ммоль, суміш С-3 епімерів, Приклад 124, етап В) розчинили в ТФОК (26,4 мл, 343 ммоль) і нагрівали реакційну суміш до 70 °С протягом 1,5 годин. Суміш остудили до кімнатної температури і вилучили ТФОК концентруванням під зниженим тиском. Продукт азеотропували гептанами, розчинили в ДХМ, а органічний шар промили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і насиченим розчином NaCl. У результаті очищення флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: 35 до 45 % EtOAc у гексанах, який був оброблений барботуванням NH<sub>3</sub>, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку як більш полярний ізомер у вигляді твердої білої речовини: (R<sub>f</sub> в 75 % EtOAc/гексанах =0,44).

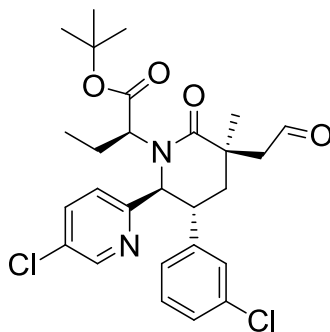
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.67-0.84 (m, 1 H), 1.10-1.25 (m, 3 H), 1.60 (br. s., 1 H), 1.85-2.04 (m, 2 H), 2.32-2.50 (m, 1 H), 2.56 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 3.19-3.33 (m, 1 H), 4.56-4.66 (m, 1 H), 4.99-5.14 (m, 2 H), 5.68-5.84 (m, 1 H), 5.89 (br. s., 1 H), 6.72-6.84 (m, 2 H), 6.92-7.01 (m, 1 H), 7.01-7.12 (m, 2 H), 7.12-7.23 (m, 1 H), 7.35-7.48 (m, 1 H), 8.31-8.48 (m, 1 H). Мас Спектр (ESI) m/z=375 (M+1).

Етап D. (S)-трет-Бутил 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноат



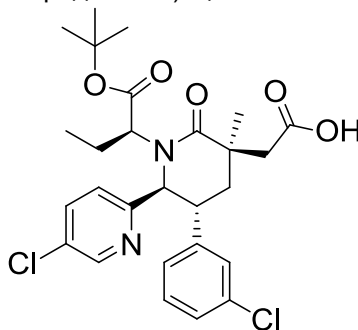
До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (77 мг, 0,205 ммоль, Приклад 124, етап C) у ДМФ (0,3 мл) повільно додали 9,5 мг (0,24 ммоль) дисперсії 60 % гідриду натрію в мінеральному маслі, а потім трет-бутил 2-бромбутаноат (92 мг, 0,410 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, погасили MeOH/HOAc, розбавили EtOAc і водою і екстрагували в EtOAc. Органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Sunfire™ Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс) (елюент: 70 % ацетонітрил, вода, 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку, а також її стереоізомер, (R)-трет-бутил 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноат.

Етап E. (S)-трет-бутил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксо-3-(2-оксоетил)піперидин-1-іл)бутаноат



Цей приклад одержали з (S)-трет-бутил 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноату (Приклад 124, етап D), як описано в Прикладі 121, етап O. У результаті очищення залишку обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Sunfire™ Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс) (елюент: 55 до 75 % ацетонітрил, вода, 0,1 % ТФОК, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини після ліофілізації.

Етап F. 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-трет-бутоксипіперидин-3-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Зазначену в заголовку сполуку одержали з (S)-трет-бутил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксо-3-(2-оксоетил)піперидин-1-іл)бутаноата (Приклад 124, етап E), як описано в Прикладі 121, етап P.

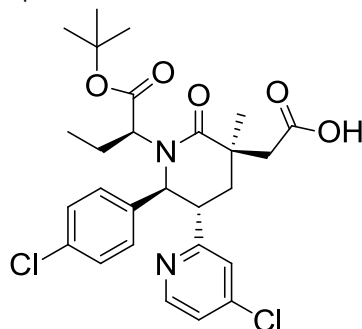
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.46 (t, J=7.46 Hz, 2 H), 1.09-1.28 (m, 2 H), 1.28-1.42 (m, 2 H), 1.42-1.46 (m, 2 H), 1.49 (s, 7 H), 1.71-1.90 (m, 3 H), 1.93-2.04 (m, 1 H), 2.12-2.29 (m, 2 H), 2.89-2.97 (m, 1 H), 2.99 (dd, J=7.70, 4.28 Hz, 1 H), 3.01-3.09 (m, 1 H), 3.61 (ddd, J=13.02, 9.84,



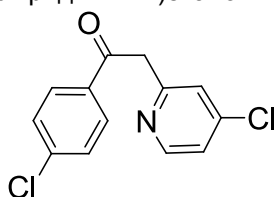
3.55 Hz, 1 H), 4.73 (d, J=10.27 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.11 (t, J=7.70 Hz, 1 H), 7.14-7.18 (m, 1 H), 7.56 (dd, J=8.31, 2.45 Hz, 1 H), 8.61 (d, J=2.45 Hz, 1 H). Мас Спектр (ESI) m/z=535 (M+1).

## ПРИКЛАД 125

- 5 2-((3R, 5S, 6S)-1-((S)-1-трет-бутоксипентан-2-іл)-6-(4-хлорфеніл)-5-(4-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота

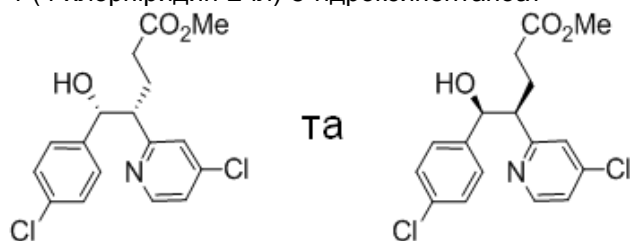


Етап А. 1-(4-Хлорфеніл)-2-(4-хлорпіридин-2-іл)етанон



- 10 До розчину 4-хлор-2-метилпіридину (23,07 г, 181 ммоль) і метил 4-хлорбензоату (30,8 г, 181 ммоль) у сухому ТГФ (500 мл) при 0 °С повільно через додаткову лійку додали 1 М LiHMDS у ТГФ (63,5 г, 380 ммоль). Після завершення додавання реакцію погасили розчином NaHCO<sub>3</sub>, концентрували під зниженим тиском і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском для

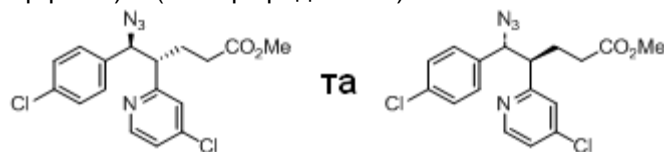
- 15 одержання зазначеної в заголовку сполуки.  
Етап В. (4R, 5R)-метил 5-(4-хлорфеніл)-4-(4-хлорпіридин-2-іл)-5-гідроксипентаноат і (4S, 5S)-метил 5-(4-хлорфеніл)-4-(4-хлорпіридин-2-іл)-5-гідроксипентаноат



- 20 До розчину 1-(4-хлорфеніл)-2-(4-хлорпіридин-2-іл)етанону (42,0 г, 158 ммоль) і DBU (28,5 мл, 189 ммоль, Приклад 125, етап А) у диоксані (316 мл) при 80 °С по краплях додали метилакрилат (15,73 мл, 174 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 30 хвилин, а потім додали додаткову кількість метилакрилату (2,86 мл, 31 ммоль). Після завершення реакції суміш остудили до 0 °С. Повільно додали метанол (500 мл), реакційну суміш остудили до 0 °С і повільно додали NaBH<sub>4</sub> (5,97 г, 158 ммоль). Розчин концентрували під

- 25 зниженим тиском і розділили між етилацетатом і 1 н. NaOH. Органічний шар концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: EtOAc у гексанах, який був оброблений барботуванням NH<sub>3</sub>, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку.

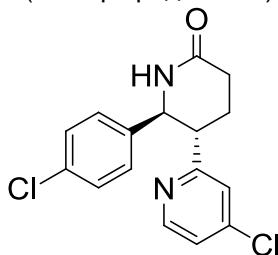
- 30 Етап С. (4S, 5S)-метил 5-азидо-5-(4-хлорфеніл)-4-(4-хлорпіридин-2-іл)пентаноат і (4R, 5R)-метил 5-азидо-5-(4-хлорфеніл)-4-(4-хлорпіридин-2-іл)



Зазначену в заголовку суміш одержали з метил 5-(4-хлорфеніл)-4-(4-хлорпіридин-2-іл)-5-гідроксипентаноату (Приклад 125, етап В), як описано в Прикладі 121, етап Е, використовуючи 2,0 екв. NaN<sub>3</sub> при 100 °С. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: 15 до

45 % етилацетату в гексанах, градієнтне елюювання).

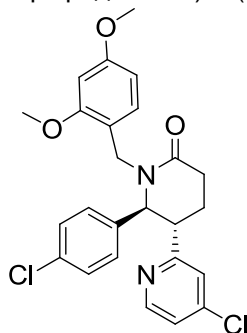
Етап D. (5R, 6S)-6-(4-хлорфеніл)-5-(4-хлорпіридин-2-іл)піперидин-2-он



Зазначену в заголовку суміш одержали з (4S, 5S)-метил 5-азидо-5-(4-хлорфеніл)-4-(4-хлорпіридин-2-іл)пентаноату (рацемічної суміші сполук) (Приклад 125, етап C), як описано в Прикладі 121, етап F. Неочищений продукт спочатку очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 5 до 40 % етилацетату в ДХМ, градієнтне елюювання), потім окремі стереоізомери розділили хоральною ВЕРХ (колонка AS-H 250 × 30 мм із 50 г/хв. IPA (0,2 % ДЕА) + 50 г/хв. CO<sub>2</sub> на колонці Thar 350 SFC (Thar Technologies, Пітсбург, штат Пенсільванія) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як більш швидко елююваного стереоізомера.

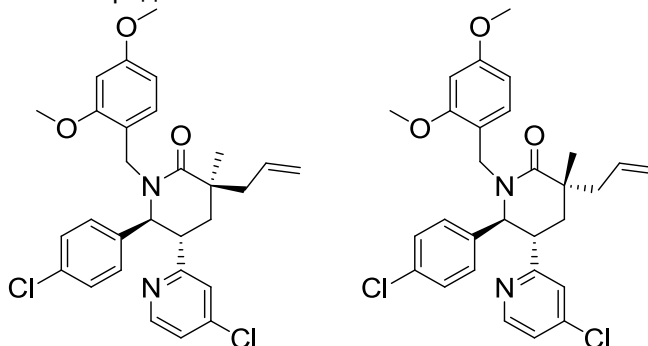
<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1.60 (br. s., 3 H), 2.07 (dddd, J=13.60, 5.84, 2.93, 2.81 Hz, 2 H), 2.30-2.46 (m, 2 H), 2.54-2.72 (m, 4 H), 2.96 (ddd, J=12.10, 9.54, 2.81 Hz, 2 H), 3.50 (s, 1 H), 4.98 (d, J=10.03 Hz, 2 H), 5.78 (br. s., 2 H), 6.81 (d, J=1.71 Hz, 2 H), 7.03 (d, J=8.31 Hz, 4 H), 7.09-7.17 (m, 2 H), 7.21 (d, J=8.07 Hz, 4 H), 8.46 (d, J=5.38 Hz, 2 H), Мас Спектр (ESI) m/z=321 (M+1), (tr=7,1 хв. на 40 % iProh у гексанах на аналітичному колонка Chiracel OD).

Етап E. (5S, 6S)-6-(4-хлорфеніл)-5-(4-хлорпіридин-2-іл)-1-(2,4-диметоксибензил)піперидин-2-он або (5R, 6R)-6-(4-хлорфеніл)-5-(4-хлорпіридин-2-іл)-1-(2,4-диметоксибензил)піперидин-2-он



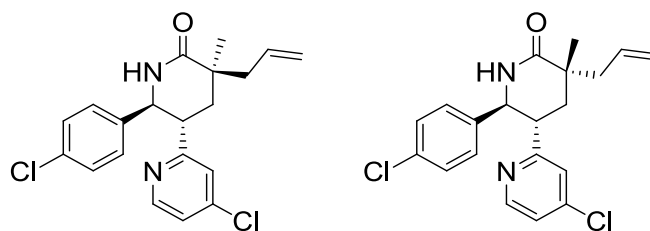
Зазначену в заголовку суміш одержали з (5S, 6S)-6-(4-хлорфеніл)-5-(4-хлорпіридин-2-іл)піперидин-2-ону або (5R, 6R)-6-(4-хлорфеніл)-5-(4-хлорпіридин-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 125, етап D) і 1-(хлорметил)-2,4-диметоксибензолу з використанням такого ж способу, як описано в Прикладі 124, етап A.

Етап F. (3S, 5S, 6S)-3-аліл-6-(4-хлорфеніл)-5-(4-хлорпіридин-2-іл)-1-(2,4-диметоксибензил)-3-метилпіперидин-2-он і (3R, 5S, 6S)-3-аліл-6-(4-хлорфеніл)-5-(4-хлорпіридин-2-іл)-1-(2,4-диметоксибензил)-3-метилпіперидин-2-он



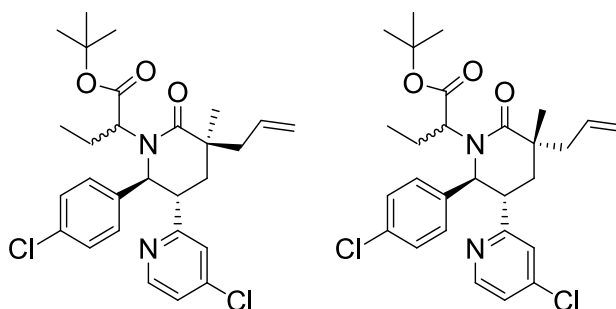
Зазначену в заголовку сполуку одержали у вигляді суміші стереоізомерів з (5S, 6S)-6-(4-хлорфеніл)-5-(4-хлорпіридин-2-іл)-1-(2,4-диметоксибензил)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 125, етап E), використовуючи такий же спосіб, як описано в Прикладі 121, етапи J і K.

Етап G. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)піперидин-2-он



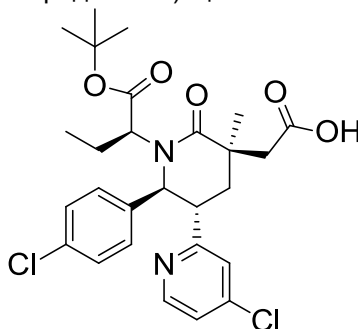
Зазначену в заголовку сполуку одержали у вигляді суміші стереоізомерів у положенні C3 з (5S, 6S)-6-(4-хлорфеніл)-5-(4-хлорпіридин-2-іл)-1-(2,4-диметоксибензил)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 125, етап F) таким же способом, як описано в Прикладі 124, етап С, з наступним очищенням на силікагелі, крім того, що реакційну суміш нагріли до кімнатної температури, а не до 70 °С, і елюентами були від 0 до 3 % MeOH у ДХМ.

Етап Н. трет-бутил 2-((3S, 5S, 6S)-3-аліл-6-(4-хлорфеніл)-5-(4-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноат і трет-бутил 2-((3R, 5S, 6S)-3-аліл-6-(4-хлорфеніл)-5-(4-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноат



До розчину 100 мг (0,266 ммоль) (5S, 6S)-3-аліл-6-(4-хлорфеніл)-5-(4-хлорпіридин-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 125, етап G; суміш стереоізомерів) у сухому ДМФ (533 мкл) при кімнатній температурі додали дисперсію 60 % гідриду натрію в мінеральному маслі (15,99 мг, 0,400 ммоль). Суміш обробляли ультразвуком при 40 °С протягом 10 хвилин, а потім додали трет-бутил 2-бромбутаноат (119 мг, 0,533 ммоль). Перемишували при кімнатній температурі протягом 24 годин, потім додали ще 2 екв. NaH і перемишували протягом ночі. Реакцію погасили невеликою кількістю 10 % HOAc в MeOH, розбавили EtOAc і водою і екстрагували в EtOAc x 3. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. В результаті очищення залишку обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Sunfire™ Prep C18 OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс, градієнтне елювання від 55 % MeCN у воді до 75 % MeCN у воді за період 35 хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) одержали суміш 4 епімерів, включаючи зазначену в заголовку сполуку та 3 інших епімера. ВЕРХ фракції, що містять продукт, концентрували під зниженим тиском і екстрагували в етилацетат. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували.

Етап І. 2-((3R, 5S, 6S)-1-((S)-1-трет-бутоксипропан-2-іл)-6-(4-хлорфеніл)-5-(4-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



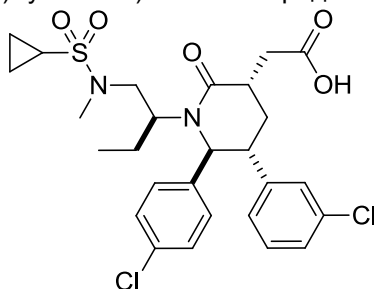
Зазначену в заголовку сполуку одержали з (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 125, етап Н), як описано в прикладі 121, етапи О і Р. У результаті очищення залишку обернено-фазовою ВЕРХ (колонка Sunfire™ Prep C18 OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс) (елюент: 55 % MeCN у воді (0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.56 (t, J=7.46 Hz, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.45-1.57 (m,

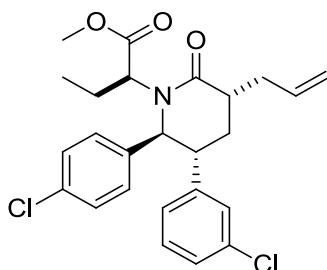
11 H), 2.17-2.35 (m, 3 H), 2.78-2.92 (m, 2 H), 3.09 (dd, J=7.70, 3.79 Hz, 1 H), 3.57-3.66 (m, 1 H), 5.00 (d, J=10.51 Hz, 1 H), 7.02 (d, J=1.71 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=7.34 Hz, 2 H), 7.20 (dd, J=5.50, 1.83 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 8.41 (d, J=5.38 Hz, 1 H). Мас Спектр (ESI) m/z=535 (M+1).

## ПРИКЛАД 126

5 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

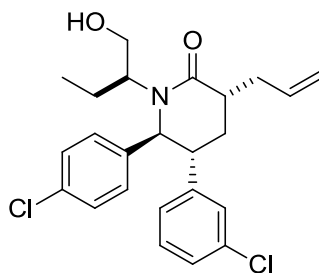


Етап А. (S)-Метил 2-((3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноат



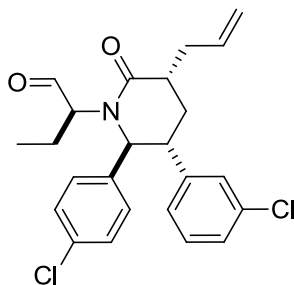
10 До розчину 1,3 г (3,61 ммоль) (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (Приклад 42, етап А) у ДМФ (14,43 мл) при 0 °С додали дисперсію 60 % гідриду натрію в мінеральному маслі (0,361 г, 9,02 ммоль). Сіру суспензію перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин. Потім додали 2-бромбутаноат (1,246 мл, 10,83 ммоль). Суміш нагріли до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш погасили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водою, 1 М LiCl (2 х) і насиченим водним розчином NaCl. Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Остаток очистили флеш-хроматографією на силікагелі (80 г колонка; елюент: 10 до 35 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як менш полярного основного диастереомера.

Етап В. (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)піперидин-2-он



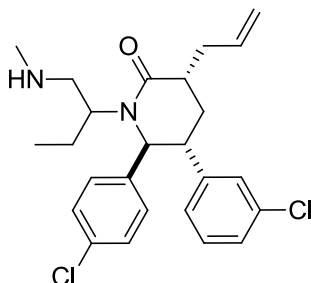
25 До розчину 710 мг (1,542 ммоль) (S)-метил 2-((3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноату (Приклад 126, етап А) в Et<sub>2</sub>O (15 мл) додали боргідрид літію (67,2 мг, 3,08 ммоль) при 0 °С. Спостерігали утворення газу. Отриману білу суспензію перемішували при 0 °С протягом 60 хвилин. Суміш погасили крижаним 1 М розчином HCl. Спостерігали утворення газу. Суміш нагріли до кімнатної температури і екстрагували EtOAc. Органічний шар промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (24 г колонка; елюент: 20 до 40 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап С. (S)-2-((3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналь



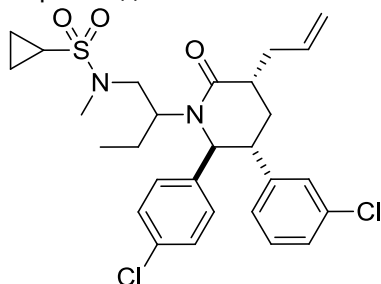
До суміші 2,00 г (4,63 ммоль) (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 126, етап В) у воді (0,125 г, 6,94 ммоль) і ДХМ (50 мл) додали періодинан Десс-Мартіна (2,94 г, 6,94 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 1 години (за даними ТСХ не виявлений вихідний матеріал), реакцію погасили додаванням 10 мл 0,5 М  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , екстрагували ДХМ і промили насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ . Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (80 г  $\text{SiO}_2$ , від 5 до 20 %  $\text{EtOAc}$  у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої пінистої речовини.

Етап D. (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(метиламіно)бутан-2-іл)піперидин-2-он



До розчину 1,67 г (3,88 ммоль) (S)-2-((3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналю (Приклад 126, етап C) і оцтової кислоти (6,60 мл, 116 ммоль) у ДХЕ (40 мл) додали 2 М метиламін у ТГФ (19,40 мл, 38,8 ммоль) і триацетоксигідроборат натрію (3,29 г, 15,52 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 2 днів. Реакцію погасили насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , екстрагували  $\text{EtOAc}$ , а об'єднані органічні шари промили 1 н.  $\text{NaOH}$  і насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ , висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої маслянистої речовини, яку використовували без додаткового очищення на наступному етапі.

Етап E. N-(2-((3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонамід



До розчину вільного аміну, отриманого в Прикладі 126, етап D (1,67 г, 3,75 ммоль) у ДХЕ (15 мл) послідовно додали піридин (6,06 мл, 75,0 ммоль) і циклопропансульфоніл хлорид (3,85 мл, 37,5 ммоль) при 40 °C. Реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом 14 годин. Потім додали ще 10 еквівалентів піридину і 10 еквівалентів циклопропансульфоніл хлориду. Реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом 14 годин. Реакційну суміш підкислили 10 % лимонною кислотою і екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ , висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення хроматографією на силікагелі ( $\text{SiO}_2$ , 25 г; елюент: 20 % до 40 %  $\text{EtOAc}$  у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої пінистої речовини.

Етап F. 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-

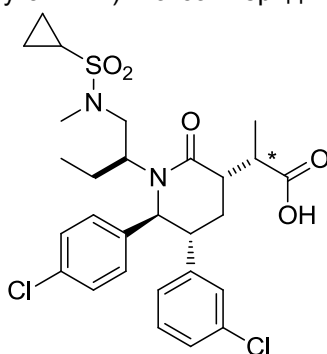
метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

(N-(2-((3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонамід (Приклад 126, етап D) перетворили на кислоту способом, аналогічним способу, описаному в Прикладі 1, етап H, для одержання неочищеної зазначеної в заголовку сполуки. Неочищений матеріал абсорбували на шар силікагелю і очистили хроматографією, елюючи від 60 % до 80 % EtOAc у гексані, для одержання безбарвної маслянистої речовини. Її очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (елюент: 10 % до 90 % ацетонітрил, вода, 0,1 % ТФОК, градієнтне елюювання) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як другого елюйованого піка з обернено-фазової ВЕРХ) у вигляді твердої білої речовини після ліофілізації.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.51 (t, J=7.53 Hz, 3 H), 0.96-1.11 (m, 2 H), 1.17-1.32 (m, 2 H), 1.61 (ddd, J=14.28, 7.83, 3.91 Hz, 1 H), 1.88-2.02 (m, 2 H), 2.31-2.47 (m, 3 H), 2.68-2.77 (m, 1 H), 2.81 (br. s., 1 H), 2.86-3.10 (m, 2 H), 2.92 (s, 3 H), 3.23 (dd, J=15.45, 10.17 Hz, 1 H), 4.67 (d, J=10.56 Hz, 1 H), 6.86 (m, 1 H), 6.94 (m, 3 H), 7.11-7.20 (m, 2 H), 7.23-7.32 (m, 2 H); Мас Спектр (ESI) m/z=567.2 (M+1).

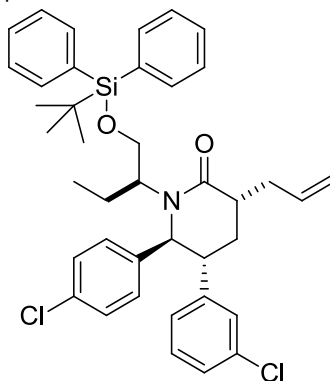
#### ПРИКЛАД 127

2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)пропанова кислота



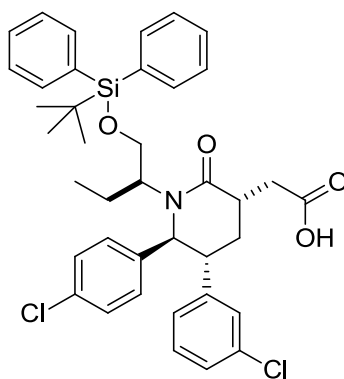
\* стереохімія невідома

Етап А. (3R, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-он



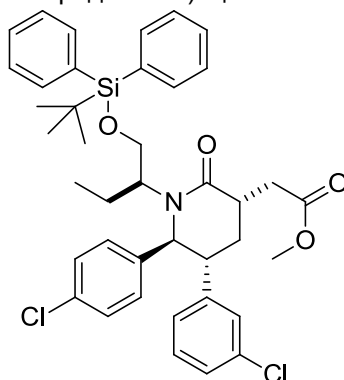
До суміші 615 мг (1,422 ммоль) (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 126, етап В) у ДМФ (4741 мкл) при 0 °C додали 1H-імідазол (97 мг, 1,422 ммоль), а потім трет-бутилхлордифенілсілан (473 мкл, 1,849 ммоль).<sup>o</sup> Суміш перемішували при 0 °C протягом 15 хвилин, а потім нагріли до кімнатної температури. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, а потім погасили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl. Суміш екстрагували EtOAc, а органічний шар промили водою, 1 M LiCl і насиченим водним розчином NaCl. Суміш висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (24 г колонка; елюент: 0 до 30 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап В. 2-((3S, 5R, 6S)-1-((S)-1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



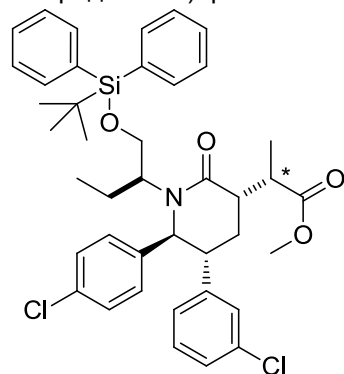
До розчину (3R, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (816 мг, 1,216 ммоль; Приклад 127, етап А) у воді/ацетонітрилі/ $\text{CCl}_4$  (7 мл/5 мл/5 мл) при кімнатній температурі додали періодат натрію (1041 мг, 4,87 ммоль) і гідрат хлориду рутенію (27,4 мг, 0,122 ммоль). Суміш енергійно перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш розбавили EtOAc і підкислили 1 М HCl. Додали насичений водний розчин NaCl і відфільтрували суміш для видалення емульсії. Шари фільтрату розділили. Органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (24 г колонка; елюент: 0 до 50 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап С. Метил 2-((3S, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсиліл)окси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетат



До розчину 2-((3S, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (741 мг, 1,076 ммоль; Приклад 127, етап В) в 10 мл 10 % розчину MeOH у ДХМ при кімнатній температурі додали Tms-діазометан (2,0 М у ефірі) (807 мкл, 1,614 ммоль). Спостерігали виділення газу, і жовту суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Додали додаткову кількість Tms-діазометану (2,0 М у ефірі) (807 мкл, 1,614 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Суміш концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (24 г колонка; елюент: 0 до 30 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап D. Метил 2-((3S, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсиліл)окси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)пропан

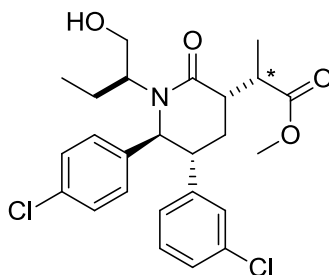


25

\* стереохімія невідома

Метил 2-((3S, 5R, 6S)-1-((S)-1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетат (Приклад 127, етап С) азеотропували з толуолом 3х, а потім розчинили в ТГФ (14 мл) під Аг і остудили суміш до -78 °С.° Додали НМРА (236 мкл, 1,356 ммоль) і LHMS (1,0 М у ТГФ) (1356 мкл, 1,356 ммоль) під Аг при -78 °С.° Суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хвилин. Колір суміші змінився на світложовтий. Потім додали йодметан (110 мкл, 1,763 ммоль) і повільно нагріли реакційну суміш до кімнатної температури. Суміш погасили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl і розділили шари. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (упакована колонка 2 × 50 г Versapak I-style, Spherical, Supelco, Беллефонт, штат Пенсільванія; елюент: 20 до 30 % МТБЕ в гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як менш полярного основного диастереомера. Час утримання менш полярного диастереомера склав 0,871 хвилини (80-100 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, за 1 хвилину). Час утримання більш полярного диастереомера склав 0,841 хвилини (від 80 до 100 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, за 1 хвилину).

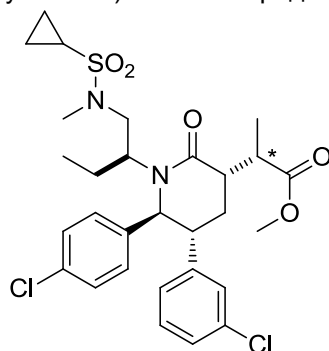
Етап Е. Метил 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)пропаноат



\* стереохімія невідома

До розчину 2-((3S, 5R, 6S)-1-((S)-1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)пропаноату (285 мг, 0,398 ммоль) (менш полярного ізомера з етапу D) у ТГФ (1988 мкл) додали TBAF (1,0 М у ТГФ) (1590 мкл, 1,590 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш погасили 1 М HCl і розбавили EtOAc. Органічний шар промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (11 г колонка Versapak I-style, Spherical, Supelco, Беллефонт, штат Пенсільванія; елюент: 50 до 75 % МТБЕ в гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап F. Метил 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)пропаноат



\* стереохімія невідома

Колбу, що містить розчин метил 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)пропаноат (195 мг, 0,408 ммоль; Приклад 127, етап Е) і N-метилциклопропансульфонамід (165 мг, 1,223 ммоль) у толуолі (2038 мкл), вакуумували і заповнили Аг (5х). Потім додали ціанометилентрибутилфосфоран (321 мкл, 1,223 ммоль). Світлу коричнювато-жовтогарячу суміш нагрівали до 70 °С протягом 2 годин. Додали додаткову кількість метилциклопропансульфонаміду (134 мг, 0,991 ммоль) і нагрівали суміш до 70 °С протягом 2 годин. Суміш нагрівали з дефлегматором протягом ночі, а потім остудили до кімнатної температури. Суміш розбавили EtOAc і насиченим водним розчином NaCl. Шари розділили. Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (4 г колонка; елюент: 0 до 100 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап G. 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-



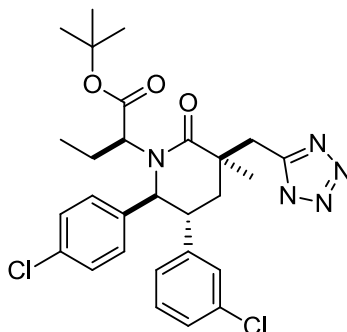
метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)пропанова кислота

До розчину метил 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)пропаноату (56 мг, 0,094 ммоль; Приклад 127, етап F) в MeOH/ТГФ/H<sub>2</sub>O (1 мл/1 мл/2 мл) додали LiOH (3 М у воді) (157 мкл, 0,470 ммоль) при кімнатній температурі.<sup>6</sup> Суспензію нагрівали до ~100 °C протягом 3 годин. Суміш остудили до кімнатної температури, підкислили 1 М HCl і екстрагували EtOAc (2x). Органічні шари об'єднали, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Безколірну плівку очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка: Gemini-NX C<sub>18</sub> 5 мкм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: 0 до 100 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, за 20 хвилин) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

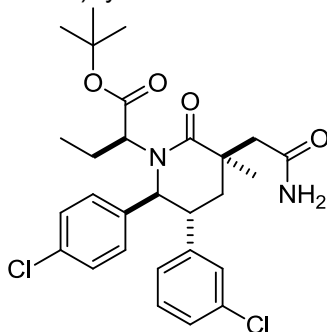
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.50 (t, J=6.65 Hz, 3 H), 0.95-1.07 (m, 2 H), 1.20-1.26 (m, 5 H), 1.40 (dd, J=10.96, 7.24 Hz, 1 H), 1.52-1.66 (m, 1 H), 1.85-1.93 (m, 1 H), 1.96-2.00 (m, 1 H), 2.22-2.36 (m, 2 H), 2.70-2.79 (m, 1 H), 2.88-3.07 (m, 6 H), 3.13 (quin, J=7.19 Hz, 1 H), 4.67 (d, J=10.56 Hz, 1 H), 6.89-6.92 (m, 1 H), 6.94-7.01 (m, 3 H), 7.14-7.18 (m, 2 H), 7.25 (d, J=8.41 Hz, 2 H); Мас Спектр (ESI) m/z=603 (M+23), 581 (M+1).

#### ПРИКЛАД 128

(S)-трет-бутил 2-((3R, 5R, 6S)-3-((1H-тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноат

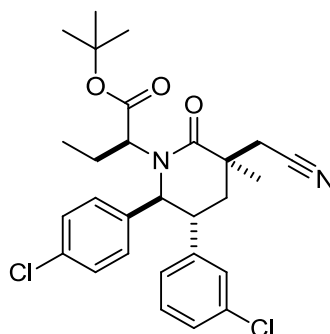


Етап А. (S)-трет-бутил 2-((3R, 5R, 6S)-3-(2-аміно-2-оксоетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноат



Розчин 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-трет-бутоксиперидин-3-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (230 мг, 0,430 ммоль; Приклад 67) у ДМФ (4,3 мл) послідовно обробили N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлоридом (165 мг, 0,86 ммоль), 1-гідрокси-7-азабензотриазолом (117 мг, 0,86 ммоль) і NaHCO<sub>3</sub> (72,3 мг, 0,861 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 0,5 години по краплях додали 7 М розчин аміаку в метанолі (6,2 мл, 4,30 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі. Потім реакційну суміш розбавили (водою), екстрагували (2xEtOAc) і промили (1x насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і 2x насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення обернено-фазовою ВЕРХ (від 45 до 70 % MeCN/H<sub>2</sub>O (0,1 % ТФОК), градієнтне елювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

Етап В. (S)-трет-бутил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(ціанометил)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноат



Розчин (S)-трет-бутил 2-((3R, 5R, 6S)-3-(2-аміно-2-оксоетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноату (105 мг, 0,197 ммоль; Приклад 128, етап А) і триетиламіну (137 мкл, 0,984 ммоль) у ТГФ (3,3 мл) обробили 2,2,2-трифтороцтовим ангідридом (69,8 мкл, 0,492 ммоль) при 0 °С. Після перемішування при 0 °С протягом 3 годин реакцію погасили (10 % лимонною кислотою), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (12 г SiO<sub>2</sub>, від 20 до 50 % EtOAc у гексанах, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної пінистої речовини.

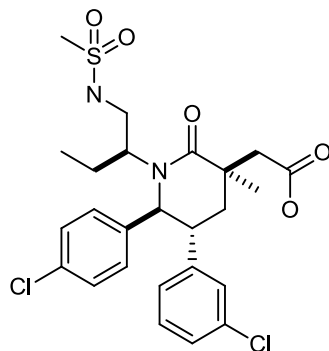
Етап С. (S)-трет-бутил 2-((3R, 5R, 6S)-3-((1H-тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноат

До розчину (S)-трет-бутил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(ціанометил)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноату (101 мг, 0,196 ммоль; Приклад 128, етап В) у ДМФ (0,50 мл) додали азид натрію (127 мг, 1,96 ммоль) і NH<sub>4</sub>Cl (105 мг, 1,96 ммоль). Отриману суміш перемішували при 90 °С протягом 5 днів. Потім реакцію погасили (10 % водною кислотою), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (3 x насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення обернено-фазовою ВЕРХ (від 60 до 85 % AcCN/H<sub>2</sub>O, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

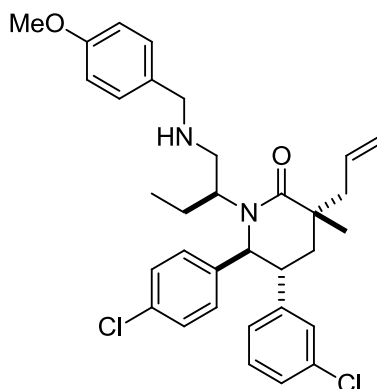
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.23 – 7.26 (2 H, m), 7.09 – 7.19 (2 H, m), 7.01 (1 H, t, J=1.9 Hz), 6.92 (2 H, d, J=8.6 Hz), 6.75 – 6.80 (1 H, m), 4.60 (1 H, d, J=10.8 Hz), 3.44 – 3.63 (2 H, m), 3.27 (1 H, br. s.), 3.15 (1 H, dd, J=8.3, 3.4 Hz), 2.29 – 2.42 (2 H, m), 2.24 (1 H, d, J=3.3 Hz), 1.49 – 1.52 (8 H, m), 1.34 – 1.40 (1 H, m), 1.32 (3 H, s), 0.55 (3 H, t, J=7.4 Hz); МС (ESI) 558.1 [M+H]<sup>+</sup>, 556.2 [M-H]<sup>-</sup>.

#### ПРИКЛАД 129

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(метилсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

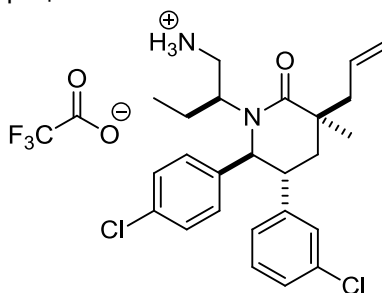


Етап А. (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-((4-метоксибензил)аміно)бутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он



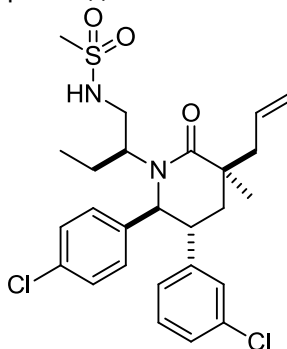
До розчину (S)-2-((3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналю (300 мг, 0,675 ммоль; Приклад 91, етап С) і (4-метоксифеніл)метанаміну (131 мкл, 1,01 ммоль) у ДХЕ (4,5 мл) додали триацетоксиборгідрид натрію (429 мг, 2,03 ммоль) при 0 °С декількома частинами. Після перемішування при 25 °С протягом 18 годин реакцію погасили додаванням крижаного насиченого водного розчину  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували (2 х ДХМ). Об'єднані органічні шари промили (1 х насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ ) і концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої плівки. Продукт використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

Етап В. (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-Аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутан-1-амонію 2,2,2-трифторацетат



До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(4-метоксибензиламіно)бутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (370 мг, 0,654 ммоль; Приклад 129, етап А) в ацетонітрилі (8,0 мл) і воді (1,6 мл) додали церію-амонію нітрат (2,87 г, 5,23 ммоль) при 25 °С. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 днів реакцію погасили (насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ ), екстрагували (3 х EtOAc) і промили (1 х насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ ). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення обернено-фазовою ВЕРХ (від 35 до 70 %  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (0,1 % ТФОК), градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтого порошку.

Етап С. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-Аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)метансульфонамід



(S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутан-1-амонію 2,2,2-трифторацетат (7,4 мг, 0,14 ммоль; Приклад 129, етап В) розчинили в ДХМ при 0 °С і додали 2 н. гідроксид літію (0,34 мл, 0,68 ммоль), і отриманий розчин перемішували протягом 5 хвилин при 0 °С. Розчин екстрагували (2 х ДХМ), промили (насиченим

водним розчином NaCl), висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском для одержання вільного аміну. До розчину вільного аміну, отриманого вище, у ДМФ (0,34 мл) послідовно додали метансульфонілхлорид (53 мкл, 0,68 ммоль) і піридин (66 мкл, 0,820 ммоль) при 0 °C. Після перемішування при 25 °C протягом ночі реакційну суміш підкислили (10 % лимонною кислотою), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення обернено-фазовою ВЕРХ (від 45 до 80 % MeCN/H<sub>2</sub>O (0,1 % ТФОК), градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді білого порошку.

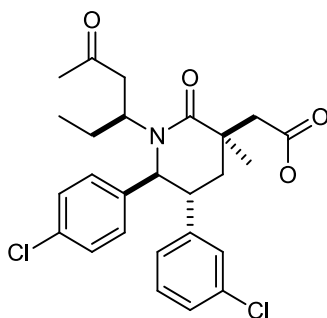
Етап D. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(метилсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

До розчину, що швидко перемішується, N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)метансульфонаміду (34 мг, 0,064 ммоль; Приклад 91, етап C) у суміші води (0,55 мл), ацетонітрилу (0,37 мл) і  $\text{CCl}_4$  (0,37 мол) додали періодат натрію (55 мг, 0,26 ммоль) і рутенію (III) хлорид гідрат (1,5 мг, 6,5 мкмоль). Після енергійного перемішування протягом 20 годин реакційну суміш підкислили (10 % лимонною кислотою) і розбавили EtOAc.<sup>®</sup> Нерозчинний матеріал вилучили фільтрацією через шар Целіта<sup>®</sup> (J.T. Baker, Філіпсберг, штат Нью-Джерсі, діатомова земля). Фільтрат екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення обернено-фазовою ВЕРХ (від 40 до 70 % MeCN/H<sub>2</sub>O (0,1 % ТФОК), градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої пінистої речовини.

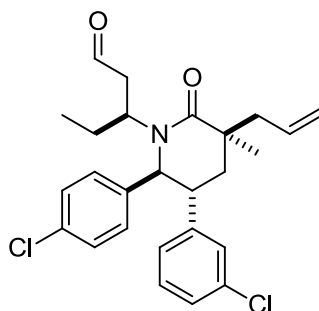
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 7.25 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.10 – 7.18 (2 H, m), 7.00 – 7.10 (2 H, m), 6.97 (1 H, s), 6.83 (1 H, d, J=7.2 Hz), 4.99 – 5.20 (1 H, m), 4.87 – 4.97 (1 H, m), 4.74 (1 H, d, J=10.4 Hz), 3.44 – 3.65 (1 H, m), 3.10 – 3.33 (2 H, m), 3.02 – 3.09 (1 H, m), 2.99 (3 H, s), 2.96 (1 H, s), 2.77 (1 H, s), 2.36 (1 H, s), 1.94 – 2.05 (1 H, m), 1.77 – 1.92 (1 H, m), 1.52 – 1.59 (1 H, m), 1.50 (3 H, s), 0.58 (3 H, t, J=7.3 Hz); MC (ESI) 541.0 [M+H]<sup>+</sup>, 539.0 [M-H]<sup>-</sup>.

#### ПРИКЛАД 130

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-5-оксогексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап A. (S)-3-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)пентаналь



(Метоксиметил)трифенілфосфонію хлорид висушили при 80 °C під вакуумом протягом 3 годин. До розчину висушеного (метоксиметил)трифенілфосфонію хлориду (1,96 г, 5,71 ммоль) у ТГФ (10 мл) додали 0,5 М KHMDS у толуолі (10,2 мл, 5,08 ммоль) при -78 °C. Колір розчину змінився на криваво-червоний. Після перемішування при 0 °C протягом 30 хвилин по краплях додали розчин (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналю (Приклад 91, етап C; 564 мг, 1,27 ммоль) у ТГФ (10,1 мл) при 0 °C. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакцію погасили (насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском. У результаті

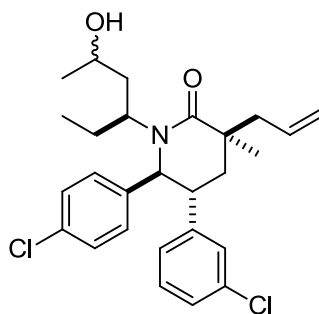
очищення хроматографією на силікагелі ( $\text{SiO}_2$ , 40 г, 15 % і 20 % EtOAc у гексанах) одержали вініловий ефір (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S, E)-1-метоксипент-1-ен-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону. До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S, E)-1-метоксипент-1-ен-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону, отриманого вище, в ацетонітрилі (7,8

5

мл) додали 3 н. хлороводневу кислоту (4,4 мл, 13 ммоль) і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Потім реакційну суміш екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідожовтої плівки.

10

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-5-гідроксигексан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он



До розчину (S)-3-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)пентаналю (540 мг, 1,18 ммоль; Приклад 130, етап А) у ТГФ (12 мл) додали 1,4 М метилмагнію бромід у толуолі і ТГФ (75:25) (2,52 мл, 3,53 ммоль) при 0 °С. Потім реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 3 годин. Реакцію погасили (насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском для одержання неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді суміші диастереомерів.

15

20

Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-5-оксогексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-5-гідроксигексан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (90 мг, 0,19 ммоль; Приклад 130, етап В), як описано у Прикладі 71, етап F, у вигляді білої пінистої речовини.

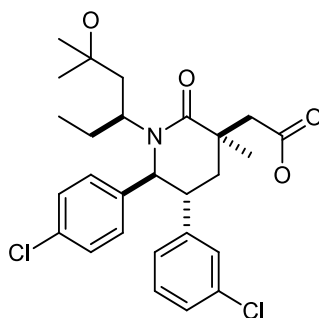
25

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -d)  $\delta$  ppm 7.23 – 7.27 (2 H, m), 7.06 – 7.17 (4 H, m), 7.00 (1 H, t,  $J=1.8$  Hz), 6.81 (1 H, s), 4.92 (1 H, d,  $J=10.8$  Hz), 3.54 – 3.63 (1 H, m), 3.07 (3 H, d,  $J=15.7$  Hz), 2.67 (1 H, d,  $J=15.8$  Hz), 2.50 – 2.60 (1 H, m), 2.19 (3 H, s), 2.12 (1 H, s), 1.97 – 2.07 (1 H, m), 1.88 – 1.96 (1 H, m), 1.39 (3 H, s), 1.21 – 1.32 (1 H, m), 0.37 (3 H, t,  $J=7.5$  Hz); MC (ESI) 490.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 488.0  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

30

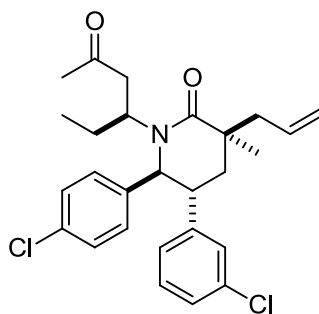
#### ПРИКЛАД 131

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-5-гідрокси-5-метилгексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



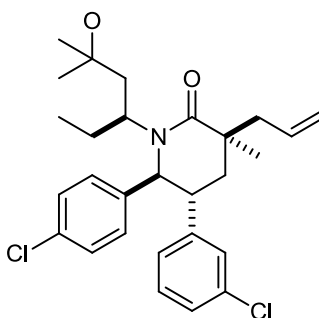
35

Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-5-оксогексан-3-іл)піперидин-2-он



Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-5-гідроксигексан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (100 мг, 0,21 ммоль; Приклад 130, етап В) таким же способом, як описано в Прикладі 129, етап С.

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-5-гідрокси-5-метилгексан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он



До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-5-оксогексан-3-іл)піперидин-2-ону (90 мг, 0,19 ммоль; Приклад 131, етап А) у ТГФ (1,9 мл) додали 1,4 М метилмагнію бромід у толуолі і ТГФ (75:25) (408 мкл, 0,571 ммоль) при 0 °С. Потім реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 4 годин. Реакцію погасили (насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском, а в результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (12 г SiO<sub>2</sub>, 30 % і 35 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної пінистої речовини.

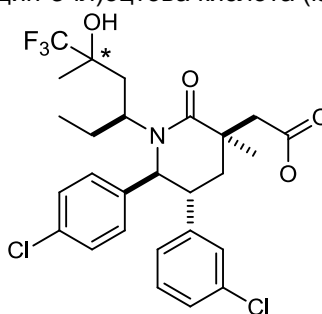
Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-5-гідрокси-5-метилгексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-5-гідрокси-5-метилгексан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (73 мг, 0,15 ммоль; Приклад 131, етап В) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F, у вигляді білої пінистої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.25 (2 H, d, J=7.8 Hz), 6.98 – 7.18 (4 H, m), 6.95 (1 H, t, J=1.8 Hz), 6.70 (1 H, d, J=7.6 Hz), 4.90 – 5.38 (2 H, m), 4.67 – 4.81 (1 H, m), 3.51 (1 H, s), 2.98 – 3.13 (2 H, m), 2.70 (1 H, d, J=15.1 Hz), 2.19 (1 H, t, J=13.8 Hz), 1.93 (2 H, d, J=13.3 Hz), 1.48 (4 H, s), 1.16 – 1.28 (7 H, m), 0.53 (3 H, br. s.); МС (ESI) 506.0 [M+H]<sup>+</sup>, 504.0 [M – H]<sup>–</sup>.

#### ПРИКЛАД 132

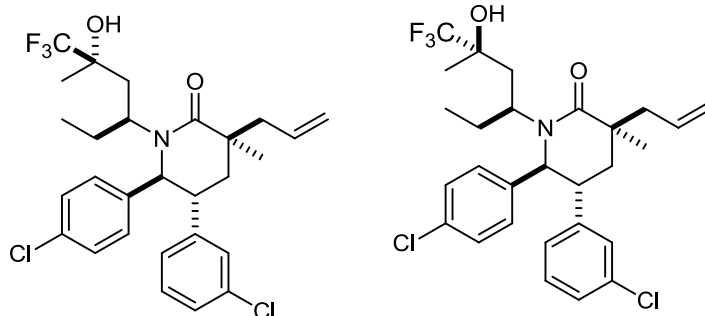
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((3S)-6,6,6-трифтор-5-гідрокси-5-метилгексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота (ізомер 1)



\* стереохімія невідома

Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((3S, 5S)-6,6,6-трифтор-5-гідрокси-5-метилгексан-3-іл)піперидин-2-он і (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-

хлорфеніл)-3-метил-1-((3S, 5R)-6,6,6-трифтор-5-гідрокси-5-метилгексан-3-іл)піперидин-2-он



До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-5-оксогексан-3-іл)піперидин-2-ону (120 мг, 0,254 ммоль; Приклад 131, етап А) у ТГФ (2,5 мл) додали триметил(трифторметил)сілан (113 мкл, 0,762 ммоль) при 0 °С і перемішували реакційну суміш протягом 5 хвилин. Потім повільно додали 1 М TBAF у ТГФ (381 мкл, 0,381 ммоль) при 0 °С. Після перемішування при 0 °С протягом 20 хвилин реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 40 хвилин реакцію погасили (насиченим водним  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), екстрагували (2 x ДХМ) і промили (2 x насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  і 1 x насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ ). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (12 г  $\text{SiO}_2$ , 13 % і 24 %  $\text{EtOAc}$  у гексанах) одержали менш полярний ізомер і більш полярний ізомер.

(3S, 5R, 6S)-3-Аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((3S)-6,6,6-трифтор-5-гідрокси-5-метилгексан-3-іл)піперидин-2-он (менш полярний ізомер).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CHLOROFORM-d}$ )  $\delta$  ppm 7.24 (2 H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.15 – 7.20 (1 H, m), 7.07 – 7.14 (1 H, m), 6.88 – 7.06 (3 H, m), 6.69 (1 H, d,  $J=7.4$  Hz), 5.77 – 5.92 (1 H, m), 5.09 – 5.23 (2 H, m), 4.44 – 4.59 (1 H, m), 3.13 (1 H, br. s.), 2.62 (2 H, d,  $J=7.4$  Hz), 1.84 – 2.05 (3 H, m), 1.64 – 1.82 (2 H, m), 1.33 (3 H, s), 1.25 – 1.31 (5 H, m), 0.72 – 0.94 (3 H, m); MC (ESI) 542.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((3S)-6,6,6-трифтор-5-гідрокси-5-метилгексан-3-іл)піперидин-2-он (більш полярний ізомер).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CHLOROFORM-d}$ )  $\delta$  ppm 7.22 – 7.27 (2 H, m), 7.14 – 7.20 (1 H, m), 7.09 – 7.14 (1 H, m), 6.90 – 7.08 (3 H, m), 6.70 (1 H, d,  $J=7.4$  Hz), 5.86 (1 H, dd,  $J=17.4, 9.6$  Hz), 5.12 – 5.22 (2 H, m), 4.44 – 4.56 (1 H, m), 3.06 – 3.21 (1 H, m), 1.83 – 2.03 (2 H, m), 1.53 – 1.82 (3 H, m), 1.37 – 1.49 (1 H, m), 1.29 (3 H, s), 1.23 (3 H, d,  $J=14.5$  Hz), 0.62 – 0.94 (3 H, m); MC (ESI) 542.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

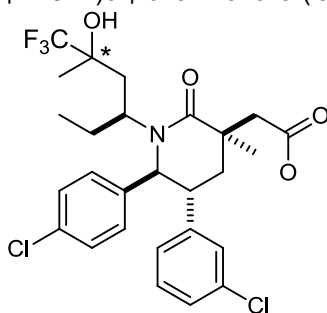
Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((3S)-6,6,6-трифтор-5-гідрокси-5-метилгексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота (ізомер 1)

Зазначену в заголовку сполуку одержали з менш полярного ізомера (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((3S)-6,6,6-трифтор-5-гідрокси-5-метилгексан-3-іл)піперидин-2-ону, отриманого на етапі А, таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F, у вигляді білої пінистої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CHLOROFORM-d}$ )  $\delta$  ppm 7.24 – 7.27 (2 H, m), 7.14 – 7.19 (1 H, m), 6.96 – 7.12 (3 H, m), 6.93 (1 H, t,  $J=1.7$  Hz), 6.68 (1 H, d,  $J=7.6$  Hz), 4.58 – 4.67 (1 H, m), 2.98 – 3.14 (2 H, m), 2.71 – 2.81 (1 H, m), 2.17 (1 H, s), 2.02 (2 H, s), 1.52 – 1.70 (1 H, m), 1.48 (3 H, s), 1.34 (5 H, s), 0.19 – 0.93 (3 H, m); MC (ESI) 558.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 560.0  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

#### ПРИКЛАД 133

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((3S)-6,6,6-трифтор-5-гідрокси-5-метилгексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота (ізомер 2)



\* стереохімія невідома

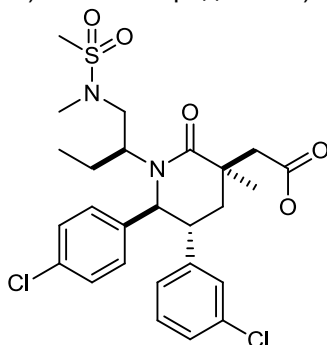
Зазначену в заголовку сполуку одержали з більш полярного ізомера (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-

хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((3S)-6,6,6-трифтор-5-гідрокси-5-метилгексан-3-іл)піперидин-2-ону (48 мг, 0,088 ммоль; Приклад 132, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F, у вигляді білої пінистої речовини.

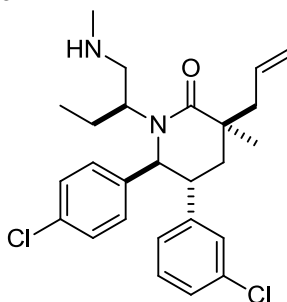
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.25 (2 H, br. s.), 6.96 – 7.19 (4 H, m), 6.93 (1 H, t, J=1.8 Hz), 6.69 (1 H, d, J=7.6 Hz), 4.60 – 4.70 (1 H, m), 3.01 (2 H, s), 2.75 (1 H, d, J=15.1 Hz), 2.11 – 2.21 (1 H, m), 2.02 (2 H, s), 1.77 – 1.93 (1 H, m), 1.48 (6 H, s), 1.35 (3 H, br. s.), 0.39 – 0.71 (3 H, m); МС (ESI) 560.0 [M+H]<sup>+</sup>, 558.0 [M-H]<sup>-</sup>.

ПРИКЛАД 134

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилметилсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

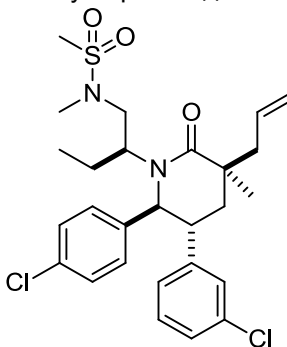


Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(метиламіно)бутан-2-іл)піперидин-2-он



До розчину (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналу (70 мг, 0,16 ммоль; Приклад 91, етап С) і оцтової кислоти (271 мкл, 4,73 ммоль) в ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (2,6 мл) додали 2 М метиламін у ТГФ (788 мкл, 1,58 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (100 мг, 0,47 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин реакцію погасили (насиченим водним NaHCO<sub>3</sub>), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском для одержання неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді біложовтої плівки. Продукт використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

Етап В. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-метилметансульфонамід



До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(метиламіно)бутан-2-іл)піперидин-2-ону (72 мг, 0,16 ммоль; Приклад 134, етап А) у ДМФ (0,40 мл) послідовно додали метансульфонілхлорид (61 мкл, 0,79 ммоль) і піридин (76 мкл, 0,95 ммоль) при 0 °С. Після перемішування при 25 °С протягом ночі реакційну суміш підкислили (10 % лимонною кислотою) і екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили



(насиченим водним розчином NaCl), висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском. У результаті розділення обернено-фазовою ВЕРХ (від 50 до 85 % MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,1 % ТФОК), градієнтне елювання), одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді біложовтої плівки.

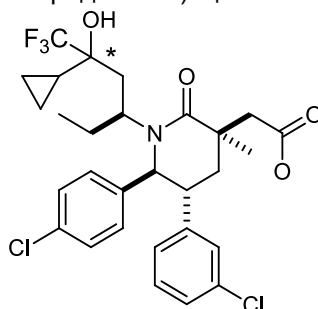
Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилметилсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-1-іл)бутил)-N-метилметансульфонаміду (Приклад 134, етап В), як описано в Прикладі АВ, етап G.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 7.21 – 7.27 (2 H, m), 7.10 – 7.17 (2 H, m), 6.92 – 7.07 (3 H, m), 6.87 (1 H, dd,  $J=6.5, 1.8$  Hz), 4.78 (1 H, d,  $J=10.6$  Hz), 4.12 – 4.27 (1 H, m), 2.97 – 3.15 (2 H, m), 2.84 – 2.90 (1 H, m), 2.85 (3 H, s), 2.84 (3 H, s), 2.63 – 2.77 (2 H, m), 2.43 (1 H, t,  $J=13.9$  Hz), 1.88 – 1.97 (2 H, m), 1.55 – 1.68 (1 H, m), 1.51 (3 H, s), 0.50 (3 H, t,  $J=7.5$  Hz); МС (ESI) 555.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 553.0  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

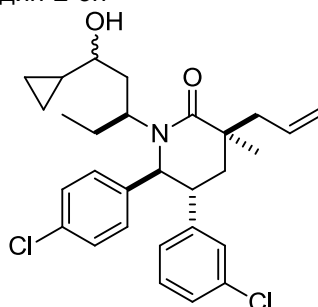
ПРИКЛАД 135

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-5-циклопропіл-6,6,6-трифтор-5-гідроксигексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота



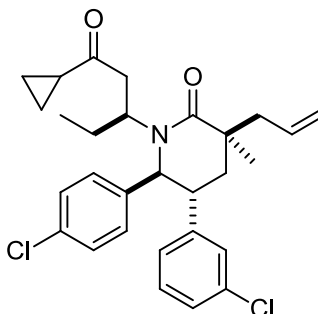
\* стереохімія невідома

Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-1-циклопропіл-1-гідроксипентан-3-іл)-3-метилпіридин-2-он



До розчину (S)-3-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-1-іл)пентаналю (160 мг, 0,349 ммоль; Приклад 130, етап А) у ТГФ (3,5 мл) додали 0,5 М циклопропілмагнію бромід у ТГФ (2,09 мл, 1,05 ммоль) при 0 °С. Потім реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 3,5 годин. Реакцію погасили (насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді суміші двох диастереомерів. Неочищений продукт використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

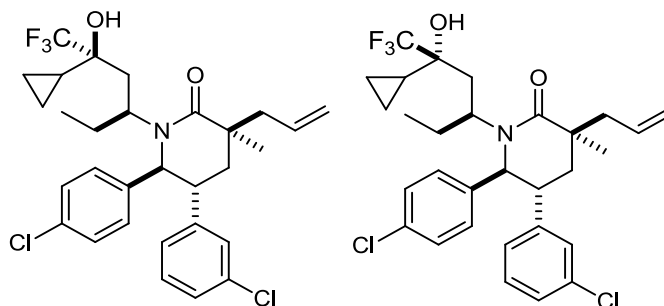
Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-1-оксопентан-3-іл)-3-метилпіридин-2-он



До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-1-

гідроксипентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону, отриманого вище на етапі А (175 мг, 0,350 ммоль) і води (9,5 мкл, 0,52 ммоль) у ДХМ (3,9 мл), додали періодинан Десс-Мартіна (222 мг, 0,524 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 40 хвилин реакцію погасили (1 М водним  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ), екстрагували (2 x ДХМ) і промили (2 x насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  і 1 x насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ ). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (12 г  $\text{SiO}_2$ , 15 % і 25 %  $\text{EtOAc}$  у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної плівки.

Етап С. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S, 5S)-5-циклопропіл-6,6,6-трифтор-5-гідроксигексан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он і (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S, 5R)-5-циклопропіл-6,6,6-трифтор-5-гідроксигексан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он



До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-1-оксипентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону, отриманого вище на етапі В (132 мг, 0,265 ммоль) у ТГФ (2,6 мл), додали триметил(трифторметил)сілан (117 мкл, 0,794 ммоль) при 0 °С і перемішували реакційну суміш протягом 5 хвилин. Потім повільно додали 1 М тетрабутиламонію фторид у ТГФ (397 мкл, 0,397 ммоль) при 0 °С. Потім реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Після перемішування протягом 3 годин додали додаткову кількість триметил(трифторметил)сілану (234 мкл, 1,59 ммоль) і 1 М тетрабутиламонію фториду в ТГФ (794 мкл, 0,794 ммоль) при 0 °С і залишили реакційну суміш нагріватися до кімнатної температури. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 15 годин реакцію погасили (насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ ), екстрагували (2 x  $\text{EtOAc}$ ) і промили (насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ ). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (12 г  $\text{SiO}_2$ , 6 % і 13 %  $\text{EtOAc}$  у гексанах) послідовно одержали одну із зазначених у заголовку сполук як менш полярний ізомер, а іншу із зазначених у заголовку сполук - як більш полярний ізомер.

(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-5-циклопропіл-6,6,6-трифтор-5-гідроксигексан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он (менш полярний ізомер)

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CHLOROFORM-d}$ )  $\delta$  ppm 7.24 (2 H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.15 – 7.20 (1 H, m), 7.07 – 7.14 (1 H, m), 6.88 – 7.06 (3 H, m), 6.69 (1 H, d,  $J=7.4$  Hz), 5.77 – 5.92 (1 H, m), 5.09 – 5.23 (2 H, m), 4.44 – 4.59 (1 H, m), 3.13 (1 H, br. s.), 2.62 (2 H, d,  $J=7.4$  Hz), 1.84 – 2.05 (3 H, m), 1.64 – 1.82 (2 H, m), 1.33 (3 H, s), 1.25 – 1.31 (5 H, m), 0.72 – 0.94 (3 H, m); MC (ESI) 568.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-5-циклопропіл-6,6,6-трифтор-5-гідроксигексан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он (більш полярний ізомер)

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CHLOROFORM-d}$ )  $\delta$  ppm 7.22 – 7.27 (2 H, m), 7.14 – 7.20 (1 H, m), 7.09 – 7.14 (1 H, m), 6.90 – 7.08 (3 H, m), 6.70 (1 H, d,  $J=7.4$  Hz), 5.86 (1 H, dd,  $J=17.4, 9.6$  Hz), 5.12 – 5.22 (2 H, m), 4.44 – 4.56 (1 H, m), 3.06 – 3.21 (1 H, m), 1.83 – 2.03 (2 H, m), 1.53 – 1.82 (3 H, m), 1.37 – 1.49 (1 H, m), 1.29 (3 H, s), 1.23 (3 H, d,  $J=14.5$  Hz), 0.62 – 0.94 (3 H, m); MC (ESI) 568.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

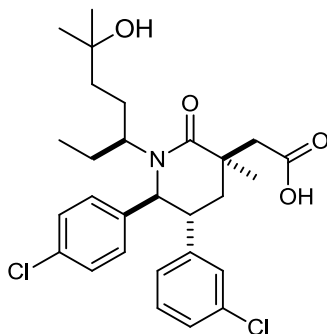
Етап D. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-5-циклопропіл-6,6,6-трифтор-5-гідроксигексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-5-циклопропіл-6,6,6-трифтор-5-гідроксигексан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 135, етап С, більш полярний продукт) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

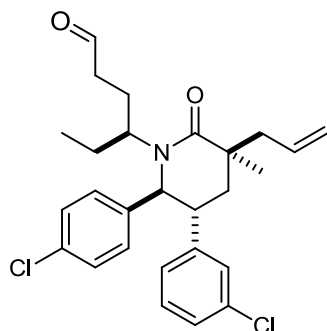
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CHLOROFORM-d}$ )  $\delta$  ppm 7.00 – 7.04 (2 H, m), 6.91 – 6.96 (1 H, m), 6.84 – 6.90 (1 H, m), 6.67 – 6.84 (3 H, m), 6.46 (1 H, d,  $J=7.6$  Hz), 4.29 – 4.45 (1 H, m), 2.76 – 2.91 (2 H, m), 2.51 (1 H, d,  $J=15.1$  Hz), 1.84 – 1.96 (1 H, m), 1.69 – 1.79 (1 H, m), 1.48 – 1.67 (1 H, m), 1.12 – 1.35 (6 H, m), 0.62 – 0.81 (1 H, m), 0.01 – 0.51 (8 H, m); MC (ESI) 586.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 584.0  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

## ПРИКЛАД 136

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-6-гідрокси-6-метилгептан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

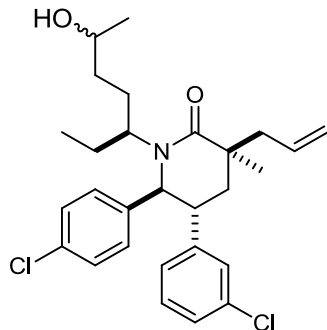


5      Етап А. (S)-4-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)гексаналь



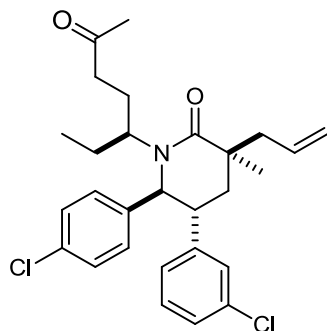
10      Зазначену в заголовку сполуку одержали з (S)-3-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)пентаналю (106 мг, 0,231 ммоль; Приклад 130, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 130, етап А.

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-6-гідроксигептан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он



15      Зазначену в заголовку сполуку одержали з (S)-4-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)гексаналю (84 мг, 0,18 ммоль; Приклад 136, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 130, етап В, у вигляді безбарвної плівки. Неочищений продукт використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

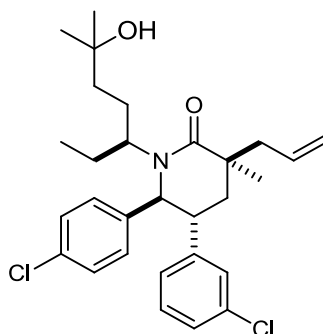
Етап С. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-6-оксогептан-3-іл)піперидин-2-он



20      Зазначену в заголовку сполуку одержали із суміші (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-

хлорфеніл)-1-((S)-6-гідроксигептан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону, отриманого вище на етапі В, таким же способом, як описано в Прикладі 129, етап С.

Етап D. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-6-гідрокси-6-метилгептан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он



5

До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-6-оксогептан-3-іл)піперидин-2-ону, отриманого вище на етапі С (78 мг, 0,16 ммоль), у ТГФ (1,6 мл) додали 1,4 М метилмагнію бромід у толуолі і ТГФ (75:25) (344 мкл, 0,481 ммоль) при 0 °С. Потім реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин. Реакцію погасили (насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (12 г  $\text{SiO}_2$ , 33 % і 43 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної пінистої речовини.

10

Етап E. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-6-гідрокси-6-метилгептан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку отримали із (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-6-гідрокси-6-метилгептан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 136, етап D) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

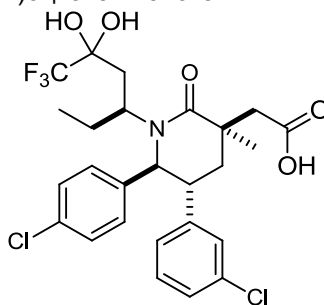
20

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CHLOROFORM-d}$ )  $\delta$  ppm 7.25 (2 H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.16 (1 H, dd,  $J=1.9, 1.1$  Hz), 7.11 (1 H, d,  $J=7.6$  Hz), 6.94 (3 H, t,  $J=1.8$  Hz), 6.70 (1 H, d,  $J=7.6$  Hz), 5.01 – 5.25 (2 H, m), 4.37 (1 H, d,  $J=10.4$  Hz), 3.06 (2 H, d,  $J=15.3$  Hz), 2.93 – 3.03 (1 H, m), 2.71 (1 H, d,  $J=15.3$  Hz), 2.20 (1 H, s), 2.02 (1 H, s), 1.78 – 1.97 (2 H, m), 1.37 – 1.56 (7 H, m), 1.22 (6 H, d,  $J=5.5$  Hz), 0.55 (3 H, t,  $J=7.5$  Hz); МС (ESI) 520.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 518.0  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

25

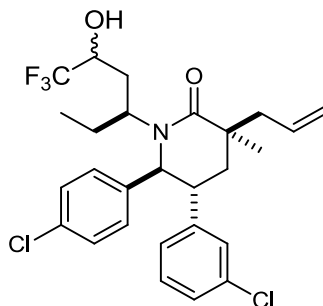
ПРИКЛАД 137

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-6,6,6-трифтор-5,5-дигідроксигексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота



30

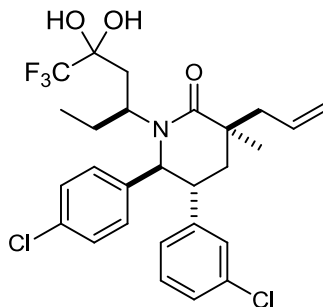
Етап A. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((3S)-6,6,6-трифтор-5-гідроксигексан-3-іл)піперидин-2-он



До розчину (S)-3-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-

оксопіперидин-1-іл)пентаналю (100 мг, 0,218 ммоль; Приклад 130, етап А) у ТГФ (2,2 мл) додали триметил(трифторметил)сілан (97 мкл, 0,66 ммоль) при 0 °С і перемішували реакційну суміш протягом 5 хвилин. Потім повільно додали 1 М TBAF у ТГФ (327 мкл, 0,327 ммоль) при 0 °С. Після перемішування при 0 °С протягом 40 хвилин реакцію погасили (насиченим водним розчином NaCl), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (12 г SiO<sub>2</sub>, 13 % і 23 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді суміші двох диастереомерів.

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-6,6,6-трифтор-5,5-дигідроксигексан-3-іл)піперидин-2-он



До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-6,6,6-трифтор-5-гідроксигексан-3-іл)піперидин-2-ону, отриманого вище на етапі А (100 мг, 0,189 ммоль) у ДХМ (2,1 мл), додали воду (17 мкл, 0,95 ммоль) і періодинан Десс-Мартіна (161 мг, 0,378 ммоль) при кімнатній температурі, і отриманий розчин перемішували протягом ночі. Реакцію погасили (1 М водним Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), екстрагували (2 x ДХМ) і промили (2 x насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і 1 x насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної плівки. Продукт використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

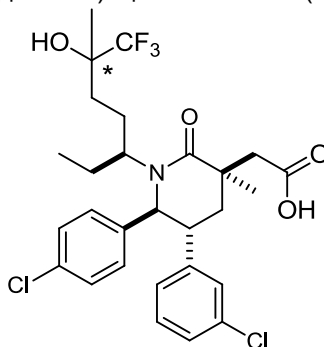
Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-6,6,6-трифтор-5,5-дигідроксигексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-6,6,6-трифтор-5,5-дигідроксигексан-3-іл)піперидин-2-ону (Приклад 137, етап В) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.29 (2 H, br. s.), 7.06 – 7.20 (4 H, m), 6.97 (1 H, s), 6.76 – 6.82 (1 H, m), 4.74 (1 H, d, J=10.6 Hz), 3.88 – 3.98 (1 H, m), 3.09 – 3.19 (2 H, m), 2.96 (1 H, s), 2.78 (2 H, s), 2.08 (3 H, s), 1.38 (4 H, s), 0.42 (3 H, t, J=7.5 Hz); MC (ESI) 562.1 [M+H]<sup>+</sup>, 560.0 [M – H]<sup>–</sup>.

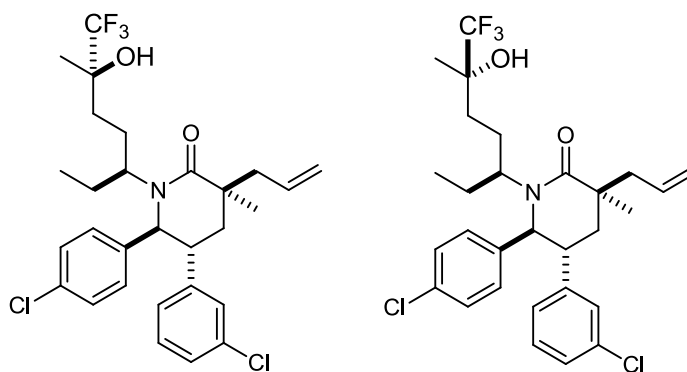
#### ПРИКЛАД 138

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((3S)-7,7,7-трифтор-6-гідрокси-6-метилгептан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота (ізомер 1)



\* стереохімія невідома

Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((3S, 6R)-7,7,7-трифтор-6-гідрокси-6-метилгептан-3-іл)піперидин-2-он і (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((3S, 6S)-7,7,7-трифтор-6-гідрокси-6-метилгептан-3-іл)піперидин-2-он



До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-6-оксогептан-3-іл)піперидин-2-ону (169 мг, 0,347 ммоль; Приклад 136, етап С) у ТГФ (3,5 мл) додали триметил(трифторметил)сілан (154 мкл, 1,04 ммоль) при 0 °С і перемішували реакційну суміш протягом 5 хвилин. Потім повільно додали 1 М TBAF у ТГФ (521 мкл, 0,521 ммоль) при 0 °С. Потім реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1,5 години реакцію погасили (водою), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (водою і насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (40 г SiO<sub>2</sub>, 13 %, 23 % і 33 % EtOAc у гексанах) послідовно одержали одну із зазначених у заголовку сполук як менш полярний ізомер, а іншу із зазначених у заголовку сполук - як більш полярний ізомер.

(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((3S)-7,7,7-трифтор-6-гідрокси-6-метилгептан-3-іл)піперидин-2-он (менш полярний ізомер)

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.22 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.07 – 7.20 (2 H, m), 6.91 (3 H, t, J=1.8 Hz), 6.65 – 6.74 (1 H, m), 5.82 – 5.97 (1 H, m), 5.13 – 5.24 (2 H, m), 4.33 (1 H, d, J=10.6 Hz), 3.78 – 3.99 (1 H, m), 3.10 – 3.26 (1 H, m), 2.64 (2 H, dd, J=7.4, 4.5 Hz), 1.91 – 2.04 (2 H, m), 1.68 – 1.78 (1 H, m), 1.62 (3 H, t, J=7.3 Hz), 1.33 – 1.46 (1 H, m), 1.29 (4 H, s), 1.25 (3 H, s), 0.94 – 1.13 (1 H, m), 0.84 (3 H, t, J=7.3 Hz); МС (ESI) 556.2 [M+H]<sup>+</sup>.

(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((3S)-7,7,7-трифтор-6-гідрокси-6-метилгептан-3-іл)піперидин-2-он (більш полярний ізомер)

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.23 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.08 – 7.20 (2 H, m), 6.89 – 7.01 (3 H, m), 6.68 – 6.75 (1 H, m), 5.84 (1 H, s), 5.13 – 5.23 (2 H, m), 4.28 (1 H, d, J=10.4 Hz), 3.09 – 3.22 (2 H, m), 2.62 (2 H, d, J=7.2 Hz), 1.90 – 2.05 (2 H, m), 1.73 – 1.84 (2 H, m), 1.53 – 1.66 (3 H, m), 1.35 – 1.48 (1 H, m), 1.31 (3 H, s), 1.24 – 1.29 (4 H, m), 0.66 (3 H, t, J=7.4 Hz); МС (ESI) 556.2 [M+H]<sup>+</sup>.

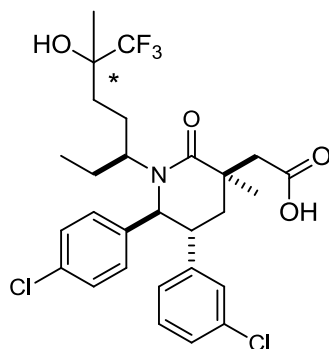
Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((3S)-7,7,7-трифтор-6-гідрокси-6-метилгептан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота (ізомер 1)

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((3S)-7,7,7-трифтор-6-гідрокси-6-метилгептан-3-іл)піперидин-2-ону (Приклад 138, етап А, менш полярний продукт) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.23 (2 H, d, J=8.0 Hz), 7.14 – 7.19 (1 H, m), 7.07 – 7.13 (1 H, m), 7.01 (2 H, br. s.), 6.92 (1 H, t, J=1.7 Hz), 6.69 (1 H, d, J=7.6 Hz), 5.57 – 5.68 (1 H, m), 4.38 (1 H, d, J=10.4 Hz), 3.52 (1 H, s), 3.17 (1 H, br. s.), 2.77 – 3.02 (2 H, m), 2.05 – 2.24 (2 H, m), 1.75 (2 H, dd, J=11.8, 6.6 Hz), 1.53 – 1.65 (1 H, m), 1.48 (3 H, s), 1.34 – 1.45 (3 H, m), 1.29 (3 H, s), 0.71 (3 H, t, J=7.3 Hz); МС (ESI) 574.2 [M+H]<sup>+</sup>, 572.0 [M-H]<sup>-</sup>.

#### ПРИКЛАД 139

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((3S)-7,7,7-трифтор-6-гідрокси-6-метилгептан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота (ізомер 2)



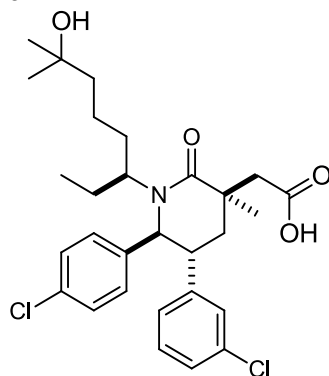
\* стереохімія невідома

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((3S)-7,7,7-трифтор-6-гідрокси-6-метилгептан-3-іл)піперидин-2-ону (Приклад 138, етап А, більш полярний продукт) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

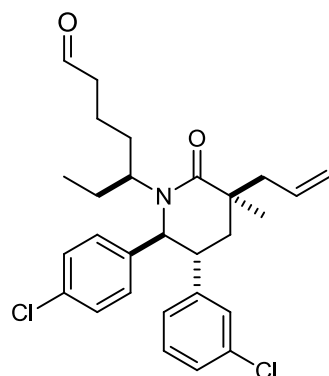
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.25 (2 H, s), 7.16 – 7.21 (1 H, m), 7.09 – 7.15 (1 H, m), 7.01 (2 H, d, J=4.1 Hz), 6.93 (1 H, t, J=1.7 Hz), 6.72 (1 H, d, J=7.6 Hz), 5.66 – 5.74 (1 H, m), 4.34 (1 H, d, J=10.2 Hz), 3.09 – 3.27 (2 H, m), 2.98 (1 H, d, J=14.5 Hz), 2.74 (1 H, d, J=14.5 Hz), 2.14 – 2.24 (1 H, m), 2.02 – 2.08 (1 H, m), 1.81 (2 H, dd, J=14.3, 7.2 Hz), 1.52 – 1.70 (3 H, m), 1.50 (3 H, s), 1.29 – 1.38 (1 H, m), 1.27 (3 H, s), 0.64 (3 H, t, J=7.3 Hz); MC (ESI) 574.2 [M+H]<sup>+</sup>, 572.0 [M-H]<sup>-</sup>.

ПРИКЛАД 140

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-7-гідрокси-7-метилоктан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

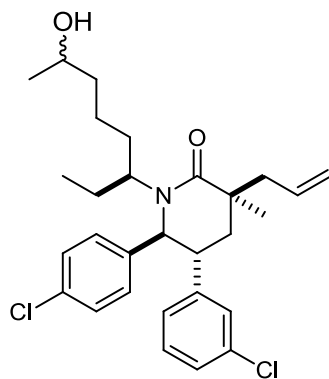


Етап А. (S)-5-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)гептаналь



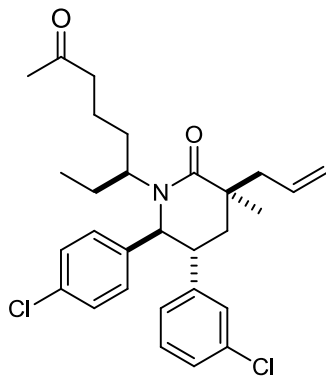
Зазначену в заголовку сполуку одержали з (S)-4-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)гексаналю (147 мг, 0,311 ммоль; Приклад 136, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 130, етап А.

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-7-гідроксиоктан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он



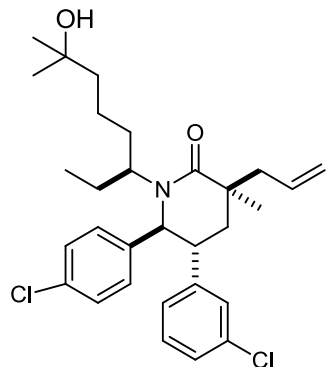
К розчину (S)-5-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)гептаналю, отриманого вище на етапі А (138 мг, 0,284 ммоль), у ТГФ (2,8 мл) додали 1,4 М метилмагнію бромід у толуолі і ТГФ (75:25) (608 мкл, 0,851 ммоль) при 0 °С. Потім реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин. Реакцію погасили (насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ ). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної плівки.

Етап С. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-7-оксооктан-3-іл)піперидин-2-он



Зазначену в заголовку сполуку одержали із суміші (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-7-гідроксиоктан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону, отриманого вище на етапі В (143 мг, 0,285 ммоль), таким же способом, як описано в Прикладі 131, етап А, у вигляді твердої білої речовини.

Етап D. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-7-гідрокси-7-метилоктан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он



До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-7-оксооктан-3-іл)піперидин-2-ону, отриманого вище на етапі С (122 мг, 0,244 ммоль), у ТГФ (2,4 мл) додали 1,4 М метилмагнію бромід у толуолі і ТГФ (75:25) (522 мкл, 0,731 ммоль) при 0 °С. Потім реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин. Реакцію погасили (насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ ). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском, а в результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (12 г  $\text{SiO}_2$ , 30 % і 40 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у



вигляді безбарвної пінистої речовини.

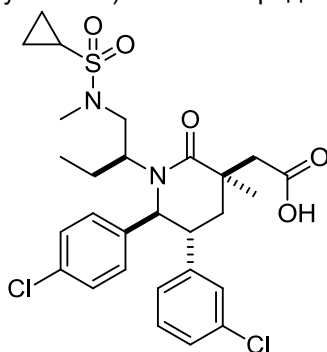
Етап Е. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-7-гідрокси-7-метилоктан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-7-гідрокси-7-метилоктан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 140, етап D) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 7.23 (2 H, d, J=8.0 Hz), 7.05 – 7.18 (2H, m), 6.92 – 7.05 (3 H, m), 6.70 (1 H, d, J=7.6 Hz), 4.42 (1 H, d, J=10.4 Hz), 3.05 – 3.18 (2 H, m), 3.00 (1 H, d, J=15.1 Hz), 2.72 (1 H, d, J=15.1 Hz), 2.11 – 2.26 (1 H, m), 1.97 – 2.08 (1 H, m), 1.79 – 1.92 (1 H, m), 1.64 – 1.79 (1 H, m), 1.50 – 1.59 (2 H, m), 1.48 (3 H, s), 1.34 – 1.45 (3 H, m), 1.28 – 1.33 (1 H, m), 1.27 (3 H, s), 1.25 (3 H, s), 0.56 (3 H, t, J=7.4 Hz); МС (ESI) 534.1 [M+H]<sup>+</sup>, 532.2 [M-H]<sup>-</sup>.

#### ПРИКЛАД 141

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

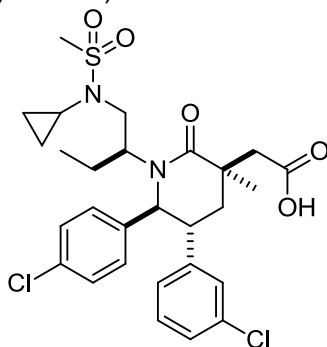


Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(метиламіно)бутан-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 134, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 134, етапи В і С, замінивши метансульфонілхлорид на етапі В на відповідну кількість циклопропілсульфонілхлориду.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 7.24 (2 H, br. s.), 7.10 – 7.17 (2 H, m), 6.80 – 7.09 (4 H, m), 4.79 (1 H, d, J=10.8 Hz), 4.13 – 4.30 (1 H, m), 2.99 – 3.12 (2 H, m), 2.89 (4 H, s), 2.64 – 2.81 (2 H, m), 2.45 (1 H, t, J=13.8 Hz), 2.33 (1 H, s), 1.88 (2 H, dd, J=13.9, 2.7 Hz), 1.54 – 1.66 (1 H, m), 1.50 – 1.54 (3 H, m), 1.22 (2 H, d, J=4.5 Hz), 1.02 (2 H, dd, J=8.0, 3.9 Hz), 0.51 (3 H, t, J=7.4 Hz); МС (ESI) 581.0 [M+H]<sup>+</sup>, 579.0 [M-H]<sup>-</sup>.

#### ПРИКЛАД 142

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-циклопропілметилсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



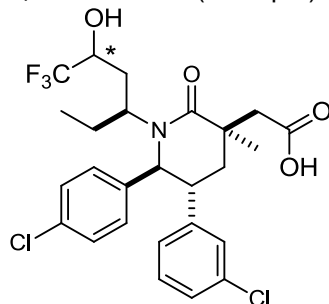
Зазначену в заголовку сполуку одержали з (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналю (Приклад 91, етап С) такими ж способами, як описано в Прикладі 134, етапи А - С, замінивши метиламін на етапі А на відповідну кількість циклопропіламіну.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 7.22 – 7.27 (2 H, m), 7.11 – 7.18 (2 H, m), 6.81 – 7.06 (4 H, m), 4.81 (1 H, d, J=10.6 Hz), 4.25 – 4.41 (1 H, m), 3.08 (2 H, d, J=15.5 Hz), 2.95 (3 H, s), 2.81 – 2.90 (1 H, m), 2.73 – 2.80 (1 H, m), 2.67 (1 H, d, J=15.5 Hz), 2.52 (2 H, s), 1.95 – 2.14 (1 H, m), 1.77 – 1.88 (1 H, m), 1.53 (4 H, s), 0.70 – 0.92 (3 H, m), 0.59 – 0.69 (1 H, m), 0.50 (3 H, t, J=7.5 Hz); МС (ESI) 581.0 [M+H]<sup>+</sup>, 579.0 [M-H]<sup>-</sup>.

#### ПРИКЛАД 143

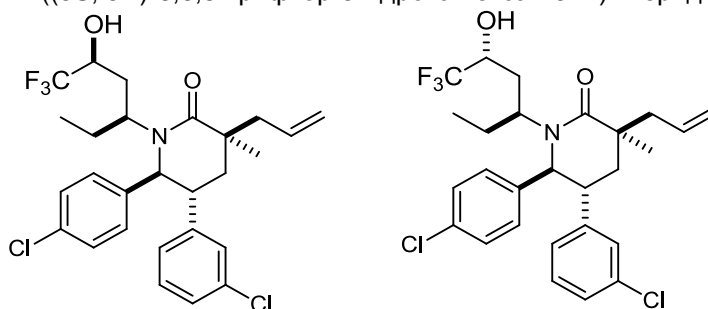
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((3S)-6,6,6-трифтор-5-

гідроксигексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота (ізомер 1)



\* стереохімія невідома

Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((3S, 5S)-6,6,6-  
5 трифтор-5-гідроксигексан-3-іл)піперидин-2-он і (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((3S, 5R)-6,6,6-трифтор-5-гідроксигексан-3-іл)піперидин-2-он



До розчину (S)-3-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-  
10 оксопіперидин-1-іл)пентаналю (139 мг, 0,303 ммоль; Приклад 130, етап А) у ТГФ (3,0 мл) додали триметил(трифторметил)сілан (134 мкл, 0,910 ммоль) при 0 °С і перемішували реакційну суміш протягом 5 хвилин. Потім повільно додали 1 М TBAF у ТГФ (455 мкл, 0,455 ммоль) при 0 °С. Потім реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1,5 години реакцію погасили (насиченим водним розчином NaCl), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані  
15 органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (24 г SiO<sub>2</sub>, 6 % і 16 % EtOAc у гексанах) послідовно одержали одну із зазначених у заголовку сполук як менш полярний ізомер, а іншу із зазначених у заголовку сполук - як більш полярний ізомер.

(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((3S)-6,6,6-трифтор-5-  
20 гідроксигексан-3-іл)піперидин-2-он (менш полярний ізомер)

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.15 – 7.26 (3 H, m), 7.11 (1 H, t, J=7.7 Hz), 6.93 (3 H, t, J=1.9 Hz), 6.68 (1 H, dt, J=7.6, 1.5 Hz), 5.83 – 5.95 (1 H, m), 5.17 – 5.26 (2 H, m), 4.38 (1 H, d, J=10.4 Hz), 3.69 – 3.81 (1 H, m), 3.11 – 3.22 (1 H, m), 2.66 (2 H, d, J=7.6 Hz), 1.92 – 2.12 (3 H, m), 1.72 – 1.89 (1 H, m), 1.49 – 1.60 (1 H, m), 1.25 – 1.37 (5 H, m), 1.00 (1 H, none), 0.92 – 1.07 (3 H, m); MC (ESI) 528.1 [M+H]<sup>+</sup>.

(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((3S)-6,6,6-трифтор-5-  
гідроксигексан-3-іл)піперидин-2-он (більш полярний ізомер)

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.24 (2 H, dd, J=7.4, 1.4 Hz), 7.15 – 7.20 (1 H, m), 7.11 (1 H, t, J=7.8 Hz), 6.90 – 7.05 (3 H, m), 6.70 (1 H, dt, J=7.5, 1.5 Hz), 5.79 – 5.92 (1 H, m), 5.13 – 5.22 (2 H, m), 4.43 (1 H, d, J=10.4 Hz), 3.90 (1 H, ddd, J=11.1, 6.6, 2.2 Hz), 3.09 – 3.22 (1 H, m), 2.53 – 2.71 (2 H, m), 1.90 – 2.05 (2 H, m), 1.56 – 1.86 (4 H, m), 1.22 – 1.32 (4 H, m), 0.79 (3 H, t, J=7.4 Hz); MC (ESI) 528.1 [M+H]<sup>+</sup>.

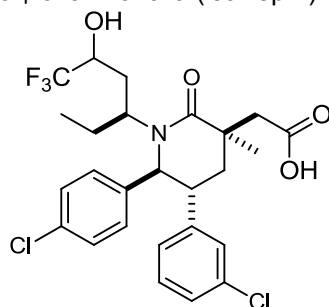
Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((3S, 5S)-6,6,6-  
трифтор-5-гідроксигексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота (ізомер 1)

Зазначену в заголовку сполуку отримали із (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((3S)-6,6,6-трифтор-5-гідроксигексан-3-іл)піперидин-2-ону (етап А, менш полярний продукт) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.06 – 7.27 (6 H, m), 6.94 (1 H, t, J=1.7 Hz), 6.68 (1 H, d, J=7.6 Hz), 4.58 – 5.15 (3 H, m), 4.42 (2 H, d, J=10.4 Hz), 3.88 – 4.01 (1 H, m), 3.19 – 3.28 (1 H, m), 2.86 (2 H, d, J=12.7 Hz), 2.03 – 2.24 (2 H, m), 1.71 – 1.89 (1 H, m), 1.54 – 1.66 (1 H, m), 1.50 (3 H, s), 1.26 – 1.40 (1 H, m), 0.97 (3 H, br. s.); MC (ESI) 546.0 [M+H]<sup>+</sup>, 544.0 [M-H]<sup>-</sup>.

## ПРИКЛАД 144

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((3S)-6,6,6-трифтор-5-гідроксигексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота (ізомер 2)

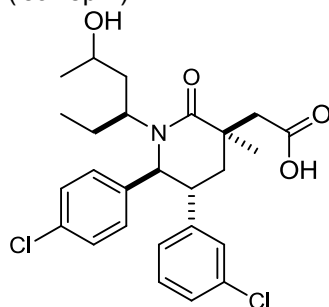


Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((3S)-6,6,6-трифтор-5-гідроксигексан-3-іл)піперидин-2-ону (Приклад 143, етап А; більш полярний продукт) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.23 – 7.27 (2 H, m), 7.08 – 7.20 (2 H, m), 6.93 – 7.08 (3 H, m), 6.70 (1 H, dt, J=7.7, 1.4 Hz), 4.49 (1 H, d, J=10.4 Hz), 3.88 – 4.01 (1 H, m), 3.51 (1 H, s), 3.10 – 3.22 (1 H, m), 2.95 (1 H, d, J=14.5 Hz), 2.75 (1 H, d, J=14.5 Hz), 2.20 (1 H, t, J=13.8 Hz), 1.99 – 2.08 (1 H, m), 1.95 (1 H, d, J=2.3 Hz), 1.77 (1 H, dd, J=14.3, 7.2 Hz), 1.52 – 1.70 (2 H, m), 1.48 (3 H, s), 0.72 (3 H, t, J=7.5 Hz); МС (ESI) 546.0 [M+H]<sup>+</sup>, 544.0 [M-H]<sup>-</sup>.

## ПРИКЛАД 145

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-5-гідроксигексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота (ізомер 1)

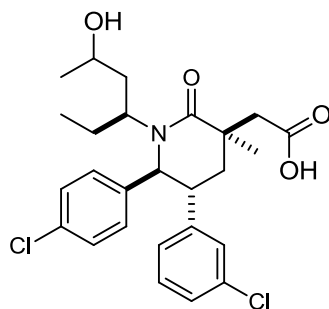


До розчину 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-5-оксигексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (24 мг, 0,049 ммоль; Приклад 130) в ефірі (0,40 мл) і MeOH (0,10 мл) додали боргідрид натрію (9,26 мг, 0,245 ммоль) при 0 °C. Потім реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години реакцію погасили (10 % лимонною кислотою) і екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили (насиченим водним розчином NaCl), висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення обернено-фазовою ВЕРХ (від 30 до 70 % MeCN/H<sub>2</sub>O (0,1 % ТФОК), градієнтне елювання), одержали зазначену в заголовку сполуку як більш полярний ізомер.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.22 – 7.27 (2 H, m), 7.07 – 7.19 (2 H, m), 6.95 – 7.06 (3 H, m), 6.71 (1 H, dt, J=7.6, 1.6 Hz), 4.57 (1 H, d, J=10.2 Hz), 3.77 – 3.89 (1 H, m), 2.99 – 3.15 (2 H, m), 2.69 (1 H, d, J=14.9 Hz), 2.23 (1 H, t, J=13.6 Hz), 1.81 – 1.99 (2 H, m), 1.52 – 1.64 (1 H, m), 1.47 (3 H, s), 1.39 (1 H, d, J=2.0 Hz), 1.19 (3 H, d, J=6.3 Hz), 0.60 (3 H, t, J=7.4 Hz); МС (ESI) 492.1 [M+H]<sup>+</sup>, 490.0 [M-H]<sup>-</sup>.

## ПРИКЛАД 146

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-5-гідроксигексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота (ізомер 2)

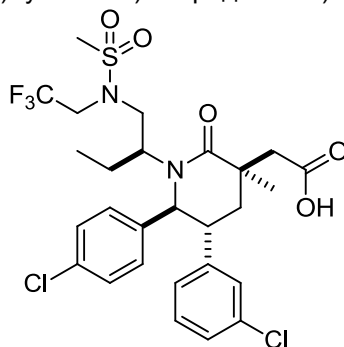


У результаті подальшого елюювання Прикладу 145 одержали зазначену в заголовку сполуку як менш полярний ізомер.

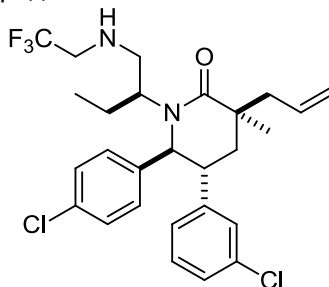
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.04 – 7.27 (5 H, m), 6.91 – 7.04 (2 H, m), 6.70 (1 H, dt, J=7.7, 1.5 Hz), 4.47 (1 H, d, J=10.4 Hz), 3.75 (1 H, ddd, J=12.4, 6.1, 0.7 Hz), 3.15 – 3.27 (1 H, m), 2.96 (1 H, d, J=14.5 Hz), 2.76 (1 H, d, J=14.7 Hz), 2.18 (1 H, t, J=13.8 Hz), 2.02 – 2.09 (1 H, m), 1.59 – 1.71 (2 H, m), 1.50 (3 H, s), 1.26 (1 H, dd, J=16.8, 6.8 Hz), 1.08 – 1.21 (2 H, m), 0.99 – 1.07 (3 H, m), 0.89 (3 H, br. s.); МС (ESI) 492.1 [M+H]<sup>+</sup>, 490.0 [M-H]<sup>-</sup>.

#### ПРИКЛАД 147

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(N-(2,2,2-трифторетил)метилсульфонамідо)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

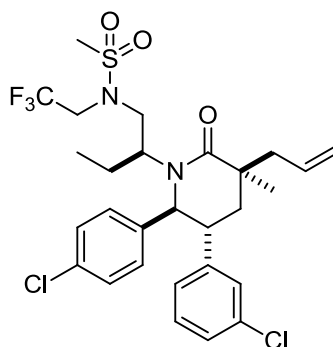


Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-((2,2,2-трифторетил)аміно)бутан-2-іл)піперидин-2-он



До розчину (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналю (104 мг, 0,234 ммоль; Приклад 130, етап А) в ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (3,9 мл) додали 2,2, 2-трифторетиламін (74 мкл, 0,94 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (248 мг, 1,17 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакцію погасили (насиченим водним NaHCO<sub>3</sub>), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини. Продукт використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

Етап В. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-(2,2,2-трифторетил)метансульфонамід



До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(2,2,2-трифторетил)аміно)бутан-2-іл)піперидин-2-ону, отриманого вище на етапі А (60,9 мг, 0,115 ммоль), у ДХЕ (770 мкл) послідовно додали ДМАП (70,5 мг, 0,577 ммоль) і метансульфонілхлорид (35,9 мкл, 0,462 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин додали піридин (46,7 мкл, 0,577 ммоль), метансульфонілхлорид (35,9 мкл, 0,462 ммоль) і ДХЕ (0,77 мл) і отриманий розчин перемішували протягом 15 годин.

Реакцію погасили (насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) і екстрагували (3x ДХМ). Об'єднані органічні шари промили (водою і насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ ), висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском. У результаті розділення обернено-фазовою ВЕРХ (від 10 до 90 %  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (0,1 % ТФОК), градієнтне елювання), одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої жовтої речовини.

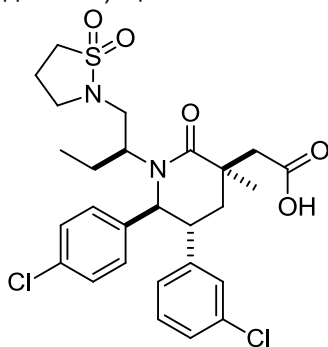
Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(N-(2,2,2-трифторетил)метилсульфонамідо)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку отримали із N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-(2,2,2-трифторетил)метансульфонаміду (етап В) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

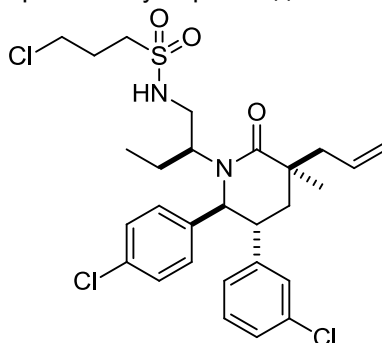
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ppm 7.21 – 7.28 (2 H, m), 7.11 – 7.20 (2 H, m), 6.74 – 7.10 (4 H, m), 4.65 (1 H, d,  $J=10.8$  Hz), 4.32 – 4.50 (1 H, m), 4.11 (1 H, d,  $J=7.8$  Hz), 3.48 – 3.65 (1 H, m), 2.94 – 3.19 (6 H, m), 2.79 – 2.92 (1 H, m), 2.75 (1 H, d,  $J=14.7$  Hz), 2.42 (1 H, t,  $J=13.9$  Hz), 1.85 – 2.12 (2 H, m), 1.50 (4 H, s), 0.48 (3 H, t,  $J=7.4$  Hz); МС (ESI) 623.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 621.0  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

#### ПРИКЛАД 148

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидізотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

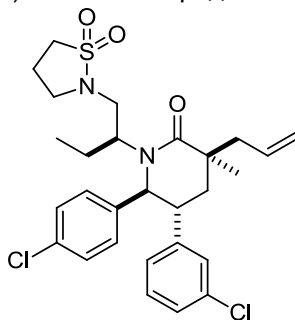


Етап А. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-3-хлорпропан-1-сульфонамід



(3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-1-амінобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону 2,2,2-трифторацетат (76 мг, 0,14 ммоль; Приклад 129, етап В) розчинили в ДХМ, підлужили (1 н. LiOH), екстрагували (3 x ДХМ) і промили (насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском для одержання вільного аміну. До розчину вільного аміну в ДХЕ (0,68 мл) послідовно додали піридин (55 мкл, 0,68 ммоль) і 3-хлорпропан-1-сульфонілхлорид (96 мг, 0,54 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Потім додали додаткову кількість піридину (55 мкл, 0,68 ммоль) і 3-хлорпропан-1-сульфонілхлориду (96 мг, 0,54 ммоль). Після перемішування протягом ночі реакцію погасили (10 % лимонною кислотою), екстрагували (3 x EtOAc) і промили (насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> і насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском. У результаті розділення обернено-фазовою ВЕРХ (від 10 до 90 % MeCN/H<sub>2</sub>O (0,1 % ТФОК), градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої жовтої речовини.

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидізотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он



До розчину N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-3-хлорпропан-1-сульфонаміду, отриманого вище на етапі А (36,1 мг, 0,062 ммоль), у ДМФ (1,2 мл) додали DBU (46,4 мкл, 0,308 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакцію погасили (10 % лимонною кислотою), екстрагували (3 x EtOAc) і промили (насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> і насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білокоричневої плівки.

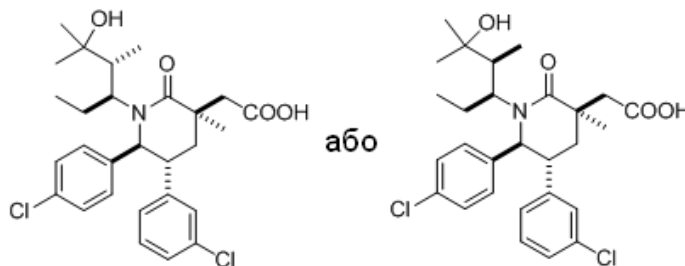
Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидізотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидізотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (етап В) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

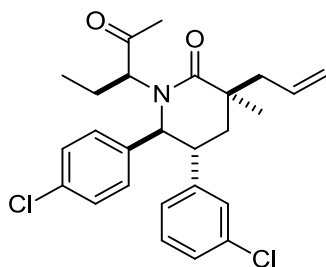
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.27 (2 H, d, J=8.0 Hz), 7.10 – 7.19 (2 H, m), 6.97 – 7.10 (3 H, m), 6.83 (1 H, d, J=7.4 Hz), 4.87 (1 H, d, J=0.6 Hz), 3.33 (2 H, t, J=6.6 Hz), 3.24 (2 H, t, J=7.5 Hz), 3.09 (2 H, d, J=15.3 Hz), 2.96 (2 H, d, J=2.3 Hz), 2.74 (1 H, d, J=15.3 Hz), 2.37 – 2.51 (3 H, m), 1.90 – 2.02 (2 H, m), 1.53 (4 H, s), 0.49 (3 H, t, J=7.5 Hz); МС (ESI) 567.1 [M+H]<sup>+</sup>, 565.0 [M-H]<sup>-</sup>.

#### ПРИКЛАД 149

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S, 4R)-5-гідрокси-4,5-диметилгексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S, 4S)-5-гідрокси-4,5-диметилгексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

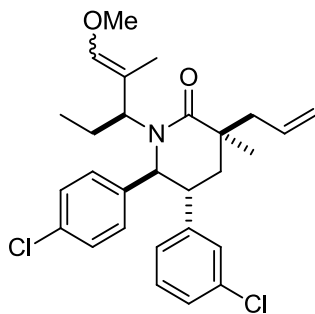


Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-2-оксопентан-3-іл)піперидин-2-он



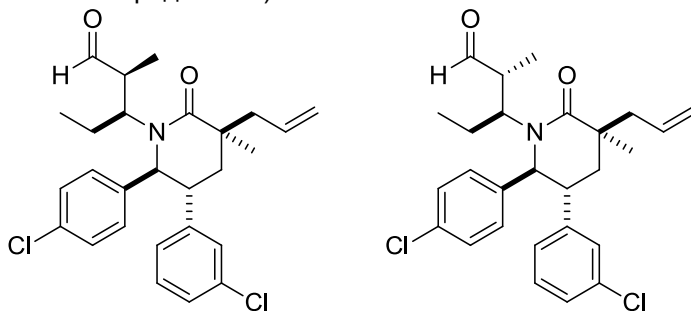
До розчину оксалідхлориду (78 мкл, 0,87 ммоль) у ДХМ (1,5 мл) при  $-60^{\circ}\text{C}$  додали розчин ДМСО (93 мкл, 1,30 ммоль) у ДХМ (1,5 мл) під  $\text{N}_2$ . Після перемішування протягом 2 хвилин додали розчин (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону, отриманого в Прикладі 151, етап С (200 мг, 0,434 ммоль) у ДХМ (1,5 мл), і отриманий розчин перемішували протягом 15 хвилин при  $-60^{\circ}\text{C}$ . Потім до реакційного розчину додали триетиламін (305 мкл, 2,17 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 20 хвилин реакцію погасили (водою), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (2 x насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском. У результаті комбіфлеш-очищення ( $\text{SiO}_2$ , 24 г, 20 % і 30 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної пінистої речовини.

Етап В. ((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-метокси-2-метилпент-1-ен-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он



(Метоксиметил)трифенілфосфонію хлорид висушили при  $80^{\circ}\text{C}$  під вакуумом протягом 2 годин. До розчину висушеного (метоксиметил)трифенілфосфонію хлориду (673 мг, 1,96 ммоль) у ТГФ (3,5 мл) додали 0,5 М  $\text{KHMDS}$  у толуолі (3,49 мл, 1,75 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Одержали розчин криваво-червоного кольору. Після додавання реакційну суміш перемішували при  $0^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хвилин і по краплях додали розчин (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-2-оксопентан-3-іл)піперидин-2-ону, отриманого вище на етапі В (200 мг, 0,436 ммоль), у ТГФ (3,5 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 1,5 години. Потім реакцію погасили (насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим сольовим розчином). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском. У результаті комбіфлеш-очищення ( $\text{SiO}_2$ , 24 г, 15 % і 20 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної плівки.

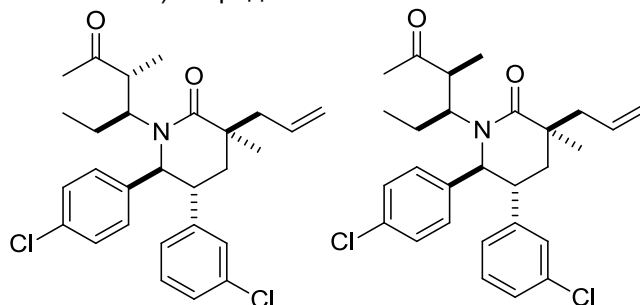
Етап С. (2S, 3S)-3-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-метилпентаналь і (2R, 3S)-3-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-метилпентаналь



До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-метокси-2-метилпент-1-ен-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону, отриманого вище на етапі В (179 мг, 0,368 ммоль), в ацетонітрилі (3,7 мл) додали 3 н. хлороводневу кислоту (1,5 мол, 4,5 ммоль) при

кімнатній температурі. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1,5 години реакційну суміш екстрагували (2 x EtOAc) і промили (2 x насиченим сольовим розчином). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском для одержання зазначених у заголовку сполук як суміші стереоізомерів (д.с. = 7:3) у вигляді блідожовтої плівки.

Етап D. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((3S, 4R)-4-метил-5-оксогексан-3-іл)піперидин-2-он і (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((3S, 4S)-4-метил-5-оксогексан-3-іл)піперидин-2-он



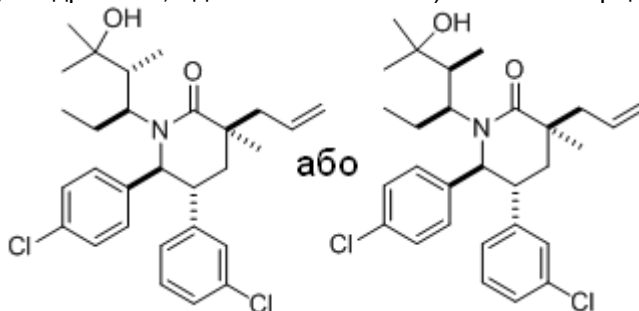
До розчину (2S, 3S)-3-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-метилпентаналю і (2R, 3S)-3-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-метилпентаналю, отриманих вище на етапі C (177 мг, 0,375 ммоль), у ТГФ (3,076 мл) додали 1,4 М метилмагнію бромід у толуолі і ТГФ (75:25) (0,803 мл, 1,12 ммоль) при 0 °С. Потім реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин. Реакцію погасили (насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим сольовим розчином). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском для одержання неочищеного вторинного спиртового продукту.

До розчину неочищеного вторинного спиртового продукту (183 мг, 0,375 ммоль) у ДХМ (4,2 мл) послідовно додали воду (14 мкл, 0,75 ммоль) і періодинан Десс-Мартіна (196 мг, 0,462 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакцію погасили (1 М водним  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ), екстрагували (2 x ДХМ) і промили (2 x насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  і 1 x насиченим сольовим розчином). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (24 г  $\text{SiO}_2$ , 13 %, 27 % і 37 % EtOAc у гексанах) послідовно одержали менш полярний і більш полярний ізомер.

Менш полярний ізомер:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 7.25 (2 H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.03 – 7.17 (4 H, m), 6.94 – 6.99 (1 H, m), 6.81 – 6.87 (1 H, m), 5.12 – 5.23 (2 H, m), 4.58 (1 H, d,  $J=10.8$  Hz), 3.14 (1 H, s), 2.66 (1 H, s), 2.58 (2 H, d,  $J=7.4$  Hz), 2.22 (3 H, s), 1.81 (1 H, d,  $J=4.3$  Hz), 1.75 (1 H, d,  $J=7.2$  Hz), 1.51 – 1.65 (2 H, m), 1.19 (3 H, s), 1.00 (3 H, d,  $J=7.2$  Hz), 0.30 (3 H, t,  $J=7.7$  Hz); MC (ESI) 486.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Більш полярний ізомер:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 7.22 – 7.27 (2 H, m), 7.01 – 7.17 (4 H, m), 6.89 – 6.95 (1 H, m), 6.71 (1 H, dt,  $J=7.5, 1.3$  Hz), 5.81 – 5.93 (1 H, m), 5.17 – 5.25 (2 H, m), 4.32 (1 H, d,  $J=10.8$  Hz), 3.50 (1 H, br. s.), 3.23 – 3.32 (1 H, m), 3.06 (1 H, br. s.), 2.60 – 2.66 (2 H, m), 2.13 – 2.20 (3 H, m), 1.91 – 2.01 (2 H, m), 1.64 – 1.70 (2 H, m), 1.28 – 1.32 (3 H, m), 1.13 (3 H, d,  $J=7.0$  Hz), 0.34 (3 H, t,  $J=7.5$  Hz); MC (ESI) 486.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Етап E. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S, 4R)-5-гідрокси-4,5-диметилгексан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он або (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S, 4S)-5-гідрокси-4,5-диметилгексан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он

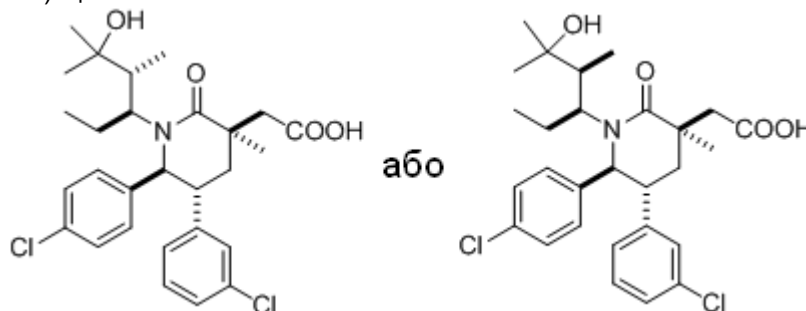


До розчину менш полярного ізомера, отриманого вище в Прикладі 149, етап D (96 мг, 0,20 ммоль), у ТГФ (2,0 мл) додали 1,4 М метилмагнію бромід у толуолі і ТГФ (75:25) (423 мкл, 0,592



ммоль) при 0 °C. Потім реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакцію погасили (насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим сольовим розчином). Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском. У результаті комбіфлеш-очищення залишку (12 г SiO<sub>2</sub>, 30 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді одного ізомера.

Етап F. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S, 4R)-5-гідрокси-4,5-диметилгексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S, 4S)-5-гідрокси-4,5-диметилгексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

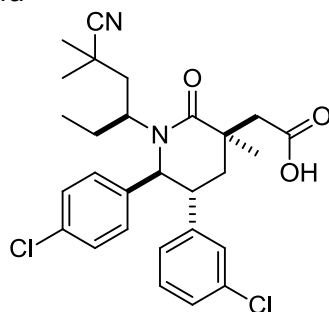


Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S, 4R)-5-гідрокси-4,5-диметилгексан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону або (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S, 4S)-5-гідрокси-4,5-диметилгексан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 149, етап E) таким же способом, як описано в Прикладі 129, етап D.

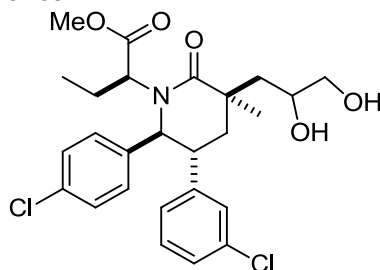
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.01 – 7.27 (6 H, m), 6.96 (1 H, t, J=1.7 Hz), 6.70 (3 H, d, J=7.6 Hz), 4.59 (1 H, d, J=9.8 Hz), 3.63 – 3.91 (1 H, m), 3.14 (1 H, s), 2.98 (1 H, d, J=14.5 Hz), 2.72 (1 H, d, J=14.5 Hz), 1.98 – 2.21 (2 H, m), 1.84 – 1.96 (1 H, m), 1.56 – 1.69 (2 H, m), 1.48 (3 H, s), 1.15 (3 H, s), 1.06 (3 H, s), 0.75 (3 H, br. s.), 0.28 (3 H, br. s.); MC (ESI) 520.2 [M+H]<sup>+</sup>, 518.2 [M-H]<sup>-</sup>.

#### ПРИКЛАД 150

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-5-циано-5-метилгексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



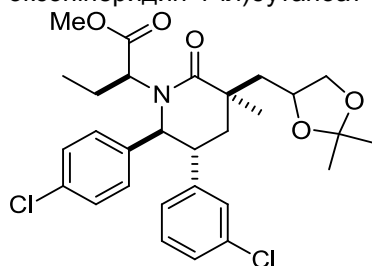
Етап A. (2S)-метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноат



До розчину (S)-метил 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноату (1,06 г, 2,23 ммоль; Приклад 91, етап A) і 4-метилморфолін 4-оксиду (393 мг, 3,35 ммоль) у ДХМ (15,800 мл) додали полімерзв'язаний оксид осмію (VIII), 1 % DVB (56,8 мг, 2,234 мкмоль). Після енергійного перемішування при кімнатній температурі протягом 2 днів додали додаткову кількість полімерзв'язаного оксиду осмію (VIII), 1 % DVB (56,8 мг, 2,23 мкмоль) і отриманий розчин енергійно перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Смолу відфільтрували і промили (ДХМ). Об'єднані органічні шари промили

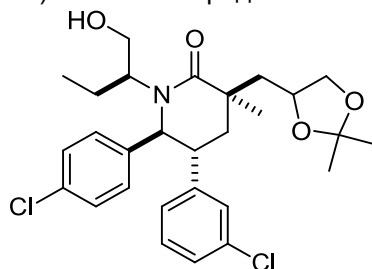
(насиченим водним розчином NaCl), висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення хроматографією на силікагелі ( $\text{SiO}_2$ , 40 г, 53 % і 63 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку.

Етап В. (2S)-метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноат



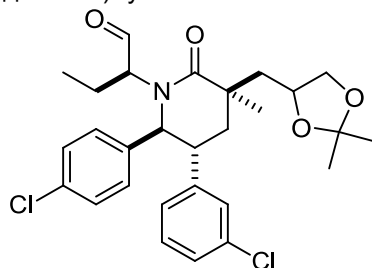
До розчину (S)-метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноату, отриманого вище на етапі А (749 мг, 1,47 ммоль), у ДХМ (8,2 мл) додали п-толуолсульфонову кислоту, моногідрат (14,0 мг, 0,074 ммоль) і 2,2-диметоксипропан (8,15 мл, 66,3 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, а залишок розчинили (EtOAc і насичений водний  $\text{NaHCO}_3$ ) і екстрагували (3 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили (насиченим водним розчином NaCl), висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення хроматографією на силікагелі ( $\text{SiO}_2$ , 40 г, 27 % і 37 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної плівки.

Етап С. (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он



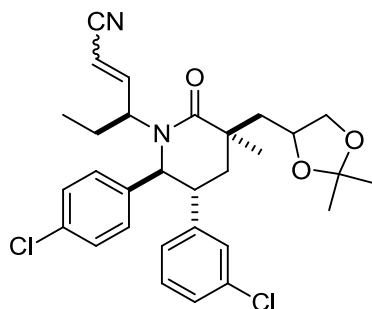
До розчину (2S)-метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноату, отриманого вище на етапі В (734 мг, 1,34 ммоль), в ефірі (12,2 мл) додали боргідрид літію (58,3 мг, 2,68 ммоль) при 0 °C. Після перемішування при 0 °C протягом 30 хвилин реакцію погасили (крижаною 10 % лимонною кислотою), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної плівки. Продукт використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

Етап D. (2S)-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналь



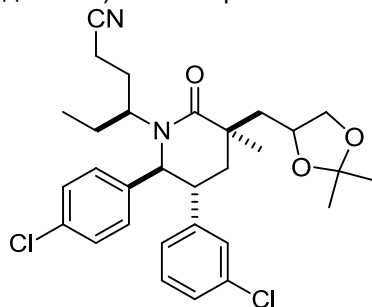
Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 150, етап С) таким же способом, як описано в Прикладі 91, етап С.

Етап Е. (4S)-4-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)гекс-2-еннітрил



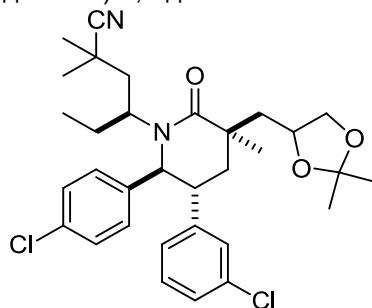
До розчину диетилцианометилфосфонату (126 мкл, 0,799 ммоль) і DMPU (481 мкл, 3,99 ммоль) у ТГФ (1,33 мл) додали 60 % гідрид натрію в мінеральному маслі (24,0 мг, 0,599 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували протягом 30 хвилин, а потім обробили розчином (2S)-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-3-метил-2-оксопиперидин-1-іл)бутаналю, отриманого вище на етапі D (207 мг, 0,399 ммоль), у ТГФ (1,33 мл). Після перемішування протягом 4 годин реакцію погасили (водою), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (2x насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (24 г SiO<sub>2</sub>, від 30 до 40 % EtOAc у гексанах, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної рідини.

Етап F. (4S)-4-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-3-метил-2-оксопиперидин-1-іл)гексаннітрил



До розчину (4S)-4-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-3-метил-2-оксопиперидин-1-іл)гекс-2-еннітрилу, отриманого вище на етапі E (208 мг, 0,384 ммоль), в EtOH (12,8 мл) додали 10 % палладій на активованому вугіллі (40,9 мг, 0,038 ммоль). Потім реакційну суміш піддали звичайному гідрогенуванню воднем (0,774 мг, 0,384 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1,5 години каталізатор відфільтрували з використанням короткого шару силікагелю і промили (EtOAc). Об'єднані органічні розчини концентрували під зниженим тиском. У результаті комбіфлеш-очищення (колонкова флеш-хроматографія, Teledyne Isco, Лінкольн, штат Небраска) (SiO<sub>2</sub>, 24 г, 35 % і 40 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної плівки.

Етап G. (4S)-4-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-3-метил-2-оксопиперидин-1-іл)-2,2-диметилгексаннітрил

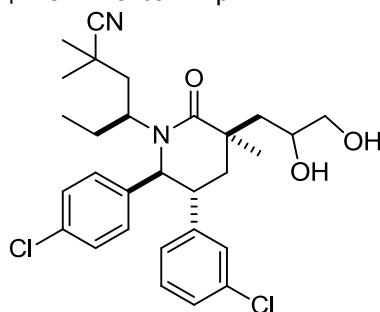


До розчину (4S)-4-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-3-метил-2-оксопиперидин-1-іл)гексаннітрилу, отриманого на етапі F (120 мг, 0,221 ммоль), у ТГФ (1,10 мл) додали 2 М діізопропіламід літію (552 мкл, 1,10 ммоль) при -78 °С. Після перемішування протягом 5 хвилин при -78 °С додали йодметан (94 мкл, 1,51 ммоль) і отриманий розчин перемішували при -78 °С протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакцію погасили (насиченим водним NH<sub>4</sub>Cl) і екстрагували (2 x EtOAc), а об'єднані органічні шари

промили (насиченим водним розчином NaCl), висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення хроматографією на силікагелі (SiO<sub>2</sub>, 30 % і 40 % EtOAc у гексанах) одержали суміш диметилованого продукту і монометилованого продукту, яку повторно піддали умовам метилування, описаним нижче.

До розчину неочищеного продукту з попередньої реакції в ТГФ (1,10 мл) додали 2 М діізопропіламід літію в гептані/ТГФ/етилбензолі (552 мкл, 1,10 ммоль) при -78 °С. Після перемішування протягом 5 хвилин при -78 °С додали йодметан (94 мкл, 1,51 ммоль) і отриманий розчин перемішували при -78 °С протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакцію погасили (насиченим водним NH<sub>4</sub>Cl) і екстрагували (2 x EtOAc), а об'єднані органічні шари промили (насиченим водним розчином NaCl), висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення обернено-фазовою ВЕРХ (від 60 до 90 % MeCN/H<sub>2</sub>O (0,1 % ТФОК), градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку.

Етап Н. (4S)-4-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2,2-диметилгексаннітрил



До розчину (4S)-4-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2,2-диметилгексаннітрилу, отриманого вище на етапі G (77 мг, 0,135 ммоль), у ТГФ (2,69 мл) додали 3 н. хлороводневу кислоту у воді (1,35 мкл, 4,04 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин реакційну суміш розбавили (насиченим водним NaCl) і екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили (насиченим водним розчином NaCl), висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної пінистої речовини.

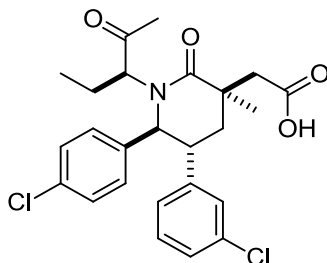
Етап І. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-5-циано-5-метилгексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (4S)-4-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2,2-диметилгексаннітрилу, отриманого вище на етапі Н, таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

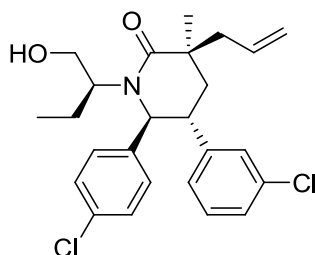
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.27 (2 H, s), 7.00 – 7.20 (4 H, m), 6.97 (1 H, t, J=1.7 Hz), 6.82 (1 H, dt, J=7.4, 1.4 Hz), 4.82 (1 H, d, J=10.6 Hz), 3.12 (1 H, s), 3.01 (1 H, d, J=15.1 Hz), 2.75 (3 H, d, J=15.1 Hz), 2.54 (1 H, s), 2.03 – 2.12 (1 H, m), 2.01 (1 H, s), 1.90 (1 H, dd, J=14.0, 2.6 Hz), 1.52 (3 H, s), 1.43 (3 H, s), 1.35-1.41 (1 H, m), 1.31 (3 H, s), 1.23 (1 H, d, J=13.9 Hz), 0.33 (3 H, t, J=7.3 Hz); MS (ESI) 515.0 [M+H]<sup>+</sup>, 513.0 [M-H]<sup>-</sup>.

#### ПРИКЛАД 151

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-2-оксопентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

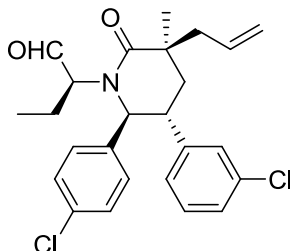


Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он



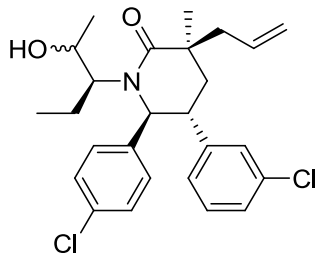
До розчину 1004 г (1,47 моль) (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-1-((трет-  
бутилдифенілсиліл)окси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону  
(Приклад 185, етап E) у ТГФ (3,0 л) додали 2,50 л (2,50 моль) 1 М розчину TBAF у ТГФ за період  
10 хвилин. Жовтогарячий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин.  
Реакцію погасили 1 н. HCl (3 л) і екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари промили  
сумішшю 3:1 води і насиченого водного розчину хлориду натрію (4х), а потім насиченим водним  
розчином хлориду натрію (1х). Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а  
фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку хроматографією (колонка Biotage®  
Snap™ (Biotage, LLC, Шарлот, штат Північна Кароліна), від 10 до 50 % EtOAc у гексанах, де  
EtOAc містить 2 % MeCN, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у  
вигляді білої пінистої речовини.

Етап В. (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-  
1-іл)бутаналь



До розчину 428 г (959 ммоль) (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-  
гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 151, етап А) у дихлорметані (4,55 л)  
додали 25,9 мл (1,44 моль) води. Повільно за період 25 хвилин додали розчин 610 г (1,44 моль)  
періодинану Десс-Мартіна у дихлорметані (4,55 л), так, щоб підтримувати внутрішню  
температуру реакційної суміші, яка не перевищує 25 °С. Білу суспензію перемішували протягом  
2,5 годин, а потім погасили обережним, повільним додаванням насиченого водного розчину  
тіосульфату натрію (5,2 л), так, щоб підтримувати внутрішню температуру реакційної суміші  
нижче 30 °С. Додали воду та екстрагували суміш дихлорметаном (3х). Об'єднані органічні шари  
промили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (4х), а потім насиченим водним  
розчином хлориду натрію (1х), висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат  
концентрували для одержання жовтої маслянистої твердої речовини. Додали суміш етилового  
ефіру і ДХМ і відфільтрували тверді речовини, що випали в осад. Процес осадження/фільтрації  
повторили. Фільтрат концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді  
твердої білої речовини. Неочищений продукт використовували безпосередньо на наступному  
етапі.

Етап С. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-  
метилпіперидин-2-он



До охолодженого до 0 °С розчину 399 г (899 ммоль) (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-  
хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналю (Приклад 151, етап В) у  
ТГФ (9 л) повільно за період 30 хвилин додали 1,93 л (2,70 моль) 1,4 М розчину метилмагнію  
броміду в 75:25 суміші толуолу/тетрагідрофурану, так, щоб підтримувати внутрішню  
температуру реакційної суміші нижче 6 °С. Жовтий розчин нагріли до кімнатної температури і

перемішували протягом 1,5 годин. Потім реакційну суміш остидили до 0 °C і погасили обережним, повільним додаванням насиченого водного розчину хлориду амонію (4,6 л), так, щоб підтримувати внутрішню температуру реакційної суміші нижче 15 °C. Суміш нагріли до кімнатної температури, додали етилацетат і розділили шари. Водний шар екстрагували EtOAc (2x). Об'єднані органічні шари промили водою (1x), а потім насиченим водним розчином хлориду натрію (1x), висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували для одержання жовтої маслянистої речовини. В результаті очищення залишку хроматографією на диоксиді кремнію (колонка Biotage® Snap™ (Biotage, LLC, Шарлот, штат Північна Кароліна), градієнт від 5 % ацетону / 5 % EtOAc / 90 % гексанів до 5 % ацетону / 29 % EtOAc / 66 % гексанів) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

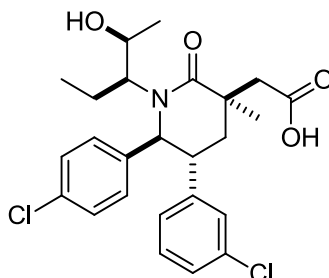
Етап D. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-2-оксопентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

Рутенію (III) хлорид гідрат (1,404 г, 6,23 ммоль) додали до розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 151, етап C) (130,30 г, 283 ммоль) і NaIO<sub>4</sub> (61,5 г) в EtOAc (630 мл), CH<sub>3</sub>CN (630 мл) і води (935 мл) при 18 °C. NaIO<sub>4</sub>, що залишився (307,5 г), додали п'ятьма частинами за 2,5 години, підтримуючи температуру нижче 26 °C. Через 15 хвилин після останнього додавання NaIO<sub>4</sub> забрали охолодну баню і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 50 хвилин. Світлокоричнев реакційну суміш відфільтрували з використанням лійки Бюхнера і промили EtOAc (500 мл) і CH<sub>3</sub>CN (500 мл). Шари розділили, а водний шар двічі екстрагували EtOAc. Органічні шари об'єднали, промили 10 % водним розчином NaHSO<sub>3</sub> (3 × 1 л), насиченим сольовим розчином (1 л), висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), декантували і концентрували in vacuo для одержання зеленої маслянистої речовини. Цей матеріал розчинили в мінімальній кількості ДХМ і очистили з використанням двох 1,5 кг колонок Biotage® Snap™ (Biotage, LLC, Шарлот, штат Північна Кароліна), елюючи 10-50 % (15 % MeOH/ацетон) у гексанах для одержання світлорозової пінистої речовини (109,67 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.25 (2 H, d, J=8.2 Hz), 6.93 – 7.18 (5 H, m), 6.73 – 6.80 (1 H, m), 4.47 (1 H, d, J=10.6 Hz), 3.28 (1 H, ddd, J=13.4, 10.5, 3.0 Hz), 3.16 (1 H, dd, J=7.0, 5.5 Hz), 2.73 – 3.00 (2 H, m), 2.28 – 2.40 (1 H, m), 2.18 – 2.25 (1 H, m), 2.16 (3 H, s), 2.11 – 2.15 (1 H, m), 1.83 (1 H, ddd, J=14.3, 7.8, 5.7 Hz), 1.47 (3 H, s), 0.64 (3 H, t, J=7.5 Hz); MC (ESI) 476.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 152

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



® До розчину 3,86 г (8,13 ммоль) 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-2-оксопентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 151) у ТГФ (102 мл) по краплях додали 1 М розчин три-втор-бутилборгідриду натрію (N-Selectride®, Aldrich, Сент-Луїс, штат Міссурі) у ТГФ (16,26 мл, 16,26 ммоль) при -78 °C за період 5 хвилин. Після перемішування при -78 °C протягом 30 хвилин реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, реакцію погасили (насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl), екстрагували (3 x EtOAc) і промили (3 x крижаним 1 н. водним розчином HCl і 3 x насиченим водним розчином хлориду натрію). Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Неочищений матеріал очистили хроматографією на системі флеш-очищення Biotage Isolera (Biotage, Шарлот, штат Північна Кароліна) (колонки 2 × 1500 г, використовуючи градієнт від 10 до 30 % (15 % MeOH/ацетон) у гексанах. Очищений матеріал потім перекристалізували із суміші 3:1 гексану/ацетону (8 мл/г) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.30 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.00 (d, J=6.3 Hz, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.41-1.49 (m, 1 H), 1.55-1.64 (m, 1 H), 2.04-2.15 (m, 2 H), 2.29-2.33 (m, 1 H), 2.48 (d, J=13.7 Hz, 1 H), 2.87 (d, J=13.7 Hz, 1 H), 3.35-3.40 (m, 1 H), 4.01-4.06 (m, 1 H), 4.77 (d, J=10.9 Hz, 1 H), 4.80 (br s, 1 H), 6.93-6.95 (m, 1 H), 7.08-7.10 (m, 1 H), 7.17-7.27 (m, 4 H), 7.33 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 12.42 (br s,

1 H); MC (ESI) 478.2 [M+H]<sup>+</sup>, 476.2 [M-H]<sup>-</sup>. [α]<sub>D</sub> = + 110° (T=23 °C, MeOH, c=0.51).

Альтернативно зазначена в заголовку сполука може бути отримана з (3S, 5R, 6R)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-ону, як отримано в Прикладі 261, етап F.

В 10 мл круглодонну реакційну колбу помістили (3S, 5R, 6R)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он (750 мг, 1,998 ммоль), (2S, 3S)-3-амінопентан-2-олу гідрохлорид (837 мг, 6,00 ммоль, посилення: J. Org Chem., 2003, 68 (26), 9948) і триетиламін (1966 мкл, 13,99 ммоль). Посудину оснастили дефлегматором і нагрівали до 85-95 °C протягом 2 днів. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури і розбавили етилацетатом, промили 1 н. HCl (2 × 20 мл) і насиченим сольовим розчином. Органічний шар висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували. У результаті очищення колонковою хроматографією з використанням від 40 до 50 % етилацетату в гексанах одержали (S)-2-((2R, 3R)-2-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-3-гідроксипропіл)-N-((2S, 3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-2-метилпент-4-енамід.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.17 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.14-7.08 (series of m, 2H), 6.97 (m, 2H), 6.88 (br d, J=6.9 Hz, 1H), 5.96 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.65 (ddt, J=17.4, 10.2, 7.2 Hz, 1H), 5.07 (dd J=10.3, 1.0 Hz, 1H), 5.02 (d, J=17.6, 1H), 4.75 (t, J=4.2 Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.66 (ddd, J=8.8, 5.9, 4.2 Hz, 1H), 3.30 (d, J=3.4 Hz, 1H), 3.03 (dt, J=6.9, 5.4 Hz, 1H), 2.37 (dd, J=13.9, 7.3 Hz, 1H), 2.32 (dd, J=14.7, 5.6 Hz, 1H), 2.12 (dd, J=13.7, 7.1 Hz, 1H), 2.01 (d, J=4.7 Hz, 1H), 1.83 (dd, J=14.7, 7.3 Hz, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.42 (ddq, J=14.9, 8.6, 7.3 Hz), 1.14 (s, 3H), 1.14 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.90 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm. PX/MC (M+H) = 478.2.

До розчину (S)-2-((2R, 3R)-2-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-3-гідроксипропіл)-N-((2S, 3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-2-метилпент-4-енаміду (127 мг, 0,265 ммоль) у толуолі (5309 мкл) додали молібдат амонію ((NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub>) (5,20 мг, 0,027 ммоль) і нагрівали з дефлегматором в умовах Діна-Старка протягом ночі. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури, розбавили етилацетатом і промили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і насиченим сольовим розчином. Органічні шари висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували. У результаті очищення колонковою хроматографією з використанням від 20 до 40 % етилацетату в гексанах одержали (1R, 2R, 4S)-2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)-4-((4S, 5S)-4-етил-5-метил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)-4-метилгепт-6-ен-1-ол.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.25 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.07 (br s, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.96 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 5.53 (ddt, J=17.4, 10.3, 7.4 Hz, 1H), 5.42 (d, J=4.2 Hz, 1H), 4.95 (m, 2H), 4.66 (t, J=4.9 Hz, 1H), 3.56 (dq, J=7.6, 6.1 Hz, 1H), 3.12 (q, J=7.1 Hz, 1H), 2.90 (ddd, (9.5, 5.1, 2.3 Hz, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.93 (dd, J=13.7, 7.8 Hz, 1H), 1.75 (dd, J=14.3, 2.2 Hz, 1H), 1.11 (m, 1H), 1.10 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.98 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.75 (t, J=7.6 Hz, 3H) ppm. PX/MC (M+H) = 460.2.

До розчину (1R, 2R, 4S)-2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)-4-((4S, 5S)-4-етил-5-метил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)-4-метилгепт-6-ен-1-олу (80 мг, 0,174 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1737 мкл) при -50 °C додали 2, 6-диметилпіридин (46,4 мкл, 0,400 ммоль), а потім розчин трифторметансульфонового ангідриду, 1 M у метиленхлориді (191 мкл, 0,191 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -50 °C протягом 30 хвилин, а потім додатково обробили 25 мкл розчину трифторметансульфонового ангідриду, 1 M у метиленхлориді, потім 2 мл насиченого розчину CuSO<sub>4</sub>. Реакційну суміш нагріли до кімнатної температури та екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували. У результаті очищення колонковою хроматографією з використанням від 40 до 80 % ацетону в гексанах одержали (2S, 3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-етил-2,8-диметил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-a]піридин-4-ію трифлат.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.55-7.05 (серії m, 8H), 5.88 (ddt, J=17.3, 10.0, 7.8 Hz, 1H), 5.36 (dd, J=17.1, 2.0 Hz, 1H), 5.31 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, J=10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.18 (квінтет, J=6.1 Hz, 1H), 4.10 (td, J=6.6, 2.7 Hz, 1H), 3.98 (ddd, J=13.7, 11.2, 3.4 Hz, 1H), 2.80 (ABX, J<sub>AB</sub>=13.7 Hz, J<sub>AX</sub>=7.3 Hz, 1H), 2.73 (ABX J<sub>AB</sub>=13.7 Hz, J<sub>BX</sub>=7.8 Hz, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.41 (t, J=13.7 Hz, 1H), 2.00 (dd, J=13.9, 3.7 Hz, 1H), 1.55 (d, J=6.1 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 0.95 (dq, J=14.2, 7.8, 3.0 Hz, 1H), 0.58 (t, J=7.3 Hz, 1H), 0.47 (ddq, J=13.7, 6.3, 6.3 Hz, 1H) ppm. PX/MC (M+ = 442.2).

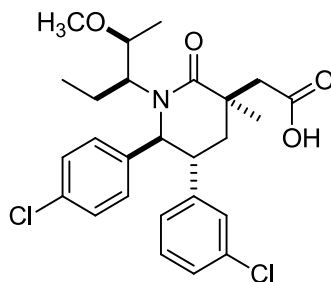
До розчину (2S, 3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-етил-2,8-диметил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-a]піридин-4-ію трифлату (60 мг, 0,101 ммоль) в 1 мл дихлорметану при 0 °C додали тетра-н-бутиламонію хлорид (2,81 мг, 10,13 мкмоль) і оцтову кислоту (116 мкл, 2,025 ммоль). До цієї суміші додали KMnO<sub>4</sub> (32,0 мг, 0,203 ммоль) в 1 мл води, а потім 1 мл промивної води. Додатково додали 10 екв. оцтової кислоти, а потім додатково 16 мг KMnO<sub>4</sub> в 1 мл води. Цю процедуру повторили ще раз. В цілому додали 4 екв. KMnO<sub>4</sub> і 40 екв. оцтової кислоти.

Реакцію погасили 1 мл насиченого розчину Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> і розбавили етилацетатом. Шари розділили, а органічну фазу один раз промили насиченим сольовим розчином, висушили над

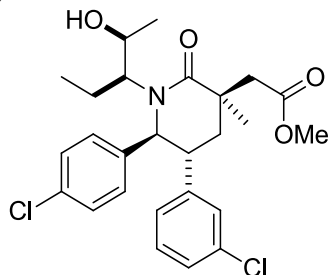
MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували для одержання неочищеного (2S, 3S, 5S, 6R, 7aR)-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-етил-2,7a-диметилгексагідрофуоро[2,3-b]оксазоло[3,2-a]піридин-9(5H)-ону. Цей неочищений залишок повторно розчинили в 2 мл ізопропілацетату і обробили 2 мл насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub>, і нагріли до 70 °C. Через 2 години реакційну суміш остудили до 0 °C і обробили 10 % оцтовою кислотою до pH близько 3. Реакційну суміш розбавили етилацетатом і один раз промили 10 % розчином оцтової кислоти, висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували. У результаті очищення колонковою хроматографією з використанням від 10 до 50 % (15 % MeOH/ацетон) у гексанах одержали 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтову кислоту.

## ПРИКЛАД 153

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-2-метоксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

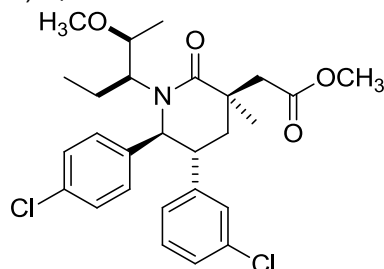


Етап А. Метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетат



До розчину 260 мг (0,543 ммоль) 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 152) в 5 мл ТГФ додали 60 % гідрид натрію (217 мг, 5,43 ммоль) при 0 °C. Після перемішування при 0 °C протягом 20 хвилин додали йодметан (271 мкл, 4,35 ммоль). Реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і перемішували ще 3 години до завершення реакції. Реакцію погасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl, екстрагували EtOAc (2 × 25 мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином NaCl, висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап В. Метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-2-метоксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетат



До розчину 50 мг (0,102 ммоль) метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетату (Приклад 153, етап А) в 0,3 мл ДМФ додали 60 % гідрид натрію (20,31 мг, 0,508 ммоль) при 25 °C. Після перемішування при 25 °C протягом 20 хвилин додали йодметан (25,4 мкл, 0,406 ммоль). Реакційну суміш перемішували ще 30 хвилин і погасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl, екстрагували EtOAc (2 × 25 мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином NaCl, висушили над MgSO<sub>4</sub>,



відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 20 до 60 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку.

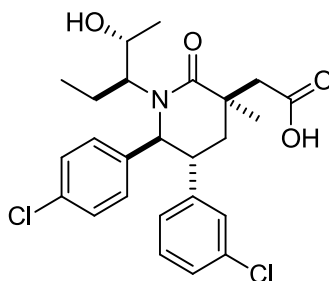
Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-2-метоксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

До розчину метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-2-метоксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (34 мг, 0,067 ммоль; Приклад 153, етап В) у ТГФ/МеОН/Н<sub>2</sub>O (1/1/1, 0,48 мл) додали 2 М гідроксид літію (67 мкл, 0,134 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин реакцію погасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl та екстрагували (2 х ДХМ), а об'єднані органічні шари промили (1 х насиченим водним розчином NaCl) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 70 до 100 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.38 (t, J=8.0 Hz, 3 H), 1.05 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.65 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 2.00 (dd, J=12.0, 4 Hz, 1 H), 2.21 (m, 1 H), 2.48 (m, 1 H), 2.70 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 3.06-3.15 (m, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 3.94 (m, 1 H), 4.63 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.90–7.05 (m, 3 H), 7.05-7.15 (m, 2 H), 7.25 (d, J=8.0 Hz, 2 H); МС (ESI) 492.1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 154

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2R, 3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

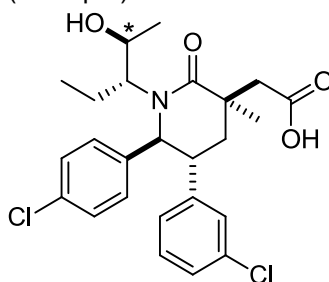


Розчин 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-оксобутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (71 мг, 0,154 ммоль) (Приклад 210, етап А) у ТГФ (2 мл) продували аргонном протягом 5 хвилин. Суміш остудили до 0 °С і додали метилмагнію хлорид, 3,0 М розчин у тетрагідрофурані (0,113 мл, 0,339 ммоль) з такою швидкістю, щоб внутрішня температура не перевищувала 4 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 45 хвилин. Суміш погасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (упаковані колонки 2 × 4 г; елюент: від 5 до 15 % ізопропанол у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як більш полярного диастереомера.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.55 (t, J=7.63 Hz, 3 H), 1.18 (d, J=6.65 Hz, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.63-1.77 (m, 1 H), 1.99-2.18 (m, 3 H), 2.61-2.71 (m, 1 H), 2.81 (d, J=14.28 Hz, 1 H), 2.92 (d, J=14.48 Hz, 1 H), 3.24 (td, J=10.22, 5.77 Hz, 1 H), 4.11-4.22 (m, 1 H), 4.45 (d, J=10.17 Hz, 1 H), 6.74 (dt, J=7.53, 1.61 Hz, 1 H), 6.93-7.05 (m, 3 H), 7.07-7.14 (m, 1 H), 7.15-7.20 (m, 1 H), 7.24-7.31 (m, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/e=478.1 (M+1).

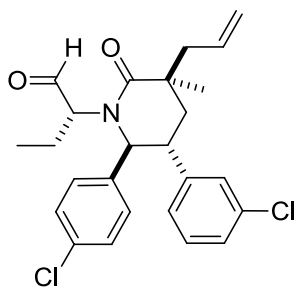
#### ПРИКЛАД 155

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3R)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота (ізомер 1)



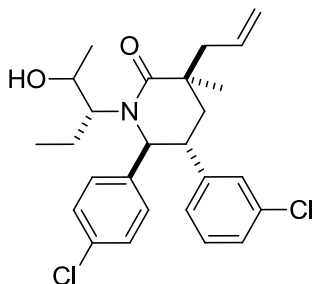
\* стереохімія не підтверджена

Етап А. (R)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналь



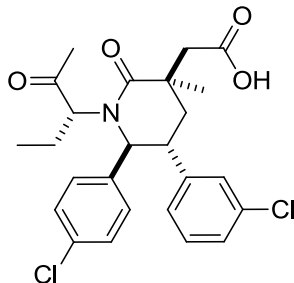
Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону таким же способом, як описано в Прикладі 91, етап В. Продукт використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3R)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он



Зазначену в заголовку сполуку одержали з (R)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналю (Приклад 155, етап А), як описано в Прикладі 149, етап А. У результаті очищення флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , 40 г, від 10 % до 25 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді суміші двох диастереомерів у знову утвореного стереоцентру.

Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((R)-2-оксогексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота



Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3R)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (0,210 г, 0,456 ммоль; Приклад 155, етап В) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

Етап D. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3R)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

До розчину 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((R)-2-оксопентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (0,150 г, 0,315 ммоль; Приклад 155, етап С) у ТГФ/MeOH (3/1, 4 мл) додали боргідрид натрію (0,060 г, 1,574 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години реакційну суміш підкислили насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (елюент: 10-90 % ацетонітрil, вода, 0,1 % ТФОК, градієнтне елюювання) для одержання суміші двох ізомерів (д.с.=93:7). Окремі стереоізомери розділили хіральною ВЕРХ (колонка 250 × 30 мм

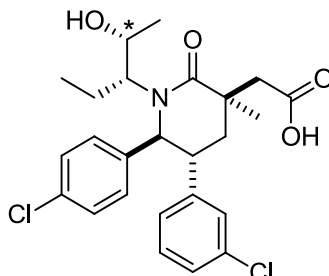
CHIRALPAK® IC (Chiral Technologies, Inc., Вест-Честер, штат Пенсільванія, США) із 46 г/хв. ізопропіламіну + (20 мкл  $\text{NH}_3$ ) + 84 г/хв.  $\text{CO}_2$  на Thar 350 SFC (Thar Technologies, Inc., Пітсбург, штат Пенсільванія)) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як більш швидко елююваного стереоізомера.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δppm 0.61 (d, J=6.65 Hz, 3 H), 0.99-1.08 (t, J=7.34 Hz, 3 H), 1.18-1.37 (m, 1 H), 1.45-1.60 (m, 4 H), 1.99-2.21 (m, 3 H), 2.69 (dd, J=11.15, 3.72 Hz, 1 H), 2.82-2.90 (m, 1 H), 3.18-3.30 (m, 1 H), 3.69-3.79 (m, 1 H), 4.34 (d, J=10.56 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 6.88-7.04 (m, 2 H), 7.04-7.20 (m, 3 H), 7.20-7.32 (m, 2 H). МС (ESI) 478.0 [M+H]<sup>+</sup>.

5 У результаті подальшого елюювання одержали Приклад 156.

ПРИКЛАД 156

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2R, 3R)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



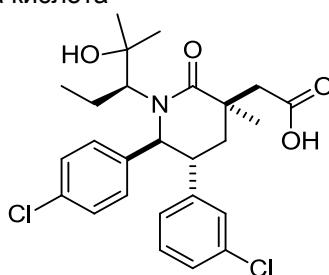
10 \* стереохімія не підтверджена

Приклад 155, етап D; більш повільно елююваний ізомер з хіральної ВЕРХ.

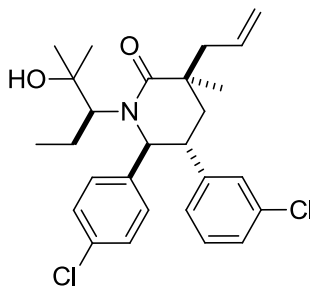
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δppm 0.81 (d, J=6.46 Hz, 3 H), 1.01 (t, J=7.43 Hz, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.64 (m, 1 H), 1.82-1.95 (m, 1 H), 2.13-2.25 (m, 2 H), 2.73-2.84 (m, 2 H), 2.93 (d, J=14.87 Hz, 1 H), 3.37 (m, 1 H), 3.93 (m, 1 H), 4.45 (d, J=10.56 Hz, 1 H), 6.72 (d, J=7.43 Hz, 1 H), 6.96 (m, 1 H), 7.02-7.17 (m, 4 H), 7.21 (m, 2 H); Мас Спектр (ESI) m/z=478.0 (M+1).

15 ПРИКЛАД 157

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-гідрокси-2-метилпентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



20 Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-гідрокси-2-метилпентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он



До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-2-оксопентан-3-іл)піперидин-2-ону (0,100 г, 0,218 ммоль; Приклад 149, етап В) у ТГФ (4 мл) додали розчин метилмагнію броміду, 1,4 М у толуолі (0,104 г, 0,873 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин додали ще 1 екв. Metmgbr і перемішували ще 2 години. Реакцію погасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Неочищений матеріал абсорбували на шар силікагелю і очистили хроматографією на силікагелі, елюючи 40 % EtOAc у гексанах, для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світложовтої маслянистої речовини.

Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-гідрокси-2-метилпентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

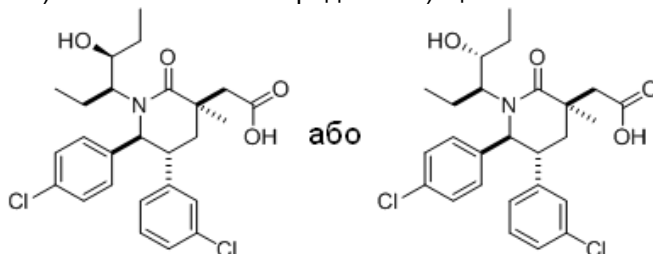
Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-

хлорфеніл)-1-((S)-2-гідрокси-2-метилпентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 157, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

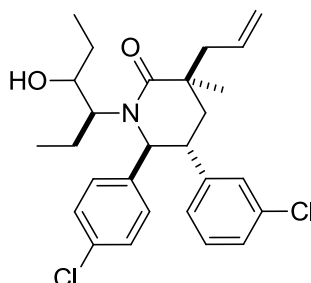
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.37 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 1.10 (s, 3 H) 1.35 (s, 3 H) 1.50 (s, 3 H) 1.68 (ddd, J=15.21, 7.78, 4.01 Hz, 1 H) 2.10-2.31 (m, 3 H) 2.44-2.55 (m, 1 H) 2.78-2.95 (m, 2 H) 3.24-3.37 (m, 1 H) 4.40 (d, J=10.56 Hz, 1 H) 6.73 (dt, J=7.53, 1.52 Hz, 1 H) 6.95 (m, 1 H) 7.01-7.21 (m, 4 H) 7.21-7.38 (m, 2 H). МС (ESI) 492.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 158

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S, 4S)-4-гідроксигексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S, 4R)-5-гідроксигексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

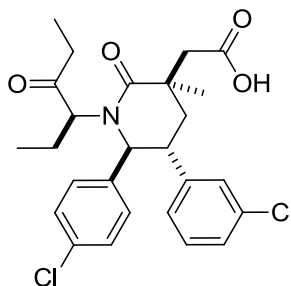


Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-4-гідроксигексан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он



Зазначену в заголовку сполуку одержали з (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналю (Приклад 91, етап С) і етилмагнію броміду, як описано в Прикладі 149, етап А. Неочищений матеріал використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-4-оксогексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота



Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-4-гідроксигексан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 158, етап А), як описано в Прикладі 71, етап F.

Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-4-гідроксигексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

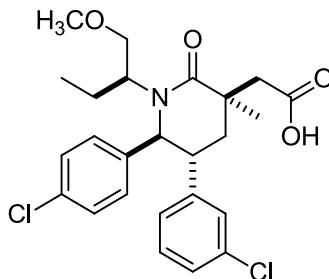
До розчину 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-4-оксогексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (0,038 г, 0,077 ммоль; Приклад 158, етап В) у суміші ТГФ і метанолу (4:1, 5 мл) додали боргідрид натрію (9 мг, 0,24 ммоль) при 0 °С. Потім реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1,5 години додали ще 2 екв. боргідриду натрію і перемішували ще 0,5 години. Реакційну суміш підкислили (10 % лимонною кислотою) і екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили (насиченим водним розчином NaCl), висушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (елюент: від 10 % до 90 % ацетонітрил, вода, 0,1 % ТФОК, градієнтне елюювання) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як першої елююваної

фракції у вигляді твердої білої речовини після ліофілізації.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.55 (t, J=7.53 Hz, 3 H) 0.91 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 1.38 (m, 1 H) 1.44 (s, 3 H) 1.54 (m, 1 H) 1.72 (m, 1 H) 2.00-2.25 (m, 3 H) 2.73-2.79 (m, 1 H) 2.82 (d, J=14.48 Hz, 1 H) 2.92 (d, J=14.48 Hz, 1 H) 3.26 (m, 1 H) 3.87-3.93 (m, 1 H) 4.43 (d, J=10.17 Hz, 1 H) 5 6.75 (dt, J=7.53, 1.52 Hz, 1 H) 6.95-7.07 (m, 3 H) 7.12 (t, J=7.73 Hz, 1 H) 7.17 (m, 1 H) 7.25-7.35 (m, 2 H). МС (ESI) 492.2 [M+H]<sup>+</sup>.

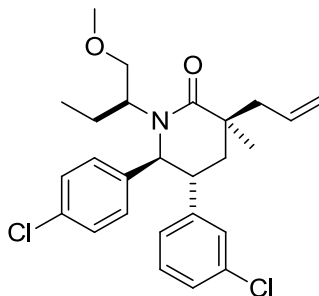
ПРИКЛАД 159

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-метоксибутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



10

Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-метоксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он



15

До розчину 50 мг (0,112 ммоль) (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 91, етап В) в 0,5 мл ТГФ додали 60 % гідрид натрію (8,96 мг, 0,244 ммоль) при 0 °С. Після перемішування при 0 °С протягом 30 хвилин додали йодметан (14,01 мкл, 0,244 ммоль). Реакційну суміш залишили нагріватися до 25 °С і перемішували ще 2 години до завершення реакції. Реакцію погасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl, екстрагували EtOAc (2 × 25 мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином NaCl, висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

20

Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-метоксибутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

25

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-метоксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 159, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F. Залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (MeCN у воді з 0,1 % ТФОК, градієнтне елюювання) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини.

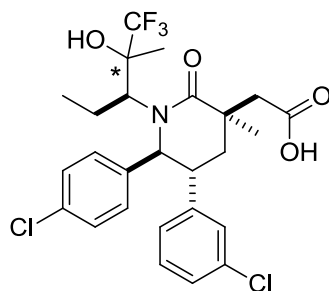
30

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.50 (t, J=8.0 Hz, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.50 (m, 1 H), 1.93 (m, 1 H), 2.02 (dd, J=12.0, 4.0 Hz, 1 H), 2.18 (dd, J=12.0, 12.0 Hz, 1 H), 2.71 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 3.05 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 2.90-3.10 (m, 2 H), 3.31 (dd, J=8.0, 4.0 Hz, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.93 (t, J=12.0 Hz, 1 H), 4.61 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.78 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 7.12 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=8.0 Hz, 2 H); МС (ESI) 478.0 [M+H]<sup>+</sup>.

35

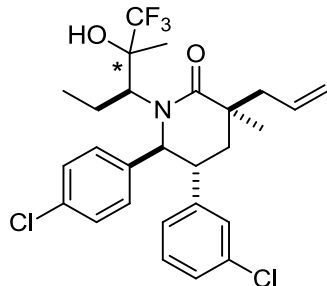
ПРИКЛАД 160

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((3S)-1,1,1-трифтор-2-гідрокси-2-метилпентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота



\* стереохімія невідома

Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((3S)-1,1,1-трифтор-2-гідрокси-2-метилпентан-3-іл)піперидин-2-он



5

\* стереохімія невідома

Розчин (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-2-оксопентан-3-іл)піперидин-2-ону (30 мг, 0,065 ммоль; Приклад 149, етап В) і триметил(трифторметил)силану (48,5 мкл, 0,327 ммоль) у ТГФ (0,5 мл) обробили 1 М розчином тетрабутиламонію фториду у ТГФ (196 мкл, 0,196 ммоль) при 0 °С. Після перемішування протягом 2 годин реакційну суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили водою і насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 10 до 20 % EtOAc у гексанах, градієнтне елювання) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як основного продукту.

10

Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((3S)-1,1,1-трифтор-2-гідрокси-2-метилпентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((3S)-1,1,1-трифтор-2-гідрокси-2-метилпентан-3-іл)піперидин-2-ону (Приклад 160, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

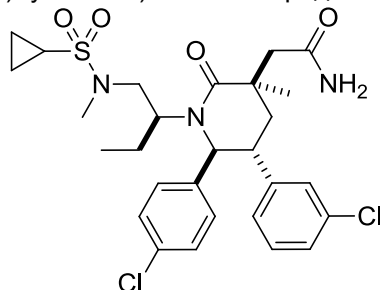
20

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.33 (t, J=8.0 Hz, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H), 1.70 (m, 1 H), 2.10-2.25 (m, 3 H), 2.89 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 2.95 (t, J=8.0, 1 H), 3.43 (m, 1H), 4.40 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.95 (m, 1 H), 7.08-7.20 (m, 3 H), 7.26-7.40 (m, 3 H); MS (ESI) 545.2 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 161

25

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамід



<sup>133</sup>Розчин 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (0,055 г, 0,095 ммоль; Приклад 141) у ДМФ (2,0 мл) послідовно обробили НВТУ (0,072 г, 0,189 ммоль), N<sup>1</sup>-(етиліміно)метиле- N<sup>3</sup>, N<sup>3</sup>-диметилпропан-1,3-діаміну гідрохлоридом (0,036 г, 0,189 ммоль) і гідрокарбонатом натрію (0,016 г, 0,189 ммоль). Перемішували протягом 0,5 години. По краплях додали 7,0 М аміак у метанолі (0,135 мл, 0,946 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 18 годин реакційну суміш розбавили водою, екстрагували (2 x EtOAc) і промили (1 x насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і 2 x насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані

30

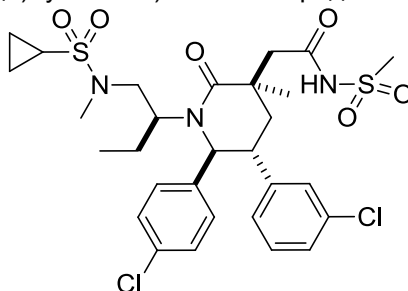
35

органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (елюент: від 10 до 90 % ацетонітрил, вода, 0,1 % ТФОК, градієнтне елюювання) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини після ліофілізації.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 0.52 (t,  $J=7.53$  Hz, 3 H) 0.97-1.07 (m, 2 H) 1.18-1.25 (m, 2 H) 1.47 (s, 3 H) 1.59-1.62 (m, 1 H) 1.84-2.06 (m, 2 H) 2.33 (ddd,  $J=8.02, 4.79, 3.23$  Hz, 1 H) 2.43 (t,  $J=13.8$  Hz, 1 H) 2.65-2.80 (m, 2 H) 2.81-2.95 (m, 5 H) 3.17 (ddd,  $J=13.74, 10.91, 2.93$  Hz, 1 H) 4.80 (d,  $J=10.76$  Hz, 1 H) 6.78 (br. s., 1 H) 6.86-6.90 (m, 1 H) 6.97-7.01 (m, 1 H) 7.10-7.15 (m, 2 H) 7.24 (d,  $J=7.82$  Hz, 4 H) 7.42 (br. s., 1 H); Мас Спектр (ESI)  $m/z=580.2$  (M+1).

ПРИКЛАД 162

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамід)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)-N-(метилсульфоніл)ацетамід

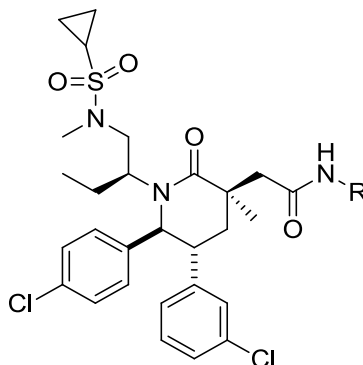


Розчин 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамід)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (0,045 г, 0,077 ммоль) (Приклад 141) у ТГФ (2,0 мл) послідовно обробили метансульфонамідом (0,029 г, 0,310 ммоль), N-етил-N-ізопропілпропан-2-аміном (0,050 г, 0,387 ммоль) і 1,1'-карбонілдіімідазолом (0,050 г, 0,310 ммоль). Суміш нагрівали з дефлегматором протягом 48 годин, погасили насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (елюент: від 10 до 90 % ацетонітрил, вода, 0,1 % ТФОК, градієнтне елюювання) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини після ліофілізації.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 0.52 (t,  $J=7.53$  Hz, 3 H) 0.96-1.08 (m, 2 H) 1.15-1.28 (m, 2 H) 1.50 (s, 3 H) 1.61 (ddd,  $J=14.33, 7.68, 3.62$  Hz, 1 H) 1.92 (dd,  $J=13.69, 2.93$  Hz, 1 H) 1.96-2.10 (m, 1 H) 2.34 (tt,  $J=8.02, 4.79$  Hz, 1 H) 2.49 (t,  $J=13.89$  Hz, 1 H) 2.65 (d,  $J=14.87$  Hz, 1 H) 2.73 (dd,  $J=14.48, 2.35$  Hz, 1 H) 2.87 (s, 3 H) 2.98-3.08 (m, 2 H) 3.32 (s, 3 H) 4.79 (d,  $J=10.56$  Hz, 1 H) 6.84-6.90 (m, 1 H) 6.94-7.07 (m, 1 H) 7.08-7.16 (m, 2 H) 7.19-7.32 (m, 4 H)

Приклади 163-170 були отримані з 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамід)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 141) з використанням наступного загального способу, з використанням відповідного аміну, якщо не зазначене інше.

Суміш 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамід)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (0,020 г, 0,034 ммоль; Приклад 141), відповідного аміну (1,2 екв.), N-етил-N-ізопропілпропан-2-аміну (3,3 екв.) і (1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ілокси)трипіролідин-1-ілфосфонію гексафторфосфату (V) (1,05 екв.) в 2 мл ДХМ перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Розчинник вилучили під зниженим тиском, а залишок очистили обернено-фазовою ВЕРХ (градієнт 40-90 % вода/ацетонітрил з 0,1 % ТФОК). Потім задані фракції зібрали і концентрували для одержання чистого продукту.



Приклад	R	Амін, який використовується
163		3-Амінопропан-1-ол
164		2-Аміноетанол
165		Гідроксиламін
166		О-Метилгідроксиламін
167		(R)-3-Амінопропан-1,2-диол
168		(S)-3-Амінопропан-1,2-диол
169		Мононатрію цианамід
170		N <sup>1</sup> ,N <sup>1</sup> -Диметилетан-1,2-діамін

## ПРИКЛАД 163

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)-N-(3-гідроксипропіл)ацетамід  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δppm 0.54 (t, J=7.63 Hz, 3 H), 1.00-1.19 (m, 4 H), 1.39 (s, 3 H), 1.65-2.13 (m, 5 H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.48-2.61 (m, 2 H), 2.81-2.95 (m, 6 H), 3.25-3.43 (m, 3 H), 3.61 (t, J=6.26 Hz, 1 H), 4.13-4.26 (br, 1H), 4.44 (s, 1 H), 4.82 (d, J=10.76 Hz, 1 H), 6.97-7.07 (m, 2 H), 7.11-7.22 (m, 4 H), 7.27-7.347(m, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/z=638.2 (M+1).

## ПРИКЛАД 164

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)-N-(2-гідроксиетил)ацетамід  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δppm 0.51 (t, J=7.53 Hz, 3 H), 0.95-1.15(m, 4H), 1.38 (s, 3H), 1.60-1.74 (m, 1 H), 1.79-1.92 (m, 1 H), 2.02 – 2.11 (m, 1 H), 2.22-2.33 (m, 1 H), 2.49-2.58(m, 2H), 2.78-2.93 (m, 6 H), 3.37-3.39 (m, 2 H), 3.53-3.64 (m, 2 H), 4.10-4.24 (m, 1 H), 4.39-4.49 (m, 1 H), 4.79 (d, J=10.76 Hz, 1H), 6.95-7.05 (m, 2 H), 7.10-7.21 (m, 4 H), 7.24-7.32 (m, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/z=624.4 (M+1).

## ПРИКЛАД 165

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)-N-гідроксіяцетамід  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δppm 0.53 (t, J=7.53 Hz, 3 H), 1.00-1.16 (m, 4 H), 1.38 (s, 3 H), 1.70 (ddd, J=14.23, 7.78, 4.21 Hz, 1 H), 1.88 (ddd, J=14.28, 8.51, 7.34 Hz, 1 H), 2.09-2.16 (m, 1 H), 2.17-2.22 (m, 1H), 2.24-2.39 (m, 2 H), 2.52-2.60 (m, 1 H), 2.77-2.88 (m, 2 H), 2.92 (s, 3 H), 3.37-3.44 (m, 1 H), 4.20 (br 1 H), 4.82 (d, J=10.76 Hz, 1 H), 7.01-7.09 (m, 2 H), 7.13-7.22 (m, 4 H), 7.30 (d, J=8.02 Hz, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/z=618 (M+1).

## ПРИКЛАД 166

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)-N-метоксіяцетамід  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.50 (t, J=7.53 Hz, 3 H), 0.96-1.07 (m, 2 H), 1.17-1.28 (m, 2 H), 1.43 (s, 3 H), 1.55-1.65 (m, 1 H), 1.87-2.00 (m, 1H), 2.07-2.13 (dd, J=13.79, 2.64 Hz, 1 H), 2.28-2.42 (m, 2 H), 2.63-2.77 (m, 3 H), 2.88 (br, 4 H), 3.26 (ddd, J=13.89, 10.66, 3.03 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.25 (br, 1 H), 4.77 (d, J=10.76 Hz, 1 H), 6.88-6.92 (m, 1 H), 6.99-7.05 (m, 2 H), 7.10-7.14 (m, 2 H), 7.18-7.30 (m, 3 H). Мас Спектр (ESI) m/z=632 (M+1).

## ПРИКЛАД 167

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)-N-((R)-2,3-дигідроксипропіл)ацетамід  
<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.51 (t, J=6.6 Hz, 3 H), 1.01 (t, J=8.3 Hz, 2H), 1.21 (br. s., 2H), 1.40-1.48 (m, 3 H), 1.58 (dd, J=7.8, 3.9Hz, 1 H), 1.81-1.99 (m, 2 H), 2.28-2.36 (m, 1 H), 2.37-2.49 (m, 1 H), 2.52-2.64 (m, 1 H, ), 2.67-2.77 (m, 1 H), 2.84 (br. s., 2 H), 2.88 (s, 4 H), 2.90-3.05 (m, 7 H), 3.11-3.23 (m, 2 H), 3.47 (br. s., 2 H), 3.55-3.72 (m, 2 H), 3.89 (br. s., 1H), 4.25 (br. s., 1 H), 4.76 (d, J=10.3 Hz, 1 H), 6.85-6.92 (m, 1 H) 6.98 (br. s., 2 H), 7.00-7.06 (m, 1 H), 7.13 (br. s., 3 H),



7.20-7.26 (m, 2 H).

ПРИКЛАД 168

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)-N-((S)-2,3-дигідроксипропіл)ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.43-0.58 (m, 3 H), 1.01 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 1.16-1.24 (m, 2 H), 1.41-1.45 (m, 1 H), 1.45-1.49 (m, 2 H), 1.49 (s, 1 H), 1.54-1.66 (m, 1 H), 1.79-1.95 (m, 2 H), 2.28-2.36 (m, 1 H), 2.38-2.49 (m, 1 H), 2.55 (d, J=13.7 Hz, 1 H), 2.72 (s, 5 H), 2.74 (s, 4 H), 2.84 (d, J=13.2 Hz, 2 H), 2.88 (s, 3 H), 3.11-3.25 (m, 2 H), 3.28-3.39 (m, 1 H), 3.51-3.59 (m, 1 H), 3.59-3.76 (m, 2 H), 3.92 (br. s., 1 H), 4.18-4.31 (m, 1 H), 4.70-4.81 (m, 1 H), 6.90 (d, J=5.1 Hz, 1 H) 6.92-7.01 (m, 2 H), 7.10-7.16 (m, 2 H), 7.20-7.26 (m, 2 H).

ПРИКЛАД 169

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)-N-цианоацетамід

Суміш 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (0,030 г, 0,052 ммоль; Приклад 141), N, N'-дициклогексилкарбодіміду (10,64 мг, 0,052 ммоль) і N-гідроксисукциніміду (5,94 мг, 0,052 ммоль) в 3 мл ТГФ перемішували при охолодженні на крижаній бані протягом 3 годин. Реакційну суміш відфільтрували, а фільтрат по краплях додали до розчину ціанаміду мононатрію (10,90 мг, 0,170 ммоль) в 2 мл води при температурі крижаної бані. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Розчинники вилучили, а залишок очистили обернено-фазовою ВЕРХ (градієнт від 40 до 90 % вода/ацетонітрил з 0,1 % ТФОК). Потім задані фракції зібрали і концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.52 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 0.98-1.10 (m, 2 H), 1.17-1.30 (m, 2 H), 1.49-1.53 (m, 3 H), 1.54-1.61 (m, 1 H), 1.91-2.03 (m, 1 H), 2.35 (tt, J=8.0, 4.7 Hz, 1 H), 2.56 (t, J=13.8 Hz, 1 H), 2.60-2.66 (m, 1 H), 2.71-2.77 (m, 1 H), 2.80-2.87 (m, 1 H), 2.87-2.91 (m, 3 H), 2.91-3.01 (m, 1 H), 3.18 (d, J=16.1 Hz, 1 H), 4.19-4.32 (m, 1 H), 4.79 (d, J=10.8 Hz, 1 H), 6.84 (dt, J=7.1, 1.6 Hz, 1 H), 6.92-6.96 (m, 1 H), 7.11-7.18 (m, 2 H), 11.77 (br. s., 1 H).

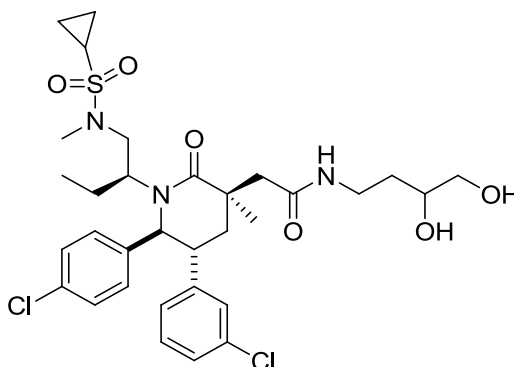
ПРИКЛАД 170

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)-N-(2-(диметиламіно)етил)ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0.52 (t, J=7.53 Hz, 3 H), 1.01-1.21 (m, 4 H), 1.47 (s, 3 H) 1.62-1.85 (m, 2 H), 1.90 (dd, J=13.50, 3.13 Hz, 1H), 2.42 (t, J=13.69 Hz, 1 H), 2.51-2.62 (m, 2 H), 2.80-2.91 (m, 3 H), 2.93 (s, 3 H), 3.03 (s, 6 H), 3.38-3.50 (m, 2 H), 3.29 – 3.39 (m, 2H), 3.84 (ddd, J=15.01, 7.38, 4.79 Hz, 1 H), 4.21 (dd, J=13.89, 10.56 Hz, 1 H), 4.80 (d, J=10.76 Hz, 1 H), 7.00-7.12 (m, 2 H) 7.15-7.25 (m, 4 H) 7.33 (d, J=6.85 Hz, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/z=651.2 (M+1).

ПРИКЛАД 171

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)-N-(3,4-дигідроксибутил)ацетамід



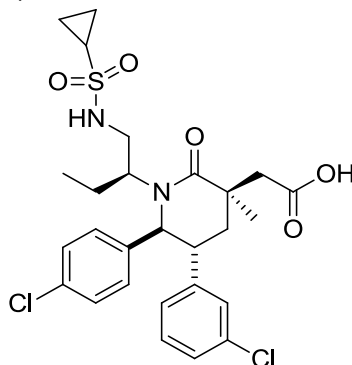
До розчину N-(бут-3-еніл)-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетаміду (0,030 г, 0,047 ммоль; Приклад 170) в 1 мл ТГФ/H<sub>2</sub>O (4:1) додали оксид осмію (VIII) (0,030 мл, 2,363 мкмоль), а потім 4-метилморфолін 4-оксид (8,31 мг, 0,071 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Розчинники вилучили, а залишок очистили обернено-фазовою ВЕРХ (градієнт від 40 до 90 % вода/ацетонітрил з 0,1 % ТФОК). Потім задані фракції

зібрали і концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.51 (t, 3 H), 1.00 (t, J=7.24 Hz, 2 H), 1.21 (d, J=4.11 Hz, 2 H), 1.42 (br. s., 3 H), 1.61 (br. s., 2 H), 1.75-2.10 (m, 2 H) 2.26-2.44 (m, 2 H) 2.52-2.80 (m, 7 H) 2.88 (s, 3 H), 3.21 (br. s., 2 H), 3.45-3.85 (m, 4 H), 4.23 (br. s., 1 H), 4.76 (d, J=10.56 Hz, 1 H), 6.90 (br. s., 1 H), 6.95-7.04 (m, 2 H), 7.07-7.15 (m, 3 H) 7.23 (d, J=7.04 Hz, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/z=668 (M+1).

#### ПРИКЛАД 172

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

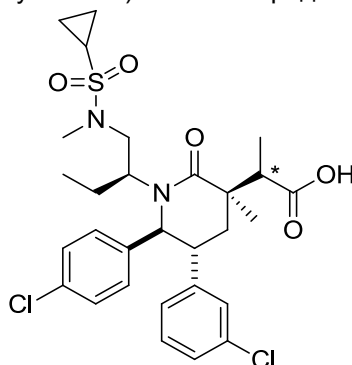


Зазначену в заголовку сполуку одержали таким же способом, як описано в Прикладі 129, використовуючи еквівалентну кількість циклопропансульфоніл хлориду замість метансульфоніл хлориду на етапі С. У результаті очищення залишку обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (елюент: від 10 до 90 % ацетонітрил, вода, 0,1 % ТФОК, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини після ліофілізації зібраних фракцій.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.54 (t, J=7.53 Hz, 3 H) 0.92-1.08 (m, 2 H) 1.08-1.23 (m, 2 H) 1.39-1.64 (m, 4 H) 1.77-1.92 (m, 1 H) 1.96-2.07 (m, 1 H) 2.28-2.49 (m, 2 H) 2.77 (d, J=14.28 Hz, 1 H) 2.92 (d, J=14.09 Hz, 1 H) 3.01-3.28 (m, 3 H) 3.61 (m, 1 H) 4.76 (d, J=10.56 Hz, 1 H) 6.78-6.90 (m, 1 H) 6.90-7.18 (m, 5 H) 7.23 (m, 2 H).

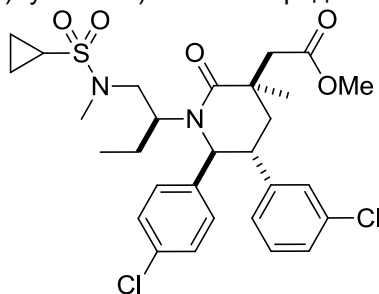
#### ПРИКЛАД 173

(S)-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)пропанова кислота



\* стереохімія не встановлена

Етап А. Метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетат

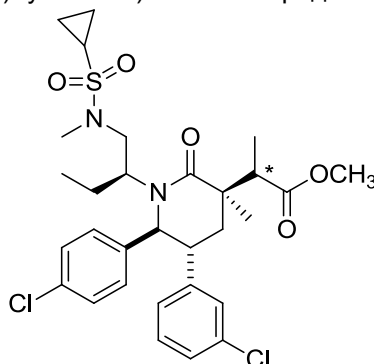


До розчину 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (0,055 г,

0,095 ммоль; Приклад 141) в 1 мл MeOH і 4 мл бензолу додали 2,0 М розчин (триметилсиліл)діазометану в диетиловому ефірі (0,095 мл, 0,189 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 0,5 години, а потім концентрували. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (елюент: від 10 до 90 %

ацетонітрил, вода, 0,1 % ТФОК, градієнтне елюювання) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку після ліофілізації об'єднаних зібраних фракцій.

Етап В. (S)-Метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)пропаноат



\* стереохімія не встановлена

До розчину метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (0,040 г, 0,067 ммоль) із представленого вище етапу А і HMPA (0,012 мл, 0,067 ммоль) у безводному ТГФ (1 мл) додали LDA, 2,0 М у ТГФ (0,037 мл, 0,074 ммоль) при -78 °С. Перемішували протягом 0,5 години при -78 °С. Потім додали йодметан (0,057 мл, 0,913 ммоль). Після перемішування протягом 1 години реакцію погасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl та екстрагували EtOAc. Органічні шари об'єднали, промили насиченим водним розчином NaCl, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували, а фільтрат і концентрували під зниженим тиском для одержання жовтої маслянистої речовини. Цю речовину використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

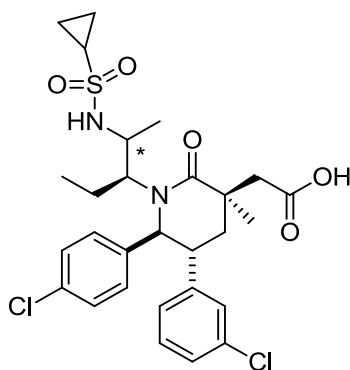
Етап С. (S)-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)пропанова кислота

До розчину (S)-метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)пропаноату (0,041 г, 0,067 ммоль) із представленого вище етапу В у MeOH/ТГФ/H<sub>2</sub>O (1 мл/1 мл/2 мл) додали гідроксид літію (8,02 мг, 0,335 ммоль). Суміш нагрівали до 60 °С протягом 14 годин. Реакційну суміш підкислили 1 н. HCl і екстрагували EtOAc (x2). Органічні шари об'єднали, промили насиченим водним розчином NaCl, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували, а фільтрат і концентрували під зниженим тиском для одержання безбарвної плівки. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (елюент: від 10 до 90 % ацетонітрил, вода, 0,1 % ТФОК, градієнтне елюювання) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як першого елююваного піка.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.52 (t, J=7.53 Hz, 3 H) 0.97-1.06 (m, 2 H) 1.20-1.26 (m, 2 H) 1.41 (s, 3 H) 1.43-1.51 (m, 3 H) 1.57-1.70 (m, 1 H) 1.88-2.04 (m, 2 H) 2.26-2.38 (m, 2 H) 2.78-2.97 (m, 5 H) 3.13 (q, J=7.11 Hz, 1 H) 3.32 (ddd, J=13.55, 10.51, 3.13 Hz, 1 H) 4.86 (d, J=10.56 Hz, 1 H) 6.88-7.03 (m, 3 H) 7.10-7.16 (m, 2 H) 7.24 (m, 3 H).

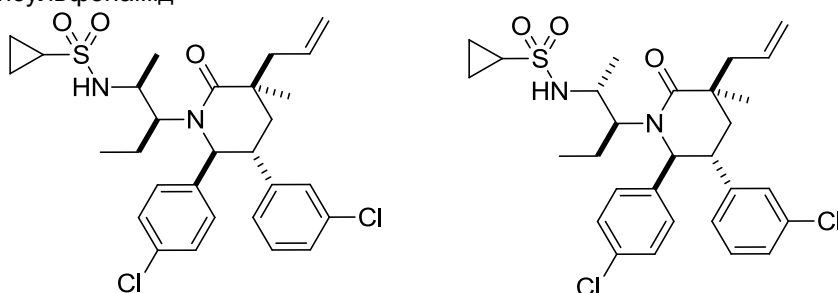
ПРИКЛАД 174

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-2-(циклопропансульфонамідо)пентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота (ізомер 1)



\* стереохімія не встановлена

Етап А. N-((2S, 3S)-3-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопiperидин-1-іл)пентан-2-іл)циклопропансульфонамід і N-((2R, 3S)-3-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопiperидин-1-іл)пентан-2-іл)циклопропансульфонамід



До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метилпiperидин-2-ону (0,053 г, 0,115 ммоль; суміш стереоізомерів; Приклад 149, етап А) і циклопропансульфонамід (0,042 г, 0,345 ммоль) у толуолі (2 мл) додали ціанометилтри-н-бутилфосфоран (0,093 мл, 0,345 ммоль) при кімнатній температурі під атмосферою аргону і цей розчин потім перемішували при 110 °С протягом 2 днів. Потім реакцію погасили (насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl), екстрагували (3 x EtOAc), а об'єднані екстракти промили (2 x водою і 1 x насиченим водним розчином NaCl). Об'єднаний органічний шар висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (елюент: від 10 до 90 % ацетонітрил, вода, 0,1 % ТФОК, градієнтне елюювання) для одержання зазначених у заголовку сполук у вигляді двох окремих фракцій.

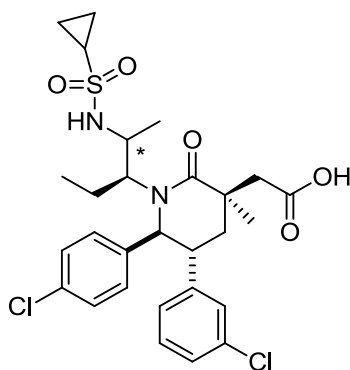
Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-2-(циклопропансульфонамідо)пентан-3-іл)-3-метил-2-оксопiperидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з N-((S)-3-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопiperидин-1-іл)пентан-2-іл)циклопропансульфонамід (Приклад 174, етап А, більш швидко елюований ізомер) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.67 (t, J=7.43 Hz, 3 H) 0.92-1.04 (m, 2 H) 1.04-1.19 (m, 2 H) 1.22 (d, J=6.85 Hz, 3 H) 1.50 (s, 3 H) 1.79-1.93 (m, 1 H) 1.96-2.09 (m, 2 H) 2.28-2.42 (m, 2 H) 2.77 (d, J=13.89 Hz, 1 H) 2.92-2.96 (m, 2 H) 3.14-3.31 (m, 1 H) 4.54 (d, J=10.37 Hz, 1 H) 6.80 (m, 1 H) 6.91-7.19 (m, 5 H) 7.21-7.27 (m, 2 H)

ПРИКЛАД 175

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-2-(циклопропансульфонамідо)пентан-3-іл)-3-метил-2-оксопiperидин-3-іл)оцтова кислота (ізомер 2)



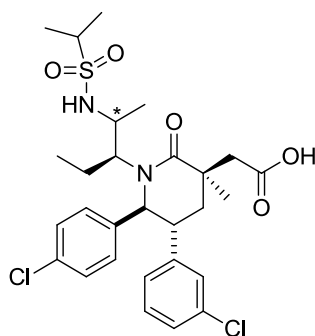
\* стереохімія не встановлена

Зазначену в заголовку сполуку одержали з N-((3S)-3-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-1-іл)пентан-2-іл)циклопропансульфонаміду (Приклад 174, етап А, більш повільно елююваний ізомер) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.45-0.53 (m, 3 H) 0.97-1.12 (m, 2 H) 1.18 (m, 1 H) 1.23-1.32 (m, 5 H) 1.52 (s, 3 H) 1.70 (m, 1 H) 1.92 (m, 2 H) 2.40-2.54 (m, 2 H) 2.74 (d, J=15.06 Hz, 1 H) 3.02 (d, J=15.06 Hz, 1 H) 3.14 (m, 1 H) 4.85 (d, J=10.56 Hz, 1 H) 6.84 (m, 1 H) 6.99 (m, 1 H) 7.08-7.17 (m, 2 H) 7.25 (m, 4 H)

ПРИКЛАД 176

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((3S)-2-(1-метилетилсульфонамідо)пентан-3-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота



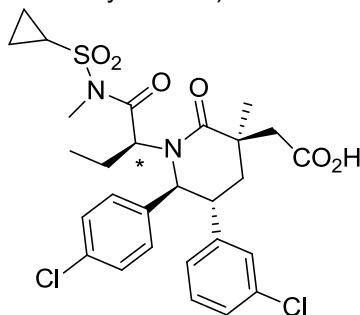
\* стереохімія не встановлена

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метилпіридин-2-ону (суміш стереоізомерів; Приклад 149, етап А) і пропан-2-сульфонаміду таким же способом, як описано в Прикладі 174.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.47 (t, J=7.83 Hz, 3 H) 1.20 (d, J=6.85 Hz, 3 H) 1.41 (dd, J=14.87, 6.85 Hz, 6 H) 1.51-1.60 (s, 3 H) 1.60-1.73 (m, 1 H) 1.80-2.00 (m, 2 H) 2.50 (t, J=13.89 Hz, 1 H) 2.72-2.81 (d, J=14.67 Hz, 1 H) 2.97 (d, J=14.67 Hz, 1 H) 3.07-3.23 (m, 2 H) 4.85 (d, J=10.96 Hz, 1 H) 6.87 (m, 1 H) 6.97-7.07 (m, 1 H) 7.07-7.19 (m, 2 H) 7.19-7.33 (m, 4 H).

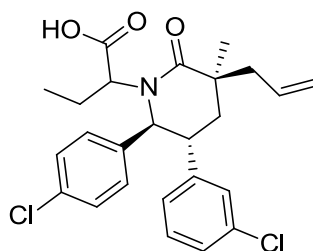
ПРИКЛАД 177

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)-1-оксобутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота



\* стереохімія не підтверджена

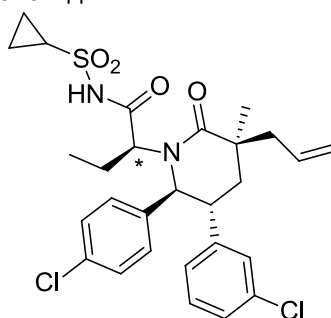
Етап А. 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-1-іл)бутанова кислота



До перемішаного розчину метил 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноату (200 мг, 0,42 ммоль; Приклад 91, етап А) у ТГФ (5 мл) додали гідроксид натрію (506 мг, 12,65 ммоль) у воді (5 мл) і нагрівали реакційну суміш із дефлегматором близько 12 годин. Потім реакційну суміш остидили до кімнатної температури і розділили між EtOAc (80 мл) і 1,0 М HCl (20 мл). Окремий водний шар екстрагували EtOAc (30 мл) і об'єднані органічні шари висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат випарили in vacuo для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини.

Spectrum (ESI) m/z=460.0 (M+1).

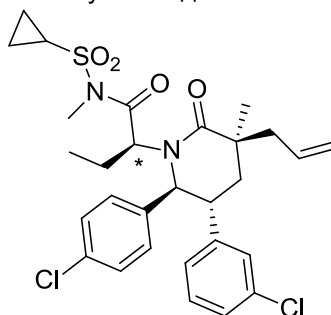
Етап В. (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-N-(циклопропілсульфоніл)бутанамід



\* стереохімія не підтверджена

До перемішаного розчину 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутанової кислоти (140 мг, 0,304 ммоль; Приклад 177, етап А) у ДМФ (2 мл) додали бромтрипіролідин-1-ілфосфонію гексафторфосфат (V) (354 мг, 0,76 ммоль) і N, N-диізопропілетиламін (0,11 мл, 0,61 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 3 годин. Потім реакційну суміш розділили між EtOAc (60 мл) і 1,0 М водним розчином LiCl (20 мл). Відокремлений органічний шар висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували і випарили in vacuo. У результаті колонкової хроматографії (SiO<sub>2</sub>, гексани:EtOAc, від 1:0 до 1:1) одержали зазначену в заголовку сполуку. Spectrum (ESI) m/z=563.0 (M+1).

Етап С. (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-N-(циклопропілсульфоніл)-N-метилбутанамід



\* стереохімія не підтверджена

До перемішаного розчину (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-N-(циклопропілсульфоніл)бутанаміду (8 мг, 0,014 ммоль; Приклад 177, етап В) у ДМФ (1,0 мл) додали карбонат калію (2,9 мг, 0,021 ммоль) і йодметан (1,1 мкл, 0,017 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Потім додали додаткову кількість йодметану (1,1 мкл, 0,017 ммоль) і карбонату калію (2,9 мг, 0,021 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 60 годин. Потім реакційну суміш розділили між EtOAc (20 мл) і 1,0 М LiCl (5 мл). Відокремлений органічний шар промили 1,0 М LiCl (5 мл), висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували і випарили in vacuo.

васио для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Spectrum (ESI)  $m/z=577.0$  (M+1).

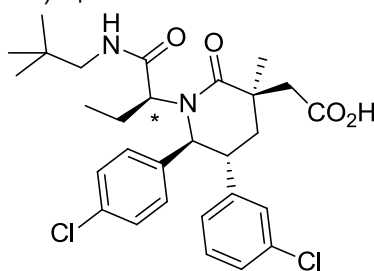
Етап D. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)-1-оксобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-N-(циклопропілсульфоніл)-N-метилбутанаміду (Приклад 177, етап C) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 7.30 (2 H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.15-7.25 (4 H, m), 6.94 (2 H, d,  $J=7.6$  Hz), 4.79-4.93 (2 H, m), 3.31 (3 H, s), 3.08-3.17 (1 H, m), 2.92 (1 H, d,  $J=15.1$  Hz), 2.70 (1 H, d,  $J=14.7$  Hz), 2.08-2.19 (2 H, m), 1.72 (2 H, t,  $J=7.5$  Hz), 0.92-1.39 (8 H, m), 0.84-0.91 (3 H, m). Мас Спектр (ESI)  $m/z=595.0$  (M+1).

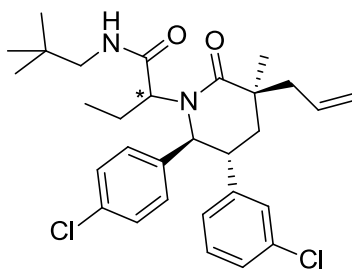
ПРИКЛАД 178

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(неопентиламіно)-1-оксобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



\* стереохімія не підтверджена

Етап A. 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутанова кислота



\* Суміш стереоізомерів

До перемішаного розчину 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутанової кислоти (110 мг, 0,24 ммоль; Приклад 177, етап A або Приклад 1, етап F) і ДІЕА (0,050 мл, 0,287 ммоль) у сухому ДМФ (1195 мкл) при 0 °C додали НАТУ (109 мг, 0,287 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 5 хвилин, а потім додали 2 екв. неопентиламіну (55,9 мкл, 0,478 ммоль; TCI America). Реакційний розчин перемішували при 0 °C протягом 10 хвилин до завершення реакції за даними ЖХМС, потім відфільтрували. В результаті очищення розчину обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Sunfire™ Prep C18 OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), градієнтне елювання від 70 до 100 % MeCN у воді за період 35 хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) одержали зазначені в заголовку сполуки у вигляді епімерної суміші.

Етап B. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(неопентиламіно)-1-оксобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

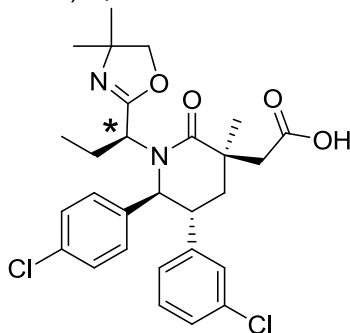
Зазначену в заголовку сполуку отримали із 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-N-неопентилбутанаміду (88 мг, 0,166 ммоль) (Приклад 178, етап A) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F, з наступним очищенням залишку обернено-фазовою ВЕРХ (елюент: 55 % MeCN у воді (0,1 % ТФОК), ізократичне елювання) з використанням колонки Sunfire C18 OBD, 10 мкм (30 × 150 мм), Waters Corp (Мілфорд, штат Массачусетс).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 0.79 (t,  $J=7.46$  Hz, 3 H), 0.93 (s, 9 H), 1.26 (s, 2 H), 1.43 (s, 3 H), 1.78 (dqin,  $J=14.38$ , 7.29, 7.29, 7.29 Hz, 1 H), 2.08-2.23 (m, 3 H), 2.81 (dd,  $J=13.20$ , 5.14 Hz, 1 H), 2.88 (s, 2 H), 3.09 (dd,  $J=13.20$ , 6.60 Hz, 1 H), 3.17 (ddd,  $J=12.78$ , 9.72, 3.67 Hz, 1 H), 3.92 (t,  $J=7.34$  Hz, 1 H), 4.63 (d,  $J=9.78$  Hz, 1 H), 6.75 (d,  $J=7.58$  Hz, 1 H), 6.94-7.00 (m, 3 H), 7.10 (t,  $J=7.70$  Hz, 2 H), 7.13-7.24 (m, 3 H). Spectrum (ESI)  $m/z=547$  (M+1).

ПРИКЛАД 179

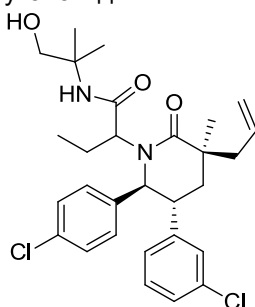
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-

іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



\* стереохімія не підтверджена

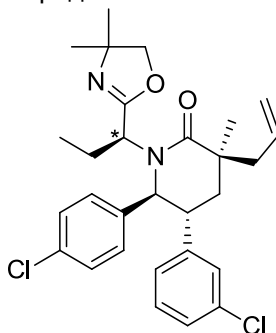
Етап А. 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)бутанамід



\* Суміш стереоізомерів

До розчину 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)бутанаміду (Приклад 177, етап А) і 5 екв. 2-аміно-2-метилпропан-1-олу (80 мкл, 0,836 ммоль; Sigma-Aldrich) у ДМФ (1672 мкл) при 0 °С додали 1,2 екв. НАТУ (76 мг, 0,201 ммоль). Реакційний розчин перемішували протягом 1 години, коли реакція була завершена за даними ЖХМС. Реакційну суміш розбавили EtOAc (50 мл) і промили NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), 1 н. HCl і водою. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували для одержання неочищеного матеріалу у вигляді прозорого розчину (у якому присутній залишковий ДМФ). Продукт використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)пропіл)-3-метилпіперидин-2-он



\* стереохімія не підтверджена

До холодного (-78 °С) розчину 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)бутанаміду (89 мг, 0,167 ммоль; Приклад 179, етап А: епімерна суміш) у ДХМ (1674 мкл) по краплях додали 3 екв. диетиламіносірки трифториду (26,5 мкл, 0,201 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 20 хвилин. Потім однією порцією додали безводний K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 екв.) і залишили суміш нагріватися до кімнатної температури. Реакційну суміш вилили в насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували двофазну суміш EtOAc x 2. Об'єднані органічні екстракти висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 0 до 20 % етилацетат у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.76 (t, J=7.46 Hz, 3 H), 1.08 (s, 3 H), 1.15 (s, 3 H),



1.24 (s, 3 H), 1.67 (s, 1 H), 1.82 (dt, J=14.43, 7.21 Hz, 1 H), 1.89-1.96 (m, 1 H), 2.00-2.11 (m, 1 H), 2.21 (dt, J=14.31, 7.27 Hz, 1 H), 2.61 (d, J=7.58 Hz, 2 H), 3.21 (ddd, J=13.14, 10.09, 3.18 Hz, 1 H), 3.64 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 3.90 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 4.12 (t, J=6.85 Hz, 1 H), 4.54 (d, J=10.27 Hz, 1 H), 5.16 (s, 1 H), 5.18 (d, J=3.18 Hz, 1 H), 5.81-5.93 (m, 1 H), 6.75 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.00 (s, 3 H), 7.10 (t, J=7.70 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=8.07 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=8.31 Hz, 2 H). Spectrum (ESI) m/z=513 (M+1).

У результаті подальшого елюювання одержали інший епімер: (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)пропіл)-3-метилпіперидин-2-он.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.96 (t, J=7.46 Hz, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.65 (br. s., 1 H), 1.86-2.06 (m, 4 H), 2.60 (qd, J=14.06, 7.70 Hz, 2 H), 3.20 (ddd, J=13.27, 10.09, 3.30 Hz, 1 H), 3.79-3.89 (m, 2 H), 3.89-3.95 (m, 1 H), 4.49 (d, J=10.03 Hz, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 5.18 (d, J=3.91 Hz, 1 H), 5.82-5.95 (m, 1 H), 6.72 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 6.97 (t, J=1.83 Hz, 1 H), 7.08-7.13 (m, 1 H), 7.13-7.23 (m, 3 H). Мас Спектр (ESI) m/z=513 (M+1).

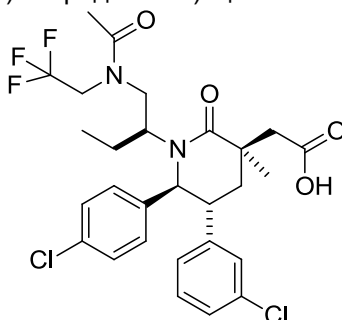
Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)пропіл)-3-метилпіперидин-2-ону (53 мг, 0,103 ммоль; Приклад 179, етап В) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

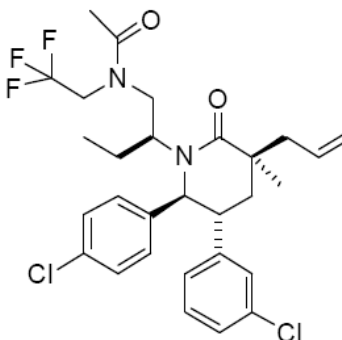
<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.74 (t, J=7.46 Hz, 3 H) 1.08 (s, 3 H) 1.14 (s, 3 H) 1.41 (s, 3 H) 1.74 (dt, J=14.31, 7.03 Hz, 1 H) 2.04-2.12 (m, 1 H) 2.12-2.30 (m, 2 H) 2.76 (d, J=14.43 Hz, 1 H) 2.88 (d, J=14.18 Hz, 1 H) 3.24 (ddd, J=12.59, 9.66, 3.18 Hz, 1 H) 3.66 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 3.88 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 4.16 (t, J=6.72 Hz, 1 H) 4.60 (d, J=9.78 Hz, 1 H) 6.78 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 6.99-7.06 (m, 2 H) 7.10 (t, J=7.82 Hz, 2 H) 7.14-7.18 (m, 1 H) 7.22 (d, J=8.31 Hz, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/z=531 (M+1).

#### ПРИКЛАД 180

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(N-(2,2,2-трифторетил)ацетамідо)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-(2,2,2-трифторетил)ацетамід



Зазначену в заголовку сполуку одержали ацетилюванням (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-((2,2,2-трифторетил)аміно)бутан-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 147, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 28, етап С.

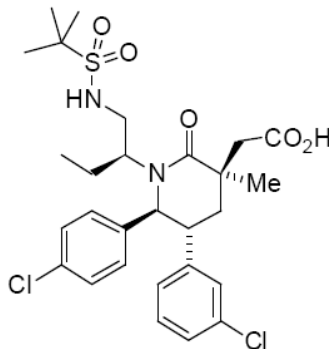
Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(N-(2,2,2-трифторетил)ацетамідо)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-(2,2,2-трифторетил)ацетаміду (Приклад 180, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

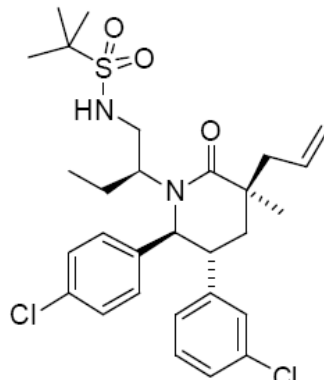
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.52 (t, J=8.0 Hz, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 1.61 (m, 1 H), 1.87 (m, 1 H), 1.90-2.40 (m, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.77 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 3.00 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.85-4.05 (m, 3 H), 4.40 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 7.05-7.20 (m, 2 H), 7.25 (d, J=8.0 Hz, 2 H).

5 ПРИКЛАД 181

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диметилетилсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



10 Етап А. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-2-метилпропан-2-сульфонамід



202,6 мг (0,454 ммоль) (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 91, етап В) і 2-метилпропан-2-сульфонаміду (130 мг, 0,948 ммоль, Oakwood) розчинили у безводному толуолі (4,5 мл). Через шприц у реакційну посудину перенесли 421 мг ціанометилентрибутилфосфорану. Додали додатково близько 30 мг фосфоранового реагента через 2 хвилини після першого додавання. Реакційну суміш перемішували при 34-41 °C на попередньо нагрітій масляній бані. Реакцію контролювали за ЖХМС. Через 2 години 15 хвилин додатково додали 133 мг трет-бутилсульфонаміду, реакційну суміш нагрівали при 35 °C протягом ночі.

20 Наступного дня, через 26 годин 15 хвилин загального часу реакції, додали додатково 133 мг трет-бутилсульфонаміду. Через 30 хвилин додали додатково 421 мг ціанометилентрибутилфосфорану. Нагрівання при температурі від 35 до 40 °C продовжували протягом ночі.

25 На третій день реакція була завершена за даними ЖХМС. Через 53 години загального часу реакції суміш розділили між етилацетатом і насиченим розчином хлориду амонію. Водну фазу екстрагували зворотною екстракцією 2x EtOAc, промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували, а фільтрат концентрували in vacuo до залишку, який хроматографували на 24 г колонці з діоксидом кремнію, елюючи градієнтом від 0 до 30 % EtOAc у гексанах. Фракції, які містять заданий продукт, об'єднали і концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді бруднувато-білої твердої речовини, яку висушили під високим вакуумом.<sup>+</sup> (ESI) m/z=565 [M+H]<sup>+</sup>.

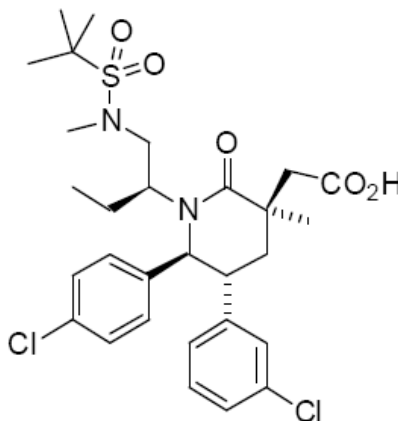
Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диметилетилсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

35 N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-2-метилпропан-2-сульфонамід (100 мг, 0,177 ммоль; Приклад 181, етап А) перенесли в круглодонну колбу, оснащену мішалкою, а потім додали тетрахлорид вуглецю (1,100 мл),

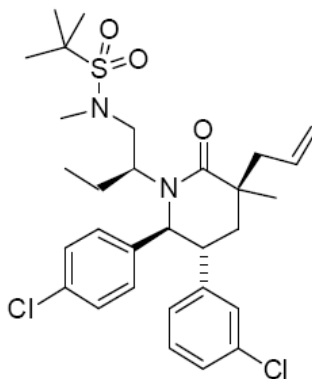
ацетонітрил (1,1 мл) і воду (1,6 мл). Потім у колбу помістили періодат натрію (190 мг, 0,888 ммоль) і рутенію (III) хлорид гідрат (6 мг, 0,023 ммоль) і отриману червонувато-коричневу суспензію енергійно перемішували при кімнатній температурі. Через 18 годин часу реакції додали додатково 200 мг періодату натрію разом з додатковими 2 мг рутенію (III) хлориду гідрату. Продовжували перемішування при кімнатній температурі. Через 4 години реакцію погасили додаванням 1,3 М водного розчину HCl і розбавили етилацетатом. Отриману суміш відфільтрували. До водної фази додали насичений водний розчин NaCl для прискорення розділення фаз. Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували, а фільтрат концентрували *in vacuo*. Отриманий залишок обробили хроматографією на обернено-фазовій ВЕРХ колонці Sunfire™ (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), елюючи градієнтом від 50 до 95 % MeCN у воді (0,1 % ТФОК в обох розчинниках) протягом 35 хвилин. Фракції, що містять заданий продукт високої чистоти, за даними ВЕРХ, об'єднали, випарили леткі речовини на ротаційному випарнику та ліофілізували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді бруднувато-білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0.46 (t, J=7.58 Hz, 3 H), 1.30-1.42 (m, 9 H), 1.45 (s, 3 H), 1.52-1.66 (m, 1 H), 1.75-1.89 (m, 1 H), 1.96-2.10 (m, 1 H), 2.33-2.49 (m, 1 H), 2.64 (d, J=13.45 Hz, 1 H), 2.72-2.83 (m, 1 H), 2.88-2.97 (m, 1 H), 2.97-3.07 (m, 1 H), 3.32-3.40 (m, 1 H), 3.86-4.05 (m, 1 H), 4.94-5.05 (m, 1 H), 6.79-7.45 (m, 8 H). MS (ESI) m/z=583 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 182  
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N, 2-диметилпропан-2-ілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N, 2-диметилпропан-2-сульфонамід



N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-2-метилпропан-2-сульфонамід (100 мг, 0,177 ммоль; Приклад 181, етап А) розчинили в ДМФ (2,5 мл) і однією порцією додали гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 19 мг, 0,45 ммоль). Через 25 хвилин цю суміш остидили до 0 °C на крижаній бані і через шприц по краплях додали йодметан (0,04 мол, 0,643 ммоль). Суміш залишили поступово нагріватися до кімнатної температури, поступово стаючи блідо-жовтою суспензією. Через 2 години дуже обережно додали воду (2 мл). Отриману суміш розділили між етилацетатом і насиченим водним

розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Водну фазу екстрагували зворотною екстракцією (2х) і об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$  (2х), висушили над сульфатом натрію, відфільтрували, а фільтрат концентрували *in vacuo* до маслянистого залишку, який хроматографували на 12 г колонці з діоксидом кремнію, елюючи градієнтом від 0 до 35 %  $\text{EtOAc}$  у гексанах. Фракції, які містять сульфонамідний продукт, об'єднали і концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки. МС (ESI)  $m/z=579$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

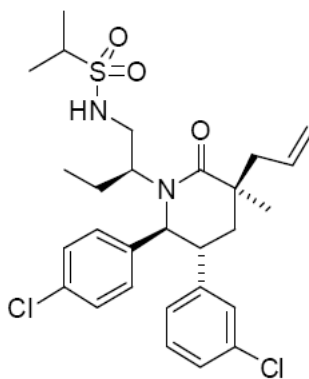
Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N, 2-диметилпропан-2-ілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

<sup>TM</sup>Цю сполуку отримали із N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-1-іл)бутил)-N, 2-диметилпропан-2-сульфонаміду (Приклад 182, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 181, етап В. Отриманий неочищений матеріал поглинули метанолом, відфільтрували і очистили обернено-фазовою ВЕРХ на обернено-фазовій препаративній ВЕРХ колонці Sunfire<sup>TM</sup> (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), елюючи градієнтом від 50 до 100 %  $\text{MeCN}$  у воді (0,1 % ТФОК в обох розчинниках). Леткі речовини вилучили, а суспензію повторно розчинили у мінімальній кількості  $\text{MeCN}$ , заморозили і ліофілізували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді бруднуватобілої твердої речовини.

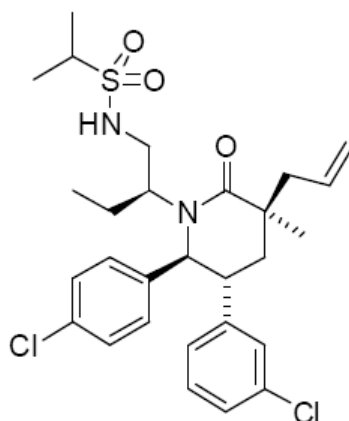
<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.51 (t, J=7.21 Hz, 3 H), 1.32-1.48 (m, 12 H), 1.58-1.71 (m, 1 H), 1.78-1.92 (m, 1 H), 1.94-2.06 (m, 1 H), 2.43 (t, J=13.69 Hz, 1 H), 2.63 (d, J=13.20 Hz, 1 H), 2.71-2.88 (m, 2 H), 2.88-3.01 (m, 4 H), 3.28 (d, J=2.93 Hz, 0 H), 3.32-3.35 (m, 1 H), 4.40 (br. s., 1 H), 4.79 (d, J=10.76 Hz, 1 H), 6.96-7.09 (m, 3 H), 7.10-7.40 (m, 5 H). МС (ESI)  $m/z=597$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 183

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(1-метилетилсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-1-іл)бутил)пропан-2-сульфонамід



\*Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіридин-2-ону (Приклад 91, етап В) і пропан-2-сульфонаміду, як описано у Прикладі 181, етап А. МС (ESI)  $m/z=551$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(1-метилетилсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

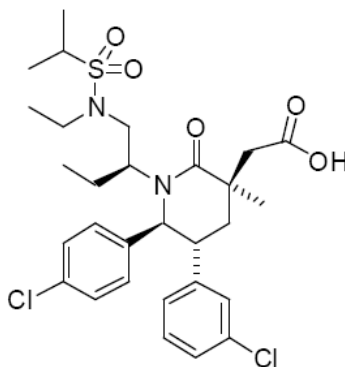
Зазначену в заголовку сполуку одержали з N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-

хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)пропан-2-сульфонаміду (Приклад 183, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 181, етап В. Залишок очистили обернено-фазовою ВЕРХ на обернено-фазовій препаративній ВЕРХ колонці Sunfire™ (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), елюючи градієнтом від 50 до 100 % MeCN у воді (0,1 % ТФОК в обох розчинниках). Хроматографічні фракції об'єднали і концентрували in vacuo. Отриману суспензію зробили гомогенною додаванням мінімальної кількості MeCN, заморожуванням та ліофілізацією для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

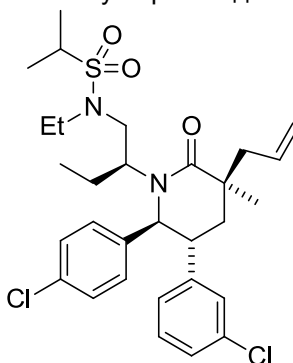
<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0.45 (t, J=7.58 Hz, 3 H), 1.35 (dd, J=8.56, 6.85 Hz, 6 H), 1.41 (br. s., 3 H), 1.51-1.64 (m, 1 H), 1.83 (ddd, J=14.43, 8.56, 7.34 Hz, 1 H), 2.05 (dd, J=13.69, 2.93 Hz, 1 H), 2.39 (t, J=13.69 Hz, 1 H), 2.64 (d, J=13.45 Hz, 1 H), 2.80 (t, J=9.29 Hz, 1 H), 2.87-3.04 (m, 2 H), 3.23 (dt, J=13.51, 6.82 Hz, 1 H), 3.33-3.40 (m, 1 H), 3.85 (dd, J=14.06, 10.15 Hz, 1 H), 4.96 (d, J=11.00 Hz, 1 H), 6.36-7.71 (m, 8 H). MS (ESI) m/z=569 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 184

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-етилпропан-2-ілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-етилпропан-2-сульфонамід



Зазначену в заголовку сполуку одержали з N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)пропан-2-сульфонаміду (Приклад 183, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 182, етап А, замінивши йодметан на йодетан.<sup>+</sup> (ESI) m/z=579 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-етилпропан-2-ілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

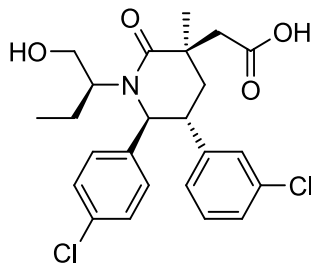
Зазначену в заголовку сполуку отримали із N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-етилпропан-2-сульфонаміду (Приклад 184, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F. Залишок хроматографували на обернено-фазовій препаративній ВЕРХ колонці C18 Sunfire™ (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), елюючи градієнтом від 50 до 100 % MeCN у воді (0,1 % ТФОК в обох розчинниках). Фракції, які містять продукт високої чистоти, за даними ВЕРХ, об'єднали і випарували леткі речовини на ротаційному випарнику. Суспензію повторно розчинили в мінімальній кількості MeCN, заморожили та ліофілізували протягом ночі для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої пінистої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0.52 (t, J=7.21 Hz, 3 H), 1.09-1.20 (m, 3 H), 1.30 (d, J=6.85 Hz, 3 H), 1.38 (d, J=6.85 Hz, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.56-1.69 (m, 1 H), 1.82-1.97 (m, 1 H), 2.01 (dd, J=13.69, 2.93 Hz, 1 H), 2.41 (t, J=13.69 Hz, 1 H), 2.64 (d, J=13.20 Hz, 1 H), 2.82 (br. s., 1 H), 2.88-3.02 (m, 2 H), 3.15-3.25 (m, 1 H), 3.28 (d, J=3.18 Hz, 1 H), 3.33-3.36 (m, 1 H), 3.40-3.55 (m, 1 H), 4.29 (d,

$J=6.36$  Hz, 1 H), 4.84 (br. d,  $J=1.00$  Hz, 1 H), 6.81-7.55 (m, 8 H). МС (ESI)  $m/z=597$   $[M+H]^+$ .

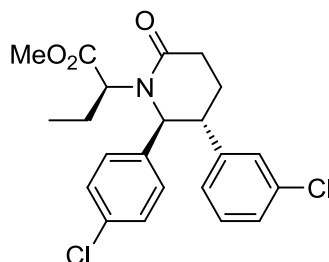
## ПРИКЛАД 185

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідрокси-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



5

Етап А. (S)-Метил 2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-6-оксопіперидин-1-іл)бутаноат



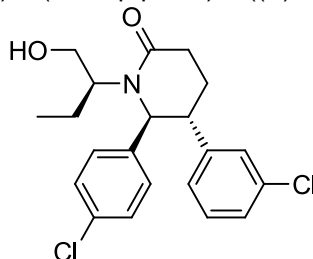
10

15

20

До нагрітого до 50 °С розчину 33,8 г (60 % у мінеральному маслі, 845 ммоль) гідриду натрію в 2-метилтетрагідрофурані (550 мл) додали розчин 240 г (750 ммоль) (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (Приклад 1, етап Е) в 2-метилтетрагідрофурані (550 мл) за період 45 хвилин. Ще через 1,25 години при 50 °С додали 105 мл (912 ммоль) метил 2-бромбутирату за період 20 хвилин. Отриману суспензію перемішували при 50 °С протягом 3,5 годин, а потім остидили до кімнатної температури і погасили насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Додали воду, щоб розчинити осад, і отриману суміш екстрагували етилацетатом (4х). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$  (1х), висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (колонка Biotage® Snap™ (Biotage, LLC, Шарлот, штат Північна Кароліна), від 0 до 35 %  $\text{EtOAc}$ /ДХМ, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої маслянистої твердої речовини.

Етап В. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)піперидин-2-он



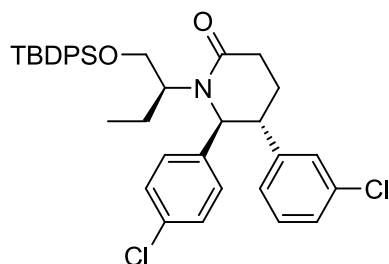
25

30

35

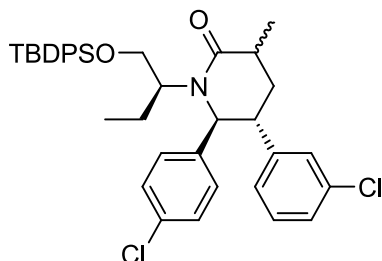
До крижаного розчину 48,5 г (115 ммоль) (S)-метил 2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-6-оксопіперидин-1-іл)бутаноату (Приклад 185, етап А) в етиловому ефірі (850 мл) додали 5,96 г (90 %, 246 ммоль) боргідриду літію. Отриманий світложовтий розчин перемішували при 0 °С протягом 3 годин, а потім додали  $\text{MeOH}$  (2,5 мл) і додаткову кількість етилового ефіру (100 мл). Під час додавання  $\text{MeOH}$  спостерігали утворення газу. Через 40 хвилин реакцію погасили обережним додаванням 1 н.  $\text{HCl}$  до припинення виділення газу. Суміш екстрагували  $\text{EtOAc}$  (2х), а об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином хлориду натрію (1х). Органічний шар висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої пінистої речовини. Неочищений продукт використовували безпосередньо на наступному етапі без додаткового очищення.

Етап С. (5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-он



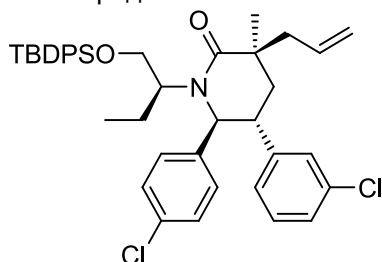
До розчину 44,7 г (114 ммоль) (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 185, етап В) і 19,4 г (285 ммоль) імідазолу в ДМФ (350 мл) додали 39,4 мл (154 ммоль) трет-бутилдифенілсиліл хлориду. Безбарвний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Реакційну суміш розділили між водою та етиловим ефіром (3х), а потім об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином хлориду натрію (1х), висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (колонка Biotage® Snap™ (Biotage, LLC, Шарлот, штат Північна Кароліна), від 0 до 60 % EtOAc у гексанах, градієнтнеелювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої пінистої речовини.

Етап D. (5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-он



До охолодженого до  $-78^\circ\text{C}$  розчину 98,2 г (156 ммоль) (5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (Приклад 185, етап С) і 10,0 мл (160 ммоль) метилйодиду в сухому дегазованому ТГФ (400 мл) повільно, за 20 хвилин, додали 200 мл (200 ммоль) дегазованого 1 М розчину біс(триметилсиліл)аміду літію в ТГФ. Жовтогарячий розчин перемішували при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 1,5 години, а потім нагріли до  $0^\circ\text{C}$  і перемішували ще 1,5 години. Реакцію погасили насиченим водним розчином хлориду амонію та екстрагували EtOAc (3X). Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (колонка Biotage® Snap™ (Biotage, LLC, Шарлот, штат Північна Кароліна), від 5 до 55 % EtOAc у гексанах, градієнтне елювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді світложовтої пінистої речовини.

Етап E. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-он

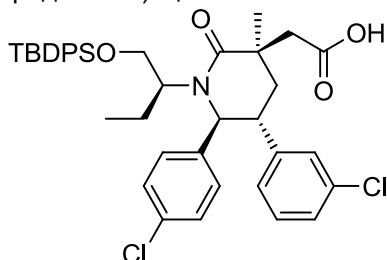


До охолодженого до  $-78^\circ\text{C}$  розчину 37,3 мл (266 ммоль) діізопропіламіну в сухому дегазованому ТГФ (150 мл) повільно через канюлю додали 100 мл (250 ммоль) дегазованого 2,5 М розчину н-бутиллітію в гексанах. Світложовтий розчин перемішували при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 15 хвилин, потім нагріли до  $0^\circ\text{C}$  і перемішували ще 5 хвилин. До крижаного розчину LDA додали розчин 85,7 г (133 ммоль) (5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 185, етап D) у сухому дегазованому ТГФ (210 мл) через канюлю за період 15 хвилин. Темножовтогарячий розчин перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин, а потім швидко через шприц додали 34,5 мл (399 ммоль) алілброміду. Через 20 секунд крижану баню забрали і помістили реакційну суміш на

водяну баню кімнатної температури, і перемішували ще 15 хвилин. Реакцію погасили насиченим водним розчином хлориду амонію та екстрагували EtOAc (3X). Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (колонка Biotage® Snap™ (Biotage, LLC, Шарлот, штат

5 Північна Кароліна), 6-14 % EtOAc у гексанах, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої пінистої речовини.

Етап F. 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



10 Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 185, етап E) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.30 (t, J=7.53 Hz, 3 H) 1.17 (s, 9 H) 1.34-1.48 (m, 1 H) 1.53 (s, 3 H) 1.74-1.88 (m, 1 H) 1.93-2.03 (m, 1 H) 2.29 (t, J=13.69 Hz, 1 H) 2.69 (d, J=15.85 Hz, 1 H) 2.81-2.93 (m, 1 H) 2.98-3.08 (m, 1 H) 3.12 (d, J=15.65 Hz, 1 H) 3.52 (dd, J=10.66, 4.21 Hz, 1 H) 4.32 (t, J=10.27 Hz, 1 H) 4.71 (d, J=10.76 Hz, 1 H) 6.56-6.66 (m, 1 H) 6.91-6.97 (m, 1 H) 7.02-7.09 (m, 1 H) 7.12-7.18 (m, 1 H) 7.20-7.30 (m, 4 H) 7.33-7.51 (m, 6 H) 7.64 (td, J=7.83, 1.57 Hz, 4 H).

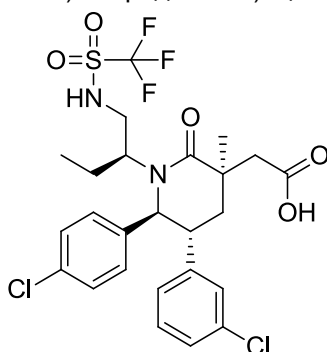
Етап G. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

20 До крижаного розчину 370 г (0,53 ммоль) 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 185, етап F) у ТГФ (15 мл) додали 2,60 мл (2,60 ммоль) 1 М розчину TBAF у ТГФ. Жовтий розчин нагріли до кімнатної температури і перемішували протягом 5 годин. Потім додали 2,60 мл (2,60 ммоль) 1 М розчину TBAF у ТГФ і перемішували реакційну суміш ще 20 годин. Реакційну суміш розділили між 1 н. HCl і EtOAc (4X). Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Sunfire™ Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), градієнтне елюювання від 40 % MeCN у воді до 80 % MeCN у воді за період 30 хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CdCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.23-7.28 (2 H, m), 7.15-7.20 (1 H, m), 7.07-7.14 (1 H, m), 6.98-7.06 (3 H, m), 6.74 (1 H, d, J=7.1 Hz), 4.55 (1 H, dd J=9.8 Hz, 2.9 Hz), 3.71-3.79 (1 H, m), 3.58-3.66 (1 H, m), 3.19-3.28 (1 H, m), 3.07-3.16 (1 H, m), 2.96-3.03 (1 H, m), 2.75 (1 H, dd, J=14.9 Hz, 2.9 Hz), 2.16-2.25 (1 H, m), 2.03-2.10 (1 H, m), 1.87-1.98 (1 H, m), 1.46 (3 H, s), 1.41-1.54 (m, 1 H), 0.63 (3 H, dd, J=7.3 Hz, 3.3 Hz). Мас Спектр (ESI) m/z=464.1 (M+1).

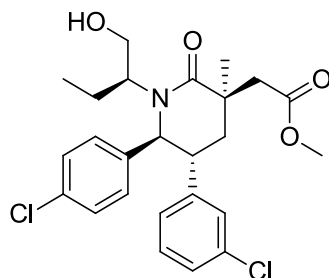
ПРИКЛАД 186

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(трифторметилсульфонамідо)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота



40 Етап A. Метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетат





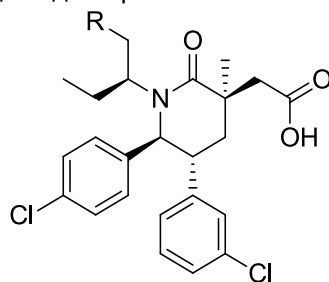
Розчин 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 185) в MeOH (2 мл) і бензолі (8 мл) перемішували з (триметилсиліл)діазометаном, 2,0 М у диетиловому ефірі (2,02 мл, 4,04 ммоль) при кімнатній температурі протягом 0,5 години. Потім суміш концентрували для одержання неочищеного складного метилового ефіру, який обробляли TBAF у ТГФ при кімнатній температурі протягом 30 годин. Суміш концентрували та очистили хроматографією на силікагелі (від 0 до 100 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки. Мас Спектр (ESI)  $m/z=478$  (M+1).

Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(трифторметилсульфонамідо)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

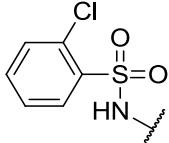
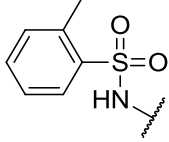
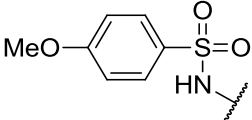
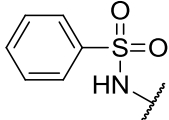
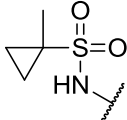
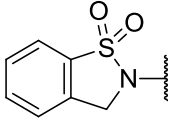
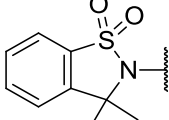
Реакційну посудину під аргоном завантажили метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетатом (0,048 г, 0,1 ммоль; Приклад 186, етап А), 2-(трибутилфосфораніліден)ацетонітрилом (0,036 г, 0,15 ммоль) і трифторметансульфонамідом (0,022 г, 0,15 ммоль) у толуолі (0,5 мл). Реакційну суміш у реакційній посудині щільно закрили і перемішували при 110 °C протягом 1 години. У результаті колонкової хроматографії на силікагелі одержали суміш метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(трифторметилсульфонамідо)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)ацетату з невідомою домішкою. Цю суміш гідролізували LiOH (1 н. розчином у воді, 0,3 мл) в етанолі (0,5 мл) протягом 3 годин при кімнатній температурі. У результаті ВЕРХ-очищення (колонка C18, елюювали від 10 до 95 % CH<sub>3</sub>CN у воді, з 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 7.26 (2 H, br. s.), 7.15-7.20 (1 H, m), 7.12 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.05 (1 H, d, J=9.3 Hz), 6.95 (1 H, t, J=1.7 Hz), 6.75 (1 H, d, J=7.6 Hz), 6.49 (1 H, br. s.), 4.53 (1 H, d, J=10.3 Hz), 3.13-3.27 (3 H, m), 2.80-2.93 (3 H, m), 2.24 (1 H, t, J=13.8 Hz), 2.10 (1 H, dd, J=14.1, 3.1 Hz), 1.83 (1 H, br. s.), 1.55-1.66 (1 H, m), 1.49 (3 H, s), 0.71 (3 H, br. s.). Мас Спектр (ESI)  $m/z=595$  (M+1).

ПРИКЛАДИ 187-195 були отримані, якщо не зазначене інше, з метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (Приклад 186, етап А) такими ж способами, як описано в Прикладі 186, етап В, із заміною трифторметансульфонаміду на відповідний реагент.



Приклад	R	Реагент, який використовується
187		4-хлорбензолсульфонамід
188		4-метилбензолсульфонамід

Приклад	R	Реагент, який використовується
189		2-хлорбензолсульфонамід
190		2-метилбензолсульфонамід
191		4-метоксибензолсульфонамід
192		Бензолсульфонамід
193		1-метилциклопропан-1-сульфонамід
194		2,3-дигідро-1,1-диоксо-1,2-бензізотіазол
195		2,3-дигідро-3,3-диметил-1,2-бензізотіазол 1,1-диоксид

## ПРИКЛАД 187

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(4-хлорфенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.77 (2 H, m, J=8.6 Hz), 7.48-7.54 (2 H, m), 7.23 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.11-7.19 (2 H, m), 7.05 (2 H, d, J=5.9 Hz), 6.98 (1 H, s), 6.86 (1 H, d, J=7.3 Hz), 5.31 (2 H, br. s.), 5.26 (3 H, br. s.), 4.78 (1 H, d, J=10.3 Hz), 3.43 (1 H, br. s.), 3.17 (2 H, ddd, J=13.5, 10.7, 2.9 Hz), 2.97 (1 H, d, J=14.4 Hz), 2.79 (1 H, d, J=14.4 Hz), 2.74 (1 H, d, J=13.7 Hz), 2.38 (1 H, t, J=13.8 Hz), 2.05 (1 H, dd, J=13.9, 2.9 Hz), 1.80 (1 H, dt, J=14.6, 7.5 Hz), 1.52 (3 H, s), 1.43-1.50 (1 H, m), 0.51 (3 H, t, J=7.1 Hz). Мас Спектр (ESI) m/z=637 (M+1).

## ПРИКЛАД 188

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(4-метилфенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.72 (2 H, m, J=8.3 Hz), 7.33 (2 H, m, J=8.1 Hz), 7.23 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.11-7.19 (2 H, m), 7.05 (2 H, d, J=6.6 Hz), 6.96-6.99 (1 H, m), 6.85-6.91 (1 H, m), 4.95 (1 H, br. s.), 4.83 (1 H, d, J=10.5 Hz), 3.49 (1 H, br. s.), 3.14 (2 H, ddd, J=13.4, 10.6, 2.8 Hz), 3.02 (1 H, d, J=14.9 Hz), 2.70-2.81 (2 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.36-2.44 (1 H, m), 2.01 (1 H, dd, J=13.9, 2.9 Hz), 1.81 (1 H, dd, J=15.3, 7.5 Hz), 1.53 (3 H, s), 1.47 (1 H, ddd, J=14.2, 7.6, 4.3 Hz), 0.47 (3 H, t, J=7.5 Hz). Мас Спектр (ESI) m/z=617 (M+1).

## ПРИКЛАД 189

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(2-хлорфенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.77 (2 H, m, J=8.6 Hz), 7.48-7.54 (2 H, m), 7.23 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.11-7.19 (2 H, m), 7.05 (2 H, d, J=5.9 Hz), 6.98 (1 H, s), 6.86 (1 H, d, J=7.3 Hz), 5.31 (2 H, br. s.), 5.26 (3 H, br. s.), 4.78 (1 H, d, J=10.3 Hz), 3.43 (1 H, br. s.), 3.17 (2 H, ddd, J=13.5, 10.7, 2.9 Hz), 2.97 (1 H, d, J=14.4 Hz), 2.79 (1 H, d, J=14.4 Hz), 2.74 (1 H, d, J=13.7 Hz), 2.38 (1 H, t, J=13.8 Hz), 2.05 (1 H, dd, J=13.9, 2.9 Hz), 1.80 (1 H, dt, J=14.6, 7.5 Hz), 1.52 (3 H, s), 1.43-1.50 (1

H, m), 0.51 (3 H, t, J=7.1 Hz). Мас Спектр (ESI) m/z=651 (M+1).

ПРИКЛАД 190

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(2-метилфенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.89 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.46-7.52 (1 H, m), 7.31-7.38 (2 H, m), 7.23 (2 H, d, J=7.8 Hz), 7.12-7.18 (2 H, m), 7.06 (2 H, br. s.), 6.99 (1 H, s), 6.88 (1 H, d, J=7.1 Hz), 5.16 (1 H, br. s.), 4.85 (1 H, d, J=10.5 Hz), 4.46 (3 H, br. s.), 3.44 (1 H, br. s.), 3.11-3.22 (2 H, m), 2.99 (1 H, d, J=14.9 Hz), 2.73-2.84 (2 H, m), 2.67 (3 H, s), 2.36-2.47 (1 H, m), 2.04 (1 H, dd, J=13.9, 2.9 Hz), 1.80 (1 H, dt, J=14.7, 7.7 Hz), 1.53 (3 H, s), 1.45 (1 H, ddd, J=14.1, 7.6, 4.4 Hz), 0.46 (3 H, t, J=7.5 Hz). Мас Спектр (ESI) m/z=617 (M+1).

ПРИКЛАД 191

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(4-метоксифенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.76 (2 H, d, J=8.8 Hz), 7.24 (2 H, d, J=7.8 Hz), 7.11-7.19 (2 H, m), 7.04 (1 H, br. s.), 7.01 (1 H, s), 6.98 (2 H, d, J=4.4 Hz), 6.88 (1 H, d, J=6.8 Hz), 4.92 (1 H, br. s.), 4.83 (1 H, d, J=10.5 Hz), 4.03 (3 H, br. s.), 3.89 (3 H, s), 3.49 (1 H, br. s.), 3.14 (2 H, t, J=10.8 Hz), 3.02 (1 H, d, J=14.9 Hz), 2.69-2.80 (2 H, m), 2.42 (1 H, t, J=13.8 Hz), 1.97-2.05 (1 H, m), 1.82 (1 H, dt, J=14.6, 7.5 Hz), 1.53 (3 H, s), 1.41-1.50 (1 H, m), 0.47 (3 H, t, J=7.3 Hz). Мас Спектр (ESI) m/z=633 (M+1).

ПРИКЛАД 192

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(фенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.84 (2 H, d, J=7.3 Hz), 7.62 (1 H, t, J=7.3 Hz), 7.55 (2 H, t, J=7.7 Hz), 7.24 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.12-7.19 (2 H, m), 7.05 (2 H, d, J=6.6 Hz), 6.98 (1 H, s), 6.87 (1 H, d, J=6.8 Hz), 5.03 (1 H, br. s.), 4.82 (1 H, d, J=10.5 Hz), 4.01 (2 H, br. s.), 3.49 (1 H, br. s.), 3.09-3.21 (2 H, m), 3.02 (1 H, d, J=14.9 Hz), 2.77 (2 H, d, J=14.7 Hz), 2.41 (1 H, t, J=13.8 Hz), 2.02 (1 H, dd, J=13.9, 2.7 Hz), 1.82 (1 H, dt, J=14.9, 7.6 Hz), 1.53 (3 H, s), 1.48 (1 H, ddd, J=14.2, 7.7, 4.5 Hz), 0.49 (3 H, t, J=7.5 Hz). Мас Спектр (ESI) m/z=603 (M+1).

ПРИКЛАД 193

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.24 (2 H, d, J=7.8 Hz), 7.10-7.17 (2 H, m), 7.03 (1 H, s), 7.06 (1 H, s), 6.95-6.97 (1 H, m), 6.84-6.89 (1 H, m), 4.88 (2 H, br. s.), 4.81 (2 H, d, J=10.5 Hz), 4.71 (1 H, br. s.), 3.71 (1 H, br. s.), 3.03-3.18 (3 H, m), 2.96-3.02 (1 H, m), 2.76 (1 H, d, J=14.7 Hz), 2.40 (1 H, t, J=13.8 Hz), 1.98 (1 H, dd, J=13.9, 2.9 Hz), 1.88 (1 H, dt, J=15.0, 7.5 Hz), 1.52 (3 H, s), 1.50 (3 H, s), 1.45-1.49 (1 H, m), 1.33-1.43 (2 H, m), 0.77-0.86 (2 H, m), 0.52 (3 H, t, J=7.5 Hz). Мас Спектр (ESI) m/z=581 (M+1).

ПРИКЛАД 194

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидобензо[d]ізотіазол-2(3H)-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.91 (1 H, d, J=7.6 Hz), 7.66-7.72 (1 H, m), 7.60-7.65 (1 H, m), 7.43 (1 H, d, J=7.6 Hz), 7.25 (1 H, br. s.), 7.06-7.11 (1 H, m), 6.95-7.06 (3 H, m), 6.87 (1 H, s), 6.71 (1 H, d, J=7.6 Hz), 4.86 (1 H, d, J=10.3 Hz), 4.36-4.47 (2 H, m), 4.20 (1 H, dd, J=14.2, 10.5 Hz), 4.03 (5 H, br. s.), 3.24 (1 H, dd, J=14.7, 3.4 Hz), 3.01-3.15 (3 H, m), 2.74 (1 H, d, J=14.9 Hz), 2.32 (1 H, t, J=13.8 Hz), 1.95-2.07 (1 H, m), 1.90 (1 H, dd, J=13.8, 2.8 Hz), 1.53 (1 H, ddd, J=10.7, 7.4, 3.9 Hz), 1.49 (3 H, s), 0.53 (3 H, t, J=7.5 Hz). Мас Спектр (ESI) m/z=615 (M+1).

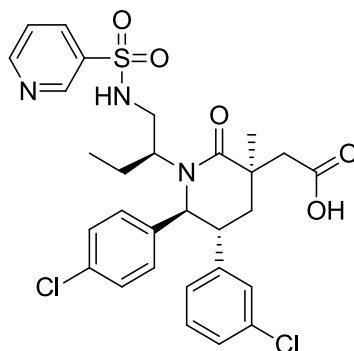
ПРИКЛАД 195

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(3,3-диметил-1,1-диоксидобензо[d]ізотіазол-2(3H)-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

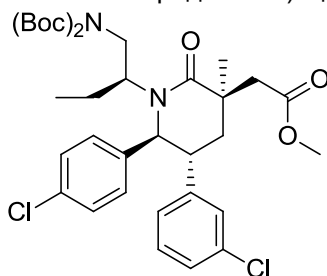
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.88 (1 H, d, J=7.6 Hz), 7.68-7.74 (1 H, m), 7.58-7.64 (1 H, m), 7.45 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.25 (1 H, br. s.), 7.02-7.12 (3 H, m), 6.99 (1 H, t, J=7.8 Hz), 6.94 (1 H, s), 6.75 (1 H, d, J=7.6 Hz), 5.02 (1 H, d, J=10.0 Hz), 4.24 (1 H, dd, J=14.8, 10.6 Hz), 3.15 (2 H, d, J=13.0 Hz), 3.03-3.13 (3 H, m), 2.92 (8 H, br. s.), 2.71 (1 H, d, J=15.4 Hz), 2.36 (1 H, t, J=13.6 Hz), 2.06-2.19 (1 H, m), 1.90 (1 H, dd, J=13.8, 3.1 Hz), 1.57 (3 H, s), 1.48-1.52 (4 H, m), 1.47 (3 H, s), 0.51 (3 H, t, J=7.5 Hz). Мас Спектр (ESI) m/z=643 (M+1).

ПРИКЛАД 196

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(піридин-3-сульфонамідо)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота як сіль 2,2,2-трифтороцтової кислоти



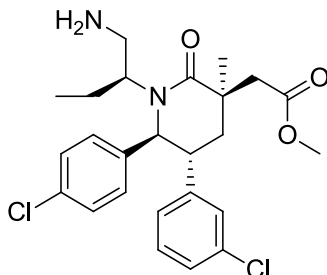
Етап А. Метил 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетат



5 Розчин метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (282 мг, 0,589 ммоль; Приклад 186, етап А), 2-(трибутилфосфораніліден)ацетонітрилу (171 мг, 0,707 ммоль) і ди-трет-бутил імінодикарбонату (256 мг, 1,179 ммоль) в толуолі (3 мл) під аргонем перемішували при 110 °С протягом 2 годин. У результаті колонкового очищення на силікагелі (від 0 до 60 % EtOAc у гексанах) одержали

10 зазначену в заголовку сполуку. Мас Спектр (ESI) m/z=677 (M+1).

Етап В. Метил 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-амінобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетат



15 Розчин метил 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (167 мг, 0,246 ммоль), отриманого вище на етапі А, у диоксані, перемішували з HCl (4 М, 0,6 мл) при кімнатній температурі протягом 2 годин. У результаті хроматографії на силікагелі (від 0 до 20 % MeOH/ДХМ) одержали зазначену в заголовку сполуку. Мас Спектр (ESI) m/z=477 (M+1).

20 Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(піридин-3-сульфонамідо)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

Розчин метил 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-амінобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (13 мг, 0,027 ммоль; Приклад 196, етап А) і піридин-3-сульфонілхлориду (4,84 мг, 0,027 ммоль) у піридині (0,3 мл) перемішували при 110 °С протягом

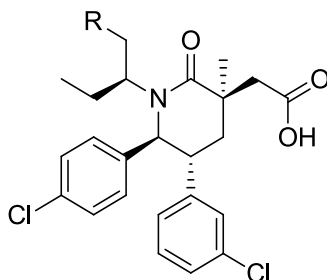
25 4 годин. У результаті хроматографії на силікагелі (від 0 до 60 % EtOAc у гексанах) одержали метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(піридин-3-сульфонамідо)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)ацетат. гідролізували LiOH (1 н. розчин у воді, 0,3 мл) в етанолі (0,5 мл) протягом 3 годин при кімнатній температурі. У результаті ВЕРХ (колонка С18, елюювали від 10 до 95 % CH<sub>3</sub>CN у воді з 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку

30 у вигляді комплексу 1:1 з 2,2,2-трифтороцтовою кислотою.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 9.29 (1 H, br. s.), 8.90 (1 H, d, J=4.4 Hz), 8.32 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.66-7.76 (1 H, m), 7.15 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.10 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.02 (2 H, s), 7.06 (1 H, s), 6.94 (1 H, s), 6.74 (1 H, d, J=7.3 Hz), 4.60 (1 H, d, J=9.0 Hz), 3.18 (1 H, ddd, J=13.4, 10.4, 2.8

Hz), 2.86 (4 H, br. s.), 2.27-2.35 (3 H, m), 2.03 (2 H, dd, J=14.1, 3.1 Hz), 1.66 (1 H, br. s.), 1.54-1.64 (1 H, m), 1.48 (3 H, s), 0.72 (3 H, br. s.). Мас Спектр (ESI) m/z=604 (M+1).

ПРИКЛАДИ 197-199 також були отримані з метил 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-амінобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (Приклад 196, етап В) такими ж способами, як описано в Прикладі 196, етап С, із заміною піридин-3-сульфонілхлориду на відповідний реагент.



Приклад	R	Реагент, який використовується
197		4-Цианобензол-1-сульфонілхлорид
198		3-Цианобензол-1-сульфонілхлорид
199		Піридин-2-сульфонілхлорид

#### 10 ПРИКЛАД 197

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(4-цианофенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.95 (2 H, m, J=8.6 Hz), 7.81-7.87 (2 H, m), 7.22 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.16-7.20 (1 H, m), 7.11-7.16 (1 H, m), 7.06 (1 H, s), 6.98 (1 H, t, J=1.7 Hz), 6.80 (1 H, d, J=7.6 Hz), 5.41 (1 H, br. s.), 4.68 (1 H, d, J=10.0 Hz), 3.38 (1 H, br. s.), 3.17 (1 H, ddd, J=13.5, 10.5, 2.7 Hz), 2.98 (1 H, d, J=14.7 Hz), 2.78 (1 H, d, J=14.7 Hz), 2.69-2.76 (1 H, m), 2.35 (1 H, t, J=13.8 Hz), 2.00-2.08 (2 H, m), 1.55 (1 H, d, J=7.6 Hz), 1.52 (4 H, s), 0.59 (3 H, br. s.). Мас Спектр (ESI) m/z=628 (M+1).

#### 20 ПРИКЛАД 198

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(3-цианофенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8.15 (1 H, t, J=1.5 Hz), 8.07 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.89 (1 H, dt, J=7.8, 1.2 Hz), 7.70 (1 H, t, J=7.9 Hz), 7.20 (2 H, d, J=7.8 Hz), 7.17 (1 H, dt, J=8.3, 1.5 Hz), 7.13 (1 H, t, J=7.7 Hz), 7.06 (1 H, s), 6.97 (1 H, s), 6.80 (1 H, d, J=7.3 Hz), 5.49 (1 H, br. s.), 4.68 (1 H, d, J=10.0 Hz), 3.40 (1 H, br. s.), 3.27 (1 H, br. s.), 3.17 (1 H, ddd, J=13.4, 10.5, 2.9 Hz), 2.97 (1 H, d, J=14.9 Hz), 2.80 (1 H, d, J=14.7 Hz), 2.76 (1 H, br. s.), 2.35 (1 H, t, J=13.7 Hz), 2.04 (1 H, dd, J=13.9, 2.9 Hz), 1.56 (1 H, d, J=7.1 Hz), 1.52 (3 H, s), 0.61 (3 H, br. s.). Мас Спектр (ESI) m/z=628 (M+1).

#### 30 ПРИКЛАД 199

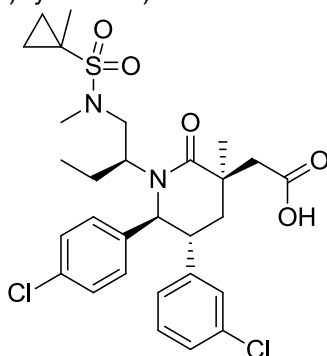
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(піридин-2-сульфонамідо)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота. Сполуку отримали у вигляді солі 2,2,2-трифтороцтової кислоти.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8.73 (1 H, d, J=4.2 Hz), 7.93-8.04 (2 H, m), 7.53-7.60 (1 H, m), 7.18-7.24 (2 H, m), 7.11-7.18 (2 H, m), 7.00-7.09 (2 H, m), 6.98 (1 H, s), 6.87 (1 H, d, J=6.8 Hz), 5.54 (1 H, br. s.), 4.82 (1 H, d, J=10.5 Hz), 3.51 (1 H, br. s.), 3.22 (1 H, br. s.), 3.10-3.18 (1 H, m), 3.03 (1 H, d, J=14.9 Hz), 2.94 (1 H, dt, J=14.0, 4.1 Hz), 2.75 (1 H, d, J=14.9 Hz), 2.44 (1 H, t, J=13.7

Hz), 1.99 (4 H, dd, J=14.1, 2.8 Hz), 1.78-1.83 (3 H, m), 1.54 (3 H, s), 1.43-1.53 (2 H, m), 0.51 (3 H, t, J=7.3 Hz). Мас Спектр (ESI) m/z=604 (M+1).

## ПРИКЛАД 200

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N, 1-  
5 диметилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

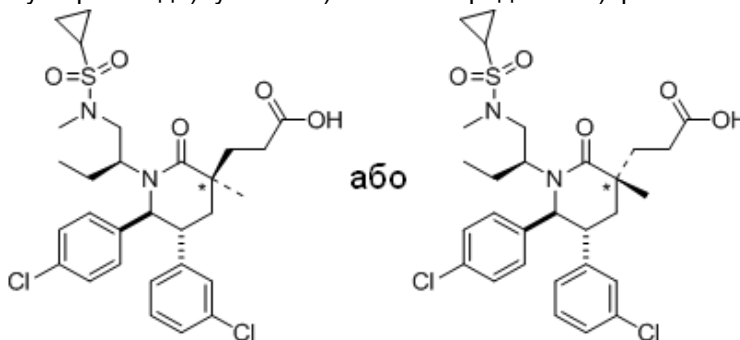


Розчин метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(1-  
метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (21,7 мг, 0,036  
ммоль; Приклад 193), 2-(трибутилфосфораніліден)ацетонітрилу (8,8 мг, 0,036 ммоль) і однієї  
10 краплі MeOH у толуолі (0,5 мл) перемішували при 110 °C протягом 1 години. У результаті  
колонкового флеш-очищення на силікагелі (від 0 до 60 % EtOAc у гексанах) одержали метил 2-  
((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N, 1-  
диметилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетат. Його  
гідролізували LiOH (1 н. розчин у воді, 0,3 мл) в етанолі (0,5 мл) протягом 3 годин при кімнатній  
15 температурі. У результаті ВЕРХ-очищення (колонка C18, елюювали від 10 до 95 % CH<sub>3</sub>CN у воді  
з 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку.

<sup>1</sup>H 1H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.26 (2 H, br. s.), 7.13 (2 H, d, J=3.7 Hz), 6.94 (2  
H, br. s.), 6.88 (1 H, br. s.), 4.80 (1 H, d, J=9.5 Hz), 4.36 (1 H, br. s.), 2.96-3.12 (3 H, m), 2.86-2.93 (4  
H, m), 2.79 (3 H, d, J=14.2 Hz), 2.69 (3 H, d, J=15.4 Hz), 2.41-2.64 (15 H, m), 1.96 (1 H, dd, J=14.4,  
20 7.3 Hz), 1.84 (1 H, d, J=13.7 Hz), 1.55-1.64 (2 H, m), 1.53 (3 H, br. s.), 1.38-1.48 (6 H, m), 0.81 (2 H,  
br. s.), 0.51 (3 H, t, J=6.2 Hz). Мас Спектр (ESI) m/z=595 (M+1).

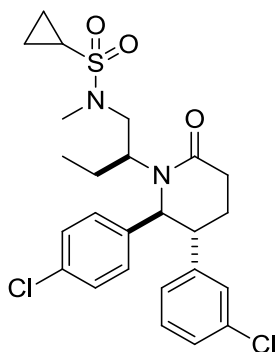
## ПРИКЛАД 201

3-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-  
метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)пропанова кислота або 3-  
25 ((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-  
метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)пропанова кислота



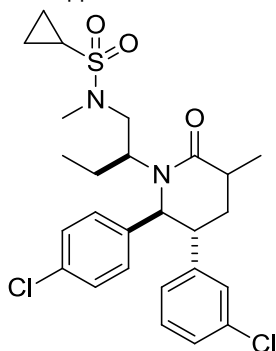
\* стереохімія не встановлена

Етап А. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)піперидин-2-он



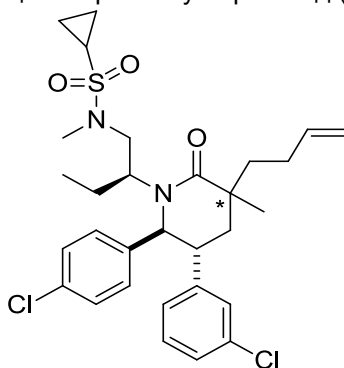
До суміші (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)піперидин-2-ону (20,00 г, 51,0 ммоль; Приклад 185, етап В) і N-метилциклопропансульфонамід (10,34 г, 76 ммоль) в 100 мл толуолу при кімнатній температурі додали ціанометилентрибутилфосфоран (20,51 мл, 76 ммоль). Отриману суміш нагрівали до 130 °С протягом 12 годин, потім остудили до кімнатної температури і прямо завантажили на силікагелеву колонку для очищення, елюючи від 0 до 10 % MeOH у ДХМ для одержання зазначеної в заголовку сполуки. Мас Спектр (ESI)  $m/z=509$  (M+1).

Етап В. N-((2S)-2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-5-метил-6-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонамід



Зазначену в заголовку сполуку одержали у вигляді суміші диастереомерів з N-((S)-2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-6-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонамід (Приклад 201, етап А) з використанням такого ж способу, як описано в Прикладі 185, етап D. Мас Спектр (ESI)  $m/z=523$  (M+1).

Етап С. N-((S)-2-((5R, 6S)-3-(бут-3-еніл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонамід (ізомер 1)



\* стереохімія не встановлена

До розчину N-((2S)-2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-5-метил-6-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонамід (2618 мг, 5,0 ммоль; Приклад 201, етап В) у дегазованому ТГФ (10 мл) додали діізопропіламід літію (5,00 мл, 10,00 ммоль) при -15 °С. Після перемішування при -15 °С протягом 30 хвилин реакційну суміш остудили до -74 °С. Повільно додали 4-бромбут-1-ен (1,066 мл, 10,50 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -74 °С протягом 3 годин, нагріли до кімнатної температури, а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 66 годин. Відфільтрували та очистили за допомогою ВЕРХ (колонка С18, елювали від 10 до 95 % CH<sub>3</sub>CN у воді з 0,1 % ТФОК) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як першого елюйованого ізомера. Його стереоізомер одержали як ізомер, елюйований

пізніше.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.22 (2 H, d, J=7.6 Hz), 7.10-7.17 (2 H, m), 6.96 (2 H, s), 6.90-6.95 (1 H, m), 5.90 (1 H, ddt, J=17.0, 10.3, 6.4, 6.4 Hz), 5.10 (1 H, dd, J=17.1, 1.5 Hz), 5.03 (1 H, dd, J=10.0, 1.5 Hz), 4.77 (1 H, d, J=10.5 Hz), 4.24 (1 H, br. s.), 3.07 (1 H, ddd, J=13.7, 10.6, 3.1 Hz), 2.90 (3 H, s), 2.74-2.87 (2 H, m), 2.24-2.37 (2 H, m), 2.11-2.21 (2 H, m), 2.00 (1 H, ddd, J=13.6, 10.1, 6.6 Hz), 1.78-1.93 (3 H, m), 1.60-1.70 (1 H, m), 1.58 (2 H, br. s.), 1.28-1.32 (3 H, m), 1.22 (2 H, d, J=3.2 Hz), 0.95-1.04 (2 H, m), 0.53 (3 H, t, J=7.5 Hz). Мас Спектр (ESI) m/z=577 (M+1).

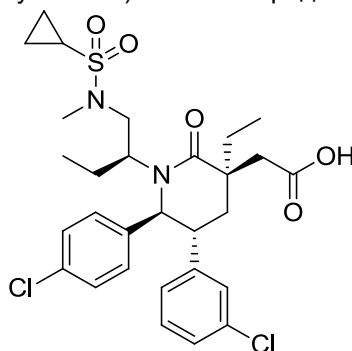
Етап D. 3-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)пропанова кислота або 3-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)пропанова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з N-((S)-2-((5R, 6S)-3-(бут-3-еніл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонаміду (ізомер 1, 604 мг, 1,046 ммоль; Приклад 201, етап C) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

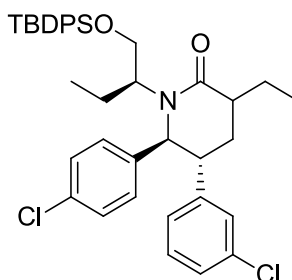
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.23 (2 H, d, J=7.4 Hz), 7.11-7.17 (3 H, m), 6.98 (2 H, m), 6.89-6.94 (1 H, m), 4.75 (1 H, d, J=11.3 Hz), 4.24 (1 H, br. s.), 3.17 (1 H, ddd, J=13.8, 10.8, 3.1 Hz), 2.89 (3 H, s), 2.63-2.82 (3 H, m), 2.55 (1 H, dd, J=8.5, 6.2 Hz), 2.39-2.52 (2 H, m), 2.27-2.39 (2 H, m), 1.82-1.94 (2 H, m), 1.73 (1 H, dd, J=13.7, 3.1 Hz), 1.48-1.65 (2 H, m), 1.28-1.33 (4 H, m), 1.17-1.25 (2 H, m), 0.95-1.04 (2H, m), 0.46-0.55 (3 H, m). Мас Спектр (ESI) m/z=595 (M+1).

#### ПРИКЛАД 202

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



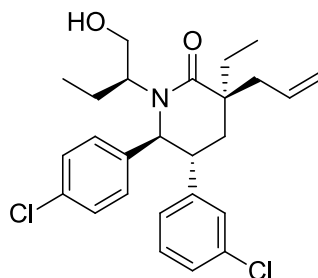
Етап A. (5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етилпіперидин-2-он



До охолодженого до -78 °C розчину (5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (764 мг, 1,211 ммоль; Приклад 185, етап C) у ТГФ (6 мл) під аргоном додали 1,0 М розчин діізопропіламіду літію в ТГФ (1,211 мл, 1,211 ммоль). Суміш нагріли до 0 °C за 30 хвилин. Суміш остудили до -78 °C і додали йодетан (0,117 мл, 1,454 ммоль). Отриманий розчин перемішували при 0 °C протягом 1 години. Суміш погасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl. Суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 5 до 25 % етилацетат у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді суміші диастереомерів.

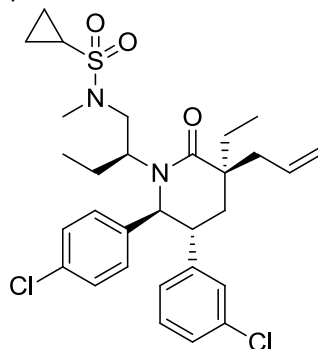
Етап B. (5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)піперидин-2-он





(5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етилпіперидин-2-он (421 мг, 0,639 ммоль; Приклад 202, етап А) азеотропували з толуолом (3х). Додали ТГФ (1,6 мл). Суміш продували аргонном протягом 5 хвилин, а потім остудили до 0 °С. По краплях додали 1,0 М розчин діізопропіламіді літію в ТГФ (1,246 мл, 1,246 ммоль). Через 25 хвилин по краплях додали алілбромід (0,166 мл, 1,917 ммоль). Через 20 хвилин суміш погасили насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ , висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок розчинили в ТГФ (3 мл) і додали 1,0 М розчин тетрабутиламоніюфториду в ТГФ (2,335 мл, 2,335 ммоль). Після перемішування протягом ночі суміш розділили між 5 % водним розчином  $\text{HCl}$  і етилацетатом. Органічний шар промили насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ , висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 20 до 50 % етилацетат у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як більш полярного, основного диастереомера.

Етап С. N-((2S)-2-((5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонамід



(5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)піперидин-2-он (147 мг, 0,319 ммоль; Приклад 202, етап В) і N-метилциклопропансульфонамід (129 мг, 0,958 ммоль) розчинили в толуолі (2 мл). Суміш вакуумували і заповнили аргонном (5х). Додали ціанометилентрибутилфосфоран (0,251 мл, 0,958 ммоль). Суміш вакуумували і заповнили аргонном (5х). Суміш нагрівали при 70 °С протягом 2 годин. Суміш завантажили на силікагель та елюювали продукт від 5 до 75 % етилацетатом у гексанах для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

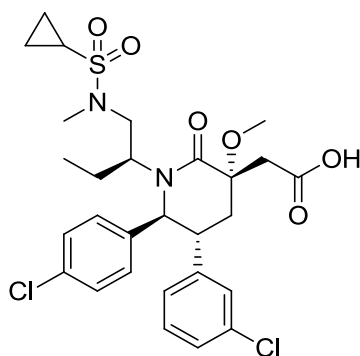
Етап D. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з N-((2S)-2-((5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонамід (Приклад 202, етап С) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

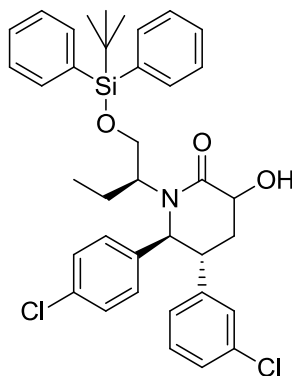
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CHLOROFORM-d}$ )  $\delta$  ppm 0.54 (t,  $J=7.53$  Hz, 3 H) 0.85-1.10 (m, 7 H) 1.15-1.23 (m, 2 H) 1.51-1.65 (m, 1 H) 1.84-2.04 (m, 4 H) 2.15-2.25 (m, 1 H) 2.25-2.38 (m, 2 H) 2.69-2.82 (m, 1 H) 2.87 (s, 3 H) 2.93-3.10 (m, 2 H) 4.76 (d,  $J=10.37$  Hz, 1 H) 6.84 (d,  $J=6.65$  Hz, 1 H) 6.91-6.97 (m, 1 H) 7.08-7.17 (m, 2 H) 7.20-7.29 (m, 4 H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=595.2$  ( $M+1$ ).

ПРИКЛАД 203

2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метокси-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

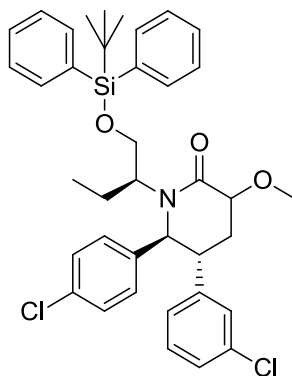


Етап А. (5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-гідроксипіперидин-2-он



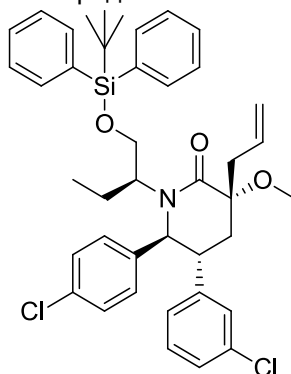
5 (5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-он (1,100 г, 1,744 ммоль; Приклад 185, етап С) розчинили в ТГФ (8,72 мл) і продували аргонном протягом 5 хвилин. Суміш остудили до -78 °С і по краплях додали 1,0 М розчин літію біс(триметилсиліл)аміду в ТГФ (2,093 мл, 2,093 ммоль). Через 30 хвилин по краплях додали пероксидіс(триметилсилін) (0,413 мл, 1,918 ммоль). Через 1 годину забрали охолодну баню. Після перемішування протягом ночі суміш погасили насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ , висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок розчинили в EtOH (14 мл) і додали піридин п-толуолсульфонат (131 мг, 0,523 ммоль). Через 1 годину суміш підружили насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Суміш розділили між етилацетатом і водою. Органічний шар промили насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ , висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (40 г колонка, елюент: від 5 до 50 % етилацетат у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап В. (5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метоксипіперидин-2-он



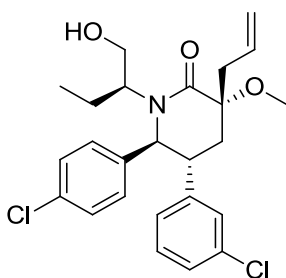
20 До охолодженого до 0 °С розчину (5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-гідроксипіперидин-2-ону (476 мг, 0,736 ммоль; Приклад 203, етап А) у ТГФ (7,360 мл) додали гідрид натрію (58,9 мг, 1,472 ммоль). Через 30 хвилин додали йодметан (0,092 мл, 1,472 ммоль). Через 5 хвилин забрали охолодну баню. Через 2 години суміш погасили насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Суміш розділили між етилацетатом і водою. Органічний шар промили насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ , висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап С. (3R, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метоксипіперидин-2-он



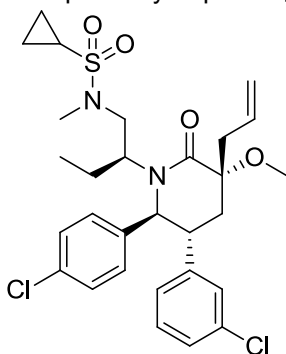
Розчин (5R, 6S)-1-((S)-1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метоксипіперидин-2-ону (495 мг, 0,749 ммоль; Приклад 203, етап В) у ТГФ (7,49 мл) продували аргоном протягом 5 хвилин і остидили до 0 °С. По краплях додали 1,0 М розчин діізопропіламід у ТГФ (1,461 мл, 1,461 ммоль). Внутрішня температура не підіймалася вище 2 °С. Через 30 хвилин додали алілбромід (0,194 мл, 2,247 ммоль). Охолодну баню замінили на водяну баню кімнатної температури. Через 70 хвилин суміш погасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (40 г колонка, елюент: від 5 до 30 % етилацетат у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як більш полярного диастереомера.

Етап D. (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метоксипіперидин-2-он



До розчину (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метоксипіперидин-2-ону (260 мг, 0,371 ммоль; Приклад 203, етап С) у ТГФ (1 мл) додали 1,0 М розчин тетрабутиламоніюфториду в ТГФ (1,484 мл, 1,484 ммоль). Після перемішування протягом ночі суміш розділили між водою та етилацетатом. Додали насичений водний розчин NH<sub>4</sub>Cl, щоб зруйнувати емульсію. Органічний шар промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (12 г колонка, елюент: від 35 до 100 % етилацетат у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап Е. N-((S)-2-((3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метокси-2-оксипіперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонамід



До розчину (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метоксипіперидин-2-ону (124 мг, 0,268 ммоль; Приклад 203, етап D) у толуолі (1,3 мл) додали N-метилциклопропансульфонамід (109 мг, 0,804 ммоль). Суміш вакуумували і заповнили

аргоном (5х). Додали ціанометилтрибутилфосфоран (0,211 мл, 0,804 ммоль). Суміш вакуумували і заповнили аргоном (5х). Суміш нагрівали на масляній бані при 70 °С протягом 12 годин, потім остудили до кімнатної температури і перемішували протягом 2 днів при кімнатній температурі. Суміш завантажили на силікагель та елюювали продукт за допомогою 20-60 % етилацетату в гексанах. Залишок ще раз очистили флеш-хроматографією на силікагелі (12 г колонка, елюент: від 10 до 60 % етилацетат у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

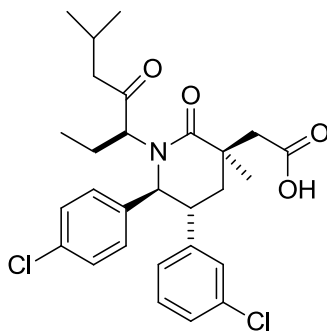
Етап F. 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метокси-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з N-((S)-2-((3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метокси-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонаміду (Приклад 203, етап E) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

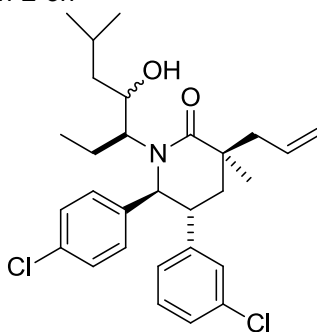
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.59 (t, J=7.53 Hz, 3 H) 1.02-1.05 (m, 2 H) 1.16-1.27 (m, 2 H) 1.59-1.77 (m, 1 H) 1.85 – 1.99 (m, 2 H) 2.22-2.40 (m, 1 H) 2.75 (d, J=13.30 Hz, 1 H) 2.84 – 2.98 (m, 6 H) 3.03-3.16 (m, 2 H) 3.26 (d, J=15.65 Hz, 1 H) 3.52 (s, 3 H) 4.99 (d, J=10.76 Hz, 1 H) 6.91 – 6.97 (m, 2 H) 7.02 (s, 1 H) 7.10-7.20 (m, 2 H) 7.22-7.31 (m, 3 H). Мас Спектр (ESI) m/z=597.1 (M+1).

ПРИКЛАД 204

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-6-метил-4-оксогептан-3-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап A. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-4-гідрокси-6-метилгептан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он



До розчину (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутанолу (1,755 ммоль) (Приклад 91, етап C) у ТГФ (5 мл) при 0 °С додали 2 М ізобутилмагнію бромід (878 мкл, 1,742 ммоль) під N<sub>2</sub>. Реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі реакцію погасили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили (насиченим водним розчином NaCl), висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 15 до 35 % EtOAc/гексан, градієнтне елюювання) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді суміші двох диастереомерів.

Етап B. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-6-метил-4-оксогептан-3-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

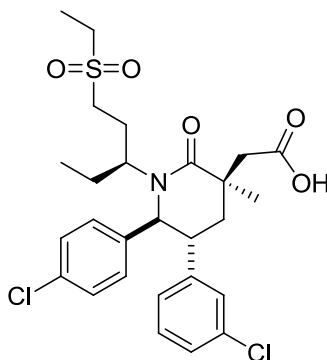
До розчину, що швидко перемішується, 120 мг (0,239 ммоль) (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-4-гідрокси-6-метилгептан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 204, етап A) у суміші 1,5 мл води, 1,0 мл ацетонітрилу і 1,0 мл CCl<sub>4</sub> додали періодат натрію (204 мг, 0,995 ммоль), а потім рутенію (III) хлорид гідрат (5,38 мг, 0,024 ммоль). Після енергійного перемішування протягом 2 годин реакційну суміш підкислили (10 % лимонною кислотою) і розбавили EtOAc. Реакційну суміш відфільтрували через Целіт®(J.T. Baker,

Філіпсберг, штат Нью-Джерсі, діатомова земля), а фільтрат екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили насиченим розчином NaCl, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 10 до 20 % iPrOH у гексанах, градієнтне елюювання) для одержання

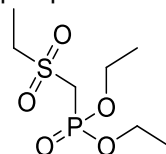
зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини.  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.64 (t, J=8.0 Hz, 3 H), 0.89 (d, J=8.0 Hz, 3 H), 0.92 (d, J=8.0 Hz, 3 H), 1.21 (m, 1 H), 1.39 (s, 3H), 1.82 (m, 1 H), 2.10-2.45 (m, 7 H), 2.87 (dd, J=16.0, 12 Hz, 2 H), 3.09 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 3.26 (m, 1 H), 4.44 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.90–7.02 (m, 3 H), 7.08 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 2 H); МС (ESI) 531.1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 205

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етилсульфоніл)пентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

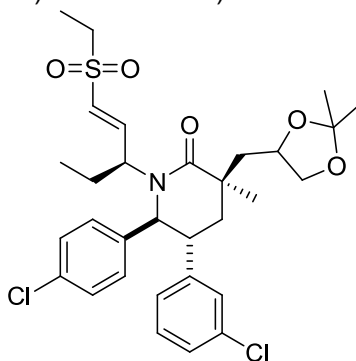


#### Етап А. Диетил етилсульфонілметилфосфонат



До перемішаного розчину диетил етилтіометилфосфонату (Aldrich, Сент-Луїс, штат Міссурі) (0,912 мл, 4,71 ммоль) у дихлорметані (47,1 мл) при 0 °С додали мета-хлорпероксибензойну кислоту (2,63 г, 15,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 24 годин. Реакційний розчинник вилучили in vacuo, неочищений матеріал розбавили диетиловим ефіром, а потім промили насиченим розчином бікарбонату натрію (3X). Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді бруднувато-білої твердої речовини.

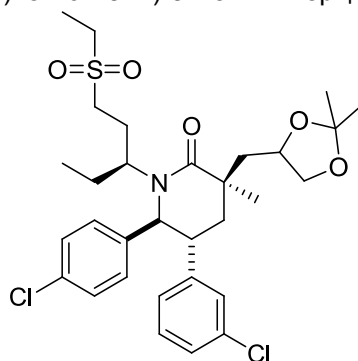
Етап В. (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-1-((S, E)-1-(етилсульфоніл)пент-1-ен-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он



До перемішаного розчину диетил етилсульфонілметилфосфонату (153 мг, 0,625 ммоль; Приклад 202, етап А) у ТГФ (2,60 мл) при -78 °С додали бутиллітій (177 мкл, 0,443 ммоль). Через 30 хвилин додали розчин (2S)-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналу (135 мг, 0,260 ммоль; Приклад 150, етап D) у ТГФ (0,50 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при -78 °С, а потім перемішували при 25 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш розділили між насиченим розчином хлориду амонію та EtOAc (2X), а потім об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (колонка 4 г, елюент: від 0 %

до 40 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді бруднувато-білої твердої речовини.

Етап С. (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-1-((S)-1-(етилсульфоніл)пентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он



5

До розчину (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-1-((S, E)-1-(етилсульфоніл)пент-1-ен-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (65,0 мг, 0,107 ммоль; Приклад 205, етап В) в 1,2-дихлоретані (1,07 мл) при 25 °С додали каталізатор Кребтрі (7,74 мг, 9,61 мкмоль). Реакційну систему (гідрогенізуючу бомбу) продули газоподібним воднем 3X, нагнітали водень під тиском 3447,38 кілопаскаль і перемішували реакційну суміш при 25 °С протягом 24 годин. Реакційну суміш відфільтрували через целіт, промили ДХМ і концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді бруднувато-білої твердої речовини.

10

Етап D. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етилсульфоніл)пентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

15

До перемішаного розчину (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-1-((S)-1-(етилсульфоніл)пентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (70,0 мг, 0,115 ммоль; Приклад 202, етап С) у ТГФ (1,15 мл) при 25 °С додали розчин реагента Джонса (оксид хрому (VI)) (138 мкл, 0,172 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 1 години. Реакційну суміш розділили між водою та EtOAc (2x), а потім об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку обернено-фазовою рідинною хроматографією високого тиску (колонка Eclipse (Agilent Technologies, Санта-Клара, штат Каліфорнія), елюент: 30-75 % ацетонітрil/вода) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді бруднувато-білої твердої речовини.

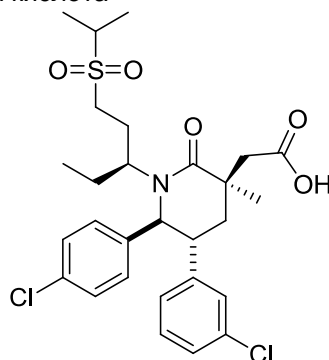
25

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.58 (t, J=7.34 Hz, 3 H), 1.43 (t, J=7.46 Hz, 3 H), 1.49 (s, 3 H), 1.51-1.57 (m, 1 H), 1.86 (dt, J=14.55, 7.40 Hz, 1 H), 1.98 (dd, J=12.84, 5.75 Hz, 1 H), 2.04 (dd, J=13.94, 2.45 Hz, 1 H), 2.16-2.23 (m, 2 H), 2.76 (d, J=15.16 Hz, 1 H), 2.97-3.04 (m, 5 H), 3.11-3.20 (m, 1 H), 3.24-3.38 (m, 1 H), 4.58 (d, J=10.51 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.05 (d, J=4.89 Hz, 2 H), 7.09-7.14 (m, 1 H), 7.14-7.18 (m, 1 H), 7.23-7.27 (m, 2 H); МС (ESI) 554.2 [M+H]<sup>+</sup>.

30

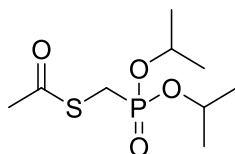
#### ПРИКЛАД 206

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)пентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



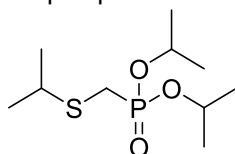
35

Етап А. S-(діізопропоксифосфорил)метил етантіоат



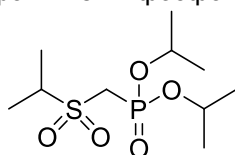
До перемішаного розчину діізопропіл бромметилфосфонату (5,00 г, 19,3 ммоль) в N, N-диметилформаміді (15,4 мл) додали тіоацетат калію (3,75 г, 32,8 ммоль), а потім тетрабутиламонію йодид (0,36 г, 0,97 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 85 °C протягом 2,5 годин. Реакційну суміш остудили і розділили між водою та EtOAc (3X), і відокремили шари. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (колонка 24 г, елюент: від 0 % до 90 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді бруднувато-білої твердої речовини.

Етап В. Діізопропіл ізопропілтіометилфосфонат



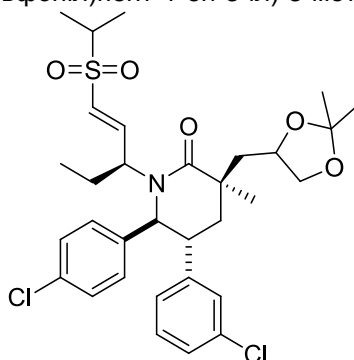
До перемішаного розчину S-(діізопропоксифосфорил)метил етантиоата (1,00 г, 3,93 ммоль; Приклад 206, етап А) у метанолі (39,3 мл) при 0 °C додали метоксид натрію (7,87 мл, 3,93 ммоль), а потім 2-бромпропан (0,44 мл, 4,72 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 16 годин. Реакційний розчинник вилучили in vacuo і розділили неочищений матеріал між водою та EtOAc (2X), і відокремили шари. Водний шар екстрагували EtOAc, а об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (колонка 40 г, елюент: від 0 % до 75 % ДХМ у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді бруднувато-білої твердої речовини.

Етап С. Діізопропіл ізопропілсульфонілметилфосфонат



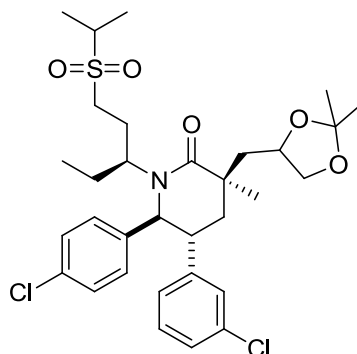
Діізопропіл ізопропілтіометилфосфонат перетворили на зазначену в заголовку сполуку способом, описаним у Прикладі 205, етап А, і виділили у вигляді бруднувато-білої твердої речовини.

Етап D. (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-1-((S, E)-1-(ізопропілсульфоніл)пент-1-ен-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он



(2S)-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналь (Приклад 150, етап D) перетворили на зазначену в заголовку сполуку, як описано в Прикладі 205, етап В, і виділили у вигляді бруднувато-білої твердої речовини.

Етап Е. (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-1-((S, E)-1-(ізопропілсульфоніл)пентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он



(3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-1-((S, E)-1-(ізопропілсульфоніл)пент-1-ен-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он перетворили на зазначену в заголовку сполуку, як описано в Прикладі 205, етап С, і виділили у вигляді бруднувато-білої твердої речовини.

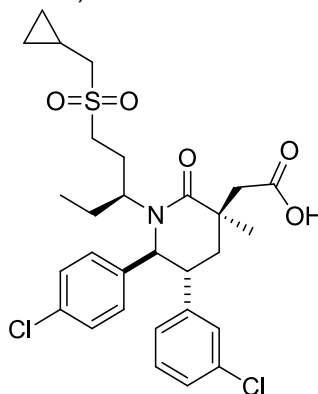
Етап F. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)пентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

(3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)пентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он перетворили на зазначену в заголовку сполуку, як описано в Прикладі 205, етап D, і виділили у вигляді бруднувато-білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CdCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.55 (t, J=6.55 Hz, 3 H), 1.43 (d, J=6.26 Hz, 6 H), 1.49 (br. s., 3 H), 1.81-1.96 (m, 1 H), 1.98-2.10 (m, 2 H), 2.14-2.25 (m, 1 H), 2.27-2.41 (m, 1 H), 2.77 (d, J=15.85 Hz, 2 H), 2.95-3.07 (m, 3 H), 3.09-3.19 (m, 2 H), 3.19-3.31 (m, 1 H), 4.65 (d, J=10.56 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=7.24 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.01-7.10 (m, 2 H), 7.12 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 7.14-7.19 (m, 1 H), 7.23-7.27 (m, 2 H); MC (ESI) 568.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 207

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілметилсульфоніл)пентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



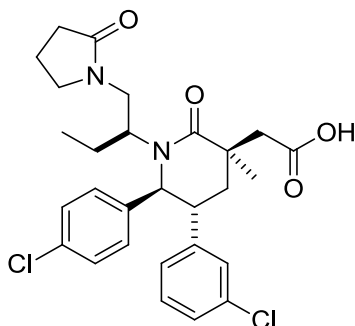
(2S)-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналь (Приклад 150, етап D) з діізопропіл (циклопропілметилсульфоніл)метилфосфонатом (отриманим у вигляді бруднувато-білої твердої речовини аналогічно способу Прикладу 206, етапи A і B) перетворили на зазначену в заголовку сполуку у послідовності, описаній у Прикладі 205. Зазначена в заголовку сполука є бруднувато-білою твердою речовиною.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CdCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.39-0.48 (m, 2 H), 0.56 (t, J=7.10 Hz, 3 H), 0.74-0.86 (m, 2 H), 1.13-1.25 (m, 1 H), 1.48 (br. s., 3 H), 1.51-1.59 (m, 1 H), 1.79-1.94 (m, 1 H), 1.97-2.11 (m, 2 H), 2.13-2.24 (m, 1 H), 2.24-2.42 (m, 1 H), 2.78 (d, J=14.87 Hz, 1 H), 2.92 (d, J=5.28 Hz, 2 H), 2.97-3.11 (m, 3 H), 3.16 (t, J=11.54 Hz, 1 H), 3.21-3.33 (m, 1 H), 4.62 (d, J=10.37 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=7.04 Hz, 1 H), 6.96 (br. s., 1 H), 7.01-7.20 (m, 4 H), 7.21-7.27 (m, 2 H); MC (ESI) 580.2 [M+H]<sup>+</sup>.

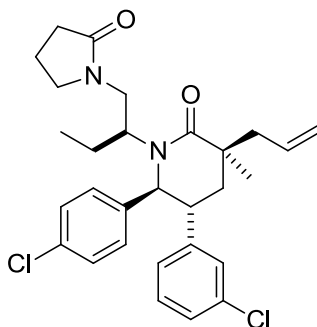
#### ПРИКЛАД 208

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(2-оксопіролідин-1-іл)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота





Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(2-оксопіролідін-1-іл)бутан-2-іл)піперидин-2-он



- 5 До розчину (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналю (84 мг, 0,189 ммоль; Приклад 91, етап С), етил 4-амінобутирату гідрохлориду (127 мг, 0,756 ммоль) і оцтової кислоти (3 краплі) у ДХЕ/МеОН (3/1, 4,0 мл) додали триацетоксигідроборат натрію (200 мг, 0,945 ммоль) при 25 °С. Після перемішування при 25 °С протягом 18 годин реакцію погасили додаванням крижаного насиченого водного розчину
- 10  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари промили (1 х насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ ) і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (ацетонітрил у воді з 0,1 % ТФОК, градієнтне елювання) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини.

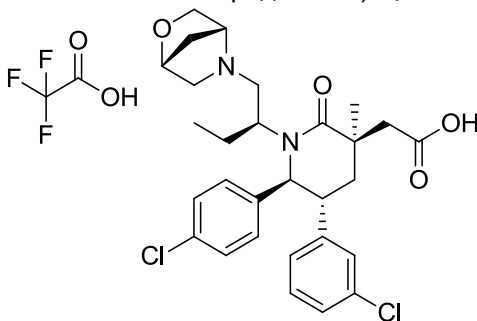
- 15 Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(2-оксопіролідін-1-іл)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з ((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(2-оксопіролідін-1-іл)бутан-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 208, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

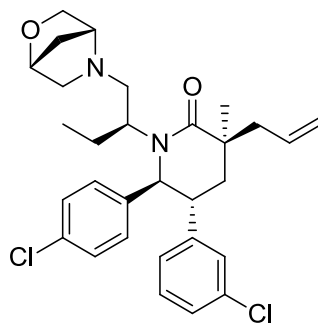
- 20  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CHLOROFORM-d}$ )  $\delta$  ppm 0.55 (t,  $J=8.0$  Hz, 3 H), 1.52 (s, 3 H), 1.65 (m, 1 H), 1.90-2.28 (m, 5 H), 2.58 (m, 2 H), 2.75 (d,  $J=12.0$  Hz, 1 H), 3.02 (d,  $J=12.0$  Hz, 1 H), 3.08 (m, 3 H), 3.47 (m, 2 H), 3.99 (m, 1 H), 4.37 (d,  $J=12.0$  Hz, 1 H), 6.72 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 6.89-7.00 (m, 3 H), 71.0 (t,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 7.26 (d,  $J=4.0$  Hz, 2 H); МС (ESI) 531.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРИКЛАД 209

- 25 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-((1R, 4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота - сіль ТФОК



Етап А. (3S, 5R, 6S)-1-((S)-1-((1R, 4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)бутан-2-іл)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-он



До розчину (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналю (100 мг, 0,224 ммоль; Приклад 91, етап С) у ДХЕ (2 мл) додали (1R, 4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан (Butora, G.; Goble, S.; Pasternak, A.; Yang, L.; Zhou, C.; Moyes, C. публікація патента США № 2008/0081803) (50 мг, 0,504 ммоль), а потім триацетоксиборгідрид натрію (95 мг, 0,448 ммоль) і оцтову кислоту (1,2 мл, 0,022 ммоль). Після перемішування протягом ночі суміш погасили насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Суміш екстрагували етилацетатом (2X). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ , висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 1 до 5 % метанол/дихлорметан) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

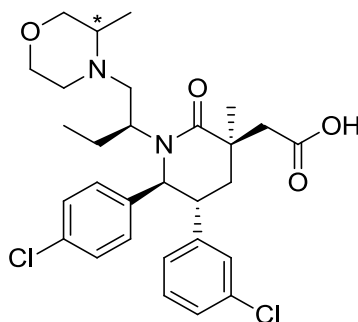
Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-((1R, 4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота - сіль ТФОК

К розчину (3S, 5R, 6S)-1-((S)-1-((1R, 4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)бутан-2-іл)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону (87 мг, 0,17 ммоль; Приклад 209, етап А) у ТГФ (0,8 мл), воді (0,4 мл) і трет-бутанолі (0,4 мл) додали 4-метилморфолін N-оксид (29 мг, 0,25 ммоль) і 5 крапель 4 % водного розчину  $\text{OsO}_4$ . Через 18 годин додали реагент Джонса (0,20 мл). Через 24 години до суміші додали 50 мл води, а потім суміш екстрагували етилацетатом (3X). Об'єднані органічні шари промили водою, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка: Gemini-NX  $\text{C}_{18}$  5 мкм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 0 до 100 %  $\text{MeCN}$ +0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, за 20 хвилин) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CHLOROFORM-d}$ )  $\delta$  ppm 0.95-1.17 (m, 3 H) 1.30-1.53 (m, 5 H) 1.75-1.95 (m, 1 H) 2.03-2.17 (m, 2 H) 2.18-2.32 (m, 2 H) 2.37-2.54 (m, 1 H) 2.59-2.79 (m, 2 H) 2.80-2.94 (m, 1 H) 3.17-3.32 (m, 1 H) 3.73-3.93 (m, 2 H) 3.95-4.14 (m, 1 H) 4.40-4.55 (m, 2 H) 4.56-4.65 (m, 1 H) 4.90-5.23 (m, 1 H) 6.58-6.73 (m, 1 H) 6.93-7.02 (m, 1 H) 7.04 – 7.09 (m, 1 H) 7.14 (d,  $J=7.43$  Hz, 2 H) 7.23-7.36 (m, 3 H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=545.2$  ( $M+1$ ).

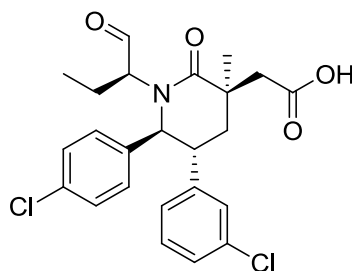
#### ПРИКЛАД 210

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-((S)-3-метилморфоліно)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-((R)-3-метилморфоліно)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



\* стереохімія не встановлена

Етап А. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((2S)-1-оксобутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота



До охолодженого до  $-78^{\circ}\text{C}$  розчину оксалілхлориду (0,166 мл, 0,332 ммоль) у дихлорметані (2 мл) по краплях додали диметилсульфоксид (0,047 мл, 0,663 ммоль). Через десять хвилин по краплях додали 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтову кислоту (140 мг, 0,301 ммоль; Приклад 185) у дихлорметані (2 мл). Через 15 хвилин по краплях додали триетиламін (0,210 мл, 1,507 ммоль). Суміш нагріли до  $0^{\circ}\text{C}$  на 10 хвилин, а потім погасили 10 % водним розчином лимонної кислоти. Суміш розбавили водою та екстрагували дихлорметаном (2X). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

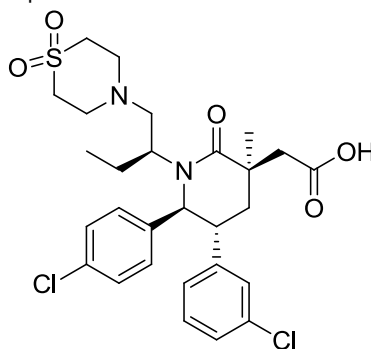
Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((2S)-1-(3-метилморфоліно)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

До розчину 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-оксобутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (960 мг, 2,076 ммоль; Приклад 210, етап А) в 1,2-дихлоретані (15 мл) додали 3-метилморфолін (Enamine Ltd, Київ, Україна) (0,471 мл, 4,15 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (880 мг, 4,15 ммоль). Після перемішування протягом ночі суміш погасили насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Суміш екстрагували дихлорметаном (2X). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 1 до 10 % метанол/дихлорметан) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як основного диастереомера. Stereoхімія 3-морфолінового стереоцентру невідома.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -d)  $\delta$  ppm 0.50 (t,  $J=7.53$  Hz, 3 H) 1.02 (d,  $J=6.26$  Hz, 3 H) 1.46 (s, 3 H) 1.54-1.68 (m, 1 H) 1.85-1.98 (m, 2 H) 2.01 – 2.06 (m, 1 H) 2.15-2.28 (m, 2 H) 2.58-2.89 (m, 4 H) 2.97-3.13 (m, 2 H) 3.26-3.37 (m, 1 H) 3.55-3.71 (m, 2 H) 3.77-3.85 (m, 1 H) 3.90 (d,  $J=10.96$  Hz, 1 H) 4.78 (d,  $J=10.17$  Hz, 1 H) 6.77 (dt,  $J=7.48, 1.54$  Hz, 1 H) 6.82-6.96 (m, 2 H) 6.97-7.02 (m, 1 H) 7.08-7.30 (m, 4 H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=547.2$  ( $M+1$ ).

#### ПРИКЛАД 211

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(тіоморфоліно-1,1-диоксид)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



До розчину 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-оксобутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (0,101 г, 0,219 ммоль; Приклад 210, етап А) в 1,2-дихлоретані (3 мл) додали тіоморфолін 1,1-диоксид (0,128 г, 0,947 ммоль), триацетоксиборгідрид натрію (0,093 г, 0,438 ммоль) і 2 краплі оцтової кислоти. Після перемішування протягом 2 днів суміш погасили водою. Суміш екстрагували етилацетатом (2X). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Безбарвну плівку очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка: Gemini-NX  $\text{C}_{18}$  5 мкм колонка; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 0 до 100 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, за 20 хвилин). Фракції, що містять продукт, перенесли в ділільну лійку і додали насичений водний розчин  $\text{NaHCO}_3$  і дихлорметан. Водний шар екстрагували зворотною екстракцією з дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували для

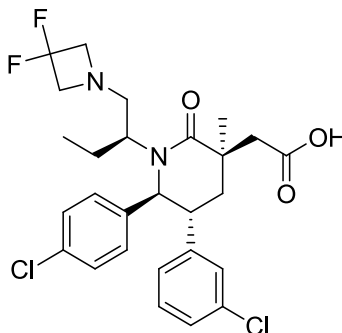
одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.66 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 1.46 (s, 4 H) 1.53-1.64 (m, 1 H) 1.78-1.91 (m, 1 H) 1.99-2.26 (m, 5 H) 2.77 (d, J=15.06 Hz, 1 H) 2.91-3.17 (m, 9 H) 4.41 (d, J=9.98 Hz, 1 H) 6.73 (d, J=7.43 Hz, 1 H) 6.90 – 6.91 (m 1 H) 7.09-7.22 (m, 2 H) 7.23-7.30 (m, 4 H). Мас

5 Спектр (ESI) m/z=581.2 (M+1).

#### ПРИКЛАД 212

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(3,3-дифторазетидін-1-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



10 До розчину 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-оксобутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (99 мг, 0,215 ммоль; Приклад 210, етап А) в 1,2-дихлоретані (3 мл) додали 3,3-дифторазетидін гідрохлорид (55,7 мг, 0,430 ммоль), а потім триацетоксиборгідрид натрію (91 мг, 0,430 ммоль). Після перемішування протягом ночі суміш погасили водою. Суміш екстрагували етилацетатом (2X). Об'єднані органічні шари промили

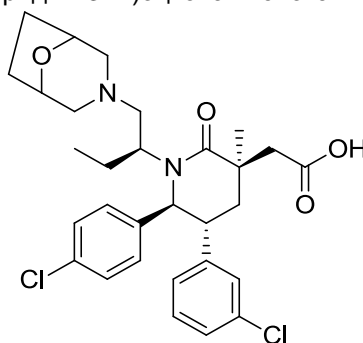
15 насиченим водним розчином NaCl, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка: Gemini-NX C<sub>18</sub> 5 мкм колонка; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 0 до 100 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, за 20 хвилин). Фракції, що містять продукт, перенесли в ділільну лійку і додали насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> і дихлорметан. Водний шар екстрагували зворотною

20 екстракцією з дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНІТРИЛ-d<sub>3</sub>) δ ppm 0.48 (t, J=7.53 Hz, 3 H) 1.32 (s, 3 H) 1.46-1.62 (m, 1 H) 1.68-1.82 (m, 1 H) 1.90-1.98 (m, 2 H) 2.01 – 2.05 (m 1 H) 2.13-2.23 (m, 1 H) 2.40 (dd, J=12.42, 4.99 Hz, 1 H) 2.67-2.78 (m, 1 H) 2.82-2.92 (m, 1 H) 3.16-3.29 (m, 1 H) 3.43-3.70 (m, 4 H) 4.55 (d, J=10.37 Hz, 1 H) 6.96 (td, J=4.35, 1.66 Hz, 1 H) 7.03-7.10 (m, 1 H) 7.12-7.21 (m, 4 H) 7.23-7.31 (m, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/z=539.0 (M+1).

#### ПРИКЛАД 213

30 2-((3R, 5R, 6S)-1-((2S)-1-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



До розчину 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-оксобутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (99 мг, 0,215 ммоль; Приклад 210, етап А) у ДХЕ (3 мл) додали 48,7 мг (0,43 ммоль) 8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октану (Connolly, T.; Considine, J.; Ding, Z.; Forsatz, B.; Jennings, M.; MacEwan, M.; McCoy, K.; Place, D.; Sharma, A.; Sutherland, K. Organic Process Research & Development. 2010, 14(2), 459-465. Примітка: посилання стосується HCl солі). Додали триацетоксиборгідрид натрію (91 мг, 0,430 ммоль), а потім оцтову кислоту (1,2 мкл, 0,022 ммоль). Після перемішування протягом ночі суміш розділили між 5 % водним розчином HCl і етилацетатом. Органічний шар промили насиченим водним розчином NaCl,

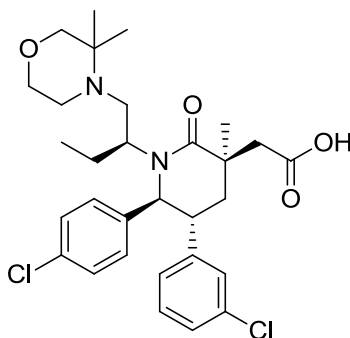
40 висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очистили обернено-фазовою препаративною

ВЕРХ (елюент: 0-100 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, за 20 хвилин). Фракції, що містять продукт, перенесли в ділільну лійку і додали насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> і дихлорметан. Водний шар екстрагували зворотною екстракцією з дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.37-0.53 (m, 3 H) 1.48-1.58 (m, 4 H) 1.83-2.15 (m, 7 H) 2.18-2.31 (m, 2 H) 2.50 (s, 2 H) 2.60 (d, J=10.76 Hz, 1 H) 2.70 (d, J=15.65 Hz, 1 H) 2.96-3.17 (m, 4 H) 4.29-4.42 (m, 2 H) 4.55 (d, J=10.56 Hz, 1 H) 6.65 (dt, J=7.68, 1.44 Hz, 1 H) 6.94-7.02 (m, 1 H) 7.06-7.13 (m, 1 H) 7.14-7.21 (m, 1 H) 7.21-7.33 (m, 4 H). Мас Спектр (ESI) m/z=559.2 (M+1).

#### ПРИКЛАД 214

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(3,3-диметилморфоліно)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

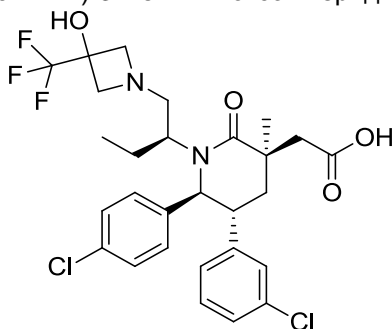


До розчину 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-оксобутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (70 мг, 0,151 ммоль; Приклад 210, етап А) у ДХЕ (3 мл) додали 45,9 мг (0,303 ммоль) 3,3-диметилморфоліну гідрохлориду (Cottle, D.; Jeltsch, A.; Stoudt, T.; Walters, D. Journal of Organic Chemistry. 1946, 11(3), 286-91.; Примітка: посилання стосується вільної основи) і триацетоксиборгідрид натрію (64,2 мг, 0,303 ммоль). Після перемішування протягом ночі суміш розбавили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl. Суміш екстрагували ДХМ (2X). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очистили препаративною тонкошаровою хроматографією на силікагелі (елюент: 50 % етилацетат у гексанах). Фракції, що містять продукт, об'єднали, концентрували і повторно очистили препаративною тонкошаровою хроматографією на силікагелі (елюент: 10 % MeOH/ДХМ) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.47 – 0.51 (m 3 H) 0.92-1.07 (m, 6 H) 1.26 (s, 3 H) 1.44 – 1.48 (m 6 H) 1.83-1.98 (m, 2 H) 1.99-2.08 (m, 1 H) 2.14-2.52 (m, 3 H) 3.34 – 3.37 (m 1 H) 3.42-3.52 (m, 1 H) 3.57-3.69 (m, 1 H) 3.87 (d, J=10.96 Hz, 1 H) 4.86 (d, J=11.15 Hz, 1 H) 6.77 (d, J=7.43 Hz, 1 H) 6.94-7.05 (m, 1 H) 7.08-7.30 (m, 6 H). Мас Спектр (ESI) m/z=561.3 (M+1).

#### ПРИКЛАД 215

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(3-гідрокси-3-(трифторметил)азетидін-1-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



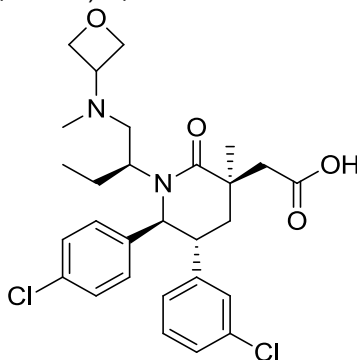
До розчину 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-оксобутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (70 мг, 0,151 ммоль; Приклад 210, етап А) у ДХЕ (3 мл) додали 53,8 мг (0,303 ммоль) 3-(трифторметил)азетидін-3-олу гідрохлориду (публікація патентної заявки США № 2007/0275930) і триацетоксиборгідрид натрію (64,2 мг, 0,303 ммоль). Після перемішування протягом 18 годин суміш розділили між водою і ДХМ. Водний шар промили ДХМ. Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очистили препаративною тонкошаровою хроматографією на силікагелі (елюент: 50 % етилацетат у

гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

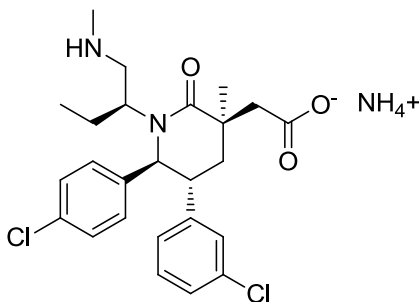
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, MeOH) δ ppm 0.51 (t, J=7.43 Hz, 3 H) 1.36 (s, 3 H) 1.50-1.66 (m, 1 H) 1.71-1.86 (m, 1 H) 2.09-2.26 (m, 2 H) 2.38 (dd, J=12.52, 3.91 Hz, 1 H) 2.52-2.64 (m, 1 H) 2.75 (br. s., 1 H) 2.93 (d, J=14.87 Hz, 1 H) 3.11-3.27 (m, 2 H) 3.28-3.43 (m, 3 H) 3.66-3.79 (m, 2 H) 4.62 (d, J=10.56 Hz, 1 H) 6.86-6.98 (m, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.09-7.22 (m, 4 H) 7.27 (d, J=7.24 Hz, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/z=587.2 (M+1).

#### ПРИКЛАД 216

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(метил(оксетан-3-іл)аміно)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(метиламіно)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота - амонієва сіль



До розчину 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-оксобутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (201 мг, 0,434 ммоль; Приклад 210, етап А) у ДХЕ (3 мл) додали метиламіну гідрохлорид (117 мг, 1,736 ммоль), а потім триацетоксиборгідрид натрію (184 мг, 0,868 ммоль). Через 4 години суміш розбавили метанолом і ДХМ, відфільтрували і концентрували. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: 20-100 % етилацетат у гексанах, а потім 6:1:0,1 ДХМ:MeOH:NH<sub>4</sub>OH) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

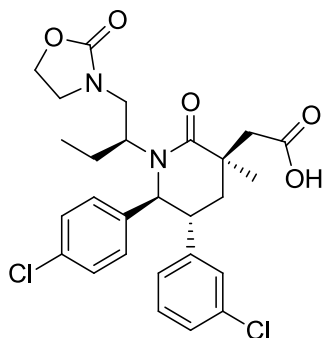
Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(метил(оксетан-3-іл)аміно)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

До розчину оксетан-3-ону (17,78 мг, 0,247 ммоль) в ДХЕ (3 мл) додали 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(метиламіно)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти амонієву сіль (61 мг, 0,123 ммоль), отриману на етапі А, а потім триацетоксиборгідрид натрію (78 мг, 0,370 ммоль) і 3 краплі AcOH. Через 45 хвилин додали 3 мл MeOH і оксетан-3-он (12 мг, 0,17 ммоль). Після перемішування протягом ночі додали оксетан-3-он (12 мг, 0,17 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (60 мг, 0,32 ммоль). Через 24 години суміш розбавили метанолом і випарили на силікагелі. Тверду речовину очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 0 до 100 % [6:1:0,1 ДХМ/MeOH/NH<sub>4</sub>OH] у ДХМ). Фракції, що містять продукт, об'єднали, концентрували і повторно очистили препаративною тонкошаровою хроматографією на силікагелі (елюент: 10 % MeOH/ДХМ) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

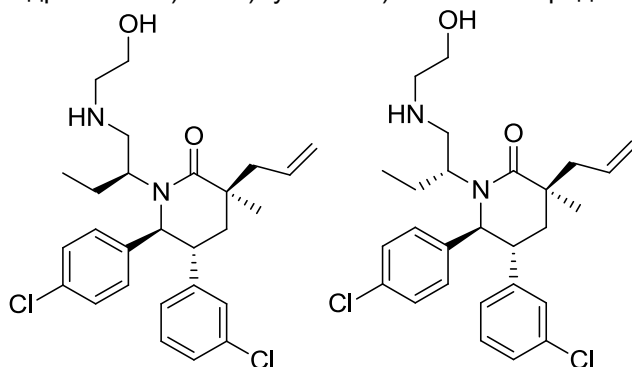
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.51 (t, J=7.53 Hz, 3 H) 0.78-0.93 (m, 1 H) 1.14-1.32 (m, 3 H) 1.87 – 1.95 (m, 1 H) 2.04 (d, J=13.30 Hz, 1 H) 2.12 (s, 3 H) 2.19-2.38 (m, 2 H) 2.71 (d, J=15.65 Hz, 1 H) 2.99-3.15 (m, 3 H) 3.44-3.60 (m, 1 H) 4.44-4.81 (m, 6 H) 6.81 (d, J=7.24 Hz, 1 H) 6.94-7.04 (m, 2 H) 7.09-7.21 (m, 2 H) 7.23-7.31 (m, 3 H). Мас Спектр (ESI) m/z=533.2 (M+1).

#### ПРИКЛАД 217

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(2-оксооксазолідин-3-іл)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-((2-гідроксиетил)аміно)бутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он і (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-((2-гідроксиетил)аміно)бутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он



5

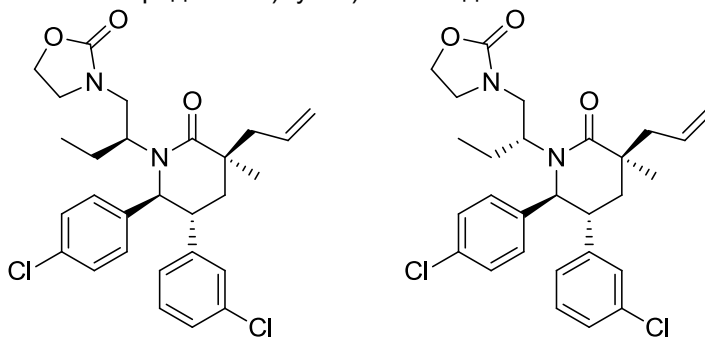
(S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналь (180 мг, 0,405 ммоль; Приклад 91, етап С) в  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (1 мл) перемішували з триацетоксиборгідридом натрію (172 мг, 0,81 ммоль), етаноламіном (0,04 мл, 0,73 ммоль) і оцтовою кислотою (0,06 мл, 1,013 ммоль) при кімнатній температурі протягом 18 годин, коли

10

аналіз ЖХ-МС показав наявність заданого продукту. Суміш розділили між насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  і  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар концентрували, а залишок очистили хроматографією (силікагель, гексан/ $\text{EtOAc}$ , потім  $\text{EtOAc}/\text{MeOH}$ , до 15 %) для одержання зазначених у заголовку сполук у вигляді суміші 1:1 двох диастереомерів. МС (ESI)  $m/z=489$  ( $M+1$ ).

15

Етап В. 3-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)оксазолідин-2-он і 3-((R)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)оксазолідин-2-он



Суміш (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-((2-гідроксиетил)аміно)бутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону і (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-((2-гідроксиетил)аміно)бутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (60 мг, 0,123 ммоль; Приклад 217, етап А) змішали з 1,1'-карбонілдімідазолом (99 мг, 0,61 ммоль) і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-еном (37 мг, 0,245 ммоль) в 1,4-діоксані (1 мл). Суміш нагрівали до  $100^\circ\text{C}$  на масляній бані протягом 18 годин. Суміш залишили остигати до кімнатної температури, розбавили  $\text{EtOAc}$  і промили водою три рази. Потім неочищений продукт відфільтрували через шар, який складається із силікагелю та  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , для одержання зазначеної в заголовку сполуки, яку використовували без додаткового очищення. МС (ESI)  $m/z=515$  ( $M+1$ ).

20

25

Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((2S)-1-(5-метил-2-оксооксазолідин-3-іл)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

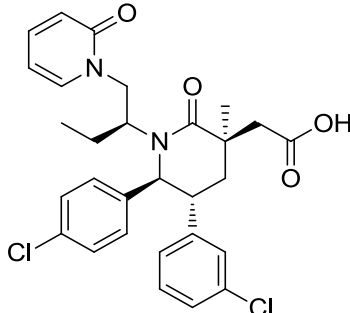
Зазначену в заголовку сполуку одержали із Прикладу 217, етап В, таким же способом, як

описано в Прикладі 71, етап F. Суміш двох диастереомерів виділили, а потім додатково очистили хіральним розділенням для одержання зазначеної в заголовку сполуки (колонка Chiralpak® IC 250 × 30 мм (Chiral Technologies, Inc., Вест-Честер, штат Пенсільванія, США) з 32 г/хв. MeOH (20 mM NH<sub>3</sub>)).

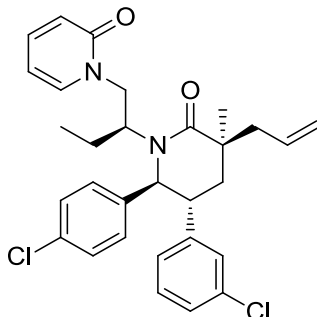
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ ppm 0.57 (t, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.25 (t, 1H), 2.78 (br, 1H), 2.98 (br, 1H), 3.13 (m, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.85 (br, 1H), 4.40 (m, 3H), 6.67 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.99 (br, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.24 (m, 2 H). МС (ESI) m/z=533 (M+1).

#### ПРИКЛАД 218

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(2-оксопіридин-1(2H)-іл)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он



(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он (60 мг, 0,134 ммоль; Приклад 91, етап С) змішали із трифенілфосфіном (42 мг, 0,161 ммоль), 2-гідроксипіридином (14,1 мг, 0,148 ммоль) і диізопропіл азодикарбоксилатом (0,029 мл, 0,148 ммоль) у толуолі в 3-горлій круглодонній колбі, висушений в печі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин під азотом. Розчинник випарили. Потім залишок очистили хроматографією (силікагель, гексан/EtOAc, від 1:0 до 2:3) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(2-оксопіридин-1(2H)-іл)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

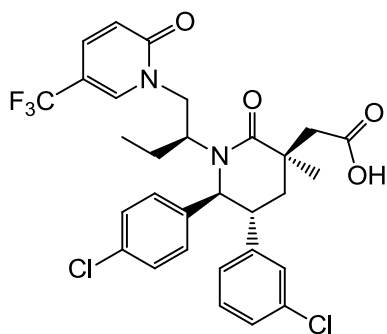
В 25 мл круглодонну колбу, що містить (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он (35 мг, 0,067 ммоль, Приклад 218, етап А), додали ТГФ, воду (поки реакційна суміш не стала мутною і не залишалася мутною при обережному перемішуванні) і tBuOH (поки мутна реакційна суміш не стала прозорою). Додали 4-метилморфолін 4-оксид моногідрат (13,6 мг, 0,10 ммоль), а потім тетроксид осмію, 4 ваг. % у воді (0,016 мл, 0,067 ммоль). Реакційну суміш залишили перемішуватися при кімнатній температурі на 16 годин до завершення утворення діолу. До отриманої суміші додали реагент Джонса (70 мкл) при кімнатній температурі і продовжували перемішування протягом 18 годин. Реакцію погасили водою, розбавили EtOAc та екстрагували додатковою кількістю EtOAc (3 × 8 мл). Об'єднані органічні шари промили водою, висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. Світлий зеленуватий залишок очистили препаративною ВЕРХ для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm 0.53 (t, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.85 (t, 1H), 2.03 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 6.71 (m, 4H), 7.70 (m, 4H), 7.26 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.77 (m, 1H). Мас Спектр (ESI) m/z=541 (M+1).

#### ПРИКЛАД 219

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(2-оксо-5-(трифторметил)піридин-1(2H)-іл)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

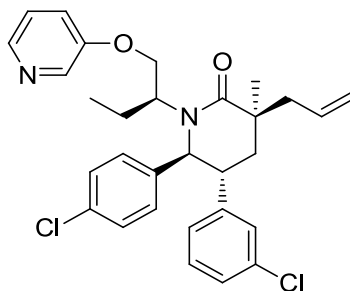




2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(2-оксо-5-(трифторметил)піридин-1(2H)-іл)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтову кислоту одержали з використанням способу, описаного для Прикладу 218, використовуючи 2-гідрокси-5-

(трифторметил)піридин і три-н-бутилфосфін, дипіперидин азодикарбонової кислоти на етапі А.  
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ ppm 0.54 (t, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 2.77-2.93 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 6.50 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.91 (br, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.69 (m, 2H). Мас Спектр (ESI) m/z=609 (M+1).

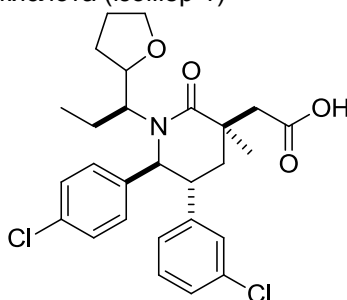
ПРИКЛАД 220  
 (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(піридин-3-ілокси)бутан-2-іл)піперидин-2-он



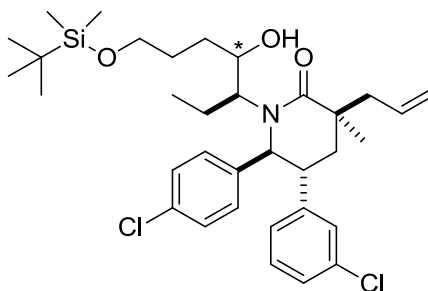
(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(піридин-2-ілокси)бутан-2-іл)піперидин-2-он (10 мг) одержали так, як описано для Прикладу 218, використовуючи 3-гідроксипіридин замість 2-гідроксипіридину.

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOH-d<sub>4</sub>, 500 MHz) δ ppm 0.62 (m, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.15-7.28 (m, 6H), 7.81 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.56 (s, 1H). Мас Спектр (ESI) m/z=541 (M+1).

ПРИКЛАД 221  
 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((1S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтова кислота (ізомер 1)



\* стереохімія не встановлена  
 Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((3S)-7-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-4-гідроксигептан-3-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-он



\* стереохімія не встановлена

Реактив Гриньяра, отриманий з (3-бромпропокси)(трет-бутил)диметилсилана, одержали у масштабі 1,8 ммоль, відповідно до публікації Minguez, et al. *Biorg. Med. Chem* 11, 3335, 2003, у вигляді сірого розчину в ТГФ (~3 мл). Близько 1,5 мл реактиву Гриньяра повільно додали до розчину (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналю (100 мг, 0,22 ммоль; Приклад 91, етап С) у ТГФ (1 мл) при кімнатній температурі. Через 2 години реакційну суміш розбавили в етилацетаті і промили насиченим розчином хлориду амонію, а потім насиченим водним розчином NaCl. Органічний шар висушили над сульфатом натрію і концентрували. У результаті очищення хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи етилацетатом/гексаном, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді суміші диастереомерів.

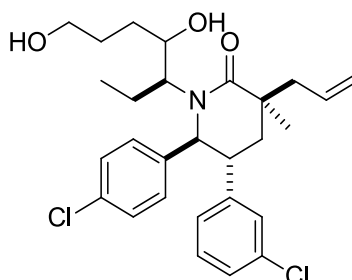
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) показові сигнали:

основний диастереомер δ ppm 1.17 (s, 3H), 4.25 (d J=10.6 Hz, 1H).

неосновний диастереомер δ ppm 1.21 (s, 3H), 4.37 (d, J=10.6 Hz, 1H).

Мас Спектр (ESI) m/z=618.4 (M+1).

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-4,7-дигідроксипептан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он



Розчин (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((3S)-7-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-гідроксипептан-3-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метоксипіперидин-2-ону (127 мг, 0,21 ммоль; Приклад 221, етап А) у ТГФ (1,5 мл) обробляли тетрабутиламонію фторидом (0,62 мл 1 М у ТГФ, 0,62 ммоль) при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Розчинник вилучили під вакуумом. У результаті очищення хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи етилацетатом/гексаном, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді суміші диастереомерів.

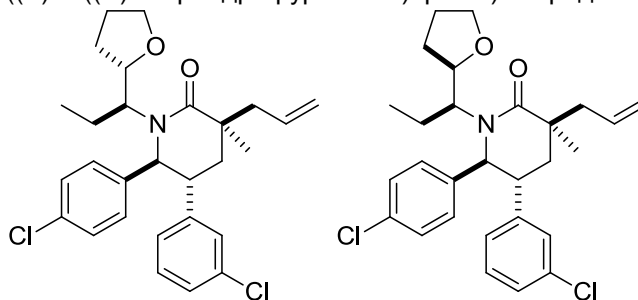
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) показові сигнали:

основний диастереомер δ ppm 1.15 (s, 3H), 4.26 (d J=10.6 Hz, 1H),

неосновний диастереомер δ ppm 1,20 (s, 3H), 4,31 (d, J=10.6 Hz, 1H).

Мас Спектр (ESI) m/z=504.3 (M+1).

Етап С. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-((S)-тетрагідрофуран-2-іл)пропіл)піперидин-2-он і (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-((R)-тетрагідрофуран-2-іл)пропіл)піперидин-2-он



Розчин (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-4,7-дигідроксипептан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (55 мг, 0,11 ммоль; Приклад 221, етап В) і трифенілфосфіну (57,2

мг, 0,22 ммоль) у дихлорметані (2 мл) обробляли (Е)-диетил diazen-1,2-дикарбоксилатом (0,033 мл, 0,22 ммоль) при кімнатній температурі протягом 2 годин. У результаті очищення хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи етилацетатом/гексаном, одержали одну із зазначених у заголовку сполук як основний диастереомер у вигляді першої елюйованої сполуки, а потім неосновний диастереомер.

(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((1S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)пропіл)піперидин-2-он (основний диастереомер; перша елюйована сполука)

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.65 (t, J=7.43 Hz, 3H) 1.20 (s, 3H) 1.51-1.58 (m, 3H), 1.71 (m, 3H), 1.83-1.97 (m, 4H), 2.54-2.57 (dd, J=7.53, 3.62 Hz, 2H), 3.08-3.14 (ddd, J=13.01, 10.47, 3.72 Hz, 1H), 3.53-3.58 (m, 2H), 3.73-3.77 (m, 1H), 4.30 (d, J=10.56 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.11 (d, J=4 Hz, 1H), 5.74-5.84 (m, 1H), 6.62-6.64 (d, J=8 Hz, 1H), 6.86 (s, 3H), 7.02 (t, J=8Hz, 1H), 7.04-7.09 (s, 1H), 7.15 (d, J=4Hz, 2H). Мас Спектр (ESI) m/z=486.3 (M+1).

(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((1S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)пропіл)піперидин-2-он (неосновний диастереомер; друга елюйована сполука)

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.47 (t, J=7.53 Hz, 3H), 1.10-1.21 (m, 4H), 1.36-1.46 (m, 1H), 1.51 (s, 1H), 1.73-2.06 (m, 5H), 2.45-2.59 (m, 3H), 3.07-3.14 (ddd, J=13.60, 10.56, 3.23 Hz, 1H) 3.70-3.80 (m, 2H) 4.37 (d, J=0.59 Hz, 1H) 4.69 (d, J=10.76 Hz, 1H) 5.14-5.23 (m, 2H) 5.75-5.85 (m, J=17.17, 9.83, 7.43, 7.43 Hz, 1H) 6.68 (dt, J=7.38, 1.59 Hz, 1H) 6.90 – 6.94 (m, 3H) 7.04 (m, 2H), 7.12 (d, J=8Hz, 2H). Мас Спектр (ESI) m/z=486.3 (M+1)

Етап D. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((1S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтова кислота (ізомер 1)

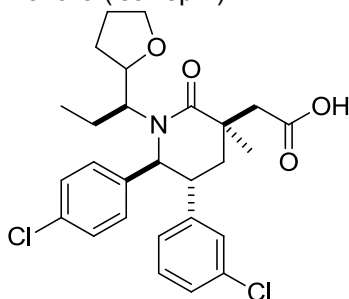
Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((1S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)пропіл)піперидин-2-ону (основний диастереомер; перша елюйована сполука; Приклад 121, етап C) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.61 (t, J=7.63 Hz, 3H) 1.34(s, 3H) 1.46-1.56 (m, 2H) 1.72 (s, br, 3H) 1.82-1.89 (m, 2H) 2.00-2.14 (m, 2H) 2.61 (d, J=13.89 Hz, 2H) 2.76-2.84 (m, 2H) 3.20 (dd, J=13.30, 7.24 Hz, 2H) 3.29 (br. s., 1H) 3.73 (td, J=7.87, 5.18 Hz, 1H) 4.34 (d, J=10.37 Hz, 1H) 6.68(dd, J=7.43, 1.56 Hz, 1H) 6.87 (s, 1H) 7.00-7.15 (m, 4H) 7.14 (dd, J=8.12, 0.5 Hz, 2H).

Мас Спектр (ESI) m/z=504.3 (M+1)

#### ПРИКЛАД 222

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((1S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтова кислота (ізомер 2)



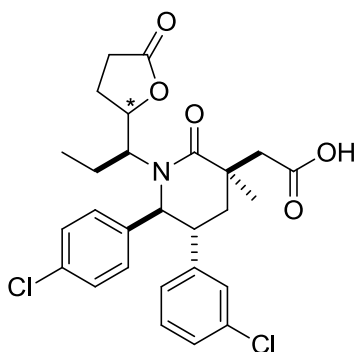
\* стереохімія не встановлена

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((1S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)пропіл)піперидин-2-ону (неосновний диастереомер; друга елюйована сполука; Приклад 121, етап C) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.46 (t, J=7.63 Hz, 3H) 1.15-1.26 (m, 3H) 1.36 (s, br, 3H), 1.46-1.50 (m, 1H), 1.79-1.85 (m, 4H), 2.05-2.09 (dd, J=12, 4 Hz, 1H), 2.17 (t, J=12 Hz, 1H), 2.51 (s, br, 1H), 2.66 (d, J=12 Hz, 1H), 2.77 (d, J=12 Hz, 1H), 3.76 (m, 2H), 4.68 (d, J=8nhz, 1H), 6.76 (d, J=8 Hz, 1H), 6.92-7.03 (m, 3H), 7.06 (d, J=2.2 Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 2H). Мас Спектр (ESI) m/z=504.3 (M+1)

#### ПРИКЛАД 223

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((1S)-1-(5-оксотетрагідрофуран-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтова кислота



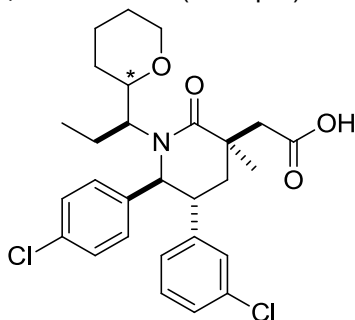
\* стереохімія не встановлена

Зазначену в заголовку сполуку одержали з використанням способу окиснення Прикладу 221, але використовуючи більший надлишок періодату натрію (7 екв.) і проводячи реакцію протягом більшого періоду часу (18 годин).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0.7 (s, br, 3H), 1.42 (s, br, 3H), 1.68-1.75 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.21-2.24 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.49-2.67 (m, 3H), 2.97 (d, J=12 Hz, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 4.60 (d, J=8Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.10 (s, 1H) 7.13-7.19 (m, 2H), 7.31 (s, br, 4H). Мас Спектр (ESI) m/z=518.2 (M+1).

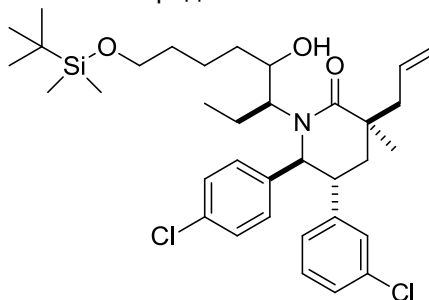
ПРИКЛАД 224

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((1S)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтова кислота (ізомер 1)



\* стереохімія не встановлена

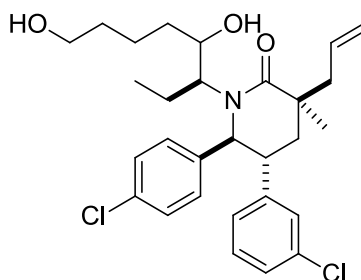
Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((3S)-8-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-4-гідроксиоктан-3-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-он



Зазначену в заголовку сполуку одержали у вигляді суміші диастереомерів таким же способом, як описано в Прикладі 221, етап А, замінивши (4-хлорбутокс)(трет-бутил)диметилсилан на (3-бромпропокс)(трет-бутил)диметилсилан під час одержання реактиву Гриньяра.

Мас Спектр (ESI) m/z=632.2 (M+1).

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-4,8-дигідроксиоктан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он



Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((3S)-8-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-4-гідроксиоктан-3-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 224, етап В) з використанням такого ж способу, як описано в Прикладі 221, етап В. Діастереомерне співвідношення, спостережуване за ЯМР, склало близько 2:1.

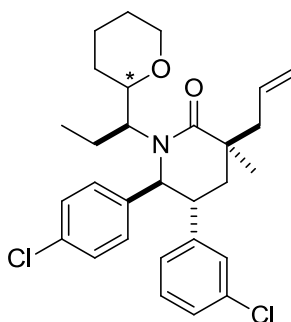
$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $d_4$ -метанол) показові сигнали:

основний діастереомер  $\delta$  ppm 0.45 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H), 4.76 (d,  $J=12$  Hz, 1H).

неосновний діастереомер:  $\delta$  ppm 0.54 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H), 4.53 (d,  $J=12$  Hz, 1H).

$m/z=518.2$  ( $M+1$ ).

Етап С. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((1S)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)пропіл)піперидин-2-он



\* стереохімія не встановлена

Розчин (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-4,8-дигідроксиоктан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (31 мг, 0,060 ммоль; діастереомерна суміш; Приклад 224, етап В) і трифенілфосфіну (31,4 мг, 0,12 ммоль) у дихлорметані (1,5 мл) обробляли (Е)-діетил діазен-1,2-дикарбоксилатом (0,02 мл, 0,12 ммоль) при кімнатній температурі протягом 2 годин. У результаті очищення хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи етилацетатом/гексаном, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді суміші діастереомерів.

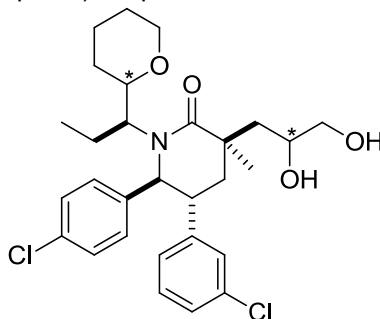
$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $d_4$ -метанол) показові сигнали:

основний діастереомер  $\delta$  ppm 0.46 (t,  $J=8$  Hz, 3H), 4.75 (d,  $J=12$  Hz, 1H).

неосновний діастереомер  $\delta$  ppm 0.55 (t,  $J=8$  Hz, 3H), 4.53 (d,  $J=12$  Hz, 1H).

Мас Спектр (ESI)  $m/z=500.2$  ( $M+1$ )

Етап D. (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-3-метил-1-((1S)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)пропіл)піперидин-2-он

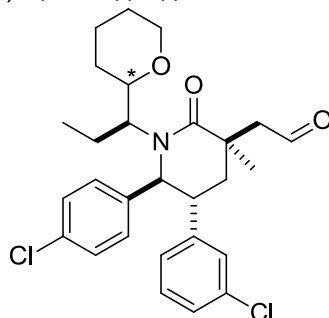


\* стереохімія не встановлена

Розчин (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((1S)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)пропіл)піперидин-2-ону (3 мг, 5,99 мкмоль; Приклад 224, етап С) у ТГФ (37,5 мкл),  $\text{H}_2\text{O}$  (25 мкл) і трет-бутанолі (21 мкл) обробляли 4-метилморфолін N-оксидом (2,45 мг, 0,021 ммоль) і 2,5 % розчином тетроксиду осмію в  $t\text{-BuOH}$  (2 мкл, 0,15 мкмоль) при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш розбавили етилацетатом, промили водою, потім

насиченим водним розчином NaCl і висушили над сульфатом натрію. Після концентрування диастереомерну суміш використовували на наступному етапі без додаткового очищення. Мас Спектр (ESI)  $m/z=534.1$  ( $M+1$ )

Етап Е. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((1S)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)ацетальдегід



\* стереохімія не встановлена

Розчин (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-3-метил-1-((1S)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)пропіл)піперидин-2-ону (3 мг, 5,61 мкмоль; Приклад 224, етап D) у воді (20,0 мкл) і ТГФ (40,0 мкл) обробили періодатом натрію (3,60 мг, 0,02 ммоль). Після утворення осаду додали метанол (40 мкл) для створення емульсії, яку перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавили насиченим водним розчином NaCl і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом натрію, відфільтрували, а фільтрат концентрували для одержання суміші двох диастереомерів, які використовували на наступному етапі. Мас Спектр (ESI)  $m/z=502.1$  ( $M+1$ )

Етап F. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((1S)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтова кислота (ізомер 1)

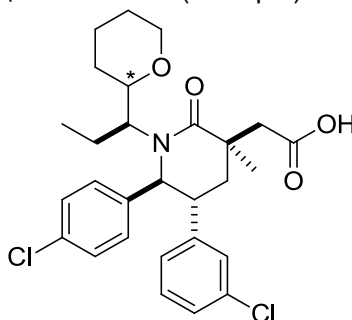
Розчин 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((1S)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)ацетальдегіду (3 мг, 5,97 мкмоль; суміш стереоізомерів, Приклад 224, етап Е) в 1,25 М розчині одноосновного фосфату калію у воді (0,050 мл), трет-бутанолі (0,050 мл) і 2,0 М 2-метилбут-2-ені в ТГФ (0,15 мл, 0,30 ммоль) обробляли хлоритом натрію (2,16 мг, 0,024 ммоль) при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакцію погасили 1 М розчином тіосульфату натрію (0,03 мл). Через 10 хвилин суміш підкислили 1 М розчином бісульфату калію (0,03 мл) та екстрагували етилацетатом. Органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl і висушили над безводним сульфатом натрію. У результаті очищення обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (елюент: від 0 до 100 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, за 20 хвилин) одержали зазначену в заголовку сполуку як перший елюований ізомер.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 0.51 (t,  $J=8$  Hz, 3H), 1.03 (m, 1H), 1.32 (s, br, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.96 (m, 3H), 2.19-2.22 (m, 2H), 2.60 (d,  $J=12$  Hz, 1H), 2.99 (d,  $J=12$  Hz, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.57 (d,  $J=12$  Hz, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.06 (s, br, 1H), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.29-7.31 (d,  $J=8$  Hz, 2H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=518.2$  ( $M+1$ ).

У результаті подальшого елюювання одержали Приклад 225 як другий елюований ізомер.

ПРИКЛАД 225

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((1S)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтова кислота (ізомер 2)



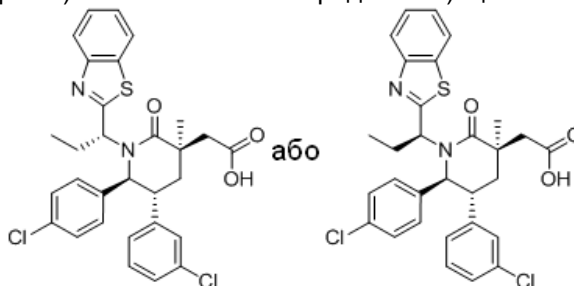
\* стереохімія не встановлена

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 0.39 (t,  $J=8$  Hz, 3H), 1.00-1.07 (m, 1H), 1.18-1.20 (m, 1H), 1.32 (s, br, 1H), 1.37 (s, br, 3H), 1.50-1.68 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 2.15-2.19 (m, 2H), 2.58 (d,  $J=16$  Hz,

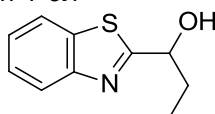
1H), 2.96 (d, J=16 Hz, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.89-3.94 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.71 (d, J=8 HZ, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.03 (s, br, 1H), 7.14-7.20(m, 4H), 7.28-7.30 (d, J=8 HZ, 2H). Мас Спектр (ESI) m/z=518.2 (M+1)

## ПРИКЛАД 226

- 5 2-((3R, 5R, 6S)-1-((R)-1-(бензо[d]тіазол-2-іл)пропіл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(бензо[d]тіазол-2-іл)пропіл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота (ізомер 1)

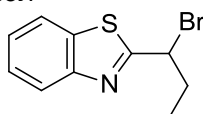


Етап А. 1-(бензо[d]тіазол-2-іл)пропан-1-ол



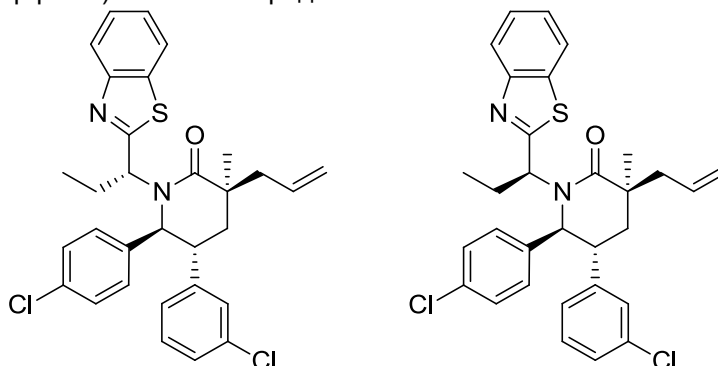
- 10 До розчину 1,3-бензотіазол-2-карбальдегіду (0,96 г, 5,88 ммоль) у ТГФ (15,0 мл) повільно за 15 хвилин додали етилмагнію бромід (1,0 М розчин у ТГФ, 12,0 мл, 12,0 ммоль, 2 екв.) (спостерігали екзотермічний ефект). Отриманий темночервоний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 55 хвилин, потім погасили насиченим водним розчином хлориду амонію (4 мл). Потім суміш концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення флеш-хроматографією на силікагелі (градієнт 0-70 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді червоної маслянистої речовини.

Етап В. 2-(1-бромпропіл)бензо[d]тіазол



- 20 До охолодженого до 0 °С розчину 891,4 мг (4,61 ммоль) 1-(бензо[d]тіазол-2-іл)пропан-1-олу (Приклад 1, етап А) у ТГФ (12,0 мл) додали трифенілфосфін (1,8 г, 6,86 ммоль, 1,5 екв.), а потім тетрабромід вуглецю (2,22 г, 6,69 ммоль, 1,5 екв.). Отриману суміш перемішували при 0 °С протягом 35 хвилин, потім залишили нагріватися до кімнатної температури протягом ночі. Потім реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення флеш-хроматографією на силікагелі (градієнт 0-50 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді темної маслянистої речовини.

Етап С. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((R)-1-(бензо[d]тіазол-2-іл)пропіл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-он і (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-1-(бензо[d]тіазол-2-іл)пропіл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-он



- 30 До суспензії гідриду натрію (60 % дисперсія в маслі, 100,0 мг, 2,500 ммоль, 3,1 екв.) у ДМФ (1 мл) при 0 °С за 1 хвилину додали розчин 300 мг (0,801 ммоль) (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 71, етап D) в ДМФ (1 мл). Через 5 хвилин по краплях додали розчин 576,7 мг (2,25 ммоль, 2,8 екв.) 2-(1-бромпропіл)бензо[d]тіазолу (Приклад 226, етап В) у ДМФ (1 мл). Отриману суміш залишили нагріватися до кімнатної

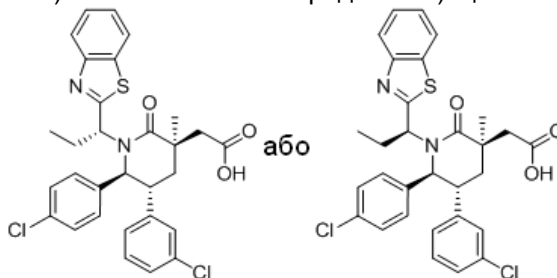
температури протягом ночі. Реакцію погасили водою, а потім концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Agilent Eclipse Plus C18 (Agilent Technologies, Санта-Клара, штат Каліфорнія), 0,1 % ТФОК в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ , градієнт від 70 % до 90 %, за 25 хвилин) одержали суміш зазначених у заголовку

сполук у вигляді твердої білої речовини.  
Етап D. 2-((3R, 5R, 6S)-1-((R)-1-(бензо[d]тіазол-2-іл)пропіл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(бензо[d]тіазол-2-іл)пропіл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота (ізомер 1)

До розчину 97,5 мг (0,177 ммоль) (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((R)-1-(бензо[d]тіазол-2-іл)пропіл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 226, етап C) в ацетонітрилі (1 мл), воді (1,5 мл) і тетрахлориді вуглецю (1 мл) додали періодат натрію (154,2 мг, 0,721 ммоль, 4,1 екв.), а потім рутенію (III) хлорид гідрат (11,0 мг, 0,049 ммоль, 0,27 екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,75 години, потім пропустили через 0,45 мкм фільтр для видалення залишкових твердих речовин, а потім концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Agilent Eclipse Plus C18 (Agilent Technologies, Санта-Клара, штат Каліфорнія), 0,1 % ТФОК в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ , градієнт від 40 % до 80 %, за 25 хвилин) одержали одну із зазначених у заголовку сполук як перший елюованийий ізомер у вигляді твердої білої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 1.05 (t, J=7.46 Hz, 3 H) 1.55 (s, 3 H) 2.10-2.32 (m, 3 H) 2.41-2.54 (m, 1 H) 2.87-2.98 (m, 2 H) 3.16-3.25 (m, 1 H) 4.62 (d, J=10.27 Hz, 1 H) 4.81 (dd, J=8.56, 6.85 Hz, 1 H) 6.71 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 6.80 (d, J=8.07 Hz, 2 H) 6.88 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 6.96 (s, 1 H) 7.03-7.10 (m, 1 H) 7.16 (dd, J=7.95, 0.86 Hz, 1 H) 7.42-7.47 (m, 1 H) 7.48-7.54 (m, 1 H) 7.85 (t, J=8.19 Hz, 2 H). Мас Спектр (ESI)  $m/z$ =567 (M+1).

ПРИКЛАД 227  
2-((3R, 5R, 6S)-1-((R)-1-(бензо[d]тіазол-2-іл)пропіл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(бензо[d]тіазол-2-іл)пропіл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота (ізомер 2)

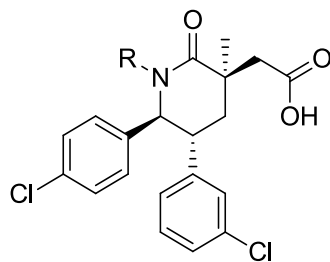


Одну із зазначених у заголовку сполук (ізомер 2) одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-1-(бензо[d]тіазол-2-іл)пропіл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 226, етап C) як другий елюованийий ізомер, як описано в Прикладі 226, етап D.

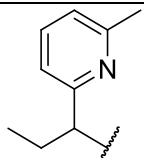
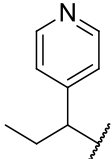
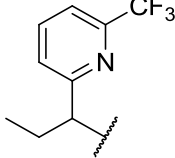
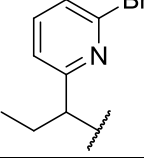
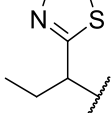
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 0.77 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 1.39 (s, 3 H) 2.03-2.16 (m, 2 H) 2.16-2.24 (m, 1 H) 2.58 (dt, J=14.61, 7.49 Hz, 1 H) 2.82-2.98 (m, 2 H) 3.20-3.29 (m, 1 H) 4.75-4.84 (m, 2 H) 6.75 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.00 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 7.05-7.11 (m, 3 H) 7.13-7.17 (m, 1 H) 7.44-7.49 (m, 1 H) 7.53 (t, J=7.46 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=8.07 Hz, 1 H). Мас Спектр (ESI)  $m/z$ =567 (M+1).

Приклади 228-240 також були отримані з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 71, етап D), як описано в Прикладі 226, із заміною 2-(1-бропропіл)бензо[d]тіазолу у Прикладі 226, етап C, на еквівалентну кількість відповідного алкілгалогеніду. Необхідні алкілгалогеніди (реагенти) отримані так, як описано в окремих прикладах.





Приклад	R	Використовуваний реагент
228		5-(1-бромпропіл)-3-метилізоксазол
229		2-(1-бромпропіл)-6-хлорпіридин
230		2-(1-бромпропіл) піридин
231		2-(1-бромбутил) піридин
232		2-(1-бром-2-циклопропілетил) піридин
233		3-(1-бромпропіл) піридин
234		2-(1-бромпропіл) піразин
235		2-(1-бромпропіл) піримідин

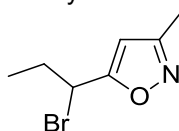
Приклад	R	Використовуваний реагент
236		2-(1-бромпропіл)-6-метилпіридин
237		4-(1-бромпропіл) піридин
238		2-(1-бромпропіл)-6-(трифторметил)піридин
239		2-(1-бромпропіл)-6-бромпіридин
240		2-(1-бромпропіл) тіазол

## ПРИКЛАД 228

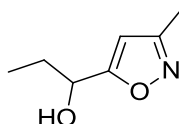
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(3-метилізоксазол-5-іл)пропіл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((R)-1-(3-метилізоксазол-5-іл)пропіл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.74 (t, J=7.43 Hz, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 1.90-2.11 (m, 2 H) 2.14-2.29 (m, 5 H) 2.90 (q, J=7.24 Hz, 2 H) 3.37-3.47 (m, 1 H) 4.47 (t, J=7.14 Hz, 1 H) 4.60 (d, J=10.37 Hz, 1 H) 5.70 (s, 1 H) 6.80 (dt, J=7.48, 1.54 Hz, 1 H) 6.90-7.02 (m, 3 H) 7.04-7.19 (m, 4 H). Мас Спектр (ESI) m/z=515 (M+1).

Синтез 5-(1-бромпропіл)-3-метилізоксазолу:



Етап А. 1-(3-метилізоксазол-5-іл)пропан-1-ол



До розчину 3-метилізоксазол-5-карбальдегіду (0,801 г, 7,21 ммоль) в 10 мл ТГФ при -78 °С повільно додали етилмагнію бромід (3,60 мл, 10,81 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 2 годин, потім погасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl та екстрагували ефіром (3 × 80 мл). Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат випарили для одержання неочищеного продукту. Неочищений продукт очистили хроматографією на силікагелі, елюючи від 10 до 60 % EtOAc у гексанах для одержання зазначеної в заголовку сполуки. Мас Спектр (ESI) m/z=142.2 (M+1).

Етап В. 5-(1-бромпропіл)-3-метилізоксазол

До розчину 1-(3-метилізоксазол-5-іл)пропан-1-олу (0,589 г, 4,17 ммоль) в 15 мл ТГФ додали CBr<sub>4</sub> (1,730 г, 5,22 ммоль) і трифенілфосфін (1,423 г, 5,42 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Тверду речовину відфільтрували і промили ТГФ. Фільтрат концентрували, а залишок очистили хроматографією на силікагелі,

елюючи від 5 до 30 % EtOAc у гексанах для одержання зазначеної в заголовку сполуки. Мас Спектр (ESI)  $m/z=204.2$  (M+1).

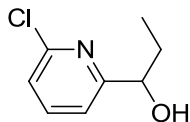
#### ПРИКЛАД 229

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(6-хлорпіридин-2-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(6-хлорпіридин-2-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 0.77 (t, J=7.43 Hz, 3 H) 1.30 (s, 3 H) 1.99-2.13 (m, 2 H) 2.15-2.37 (m, 2 H) 2.70 – 2.90 (m, 2 H) 3.20 (ddd, J=12.96, 9.73, 3.33 Hz, 1 H) 4.56 (t, J=7.24 Hz, 1 H) 4.84 (d, J=9.98 Hz, 1 H) 6.82 (dt, J=7.43, 1.56 Hz, 1 H) 6.88 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 6.99 – 7.24 (m, 7 H) 7.47 (t, J=7.73 Hz, 1 H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=545$  (M+1).

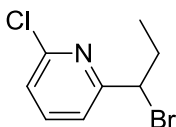
Синтез 2-(1-бромпропіл)-6-хлорпіридину:

Етап А. 1-(6-хлорпіридин-2-іл)пропан-1-ол



До розчину 6-хлорпіколінальдегіду (1,00 г, 7,06 ммоль) в 20 мл ТГФ при -78 °С повільно додали етилмагнію бромід, 3,0 М розчин у диетиловому ефірі (3,53 мл, 10,60 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш погасили насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували ефіром (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і випарили для одержання неочищеного продукту. Неочищений продукт очистили хроматографією на силікагелі, елюючи від 10 до 60 % EtOAc у гексанах для одержання зазначеної в заголовку сполуки. Мас Спектр (ESI)  $m/z=172$  (M+1).

Етап В. 2-(1-бромпропіл)-6-хлорпіридин



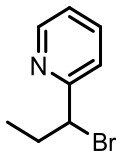
Суміш 1-(6-хлорпіридин-2-іл)пропан-1-олу (0,497 г, 2,90 ммоль),  $\text{CBr}_4$  (1,2 г, 3,62 ммоль) і трифенілфосфіну (0,987 г, 3,76 ммоль) в 25 мл ТГФ перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Тверду речовину відфільтрували і промили ТГФ. Фільтрат концентрували, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи від 10 до 50 % EtOAc у гексані, для одержання зазначеної в заголовку сполуки. Мас Спектр (ESI)  $m/z=236$  (M+1).

#### ПРИКЛАД 230

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(піридин-2-іл)пропіл)піридин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((R)-1-(піридин-2-іл)пропіл)піридин-3-іл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 0.75 (t, J=7.43 Hz, 3H), 1.21-1.31 (m, 3H), 1.93-2.10 (m, 2H), 2.10-2.23 (m, 1H), 2.50 (dt, J=14.77, 7.48 Hz, 1H), 2.75 (d, J=13.89 Hz, 1H), 2.97 (d, J=14.28 Hz, 1H), 3.09-3.25 (m, 1H), 4.65 (dd, J=8.22, 6.06 Hz, 1H), 4.95 (d, J=9.00 Hz, 1H), 6.80 (d, J=7.63 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.22 Hz, 2H), 7.02-7.21 (m, 6H), 7.34 (d, J=7.83 Hz, 1H), 7.54 (td, J=7.68, 1.66 Hz, 1H), 8.42 (d, J=4.30 Hz, 1H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=511.1$  (M+1).

Синтез 2-(1-бромпропіл)піридину:



До суміші 2-пропілпіридину (2,5 г, 20,63 ммоль, закупленого в Sigma-Aldrich, Сент-Луїс, штат Міссурі) та (E)-2,2'-(діазен-1,2-диіл)біс(2-метилпропаннітрилу) (1,253 г, 7,63 ммоль, закупленого в Sigma-Aldrich) в  $\text{CCl}_4$  (60 мл) при кімнатній температурі додали n-бромсукцинімід (1,93 мл, 22,7 ммоль, закуплений в Sigma-Aldrich). Суміш перемішували під флуоресцентним освітленням при кімнатній температурі протягом 12 годин. Осад вилучили фільтрацією суміші через шар Целіту® (J.T. Baker, Філіпсберг, штат Нью-Джерсі, діатомова земля), який промили  $\text{CCl}_4$  (10 мл). Фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: 20 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді жовтої рідини. Мас Спектр (ESI)  $m/z=199.9$  і  $201.9$  (M+1).

#### ПРИКЛАД 231

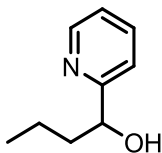
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(піридин-2-іл)бутил)піридин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-

метил-2-оксо-1-((R)-1-(піридин-2-іл)бутил)піперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1.04 (m, 3H), 1.41-1.71 (m, 5H), 2.03 (br. s., 1H), 2.18 (d, J=13.69 Hz, 1H), 2.30 (t, J=13.69 Hz, 1H), 2.44-2.74 (m, 2H), 3.08 (d, J=15.26 Hz, 1H), 3.47 (t, J=10.56 Hz, 1H), 4.31 (br. s., 1H), 4.59 (d, J=10.37 Hz, 1H), 6.77 (d, J=6.46 Hz, 1H), 6.89-7.20 (m, 8H), 7.79 (br. s., 1H), 8.17 (br. s., 1H), 8.72-9.01 (m, 1H), 11.51 (br. s., 1H). Мас Спектр (ESI) m/z=525.1 (M+1).

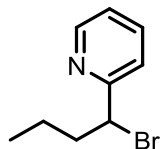
Синтез 2-(1-бромбутил)-6-хлорпіридину:

Етап А. 1-(Піридин-2-іл)бутан-1-ол



До розчину 2-бромпіридину (1,1 г, 6,96 ммоль, закупленого в Sigma-Aldrich) у диетиловому ефірі (8 мл) при -78 °C під N<sub>2</sub> додали бутиллітій (3,1 мл x 2,5 M) за 10 хвилин. Реакційний розчин перемішували при -78 °C протягом 1,0 години. До суміші по краплях додали бутиральдегід (0,602 г, 8,35 ммоль, закуплений в Sigma-Aldrich) за 10 хвилин. Після перемішування при -78 °C протягом 15 хвилин суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Реакційну суміш вилили в насичений водний розчин NH<sub>4</sub>Cl (10 мл), розбавили водою (15 мл) та екстрагували EtOAc (20 мл x 3). Органічні шари об'єднали, промили водою, насиченим водним розчином NaCl і висушили над MgSO<sub>4</sub>. Після видалення органічних розчинників під зниженим тиском, очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі з 20-80 % EtOAc у гексанах одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини. Мас Спектр (ESI) m/z=152.1 (M+1).

Етап В. 2-(1-бромбутил)піридин



До суміші 1-(піридин-2-іл)бутан-1-олу (0,35 г, 2,3 ммоль; Приклад 231, етап А) і трифенілфосфіну (1,1 г, 4,2 ммоль) у ТГФ (15 мл) при 0 °C під атмосферою N<sub>2</sub> додали CBr<sub>4</sub> (1,2 г, 3,5 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 2 хвилин, а потім залишили нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 25 хвилин. Осад відфільтрували через шар Целіту® (J.T. Baker, Філіпсберг, штат Нью-Джерсі, діатомова земля), тверду речовину промили холодним ТГФ (10 мл). Фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі з 0-5-15 % EtOAc у гексанах одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини. Мас Спектр (ESI) m/z=214.0 і 216.0 (M+1).

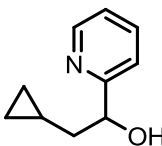
ПРИКЛАД 232

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-циклопропіл-1-(піридин-2-іл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-2-циклопропіл-1-(піридин-2-іл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.45 - -0.34 (m, 1H), -0.06 (dq, J=9.19, 4.63 Hz, 1H), 0.16-0.39 (m, 2H), 0.46 (dd, J=7.43, 5.28 Hz, 1H), 1.16-1.31 (m, 3H), 1.63 (dt, J=13.60, 6.90 Hz, 1H), 2.00-2.17 (m, 2H), 2.50-2.65 (m, 1H), 2.77 (br. s., 1H), 2.88 (d, J=9.59 Hz, 1H), 3.19 (t, J=8.80 Hz, 1H), 4.84 (br. s., 1H), 4.97 (d, J=9.19 Hz, 1H), 6.78 (d, J=7.43 Hz, 1H), 6.93 (d, J=7.83 Hz, 2H), 7.00-7.17 (m, 7H), 7.34 (d, J=7.43 Hz, 1H), 7.48-7.57 (m, 1H), 8.34-8.56 (m, 1H). Мас Спектр (ESI) m/z=537.2 (M+1).

Синтез 2-(1-бром-2-циклопропілетил)піридину:

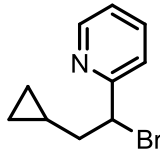
Етап А. 2-циклопропіл-1-(піридин-2-іл)етанол



До розчину 2-циклопропілацетальдегіду (1,00 г, 11,89 ммоль, закупленого в Beta Pharma, Inc., Бренфорд, штат Коннектикут) у ТГФ (15 мл) при 0 °C під N<sub>2</sub> по краплях додали 2-піридилмагнію бромід (47,6 мл x 0,25 M, закуплений в Rieke Metals, Inc., Лінкольн, штат Небраска) за 15 хвилин. Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин, залишили

нагріватися до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 годин. До реакційної суміші додали насичений водний розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 мл), а потім воду (15 мл). Суміш екстрагували  $\text{EtOAc}$  (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Після видалення органічних розчинників, очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі з 40-70 %  $\text{EtOAc}$  у гексанах одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини. Мас Спектр (ESI)  $m/z=164.1$  ( $M+1$ ).

Етап В. 2-(1-бром-2-циклопропіл)піридин



Зазначену в заголовку сполуку одержали із 2-циклопропіл-1-(піридин-2-іл)етанолу (Приклад 232, етап А), використовуючи такий же спосіб, як описано у Прикладі 231, етап В. Мас Спектр (ESI)  $m/z=226.0$  і  $228.0$  ( $M+1$ ).

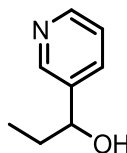
ПРИКЛАД 233

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(піридин-3-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((R)-1-(піридин-3-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{XClO}_3\text{FORM-d}$ )  $\delta$  ppm 0.97-1.10 (d,  $J=8.6$  Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.95-2.09 (m, 1H), 2.09-2.23 (m, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.62 (d,  $J=13.89$  Hz, 1H), 2.87 (d,  $J=13.89$  Hz, 1H), 3.33 (ddd,  $J=13.40, 10.47, 3.13$  Hz, 1H), 4.37 (d,  $J=10.37$  Hz, 1H), 5.93 (t,  $J=7.92$  Hz, 1H), 6.54-6.61 (m, 1H), 6.62-6.79 (m, 3H), 6.83-6.90 (m, 1H), 6.91-7.00 (m, 1H), 7.00-7.07 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 1H), 7.15-7.23 (m, 1H), 7.26 (dd,  $J=8.02, 5.67$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J=8.02$  Hz, 1H), 8.35 (d,  $J=5.48$  Hz, 1H), 8.80 (s, 1H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=511.1$  ( $M+1$ ).

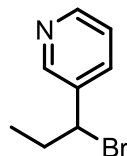
Синтез 3-(1-бромпропіл)піридину:

Етап А. 1-(піридин-3-іл)пропан-1-ол



До розчину 1-(піридин-3-іл)пропан-1-олу (2.46 г, 18,20 ммоль, закупленого в Lancaster Synthesis Ltd.) в  $\text{MeOH}$  (15 мл) при кімнатній температурі під атмосферою  $\text{N}_2$  додали порошок боргідриду натрію (0,690 г, 18,20 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1,5 годин до реакційного розчину додали воду (20 мл). Отриману суміш перемішували протягом 4 хвилин, екстрагували  $\text{EtOAc}$  (20 мл × 3). Органічні шари об'єднали, промили водою, насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$  і висушили над  $\text{MgSO}_4$ . У результаті видалення розчинників одержали неочищену зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини. Мас Спектр (ESI)  $m/z=138,0$  ( $M+1$ ).

Етап В. 3-(1-бромпропіл)піридин



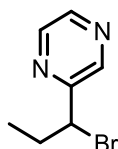
Зазначену в заголовку сполуку одержали з 1-(піридин-3-іл)пропан-1-олу (Приклад 233, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 231, етап В. Мас Спектр (ESI)  $m/z=199.9$  і  $201.9$  ( $M+1$ ).

ПРИКЛАД 234

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(піразин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((R)-1-(піразин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{XClO}_3\text{FORM-d}$ )  $\delta$  ppm 0.95 (t,  $J=7.14$  Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.94-2.24 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 3.39-3.54 (m, 1H), 4.46 (d,  $J=9.98$  Hz, 1H), 5.71 (t,  $J=7.43$  Hz, 1H), 6.61 (d,  $J=7.82$  Hz, 1H), 6.77 (br. s., 4H), 6.86-7.00 (m, 2H), 7.04 (d,  $J=8.80$  Hz, 1H), 8.03-8.16 (m, 1H), 8.25 (br. s., 1H), 8.34 (s, 1H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=512.1$  ( $M+1$ ).

Синтез 2-(1-бромпропіл)піразину:



Зазначену в заголовку сполуку одержали з 2-пропілпіразину (закупленого в Matrix Scientific) таким же способом, як описано в Прикладі 230. Мас Спектр (ESI)  $m/z=200.8$  і  $202.9$  ( $M+1$ ).

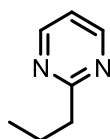
#### ПРИКЛАД 235

5 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(піримідин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((R)-1-(піримідин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтова

10  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ppm 0.78 (t,  $J=7.43$  Hz, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.90-2.07 (m, 1H), 2.08-2.19 (m, 1H), 2.20-2.34 (m, 1H), 2.52 (dt,  $J=14.33, 7.21$  Hz, 1H), 2.80 (br. s., 1H), 2.93 (qd,  $J=7.27, 2.05$  Hz, 1H), 3.29-3.49 (m, 1H), 4.50 (br. s., 1H), 4.80 (d,  $J=10.17$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J=7.63$  Hz, 1H), 6.90-7.19 (m, 8H), 8.60 (d,  $J=4.69$  Hz, 2H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=512.2$  ( $M+1$ ).

Синтез 2-(1-бромпропіл)піримідину:

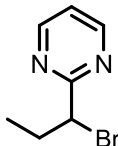
Етап А. 2-пропілпіримідин



15 До охолодженого до  $0^\circ\text{C}$  розчину трифенілфосфіну (2,290 г, 8,73 ммоль), ацетилацетонату нікелю (II) (0,464 мл, 2,62 ммоль) і 2-хлорпіримідину (5,00 г, 43,7 ммоль, закупленого в Sigma-Aldrich) у ТГФ (45 мл) під атмосферою  $\text{N}_2$  додали пропілмагнію хлорид (21,83 мл, 43,7 ммоль) за 5 хвилин. Суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. До реакційної суміші додали насичений водний розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5

20 мл), а потім воду (12 мл). Суміш екстрагували EtOAc ( $2 \times 10$  мл). Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували і концентрували. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 0 до 50 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини.

Етап В. 2-(1-бромпропіл)піримідин



25 Зазначену в заголовку сполуку одержали з 2-пропілпіримідину (Приклад 235, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 230. Мас Спектр (ESI)  $m/z=201.0$  і  $203.0$  ( $M+1$ ).

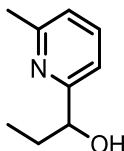
#### ПРИКЛАД 236

30 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(6-метилпіридин-2-іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((R)-1-(6-метилпіридин-2-іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

35  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ppm 0.99 (br. s., 3H), 1.39 (s, 3H), 1.90-2.06 (m, 1H), 2.11 (d,  $J=12.72$  Hz, 1H), 2.16-2.37 (m, 2H), 2.68 (d,  $J=15.06$  Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.03 (d,  $J=15.06$  Hz, 1H), 3.34 (t,  $J=10.76$  Hz, 1H), 4.78 (d,  $J=9.59$  Hz, 1H), 5.61 (br. s., 1H), 6.76 (d,  $J=7.04$  Hz, 1H), 6.96 (br. s., 6H), 6.99-7.20 (m, 2H), 7.50 (d,  $J=7.43$  Hz, 1H), 7.90 (t,  $J=7.63$  Hz, 1H), 8.60 (br. s., 1 H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=525.1$  ( $M+1$ ).

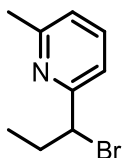
Синтез 2-(1-бромпропіл)-6-метилпіридину:

Етап А. 1-(6-метилпіридин-2-іл)пропан-1-ол



40 Зазначену в заголовку сполуку одержали з 6-метил-2-піридинкарбоксальдегіду (закупленого в Tokyo Chemical Industry Co. Ltd.), використовуючи такий же спосіб, як описаний вище для синтезу 2-циклопропіл-1-(піридин-2-іл)етанолу (Приклад 232, етап А). Мас Спектр (ESI)  $m/z=151.4$  ( $M+1$ ).

Етап В. 2-(1-бромпропіл)-6-метилпіридин



Зазначену в заголовку сполуку одержали з 1-(6-метилпіридин-2-іл)пропан-1-олу (Приклад 236, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 231, етап В. Мас Спектр (ESI)  $m/z=214.0$  і  $216.0$  ( $M+1$ ).

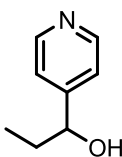
5 ПРИКЛАД 237

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(піридин-4-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((R)-1-(піридин-4-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

10  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ppm 1.14 (t,  $J=7.14$  Hz, 3H), 1.48-1.54 (m, 3H), 1.94-2.09 (m, 1H), 2.09-2.32 (m, 2H), 2.64 (d,  $J=16.24$  Hz, 1H), 2.96-3.11 (m, 1H), 3.26 (d,  $J=16.24$  Hz, 1H), 3.52-3.69 (m, 1H), 4.39 (d,  $J=10.37$  Hz, 1H), 6.02 (br. s., 1H), 6.61 (d,  $J=7.63$  Hz, 3H), 6.77 (br. s., 2H), 6.89-7.09 (m, 5H), 7.13 (d,  $J=7.43$  Hz, 1H), 8.33 (br. s., 1H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=511.1$  ( $M+1$ ).

Синтез 4-(1-бромпропіл)піридину:

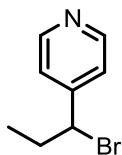
Етап А. 1-(піридин-4-іл)пропан-1-ол



15

Зазначену в заголовку сполуку одержали з 1-(піридин-4-іл)пропан-1-ону (закупленого в Waterstone Technology) таким же способом, як описаний для синтезу 1-(піридин-3-іл)пропан-1-олу (Приклад 233, етап А). Мас Спектр (ESI)  $m/z=138.0$  ( $M+1$ ).

Етап В. 4-(1-бромпропіл)піридин



20

Зазначену в заголовку сполуку одержали з 1-(піридин-4-іл)пропан-1-олу (Приклад 237, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 231, етап В. Мас Спектр (ESI)  $m/z=199.9$  і  $201.9$  ( $M+1$ ).

25 ПРИКЛАД 238

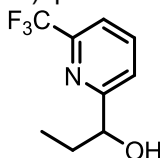
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((R)-1-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

30  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ppm 0.75 (t,  $J=7.43$  Hz, 3H), 1.21-1.30 (m, 3H), 1.98-2.19 (m, 2H), 2.29 (t,  $J=13.50$  Hz, 1H), 2.47 (dt,  $J=14.62, 7.46$  Hz, 1H), 2.78 (d,  $J=14.87$  Hz, 1H), 2.98 (d,  $J=14.87$  Hz, 1H), 3.14-3.28 (m, 1H), 4.23-4.33 (m, 1H), 5.05 (d,  $J=9.98$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J=7.24$  Hz, 1H), 6.91-7.06 (m, 3H), 7.10-7.22 (m, 4H), 7.54 (d,  $J=7.63$  Hz, 2H), 7.80 (t,  $J=7.83$  Hz, 1H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=579.0$  ( $M+1$ ).

Синтез 2-(1-бромпропіл)-6-(трифторметил)піридину:

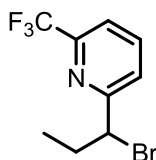
35

Етап А. 1-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)пропан-1-ол



40 Зазначену в заголовку сполуку одержали із 2-бром-6-(трифторметил)піридину (закупленого в Oakwood Products Inc., Вест-Колумбія, штат Південна Кароліна) і пропіональдегіду способом, описаним вище для синтезу 1-(піридин-2-іл)бутан-1-олу (Приклад 231, етап А). Мас Спектр (ESI)  $m/z=206.1$  ( $M+1$ ).

Етап В. 2-(1-бромпропіл)-6-(трифторметил)піридин



Зазначену в заголовку сполуку одержали з 1-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)пропан-1-олу (Приклад 238, етап А) таким же способом, як описаний для синтезу 2-(1-бромбутил)піридину (Приклад 231, етап В). Мас Спектр (ESI)  $m/z=268.0$  ( $M+1$ ) і  $269.9$  ( $M+1$ ).

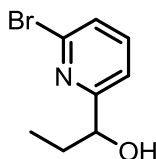
#### 5 ПРИКЛАД 239

2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(6-бромпіридин-2-іл)пропіл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-1-((R)-1-(6-бромпіридин-2-іл)пропіл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

10  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ppm 0.66 (t,  $J=7.43$  Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.15-2.34 (m, 2H), 2.69-2.88 (m, 2H), 3.05-3.22 (m, 1H), 4.29 (t,  $J=7.04$  Hz, 1H), 4.84 (d,  $J=9.78$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J=7.43$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J=8.02$  Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.99-7.14 (m, 4H), 7.16-7.27 (m, 2H), 7.29-7.40 (m, 1H), 8.16 (br. s., 1H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=589.0$ , 591.0, 593.0 ( $M+1$ ).

Синтез 2-бром-6-(1-бромпропіл)піридину:

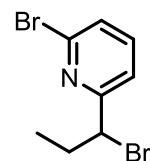
Етап А. 1-(6-бромпіридин-2-іл)пропан-1-ол



15

Зазначену в заголовку сполуку одержали з 2,6-дибромпіридину (закупленого в Sigma-Aldrich, Сент-Луїс, штат Міссурі) і пропіональдегідом таким же способом, як описаний вище для синтезу 1-(піридин-2-іл)бутан-1-олу (Приклад 231, етап А). Мас Спектр (ESI)  $m/z=219.9$  і  $217.9$  ( $M+1$ ).

Етап В. 2-бром-6-(1-бромпропіл)піридин



20

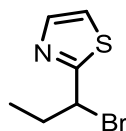
Зазначену в заголовку сполуку одержали з 1-(6-бромпіридин-2-іл)пропан-1-олу (Приклад 239, етап А) способом, описаним вище для синтезу 2-(1-бромбутил)піридину (Приклад 231, етап В). Мас Спектр (ESI)  $m/z=277.7$ , 279.7 і 281.7 ( $M+1$ ).

#### 25 ПРИКЛАД 240

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(тіазол-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((R)-1-(тіазол-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

30  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ppm 0.66 (t,  $J=7.43$  Hz, 3H), 1.19-1.41 (m, 3H), 1.90-2.06 (m, 1H), 2.06-2.25 (m, 2H), 2.54 (dt,  $J=15.11$ , 7.60 Hz, 1H), 2.77-2.98 (m, 2H), 3.14-3.37 (m, 1H), 4.57 (dd,  $J=8.41$ , 4.70 Hz, 1H), 4.85 (d,  $J=9.78$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J=7.43$  Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.99-7.24 (m, 6H), 7.40 (d,  $J=3.33$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J=3.13$  Hz, 1H), 8.60 (br. s., 1H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=517.0$  ( $M+1$ ).

Синтез 2-(1-бромпропіл)тіазолу:



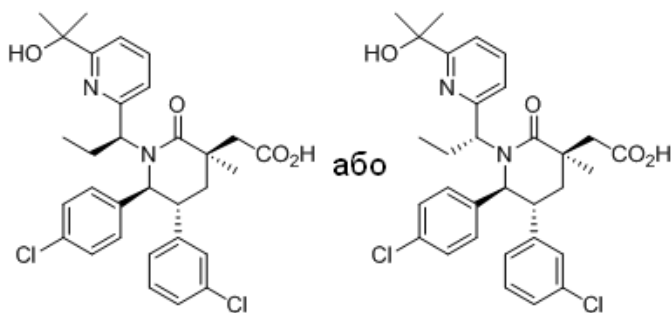
35

Зазначену в заголовку сполуку одержали з 2-пропілтіазолу (закупленого в Waterstone Technologies, Inc., Кармел, штат Індіана) таким же способом, як описаний вище для синтезу 2-(1-бромпропіл)піридину (Приклад 230). Мас Спектр (ESI)  $m/z=205.8$  і 207.8 ( $M+1$ ).

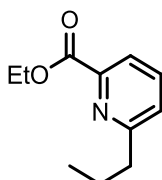
#### 40 ПРИКЛАД 241

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-2-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-2-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



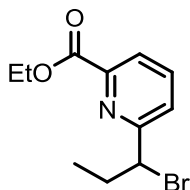


Етап А. Етил 6-пропілпіколінат



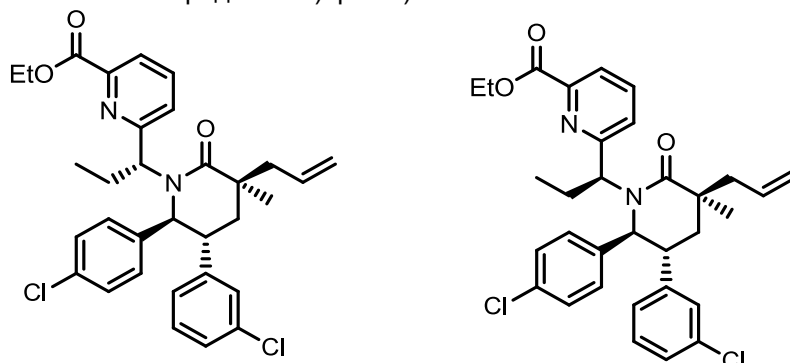
Розчин етил 6-бромпропіонату (8 г, 34,8 ммоль, закупленого в AK Scientific, Inc., Юніон-Сіті, штат Каліфорнія) у ТГФ (200 мл) продували  $N_2$  при  $0^\circ C$  протягом 20 хвилин. До цієї суміші під атмосферою  $N_2$  по краплях додали  $Pd(PPh_3)_4$  (3,21 г, 2,78 ммоль) і розчин пропілцінку броміду (100 мл, 0,5 М у ТГФ, 50,0 ммоль) за 30 хвилин. Суміш зняли із крижаного охолодника і нагрівали з дефлегматором протягом 18 годин. Після цього розчин остудили до кімнатної температури, вилили в насичений водний розчин  $NH_4Cl$  (18 мл), розбавили водою (30 мл) та екстрагували EtOAc (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промили водою і насиченим водним розчином NaCl і висушили над  $Na_2SO_4$ . Після видалення органічних розчинників під зниженим тиском, очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі з 0-50 % EtOAc у гексанах одержали зазначену в заголовку сполуку. Мас Спектр (ESI)  $m/z=194.0$  (M+1).

Етап В. Етил 6-(1-бромпропіл)піколінат



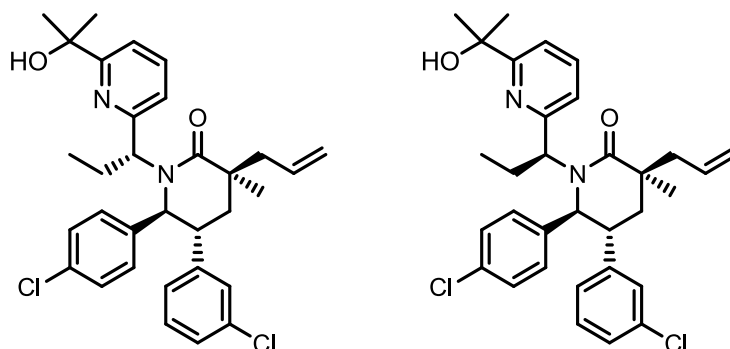
Зазначену в заголовку сполуку одержали із Прикладу 241, етап А, таким же способом, як описаний для синтезу 2-(1-бромпропіл)піридину (Приклад 230). Мас Спектр (ESI)  $m/z=272.0$  і  $274.0$  (M+1).

Етап С. Етил 6-((R)-1-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопiperидин-1-іл)пропіл)піколінат та етил 6-((S)-1-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопiperидин-1-іл)пропіл)піколінат



Зазначені в заголовку сполуки одержали у вигляді суміші з 6-(1-бромпропіл)піколінат (Приклад 241, етап В) таким же способом, як описаний в Прикладі 226, етап С. Мас Спектр (ESI)  $m/z=566.2$  (M+1).

Етап D. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-2-іл)пропіл)-3-метилпіперидин-2-он і (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-2-іл)пропіл)-3-метилпіперидин-2-он



До охолодженого до 0 °C розчину 6-((R)-1-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопiperидин-1-іл)пропіл)піколінату та етил 6-((S)-1-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопiperидин-1-іл)пропіл)піколінату (160 мг, 0,283 ммоль, Приклад 241, етап С) у ТГФ (3 мл) під N<sub>2</sub> додали CH<sub>3</sub>MgBr (3,0 М розчин у диетиловому ефірі, 0,377 мл, 1,132 ммоль). Суміш зняли із крижаного охолодника і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додали додаткову кількість CH<sub>3</sub>MgBr (3,0 М розчин у диетиловому ефірі, 0,24 мл, 0,78 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2,0 години до реакційної суміші додали насичений водний розчин NH<sub>4</sub>Cl (3 мл) і воду (4 мл). Суміш екстрагували EtOAc (3 × 8 мл). Об'єднані органічні шари промили водою, насиченим водним розчином NaCl і висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після видалення органічних розчинників під зниженим тиском, очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі з 20-80 % EtOAc у гексанах одержали зазначені в заголовку сполуки у вигляді суміші стереоізомерів. Мас Спектр (ESI) m/z=551.1 (M+1).

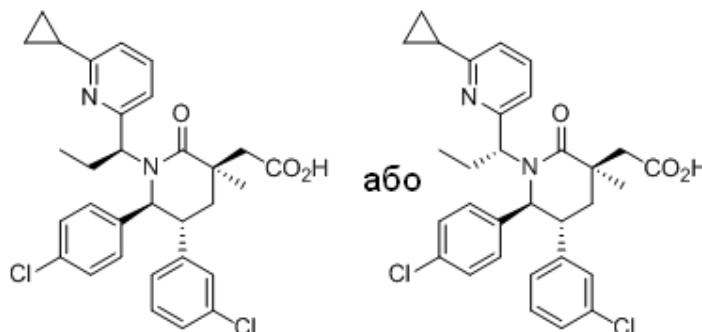
Етап Е. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-2-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопiperидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-2-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопiperидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали із суміші (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-2-іл)пропіл)-3-метилпіридин-2-ону і (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-2-іл)пропіл)-3-метилпіридин-2-ону (Приклад 241, етап D) таким же способом, як описаний вище у Прикладі 230, етап С. У результаті очищення неочищеної суміші так, як описано, одержали одну із зазначених у заголовку сполук як один ізомер у вигляді твердої білої речовини.

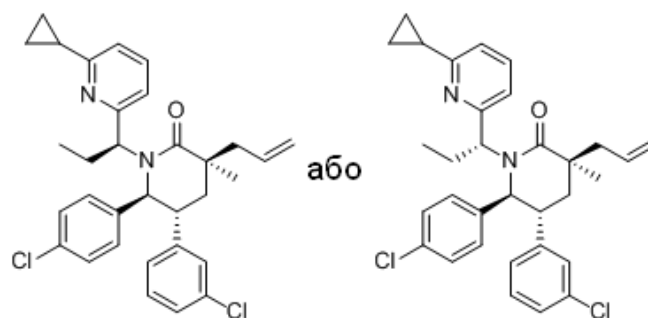
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1.08-1.17 (m, 3H), 1.32-1.50 (m, 9H), 1.87-1.97 (m, 1H), 1.97-2.08 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.27-2.48 (m, 1H), 2.70 (br. s., 2H), 3.23 (br. s., 1H), 4.63-4.74 (m, 2H), 6.76 (m, 3H), 6.84 (br. s., 1H), 6.93 (d, J=5.87 Hz, 2H), 6.99-7.11 (m, 3H), 7.13-7.24 (m, 2H), 7.48 (br. s., 1H). Мас Спектр (ESI) m/z=569.1 (M+1).

#### ПРИКЛАД 242

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(6-циклопропілпіридин-2-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопiperидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(6-циклопропілпіридин-2-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопiperидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(6-циклопропілпіридин-2-іл)пропіл)-3-метилпіридин-2-он або (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(6-циклопропілпіридин-2-іл)пропіл)-3-метилпіридин-2-он



До розчину суміші ((3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-(1-(6-бромпіридин-2-іл)пропіл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону (165 мг, 0,288 ммоль; Приклад 239) у ДМФ (3 мл), який перебував при кімнатній температурі, додали трициклогексилфосфін (11,32 мг, 0,04 ммоль), фосфат калію (214 мг, 1,009 ммоль), циклопропілборонову кислоту (49,5 мг, 0,577 ммоль) і дیاцетоксипаладій (4,53 мг, 0,020 ммоль). Суміш продували  $N_2$  протягом 5 хвилин, а потім нагріли до 80 °C на 5 годин. Отриманий розчин остудили до кімнатної температури, розбавили водою (6 мл) та екстрагували EtOAc (8 мл x 2). Органічні шари об'єднали, промили водою, насиченим водним розчином NaCl і висушили над  $MgSO_4$ . Після видалення органічних розчинників під зниженим тиском, очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі з 0-70 % EtOAc у гексанах одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної сиропоподібної речовини.

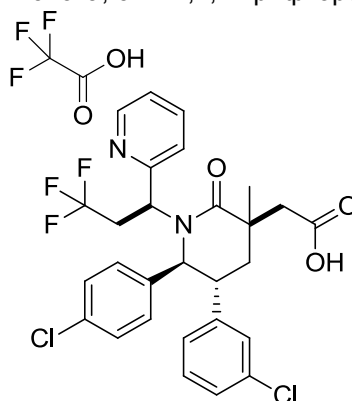
Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(6-циклопропілпіридин-2-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(6-циклопропілпіридин-2-іл)пропіл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 242, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

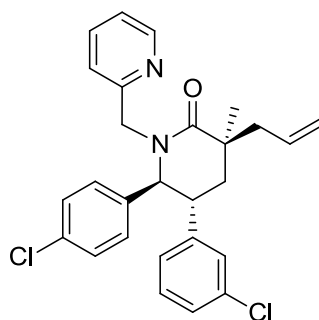
$^1H$  ЯМР (400 MHz,  $CHCl_3$ -d)  $\delta$  ppm 0.95-1.08 (m, 3H), 1.08-1.23 (m, 2H), 1.36-1.44 (m, 3H), 1.44-1.54 (m, 1H), 1.54-1.66 (m, 1H), 1.99-2.29 (m, 4H), 2.49-2.60 (m, 1H), 2.72 (d,  $J=15.26$  Hz, 1H), 3.04 (d,  $J=15.26$  Hz, 1H), 3.30-3.43 (m, 1H), 4.71 (d,  $J=10.17$  Hz, 1H), 5.52 (br. s., 1H), 6.74 (d,  $J=7.63$  Hz, 2H), 6.90-7.01 (m, 5H), 7.01-7.08 (m, 1H), 7.10 (d,  $J=8.02$  Hz, 2H), 7.75 (t,  $J=8.02$  Hz, 1H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=551.2$  (M+1).

#### ПРИКЛАД 243

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-3,3,3-трифтор-1-(піридин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтова кислота, сіль 2,2,2-трифтороцтової кислоти (1:1) або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((R)-3,3,3-трифтор-1-(піридин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтова кислота, сіль 2,2,2-трифтороцтової кислоти (1:1)

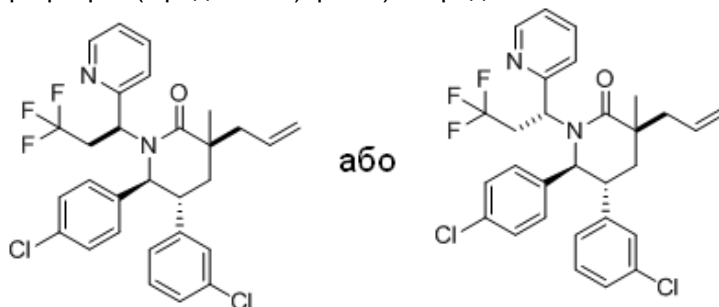


Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(піридин-2-ілметил)піперидин-2-он



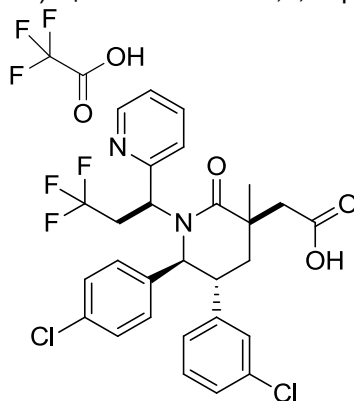
До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону (2,246 г, 6 ммоль; Приклад 71 D) у ДМФ (25 мл) додали гідрид натрію, 60 % дисперсію в мінеральному маслі (0,504 г, 12,60 ммоль) і перемішували суміш при 0 °С протягом 5 хвилин. До неї додали 2-(бромметил)піридину гідробромід (1,593 г, 6,30 ммоль) при 0 °С. Отриману суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хвилин і погасили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl, екстрагували EtOAc, промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 0 до 100 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки. Мас Спектр (ESI) m/z=465 (M+1).

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-3,3,3-трифтор-1-(піридин-2-іл)пропіл)піперидин-2-он або (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((R)-3,3,3-трифтор-1-(піридин-2-іл)пропіл)піперидин-2-он



До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(піридин-2-ілметил)піперидин-2-ону (660 мг, 1,418 ммоль; Приклад 243, етап А) у ТГФ, який не містить інгібітора (7 мл), під N<sub>2</sub> при -78 °С додали диізопропіламід літію (1,418 мл, 2,84 ммоль) і перемішували суміш протягом 30 хвилин. Додали 1,1,1-трифтор-2-йодетан (744 мг, 3,55 ммоль; Sigma, Сент-Луїс, штат Міссурі) і перемішували жовтогарячу реакційну суміш при -78 °С протягом 1 години. Потім реакційну суміш нагріли до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Суміш погасили 0,2 мл MeOH, відфільтрували, концентрували, а залишок очистили за допомогою ВЕРХ (колонка C18, елюювали 10-95 % CH<sub>3</sub>CN у воді, з 0,1 % ТФОК) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як більш повільно елююваного диастереомера. Мас Спектр (ESI) m/z=547 (M+1).

Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-3,3,3-трифтор-1-(піридин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтова кислота / 2,2,2-трифтороцтова кислота (1:1)

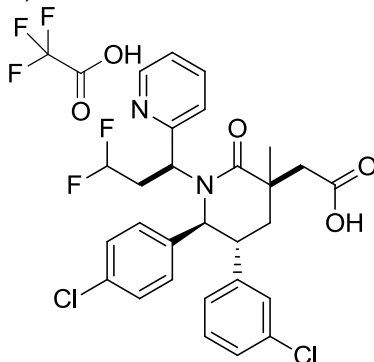


Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-3,3,3-трифтор-1-(піридин-2-іл)пропіл)піперидин-2-ону (61,2 мг, 0,112 ммоль; Приклад 243, етап В) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

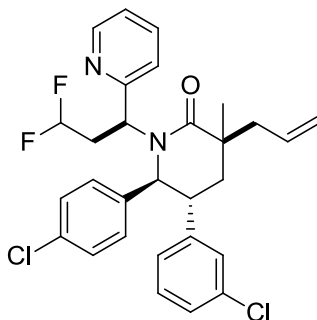
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δppm 8.96 (1 H, d, J=4.7 Hz), 8.09 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.86 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.56-7.68 (1 H, m), 7.22 (4 H, s), 7.08-7.17 (3 H, m), 6.94 (1 H, s), 6.90 (1 H, d, J=6.7 Hz), 5.27-5.38 (1 H, m), 4.95 (1 H, d, J=6.5 Hz), 3.63 (1 H, dt, J=16.1, 9.8 Hz), 3.28-3.40 (1 H, m), 2.88 (1 H, d, J=15.1 Hz), 2.74 (1 H, d, J=15.1 Hz), 2.59-2.71 (1 H, m), 2.12-2.25 (1 H, m), 1.98-2.09 (1 H, m), 1.15 (3 H, s). Мас Спектр (ESI) m/z=565 (M+1).

## ПРИКЛАД 244

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-3,3,3-трифтор-1-(піридин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтова кислота як сіль 2,2,2-трифтороцтової кислоти (1:1)

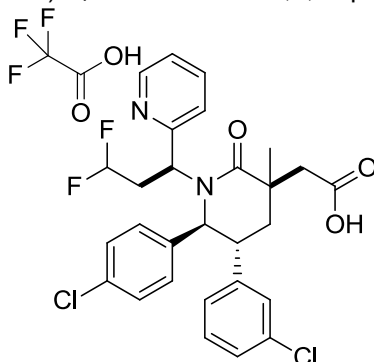


Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-3,3-дифтор-1-(піридин-2-іл)пропіл)-3-метилпіперидин-2-он



До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(піридин-2-ілметил)піперидин-2-ону (705 мг, 1,515 ммоль; Приклад 71, етап D) у ТГФ, який не містить інгібітора (7 мл), під N<sub>2</sub> при -78 °С додали диізопропіламід літію (1,515 мл, 3,03 ммоль) і перемішували суміш протягом 30 хвилин. Додали 1,1-дифтор-2-йодетан (727 мг, 3,79 ммоль; Oakwood) і перемішували жовтогарячу реакційну суміш при -78 °С протягом 1 години. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом ночі і погасили 0,2 мл MeOH, відфільтрували і концентрували. Залишок очистили за допомогою ВЕРХ (колонка C18, елюювали 10-95 % CH<sub>3</sub>CN у воді, з 0,1 % ТФОК) для одержання (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-3,3-дифтор-1-(піридин-2-іл)пропіл)-3-метилпіперидин-2-ону (ВЕРХ час утримання 7,38 хвилини, колонка Agilent Eclipse Plus C18, 0,1 % ТФОК в CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, градієнт 70 %-90 % за 25 хвилин) і (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-3,3-дифтор-1-(піридин-2-іл)пропіл)-3-метилпіперидин-2-ону (ВЕРХ час утримання 7,94 хвилини, колонка Agilent Eclipse Plus C18 (Agilent Technologies, Санта-Клара, штат Каліфорнія), 0,1 % ТФОК в CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, градієнт 70 %-95 % за 25 хвилин). Мас Спектр (ESI) m/z=529 (M+1).

Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-3,3,3-трифтор-1-(піридин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтова кислота / 2,2,2-трифтороцтова кислота (1:1)

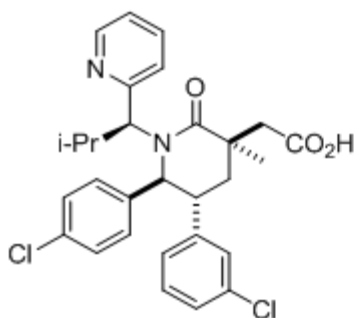
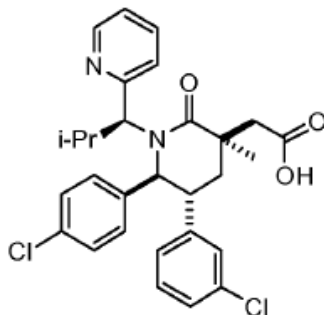


Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-3,3-дифтор-1-(піридин-2-іл)пропіл)-3-метилпіперидин-2-ону (50 мг, 0,095 ммоль; Приклад 244, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

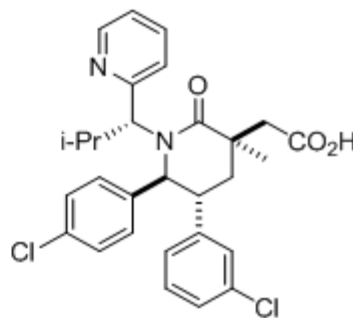
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δppm 9.03 (1 H, d, J=4.3 Hz), 8.17 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.79 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.72 (1 H, t, J=6.3 Hz), 7.18-7.25 (4 H, m), 7.08-7.16 (2 H, m), 6.95 (1 H, s), 6.88-6.93 (1 H, m), 5.44 (1 H, br. s.), 5.31 (2 H, d, J=10.4 Hz), 5.21 (6 H, br. s.), 5.10 (2 H, br. s.), 3.30-3.42 (1 H, m), 3.18 (1 H, br. s.), 2.90 (1 H, d, J=15.1 Hz), 2.72 (1 H, d, J=15.1 Hz), 2.44 (1 H, d, J=16.4 Hz), 2.27 (1 H, t, J=13.8 Hz), 1.98-2.08 (1 H, m), 1.21 (3 H, s). Мас Спектр (ESI) m/z=547 (M+1).

#### ПРИКЛАД 245

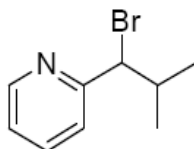
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-2-метил-1-(піридин-2-іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((R)-2-метил-1-(піридин-2-іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



або

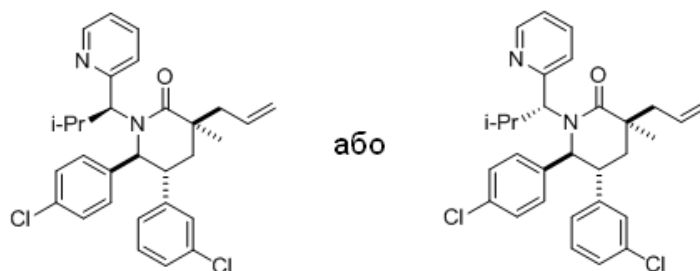


Етап А: 2-(1-бром-2-метилпропіл)піридин



Зазначену в заголовку сполуку одержали із 2-ізобутилпіридину (5,17 г, 38,2 ммоль; Alfa Aesar, Уорд Хілл, штат Массачусетс) таким же способом, як описано в Прикладі 230. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури і відфільтрували, інтенсивно промили осад на фільтрі ДХМ. Фільтрат концентрували in vacuo та очистили хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від 0 до 25 % EtOAc у гексанах. Фракції, що містять заданий продукт, концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-2-метил-1-(піридин-2-іл)пропіл)піперидин-2-он або (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-2-метил-1-(піридин-2-іл)пропіл)піперидин-2-он.



2-(1-бром-2-метилпропіл)піридин (Приклад 245, етап А) і (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-он (Приклад 71, етап D) зв'язали таким же способом, як описано в Прикладі 226, етап С, у результаті чого після розділення одержали зазначену в заголовку сполуку як менш розповсюджений диастереомер. МС (ESI) 507 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап С.

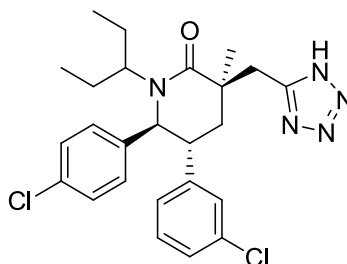
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-2-метил-1-(піридин-2-іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((R)-2-метил-1-(піридин-2-іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали обробкою сполуки Прикладу 245, етап В, таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Дихлорметан-d<sub>2</sub>) δ 0.87 (d, J=6.11 Hz, 3 H), 1.18 (br. s., 3 H), 1.33-1.47 (m, 3 H), 1.96-2.10 (m, 1 H), 2.10-2.27 (m, 1 H), 2.70-2.88 (m, 3 H), 3.19-3.30 (m, 1 H), 4.66 (d, J=9.54 Hz, 1 H), 6.73 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 6.84 (br. s., 2 H), 6.97 (br. s., 3 H), 7.05-7.23 (m, 3 H), 7.55 (t, J=6.60 Hz, 1 H), 7.82 (t, J=8.31 Hz, 1 H), 8.79 (d, J=4.89 Hz, 1 H). МС (ESI) 525 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 246

(3R, 5R, 6S)-3-((1H-тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-он

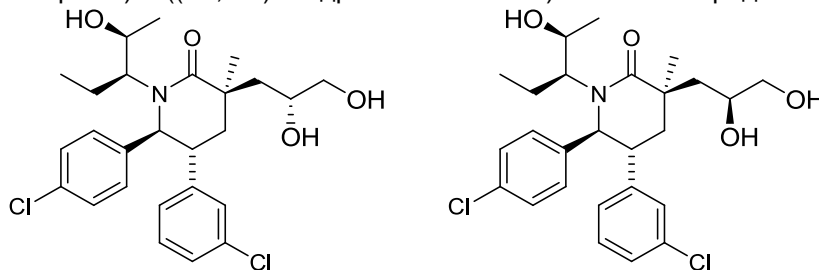


Зазначену в заголовку сполуку одержали з 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 71), як описано в Прикладі 86.

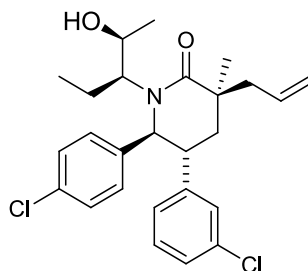
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.49 (t, J=7.53 Hz, 3 H) 0.97 (t, J=7.43 Hz, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 1.37-1.58 (m, 2 H) 1.84-2.05 (m, 2 H) 2.17-2.35 (m, 2 H) 2.77 (dt, J=9.00, 4.50 Hz, 1 H) 3.05-3.21 (m, 1 H) 3.42-3.64 (m, 2 H) 4.36 (d, J=10.37 Hz, 1 H) 6.71 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=7.63 Hz, 2 H) 6.98 (t, J=1.66 Hz, 1 H) 7.06-7.25 (m, 4 H). Мас Спектр (ESI) m/z 486.3 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 247

(3R, 5R, 6S)-6-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((R)-2,3-дигідроксипропіл)-1-((2S, 3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он і (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((S)-2,3-дигідроксипропіл)-1-((2S, 3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он



Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он



До перемішаного розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-2-оксопентан-3-іл)піперидин-2-ону (185 мг, 0,40 ммоль; Приклад 149, етап В) у ТГФ (4 мл) під атмосферою азоту при -8 °C (внутрішня температура) по краплях додали L-Selectride® (Aldrich, Сент-Луїс, штат Міссурі) (0,48 мл, 0,48 ммоль, 1 М розчин у ТГФ) за 2 хвилини (внутрішня температура досягла -5 °C). Через 10 хвилин реакцію погасили MeOH (0,1 мл) і обробили реагентом Oxone® (2KHSO<sub>5</sub>·KHSO<sub>4</sub>·K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, DuPont, Уїлмінгтон, штат Делавер) (992 мг, 1,61 ммоль) у воді (30 мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім реакційну суміш розділили між EtOAc (50 мл) і Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (30 мл, насичений водний розчин). Відділений органічний шар промили насиченим сольовим розчином (20 мл), а потім висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували і випарили in vacuo для одержання зазначеної в заголовку сполуки. Мас Спектр (ESI) m/z=460.0 (M+1).

Етап В: (3R, 5R, 6S)-6-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((R)-2,3-дигідроксипропіл)-1-((2S, 3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он і (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((S)-2,3-дигідроксипропіл)-1-((2S, 3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он

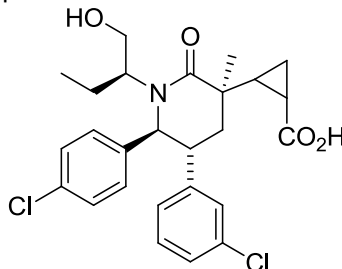
До перемішаного розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (75 мг, 0,163 ммоль, Приклад 247, етап А) в t-BuOH (2 мл) додали 4-метилморфолін 4-оксид (76 мг, 0,652 ммоль) і тетроксид осмію (2,1 мг, 8,14 мкмоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш розділили між EtOAc (100 мл) і Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (40 мл, насичений водний розчин). Відділений органічний шар промили NaHCO<sub>3</sub> (40 мл, насичений водний розчин), висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували і випарили in vacuo. Отриманий залишок очистили обернено-фазовою ВЕРХ (колонка Sunfire™ Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), градієнтне елювання від 20 % MeCN у воді до 80 % MeCN у воді за період 30 хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) для одержання зазначених у заголовку сполук у вигляді суміші диастереомерів, яка може бути розділена.

1 елюований ізомер: <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 6.96-7.28 (8 H, m), 6.73 (1 H, dt, J=7.6, 1.6 Hz), 4.39 (1 H, d, J=10.6 Hz), 3.96-4.06 (1 H, m), 3.71 (1 H, dd, J=11.0, 3.5 Hz), 3.56 (1 H, dd, J=11.1, 7.3 Hz), 3.26-3.38 (1 H, m), 1.78-2.15 (6 H, m), 1.44 (3 H, s), 1.19-1.39 (4 H, m), 0.50-0.67 (3 H, m). Мас Спектр (ESI) m/z=494.0 (M+1).

2 елюований ізомер: <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 6.96-7.28 (8 H, m), 6.70 (1 H, dd, J=6.2, 1.5 Hz), 4.38 (1 H, d, J=10.4 Hz), 4.31 (1 H, br.s.), 3.66-3.76 (1 H, m), 3.53-3.63 (1 H, m), 3.22-3.33 (1 H, m), 1.80-2.32 (4 H, m), 1.45 (3 H, s), 1.16-1.45 (6H, m), 0.40-0.55 (3H, br.s.). Мас Спектр (ESI) m/z=494.0 (M+1).

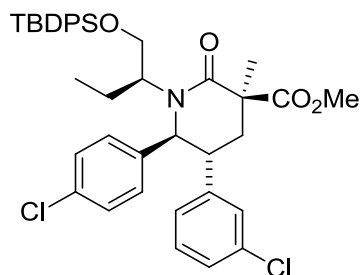
#### ПРИКЛАД 248

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідрокси-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)циклопропанкарбонова кислота



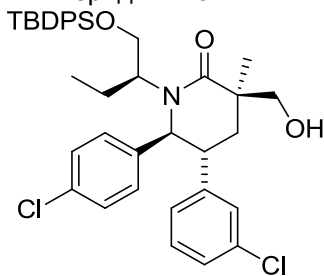
Етап А. (3S, 5R, 6S)-Метил 1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-карбоксилат





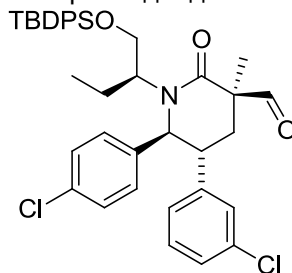
Перемішаний розчин (5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону (1,3 г, 2,016 ммоль; Приклад 185, етап D) у ТГФ, що не містить інгібітору (10 мл), дегазували протягом 30 хвилин за допомогою аргону. Реакційну суміш перенесли через канюлю, за 5 хвилин, у свіжоприготовлений розчин LDA при -78 °C (розчин LDA одержали обробкою N, N-диізопропіламіну (0,72 мл, 5,04 ммоль) у ТГФ, що не містить інгібітору (2 мл), при -20 °C під атмосферою аргону бутиллітєм (2,02 мл, 5,04 ммоль, 2,5 М у гексанах) протягом 1 хвилини і перемішуванням суміші при -15 °C протягом 30 хвилин). Отриману реакційну суміш перемішували, нагріваючи до 0 °C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш остидили до -78 °C і обробили метил хлорформіатом (0,47 мл, 6,05 ммоль) по краплях за 2 хвилини. Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 2 годин і 30 хвилин, а потім погасили 30 мл насиченого водного розчину NH<sub>4</sub>Cl і залишили нагріватися до кімнатної температури. Суміш розділили між етилацетатом (150 мл) і водою (50 мл). Відділений органічний шар висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували і випарили in vacuo. У результаті колонкової хроматографії (SiO<sub>2</sub>, гексани:EtOAc, від 1:0 до 4:1) одержали зазначену в заголовку сполуку. Мас Спектр (ESI) m/z=702.1 (M+1).

Етап В. (3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(гідроксиметил)-3-метилпіперидин-2-он



До перемішаного розчину (3S, 5R, 6S)-метил 1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-карбоксилату (450 мг, 0,640 ммоль; Приклад 248, етап А) при 0 °C у ТГФ (4 мл) під атмосферою азоту по краплях додали триетилборгідрид літію (1,60 мл, 1,60 ммоль, 1 М розчин у ТГФ). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години, а потім погасили метанолом (0,2 мл) і обробили реагентом Oxone® (2KHSO<sub>5</sub>·KHSO<sub>4</sub>·K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, DuPont, Уілмінгтон, штат Делавер) (1,18 г, 1,92 ммоль) у воді (50 мл). Суміш перемішували протягом 1 години, а потім екстрагували етилацетатом (100 мл). Відділений органічний шар промили Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 мл, насичений водний розчин), а потім висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували і випарили in vacuo. У результаті колонкової хроматографії (SiO<sub>2</sub>, гексани:EtOAc, від 1:0 до 7:3) одержали зазначену в заголовку сполуку. Мас Спектр (ESI) m/z=674.2 (M+1).

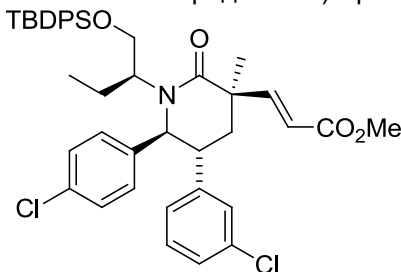
Етап С. (3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-карбальдегід



До перемішаного розчину (3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(гідроксиметил)-3-метилпіперидин-2-ону (210 мг, 0,311 ммоль; Приклад 248, етап В) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 мл) при 0 °C однією порцією додали NaHCO<sub>3</sub> (131 мг, 1,56 ммоль) і періодинан Десс-Мартіна (158 мг, 0,373 ммоль). Реакційну суміш перемішували при

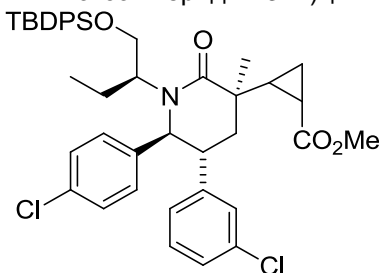
кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) і обробляли  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (15 мл, насичений водний розчин) і  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл, насичений водний розчин) при кімнатній температурі протягом 2 годин. Відділений органічний шар екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 50 мл), а об'єднані органічні екстракти висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували і випарили *in vacuo* для одержання зазначеної в заголовку сполуки. Мас Спектр (ESI)  $m/z=672.2$  ( $M+1$ ).

Етап D. (E)-метил 3-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)акрилат



До перемішаного розчину ТГФ (4 мл) і гідриду натрію (16 мг, 0,40 ммоль, 60 % дисперсія в маслі) під атмосферою азоту при 0 °C по краплях додали триметил фосфоноацетат (61 мкл, 0,43 ммоль) за 30 секунд. Суміш залишили нагріватися до кімнатної температури на 30 хвилин. Додали розчин (3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-карбальдегіду (205 мг, 0,305 ммоль; Приклад 248, етап C) у ТГФ (3 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розділили між EtOAc (80 мл) і водою (40 мл). Відділений органічний шар висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували і випарили *in vacuo*. У результаті колонкової хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , гексани:EtOAc, від 1:0 до 8:2) одержали зазначену в заголовку сполуку. Мас Спектр (ESI)  $m/z=728.2$  ( $M+1$ ).

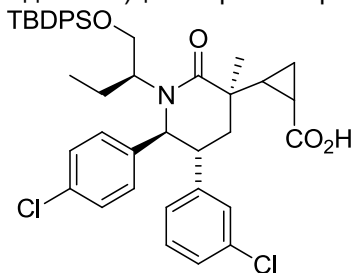
Етап E. Метил 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)циклопропанкарбоксилат



До перемішаного розчину гідриду натрію (12 мг, 0,30 ммоль, 60 % дисперсія в маслі) у ТГФ(1,0 мл) під атмосферою аргону частинами додали триметилсульфоксонію йодид (72 мг, 0,33 ммоль) за 1 хвилину. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. По краплях додали розчин (E)-метил 3-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)акрилату (120 мг, 0,165 ммоль; Приклад 248, етап D) у ДМСО (1,0 мл) за 1 хвилину. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після цього синтезували додаткову кількість іліду сірки суспендуванням триметилсульфоксонію йодиду (140 мг) у ДМСО (0,5 мл) під атмосферою азоту і обробкою цієї суміші  $\text{NaNH}$  (24 мг, 60 % дисперсія в маслі), і перемішуванням протягом 30 хвилин. Потім ілід сірки додали до реакційної суміші і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після цього синтезували додаткову кількість іліду сірки суспендуванням триметилсульфоксонію йодиду (140 мг) у ДМСО (0,5 мл) під атмосферою азоту і обробкою цієї суміші  $\text{NaNH}$  (24 мг, 60 % дисперсія в мінеральному маслі), і перемішуванням протягом 30 хвилин. Потім ілід сірки додали до реакційної суміші і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розділили між етилацетатом (70 мл) і  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл, насичений водний розчин). Відділений органічний шар висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували і випарили *in vacuo*. У результаті очищення обернено-фазовою ВЕРХ (колонка Sunfire Prep  $\text{C}_{18}$  OBD 10 мкм, градієнтне елюювання від 40 % MeCN у воді до 100 % MeCN у воді, за період 40 хвилин, де обидва розчинника містять 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді першого елюйованого і основного диастереомера. Стереохімія у циклопропану є єдиним, але не встановленим диастереомером. Мас Спектр (ESI)  $m/z=742.2$  ( $M+1$ ).

Етап F. 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-

(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопiperидин-3-іл)циклопропанкарбонова кислота



До перемішаного розчину складного ефіру із Прикладу 248, етап Е (10 мг, 0,013 ммоль) у ТГФ (1,0 мл) додали гідроксид натрію (404 мкл, 0,404 ммоль, 1 М водний розчин). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Потім реакційну суміш розділили між EtOAc (30 мл) і 1,0 М HCl (5 мл). Відділений органічний шар висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували і випарили in vacuo для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді одного диастереомера. Мас Спектр (ESI) m/z=728.2 (M+1).

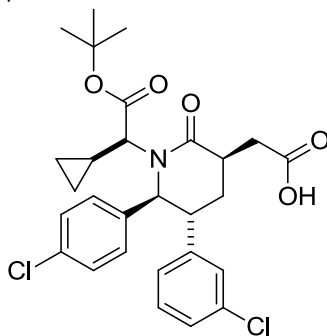
Етап G. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метил-2-оксопiperидин-3-іл)циклопропанкарбонова кислота

До перемішаного розчину кислоти із Прикладу 248, етап F (10 мг, 0,014 ммоль) у ТГФ (0,2 мл) додали TBAF (0,1 мл, 1,0 М розчин у ТГФ). Через 30 хвилин додали додаткову кількість TBAF (0,1 мл, 1,0 М розчин у ТГФ) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 3 годин. Потім реакційну суміш розділили між EtOAc (30 мл) і 1 М водним розчином HCl (5 мл). Відділений органічний шар висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували і випарили in vacuo. Отриманий залишок очистили обернено-фазовою ВЕРХ (колонка Sunfire™ Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм, градієнтне елювання від 20 % MeCN у воді до 80 % MeCN у воді, за період 30 хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

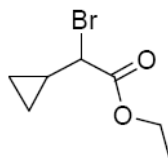
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.29-7.34 (2 H, m), 7.06-7.21 (5 H, m), 6.87-6.98 (1 H, m), 4.70 (1 H, d, J=11.0 Hz), 4.06 (1 H, dd, J=11.1, 9.3 Hz), 3.45-3.56 (2 H, m), 2.89 (1 H, dt, J=8.9, 4.5 Hz), 2.48 (1 H, t, J=13.5 Hz), 1.92-2.04 (1 H, m), 1.78-1.88 (1 H, m), 1.61-1.72 (1 H, m), 1.43-1.53 (2 H, m), 1.22-1.36 (6 H, m), 0.41-0.52 (3 H, m). Мас Спектр (ESI) m/z=490.0 (M+1).

ПРИКЛАД 249

2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутоксид)-1-циклопропіл-2-оксоетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопiperидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. Етил 2-бром-2-циклопропілацетат.



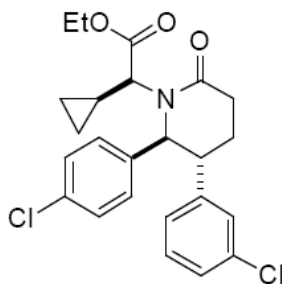
До розчину 2-циклопропілоцтової кислоти (24,7 г, 247 ммоль) у безводному ДХЕ (250 мл) по краплях додали тіонілхлорид (22 мл, 302 ммоль) за 5 хвилин при 25 °С. Після дефлегмування протягом 2 годин реакційну суміш остудили до кімнатної температури і послідовно додали N-бромсукцинімід (53,6 г, 301 ммоль) і бромоводень (48 % водний розчин) (0,195 мл, 1,727 ммоль) при 25 °С. Отриману суміш нагрівали з дефлегматором протягом 96 годин. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додали абсолютний EtOH (200 мл) і отриманий темнокоричневий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом години. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском (35 °С, 4,0 кілопаскаль), а залишок суспендували в

чотирихлористому вуглеці (300 мл) і пропустили через скляний фільтр. Фільтрат концентрували під зниженим тиском (35 °С, 4,0 кілопаскаль). У результаті очищення неочищеного продукту хроматографією (силікагель, 330 г х 2, 5 % етилацетат у гексані) і концентрування заданих об'єднаних фракцій під зниженим тиском (35 °С, 4,0 кілопаскаль) одержали зазначену в

5

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 4.20-4.32 (2 H, m), 3.59 (1 H, d, J=10.4 Hz), 1.53-1.66 (1 H, m), 1.29-1.36 (3 H, m), 0.76-0.93 (2 H, m), 0.51-0.61 (1 H, m), 0.40-0.47 (1 H, m).

Етап В. (S)-етил 2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-6-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілацетат



10

До розчину (3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-піперидин-2-ону (8,01 г, 25 ммоль; Приклад 1, етап Е) у ДМФ (60 мл) додали 60 % гідрид натрію в мінеральному маслі (2,0 г, 50 ммоль) при 0 °С і отриману в такий спосіб суміш перемішували при тій же температурі протягом 30 хвилин. До цієї суміші по краплях додали етил 2-бром-2-циклопропілацетат (12,18 г, 50 ммоль) у ДМФ (10 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім реакцію погасили насиченим розчином хлориду амонію і розбавили етилацетатом. Органічний шар промили 10 % водним розчином лимонної кислоти, 5 % водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, насиченим водним розчином NaCl, потім висушили над MgSO<sub>4</sub>. Розчинник випарили під зниженим тиском, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи 20 %-50 % етилацетату в гексані для одержання зазначеної в заголовку сполуки як першого елююваного

15

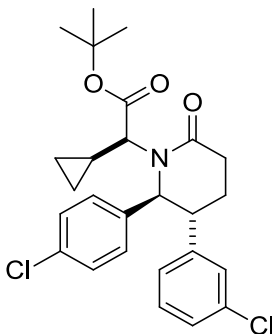
20

діастеромера у вигляді твердої білої речовини.  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.34 (m, 1H), 0.23 (m, 1H), 0.38 (m, 1H), 0.62 (m, 1H), 1.26 (t, J=8 Hz, 3H), 1.39 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 3.20 (d, J=12 Hz, 1H), 4.07 (m, 2H), 4.81 (d, J=8 Hz, 1H), 6.90 (dt, J=7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.11-7.19 (m, 5H), 7.28 (m, 2H).

25

Мас Спектр (ESI) m/z=446.2 (M+1).

Етап С. (S)-трет-бутил 2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-6-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілацетат



30

До розчину (S)-етил 2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-6-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілацетату (500 мг, 1,12 ммоль) (Приклад 249, етап В) у ТГФ/MeOH/H<sub>2</sub>O (5/5/5, 15 мл) додали гідроксид літію (1,68 мл, 3,36 ммоль) при кімнатній температурі, а потім реакційну суміш нагріли до 60 °С. Після перемішування при 60 °С протягом 1,5 годин, реакцію погасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували (2 x ДХМ). Об'єднані органічні шари промили (1 x насиченим водним розчином NaCl), висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском.

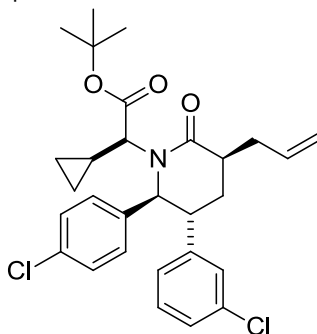
35

Неочищену кислоту (450 мг, 1,076 ммоль), синтезовану вище, розчинили в ДХМ (10 мл) і додали сірчану кислоту (115 мкл, 2,151 ммоль), а потім 2-метилпроп-1-ен (1,207 г, 21,51 ммоль) при -78 °С. Реакційну посудину щільно закрили, а суміш повільно нагріли до кімнатної температури. Після енергійного перемішування протягом 4 днів реакцію погасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl та екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили

40

насиченим водним розчином NaCl і висушили над сульфатом натрію, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: 40 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку.

- 5      Етап D. (S)-трет-бутил 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілацетат



- 10      Розчин літію біс(триметилсиліл)аміду (1 М у ТГФ, 0,165 мл, 0,165 ммоль) по краплях додали до охолодженого до -78 °С розчину (S)-трет-бутил 2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-6-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілацетату (Приклад 249, етап С, 71 мг, 0,15 ммоль) та алілброміду (15,54 мкл, 0,165 ммоль) в 0,5 мл ТГФ. Реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Після перемішування протягом 2 годин реакцію погасили насиченим водним розчином хлориду амонію та екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl і висушили над сульфатом натрію, потім відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом/гексаном, одержали зазначену в заголовку сполуку.

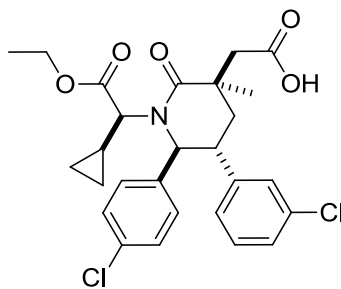
- 15      Етап E. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-циклопропілацетамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

- 20      Зазначену в заголовку сполуку одержали з (S)-трет-бутил 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілацетату (Приклад 249, етап D) способом Прикладу 71, етап F.

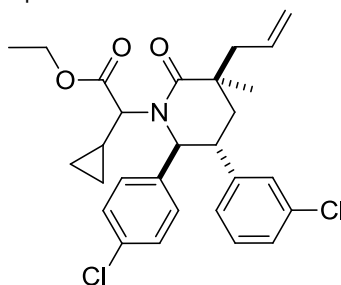
- 25      <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.08 (m, 1 H), 0.49 (m, 1 H), 0.58 (m, 1 H), 0.66 (m, 1 H), 1.02 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.99 (m, 1 H), 2.19 (m, 1 H), 2.58 (dd, J=16.0, 4.0 Hz, 1 H), 2.66 (m, 1 H), 2.93 (dd, J=12.0, 12.0 HZ, 1 H), 3.20 (s, 1 H), 3.34 (d, J=12 HZ, 1 H), 5.37 (s, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 7.25-7.33 (m, 3 H), 7.37-7.45 (m, 4 H). Мас Спектр (ESI) m/z=532.2 (M+1).

#### ПРИКЛАД 250

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-етокси-2-оксоетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



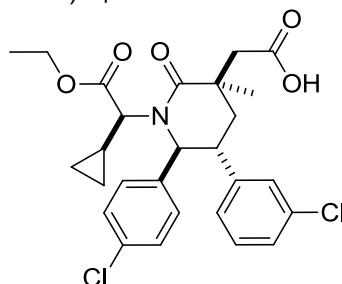
- 30      Етап A. Етил 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілацетат



У результаті зв'язування (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-

метилпіперидин-2-ону (Приклад 71, етап D) та етил 2-бром-2-циклопропілацетату (Приклад 249, етап A) з використанням способу, описаного в Прикладі 9, етап A, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді суміші двох диастереомерів.

Етап B. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-етокси-2-оксоетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

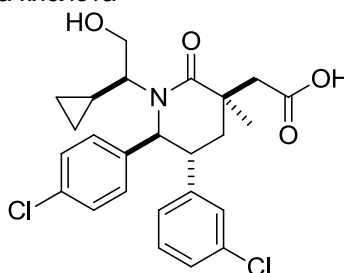


Зазначену в заголовку сполуку одержали з диастереомерного етил 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілацетату (Приклад 250, етап A) з використанням способу окиснення, описаного в Прикладі 71, етап F. Окремі стереоізомери розділили хіральною ВЕРХ (колонка Chiralpak® IC 150 × 30 мм (Chiral Technologies, Inc., Вест-Честер, штат Пенсільванія, США) з 20 % IPA (0,1 % ДЕА)/CO<sub>2</sub>, 50 мл/хв., на Thar 350 SFC (Thar Technologies, Inc., Пітсбург, штат Пенсільванія)) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як більш швидко елюйованого стереоізомера.

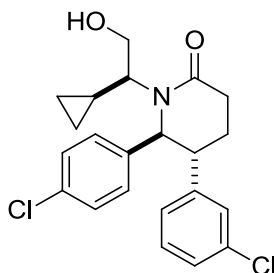
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm -0.49 - -0.40 (m, 1 H) 0.12-0.21 (m, 1 H) 0.36-0.46 (m, 1 H) 0.64 (m, 1 H) 1.28 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 1.37 (s, 3 H) 1.40-1.56 (m, 1 H) 2.14-2.27 (m, 2 H) 2.83 (d, J=14.48 Hz, 1 H) 2.95 (d, J=14.48 Hz, 1 H) 3.02 (d, J=9.78 Hz, 1 H) 3.22-3.36 (m, 1 H) 4.06-4.22 (m, 2 H) 4.75 (d, J=9.39 Hz, 1 H) 6.81 (m, 1 H) 7.00-7.21 (m, 5 H) 7.21-7.35 (m, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/z=518.0 (M+1).

ПРИКЛАД 251

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



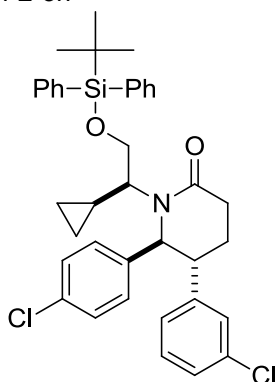
Етап A. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)піперидин-2-он



Розчин боргїдриду літію (2 M у ТГФ, 15,46 мл, 30,9 ммоль) додали до охолодженого до 0 °C розчину (S)-етил 2-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-6-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілацетату (Приклад 249, етап B, 2,3 г, 5,15 ммоль) в ефірі (40 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 20 годин реакцію погасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl та екстрагували в EtOAc. Органічний шар промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над сульфатом натрію і концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.00 (m, 1H), 0.23 (m, 1H), 0.48-0.57 (m, 2H), 0.85 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 3.22 (dd, J=11.2, 9.8 Hz, 1H), 3.42 (td, J=10.1, 4.3 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 4.93 (d, J=6.5 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.09 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 7.27 (m, 1H). Мас Спектр (ESI) m/z=404.0 (M+1).

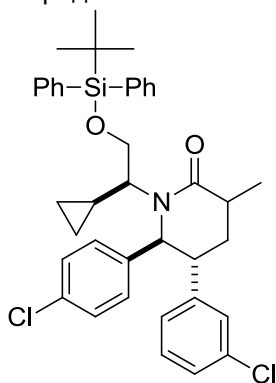
Етап В. (5R, 6S)-1-((S)-2-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-он



Продукт Прикладу 251, етап А, перетворили на зазначену в заголовку сполуку таким же способом, як описано в Прикладі 185, етап С.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-0.70 (m, 1H), -0.40 (m, 1H), 0.02 (m, 1H), 0.13 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 1.09 (m, 1H), 1.92-1.91 (m, 2H), 2.47-2.50 (m, 2H), 2.78 (s, br, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.62 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.82-6.91 (m, 4H), 6.91-7.03 (m, 3H), 7.18-7.26 (6H), 7.37-7.45 (m, 4H). Мас Спектр (ESI) m/z=642.3 (M+1).

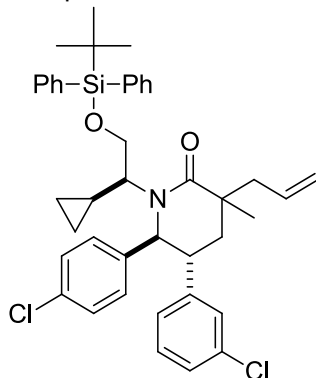
Етап С. (5R, 6S)-1-((S)-2-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-он



(5R, 6S)-1-((S)-2-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-он (Приклад 251, етап В, 7,9 г, 12,29 ммоль) перетворили на зазначену в заголовку сполуку, суміш диастереомерів, способом Прикладу 185, етап D.

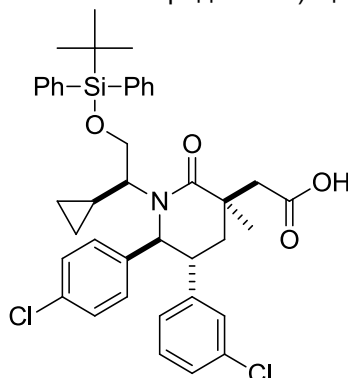
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-0.15 (m, 1H), 0.00 (m, 1H), 0.41-0.52 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.41 (m, 1H), 1.62 (d, J=7.2 Hz, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 5.11 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.16-7.34 (m, 4H), 7.37-7.46 (m, 4H), 7.51-7.65 (m, 6H), 7.74-7.78 (m, 4H).

Етап D. (5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-2-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-он



(5R, 6S)-1-((S)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-он (5,02 г, 7,64 ммоль, Приклад 251, етап С) перетворили на зазначену в заголовку сполуку способом, описаним для Прикладу 185, етап Е. Після виділення продукту неочищений продукт використовували у тому вигляді, у якому його одержали.

Етап Е. 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



(5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-2-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-он (Приклад 251, етап D, 106 мг, 0,15 ммоль) обробили способом Прикладу 185, етап F, для одержання 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти. Мас Спектр (ESI)  $m/z=714.3$  (M+1).

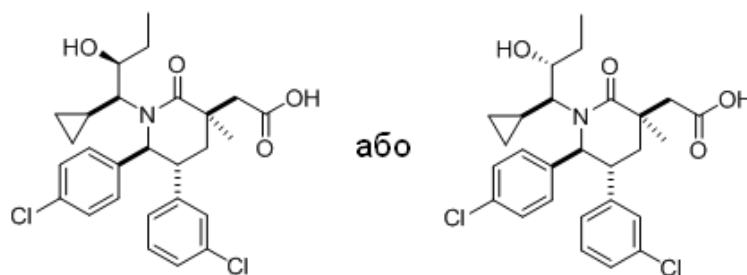
Етап F. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Розчин тетрабутиламонію фториду (1,0 M у ТГФ, 0,453 мл, 0,453 ммоль) додали до розчину 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 251, етап Е, 108 мг, 0,151 ммоль) у ТГФ (4 мл) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 20 годин. Аналіз ЖХ-МС показав, що реакція не завершена, тому додали ще 0,225 мл розчину тетрабутиламонію фториду і перемішували реакційну суміш ще 26 годин. Суміш розбавили етилацетатом, а потім промили водою і насиченим водним розчином NaCl. Органічний шар висушили над сульфатом натрію і концентрували. У результаті очищення обернено-фазовою ВЕРХ (колонка Sunfire Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм, градієнтне елюювання від 10 % MeCN у воді до 80 % MeCN у воді, за період 30 хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm-0.30 (s, m, 1H), 0.00 (s, m, 1H), 0.37 (m, 2H), 0.79 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.52 (d, J=14.1 Hz, 1H), 2.70 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.20 (s, br, 3H), 3.29 (m, 1H), 4.65 (d, J=10.0 Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.84 (s, br, 2H), 6.97 (m, 3H), 7.04 (m, 2H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=476.2$  (M+1).

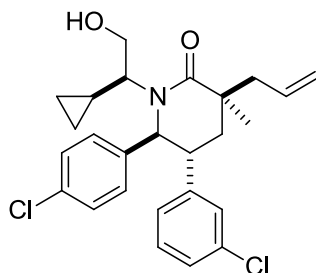
#### ПРИКЛАД 252

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 2S)-1-циклопропіл-2-гідроксибутил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 2R)-1-циклопропіл-2-гідроксибутил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-метилпіперидин-2-он

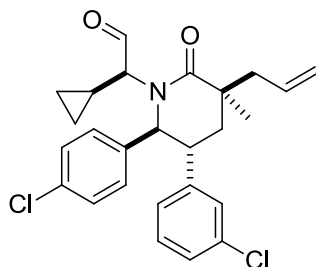




Розчин тетрабутиламонію фториду в ТГФ (1 М, 2,10 мл, 2,10 ммоль) додали до розчину  
 диастереомерів (5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-1-циклопропілетил)-5-(3-  
 5 хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 251, етап D, 488 мг, 0,700 ммоль)  
 у ТГФ (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин.  
 Суміш розбавили етилацетатом і промили водою та насиченим водним розчином NaCl.  
 Органічний шар висушили над сульфатом натрію. У результаті силікагелевої хроматографії,  
 елюючи етилацетатом/гексаном, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді одного  
 диастереомера.

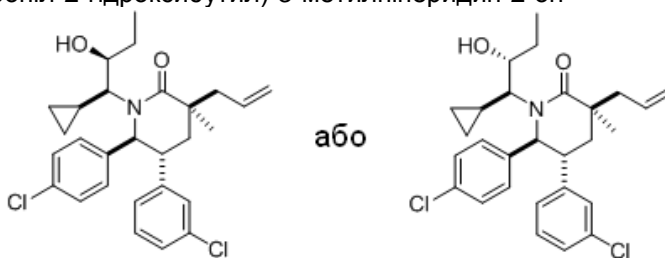
Мас Спектр (ESI)  $m/z=458.0$  (M+1)

Етап В. (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-  
 1-іл)-2-циклопропілацетальдегід



(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-  
 15 метилпіперидин-2-он (Приклад 252, етап А, 80 мг, 0,17 ммоль) перетворили на зазначену в  
 заголовку сполуку, отриману у вигляді білої пінистої речовини, способом, описаним у Прикладі  
 91, етап С. Мас Спектр (ESI)  $m/z=456.1$  (M+1)

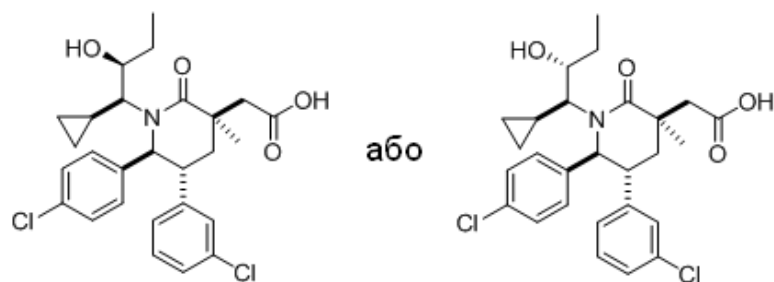
Етап С. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 2S)-1-циклопропіл-2-  
 гідроксибутил)-3-метилпіперидин-2-он або (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-  
 1-((1S, 2R)-1-циклопропіл-2-гідроксибутил)-3-метилпіперидин-2-он



Способом Прикладу 149, етап А, замінивши етилмагнію бромід на метилмагнію бромід, (S)-  
 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-  
 25 циклопропілацетальдегід (Приклад 252, етап В, 90 мг, 0,20 ммоль) перетворили на зазначену в  
 заголовку сполуку, яку одержали як другий елюований диастереомер після хроматографії.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ppm: 0.43 (m, 1H), -0.16 (m, 1H), 0.32 (m, 1H), 0.51 (m,  
 1H), 0.78 (t,  $J=3$  Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.21-1.35 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 1.57 (s, br, 1H), 1.87-2.0 (m,  
 2H), 2.21 (s, br, 1H), 2.50-2.62 (m, 2H), 3.22 (ddd,  $J=12.8, 10.2, 4.0$  Hz, 1H), 3.68 (s, br, 1H), 4.34 (d,  
 $J=10.0$  Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.14 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 5.79 (m, 1H), 6.65 (dt,  $J=7.6, 1.6$  Hz, 1H), 6.87-  
 6.91 (m, 3H), 7.01-7.07 (m, 2H), 7.16-7.18 (m, 2H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=486.3$  (M+1)

Етап D. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 2S)-1-циклопропіл-2-  
 гідроксибутил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-  
 хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 2R)-1-циклопропіл-2-гідроксибутил)-3-метил-2-  
 оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

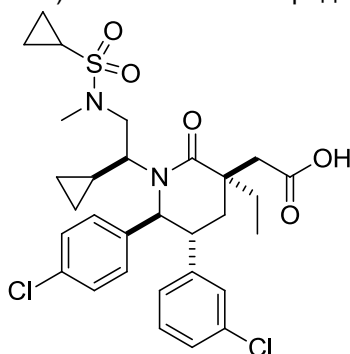


Зазначену в заголовку сполуку одержали обробкою сполуки Прикладу 252, етап С, способом, описаним у Прикладі 71, етап F.

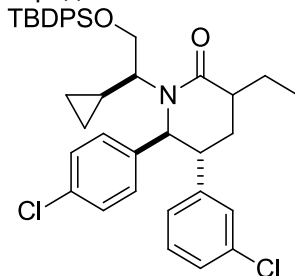
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-0.16 (s, br, 1H), 0.26 (s, br, 1H), 0.55 (s, br, 1H), 0.67 (s, br, 1H), 0.86 (m, 3H), 1.32 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.64 (d, J=12 Hz, 1H), 2.99 (d, J=12 Hz, 1H), 3.51 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.17 (m, 4H), 7.28 (m, 2H). Мас Спектр (ESI) m/z=504.1 (M+1).

ПРИКЛАД 253

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-метилциклопропансульфонамідо)етил)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



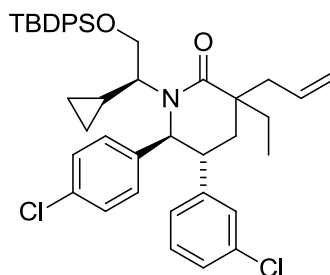
Етап А. (5R, 6S)-1-((S)-2-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етилпіперидин-2-он



Використовуючи спосіб, описаний для Прикладу 185, етап D, замінивши етильодид на метильодид, (5R, 6S)-1-((S)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-он (Приклад 251, етап В, 2,6 г, 4,05 ммоль) перетворили на зазначену в заголовку сполуку, яку одержали у вигляді пінистої речовини.

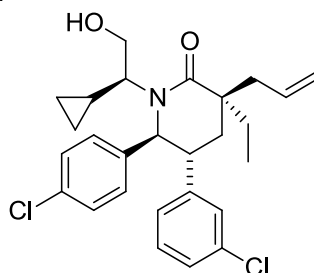
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-0.39 (m, 1H), -0.22 (m, 1H), 0.20-0.24 (m, 1H), 0.35-0.38 (m, 1H), 1.03-1.19 (m, 14), 1.26 (t, J=4 Hz, 1H), 1.78-1.84 (m, 1H), 1.94-1.99 (m, 1H), 2.13-2.19 (m, 2H), 2.46-2.51 (m, 1H), 3.24-3.26 (m, 1H), 3.52-3.53 (m, 1H), 5.0 (d, J=8 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.17-7.24 (m, 5H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.37-7.50 (m, 6H), 7.58-7.62 (m, 4H). Мас Спектр (ESI) m/z=670.2 (M+1)

Етап В. (5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-2-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етилпіперидин-2-он



Використовуючи спосіб, описаний для Прикладу 185, етап Е, (5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-он (Приклад 253, етап А, 1,6 г, 2,38 ммоль) перетворили на зазначену в заголовку сполуку, яку використовували без додаткового очищення.

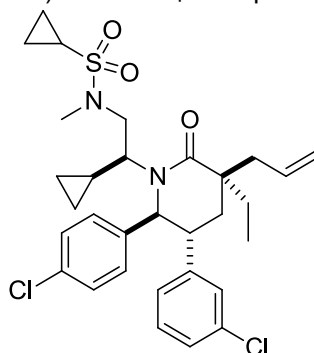
Етап С. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-етилпіперидин-2-он



Зазначену в заголовку сполуку одержали, використовуючи такий же спосіб, як у Прикладі 202, етап А. Її виділили як другий елюованийий диастереомер після силікагелевої хроматографії, елюючи етилацетатом/гексанами.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  ppm-0.48 (m, 1H), -0.01 (m, 1H), 0.40 (m, 1H), 0.48 (m, 1H), 0.97-1.01 (m, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.49-1.58 (m, 1H), 1.75-1.78 (d,  $J=12$  Hz, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.38 (t,  $J=16$  Hz, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.94 (t,  $J=12$  Hz, 1H), 4.79 (d,  $J=12$  Hz, 1H), 5.20-5.28 (m, 2H), 5.94-6.03 (m, 1H), 6.96 (s, br, 1H), 7.09 (s, 2H), 3.01 (s, br, 3H), 7.29 (s, br, 2H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=472.1$  ( $M+1$ ).

Етап D. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-N-метилциклопропансульфонамід



(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-етилпіперидин-2-он (Приклад 253, етап С, 125 мг, 0,265 ммоль) перетворили на зазначену в заголовку сполуку способом, описаним у Прикладі 202, етап С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  ppm-0.46 (s, br, 1H), -0.24 (s, br, 1H), 0.48 (s, br, 2H), 0.96 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H), 0.99 (m, 6H), 1.71-1.79 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.35 (t,  $J=16$  Hz, 1H), 2.51 (s, br, 1H), 2.69 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 5.17-5.28 (m, 2H), 5.94-6.05 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.17-7.19 (m, 4H), 7.30 (m, 2H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=589.2$  ( $M+1$ ).

Етап Е. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-метилциклопропансульфонамідо)етил)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

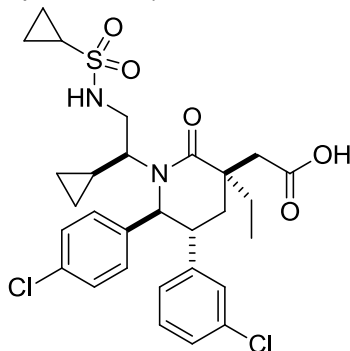
Зазначену в заголовку сполуку одержали з N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-N-метилциклопропансульфонамід (Приклад 253, етап D) таким же способом, як описано у Прикладі 71, етап F.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ppm-0.71 (s, br, 1H), -0.29 (s, br, 1H), 0.31-0.41 (d, br, 2H), 0.88 (m, 6H), 1.10 (s, br, 2H), 1.19 (m, 2H), 1.82-1.87 (m, 2H), 2.20-2.27 (m, 2H), 2.69-2.73 (d,  $J=16$  Hz, 1H), 2.82 (s, br, 4H), 2.97-3.03 (m, 3H), 4.72 (d,  $J=12$  Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.88 (s, br, 2H),

7.06 (m, 3H), 7.16 (s, br, 2H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=607.2$  (M+1).

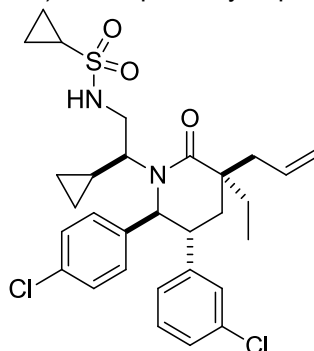
ПРИКЛАД 254

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-(циклопропансульфонамідо)-1-циклопропілетил)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



5

Етап А. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)циклопропансульфонамід



10

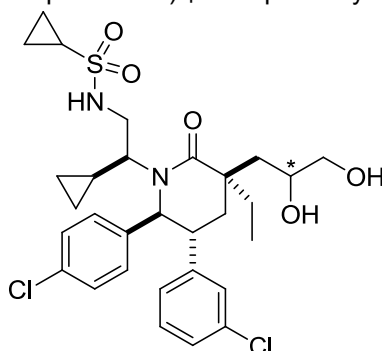
(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-етилпіперидин-2-он (Приклад 253, етап С) зв'язали із циклопропансульфонамідом способом, описаним у Прикладі 202, етап С, для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої пінистої речовини.

15

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ppm-0.28 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.36 (d, br, 2H), 0.66 (m, 7H), 0.89 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.53 (dd,  $J=13.7, 3.1$  Hz, 1H), 1.98 (t,  $J=13.7$  Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.71 (s, br, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.97 (ddd,  $J=13.6, 10.6, 3.0$  Hz, 1H), 3.13 (s, br, 1H), 4.54 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.91-4.96 (m, 2H), 5.63-5.73 (m, 1H), 6.49 (dt,  $J=7.5, 1.5$  Hz, 1H), 6.72 (t,  $J=1.9$  Hz, 2H), 6.85-6.91 (m, 3H), 6.94 (s, br, 2H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=575.2$  (M+1).

20

Етап В. N-((2S)-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-3-етил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)циклопропансульфонамід

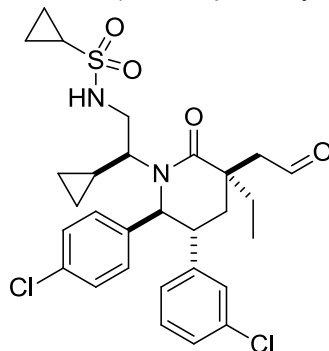


25

Розчин N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)циклопропансульфонаміду (Приклад 254, етап А, 80 мг, 0,139 ммоль) у ТГФ (375 мкл), воді (250 мкл) і трет-бутанолі (208 мкл) обробили 4-метилморфолін N-оксидом (57,0 мг, 0,486 ммоль), а потім 2,5 % тетроксидом осмію в трет-бутанолі (45,6 мкл, 3,47 мкмоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин суміш розбавили етилацетатом і промили водою і насиченим водним розчином NaCl. Органічний шар висушили над сульфатом натрію і концентрували для одержання зазначеної в

заголовку сполуки як суміші диастереомерів (85 мг), яку прямо використовували на наступному етапі. Мас Спектр (ESI)  $m/z=609.1$  (M+1)

Етап С. N-((S)-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-2-оксо-3-(2-оксоетил)піперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)циклопропансульфонамід



5

Періодат натрію (89 мг, 0,418 ммоль) додали до прозорого розчину N-((2S)-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-3-етил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)циклопропансульфонамід (Приклад 254, етап В, 85 мг, 0,14 ммоль) у воді (0,5 мл) і ТГФ (1 мл). Через декілька хвилин утворилася тверда речовина. Додали метанол (1 мл) і отриману емульсію перемішували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавили насиченим водним розчином NaCl і двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над сульфатом натрію і концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки (94 мг), яку використовували без очищення на наступному етапі. Мас Спектр (ESI)  $m/z=577.0$  (M+1)

10

15

Етап D. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-(циклопропансульфонамід)-1-циклопропілетил)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

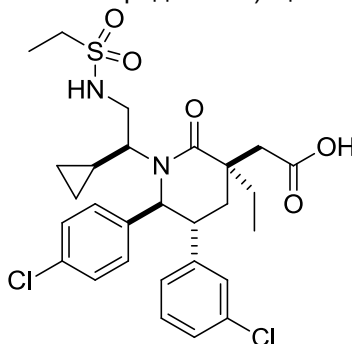
Розчин хлориту натрію (58,9 мг, 0,651 ммоль) в 0,25 × 1,25 М розчині одноосновного фосфату калію у воді (1 мл) при 0 °C додали до прозорого розчину N-((S)-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-2-оксо-3-(2-оксоетил)піперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)циклопропансульфонамід (Приклад 254, етап С, 94 мг, 0,163 ммоль) в 1,25 М розчині одноосновного фосфату калію у воді (1 мл) + трет-бутанол (1 мл) + 2 М 2-метилбут-2-ен у ТГФ (4,07 мл, 8,14 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин реакцію погасили 0,6 мл 1 М розчину тіосульфату натрію. Після перемішування протягом 10 хвилин при кімнатній температурі суміш підкислили 1,2 мл 1 М розчину бісульфату калію. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічні шари промили водою, потім насиченим водним розчином NaCl і висушили над сульфатом натрію. У результаті очищення обернено-фазовою ВЕРХ (колонка Sunfire Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм, градієнтне елюювання від 20 % MeCN у воді до 80 % MeCN у воді, за період 30 хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку.

30

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 0.00 (s, br, 1H), 0.30 (s, br, 1H), 0.64 (d, br, 2H), 0.96 (m, 7H), 1.12 (m, 3H), 1.75-1.82 (m, 1H), 1.92 (dd, J=13.8, 3.03 Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.34 (t, J=13.8 Hz, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.84 (s, br, 3H), 3.05 (dd, J=13.0, 5.18 Hz, 1H), 3.24 (ddd, J=13.5, 10.3, 2.74 Hz, 1H), 3.53 (s, br, 1H), 4.84 (d, J=10.4 Hz, 1H), 6.78 (dt, J=7.63, 1.37 Hz, 1H) 7.02 (t, J=1.86 Hz, 2H) 7.10-7.20 (m, 5H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=593.0$  (M+1).

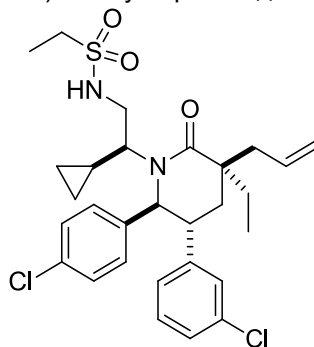
35

ПРИКЛАД 255  
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(етилсульфонамід)етил)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-2-

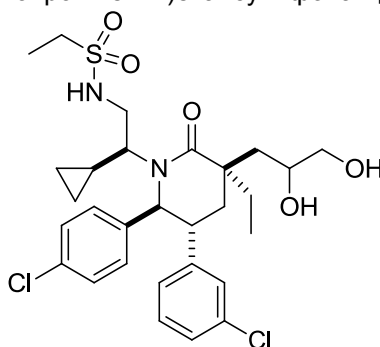
оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)етансульфонамід



Зв'язуванням (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-етилпіперидин-2-ону (Приклад 253, етап C) з етилсульфонамідом способом Прикладу 202, етап D, одержали зазначену в заголовку сполуку.

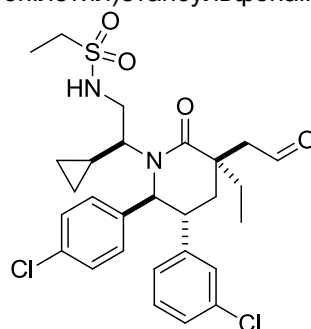
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-0.29 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.37 (d, br, 2H), 0.69 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.14 (t, J=8 Hz, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.56 (dd, J=13.7, 3.1 Hz, 1H), 1.69 (m, 1H), 2.01 (t, J=13.7 Hz, 1H), 2.38-2.40 (m, 1H), 2.44-2.48 (m, 1H), 2.77 (m, 4H), 2.99-3.12 (m, 2H), 4.58 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.98 (dd, J=7.0, 2.0 Hz, 1H), 5.43 (s, br, 1H), 5.67-5.76 (m, 1H), 6.54 (dt, J=7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.75 (s, br, 2H), 6.87-6.93 (m, 3H), 6.94 (s, br, 2H). Мас Спектр (ESI) m/z=563.2 (M+1).

Етап В. N-((2S)-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-3-етил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)етансульфонамід



Зазначену в заголовку сполуку одержали у вигляді суміші диастереомерів, використовуючи такий же спосіб, як описано в Прикладі 254, етап В.

Етап С. N-((S)-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-2-оксо-3-(2-оксоетил)піперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)етансульфонамід



Зазначену в заголовку сполуку одержали таким же способом, як описано для Прикладу 254, етап С. Мас Спектр (ESI) m/z=565.2 (M+1).

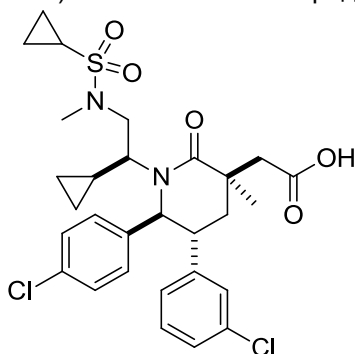
Етап D. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(етилсульфонамідо)етил)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали, використовуючи такий же спосіб, як описано для Прикладу 254, етап D.

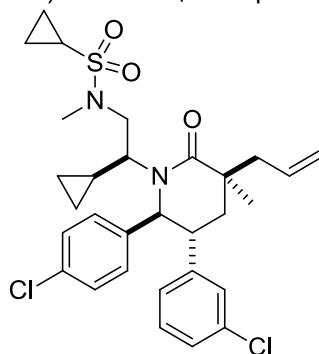
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-0.51 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.39 (s, br, 1H), 0.47 (s, br, 1H), 0.97 (t, J=7.4 Hz, 4H), 1.32 (t, J=7.4 Hz, 5H), 1.74-1.81 (m, 1H), 1.93-2.02 (m, 2H), 2.37 (t, J=12 Hz, 1H), 2.64 (d, J=13.7 Hz, 1H), 2.91 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.04 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 4.90 (d, J=10.8 Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.14-7.19 (m, 5H). Мас Спектр (ESI) m/z=581.2 (M+1).

## ПРИКЛАД 256

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-метилциклопропансульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



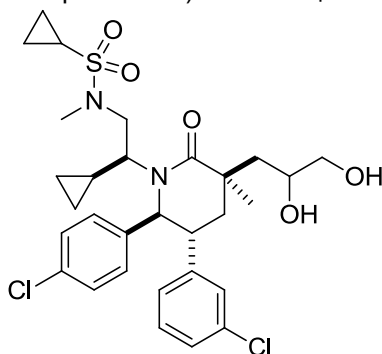
5 Этап А. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-N-метилциклопропансульфонамід



Зазначену в заголовку сполуку одержали, використовуючи такий же спосіб, як описано для Прикладу 202, етап D.

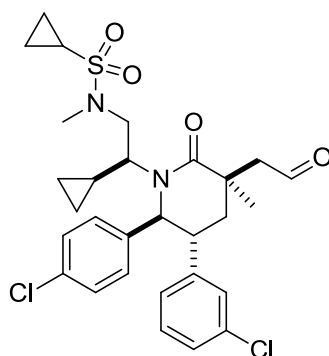
10  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm-0.71 (s, br, 1H), -0.31 (s, br, 1H), 0.31 (s, br, 1H), 0.40 (s, br, 1H), 1.01 (m, 2H), 1.25 (m, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.59 (s, br, 1H), 1.85-1.89 (dd, J=13.6, 3.4 Hz, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.35 (s, br, 1H), 2.67 (d, J=8 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 4.78 (d, J=8 Hz, 1H), 5.19 (m, 2H), 5.25 (s, 1H), 5.85-5.95 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.23 (m, 2H). Мас Спектр (ESI)  $m/z$ =575.2 (M+1).

15 Этап В. N-((2S)-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-N-метилциклопропансульфонамід



Зазначену в заголовку сполуку одержали у вигляді суміші диастереомерів, використовуючи такий же спосіб, як описано у Прикладі 254, етап В. Мас Спектр (ESI)  $m/z$ =609.1 (M+1).

20 Этап С. N-((S)-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-3-(2-оксоетил)піперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-N-метилциклопропансульфонамід



Зазначену в заголовку сполуку одержали таким же способом, як описано для Прикладу 254, етап С. Мас Спектр (ESI)  $m/z=577.2$  ( $M+1$ ).

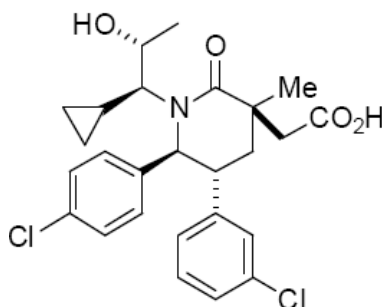
Етап D. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-метилциклопропансульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопєридин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали, використовуючи такий же спосіб, як описано для Прикладу 254, етап D.

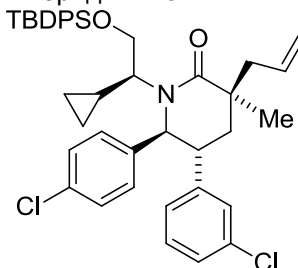
$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  ppm-0.71 (s, br, 1H), -0.28 (s, br, 1H), 0.29 (s, br, 1H), 0.40 (s, br, 1H), 1.06 (d, br, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.73 (s, br, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.20 (s, br, 1H), 2.35 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 2.57 (s, br, 1H), 2.70 (d,  $J=12$  Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.99 (d,  $J=12$  Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 4.40 (s, br, 1H), 4.82 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.02-7.05 (m, 3H), 7.11 (m, 3H), 7.31 (s, br, 2H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=593.2$  ( $M+1$ ).

#### ПРИКЛАД 257

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 2R)-1-циклопропіл-2-гїдроксипропіл)-3-метил-2-оксопєридин-3-іл)оцтова кислота.



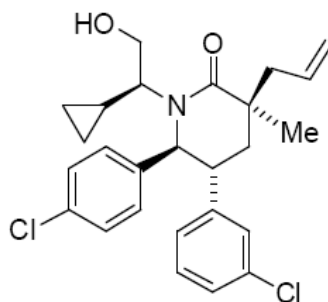
Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-алїл-1-((S)-2-(трет-бутилдифенїлсилїлокси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфенїл)-6-(4-хлорфенїл)-3-метилпїперидин-2-он



Сумїш діастереомерїв, отриману з (5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилдифенїлсилїлокси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфенїл)-6-(4-хлорфенїл)-3-метилпїперидин-2-ону (4,34 г, 6,61 ммоль) способом Прикладу 251, етап D, очистили силїкагелевою хроматографїєю, елюючи етилацетатом/гексанами. Фракцїї, якї мїстять заданий епїмер, об'єднали і концентрували для одержання (3S, 5R, 6S)-3-алїл-1-((S)-2-(трет-бутилдифенїлсилїлокси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфенїл)-6-(4-хлорфенїл)-3-метилпїперидин-2-ону у виглядї бїлої пїнистої речовини вагою 3,01 г (вихїд 65 %). МС (ESI)  $m/z=696$  [ $M+H$ ] $^+$ .

)3-алїл-5-(3-хлорфенїл)-6-(4-хлорфенїл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гїдроксиетил)-3-метилпїперидин-2-он. (дивися також Приклад 252, етап А)

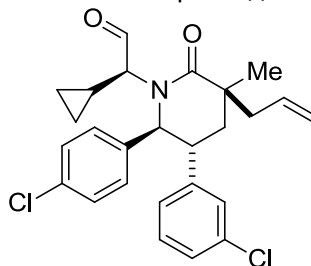




У результаті обробки (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-2-(трет-бутилдифенілсилокси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 257, етап А, 3,00 г, 4,31 ммоль) способом Прикладу 252, етап А, одержали (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-метилпіперидин-2-он у вигляді білої пінистої речовини (1,905 г, 97 %).

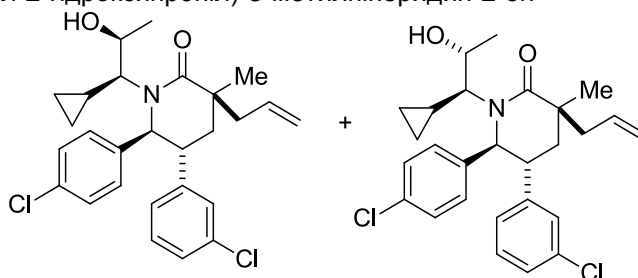
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  0.00-0.15 (m, 1 H), 0.18-0.35 (m, 1 H), 0.44-0.69 (m, 2 H), 0.75-0.87 (m, 1 H), 1.28 (s, 3 H), 1.87-2.03 (m, 2 H), 2.48-2.72 (m, 2 H), 3.01-3.22 (m, 2 H), 3.41 (td, J=10.33, 4.52 Hz, 1 H), 3.60 (dd, J=11.00, 4.40 Hz, 1 H), 4.86 (d, J=10.03 Hz, 1 H), 5.06-5.24 (m, 2 H), 5.74-5.97 (m, 1 H), 6.74 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 6.86-7.10 (m, 3 H), 7.10-7.26 (m, 4 H). МС (ESI)  $m/z=458$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Етап С. (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілацетальдегід. (дивися також Приклад 252, етап В)



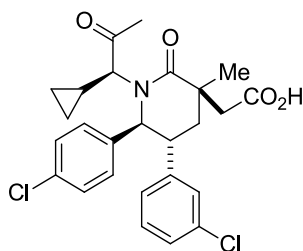
(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-метилпіперидин-2-он (Приклад 257, етап В, 1,01 г, 2,2 ммоль) перетворили на зазначену в заголовку сполуку, отриману у вигляді білої пінистої речовини (866 мг, 86 %), способом, описаним у С. МС (ESI)  $m/z=456$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Етап D. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 2R)-1-циклопропіл-2-гідроксипропіл)-3-метилпіперидин-2-он і (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 2S)-1-циклопропіл-2-гідроксипропіл)-3-метилпіперидин-2-он



Способом Прикладу 149, етап А, (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілацетальдегід (Приклад 257, етап С, 866 мг, 1,897 ммоль) обробили метилмагнію бромідом для одержання диастереомерних спиртів (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 2R)-1-циклопропіл-2-гідроксипропіл)-3-метилпіперидин-2-ону і (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 2S)-1-циклопропіл-2-гідроксипропіл)-3-метилпіперидин-2-ону у вигляді білої пінистої речовини. МС (ESI)  $m/z=472$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

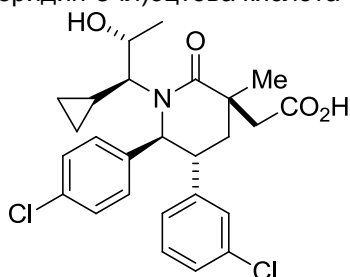
Етап Е. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-оксопропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота.



(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксипропіл)-3-метилпіперидин-2-он (Приклад 257, етап D, 809 мг, 1,71 ммоль) обробили способом, описаним у Прикладі 71, етап F, для одержання, після очищення за допомогою СЖХ, 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-оксопропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, Метанол-D<sub>4</sub>) δ -0.70 - -0.47 (m, 1 H), 0.10 (dq, J=9.78, 5.05 Hz, 1 H), 0.31-0.48 (m, 1 H), 0.63 (tt, J=8.59, 5.35 Hz, 1 H), 1.34 (s, 3 H), 1.47-1.58 (m, 1 H), 2.15-2.35 (m, 6 H), 2.65 (d, J=13.69 Hz, 1 H), 2.79 (d, J=10.03 Hz, 1 H), 2.98 (d, J=13.69 Hz, 1 H), 3.48-3.57 (m, 1 H), 4.65 (d, J=10.51 Hz, 1 H), 6.94-7.01 (m, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.11-7.54 (m, 6 H). МС (ESI) m/z=488 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап F. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 2R)-1-циклопропіл-2-гідроксипропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

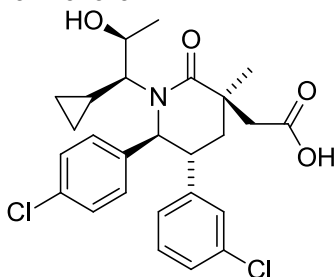


У результаті відновлення 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-оксопропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти в метанолі при 0 °C з боргідридом натрію одержали суміш диастереомерних спиртів у співвідношенні ~2:1. Залишок очистили силікагелевою хроматографією, елюючи градієнтом ізопропанолу в гексанах. Фракції, які містять основний ізомер, концентрували, а потім ліофілізували із ацетонітрилу/води для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді пухкої білої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-0.29 (br s, 1 H), 0.20 (br s, 1 H), 0.46 (br s, 1 H), 0.60 (br s, 1 H), 1.19 (br s, 3 H), 1.24-1.35 (m, 1 H), 1.39 (s, 3 H), 2.10-2.29 (m, 2 H), 2.63 (d, J=13.69 Hz, 1 H), 2.82 (br s, 1 H), 2.98 (d, J=13.94 Hz, 1 H), 3.40-3.50 (m, 1 H), 3.57 (br s, 1 H), 4.82 (d, J=11.00 Hz, 1 H), 6.61-7.64 (m, 8 H). МС (ESI) m/z=490 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 258

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 2S)-1-циклопропіл-2-гідроксипропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



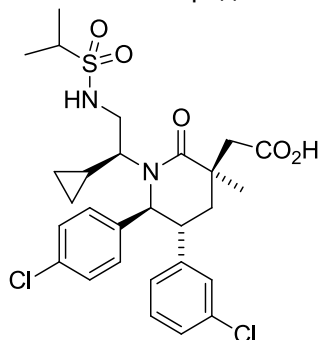
L-Selectride® (Aldrich, Сент-Луїс, штат Міссурі) (1 М у ТГФ, 5,0 мл, 5,00 ммоль) по краплях додали протягом 5 хвилин до розчину 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-оксопропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 257, етап E, 1,035 г, 2,12 ммоль) у ТГФ (35 мл) при -78 °C. Через 90 хвилин суміш залишили нагріватися до 0 °C і обережно погасили додаванням насиченого розчину хлориду амонію. Водну фазу екстрагували етилацетатом три рази. Об'єднаний органічний шар промили 1 М HCl, водою, насиченим водним розчином NaCl і висушили над сульфатом натрію. Після концентрування in vacuo залишок очистили хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи градієнтом ізопропанолу в гексанах. Фракції, які містять основний ізомер, концентрували, а потім

ліофілізували з ацетонітрилу/води для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. Стереохімію встановили за аналогією із Прикладом 152.

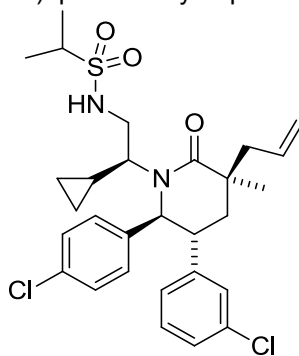
<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -0.69 (br s, 1 H), -0.35 (br s, 1 H), 0.17 (br s, 1 H), 0.36 (br s, 1 H), 1.07 (br s, 1 H), 1.27 (s, 4 H), 1.98-2.23 (m, 2 H), 2.53-2.58 (m, 1 H), 2.93 (d, J=13.94 Hz, 1 H), 3.36-3.49 (m, 1 H), 3.74-4.44 (m, 1 H), 4.46-5.11 (m, 2 H), 6.60-7.59 (m, 8 H). MS (ESI) m/z=490 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 259

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(1-метилетилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А: N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)пропан-2-сульфонамід



(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-метилпіперидин-2-он (Приклад 252, етап А, 59,3 г, 0,129 ммоль) та ізопропілсульфонамід (48,7 мг, 0,395 ммоль) зв'язали способом, описаним у Прикладі 202, етап С, для одержання зазначеної в заголовку сполуки, виділеної після силікагелевої хроматографії у вигляді бруднувато-білої твердої речовини. MS (ESI) m/z=563 [M+H]<sup>+</sup>.

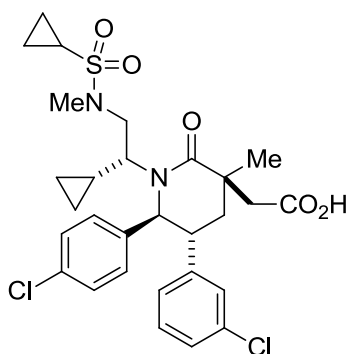
Етап В: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(1-метилетилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота.

Зазначену в заголовку сполуку одержали з N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)пропан-2-сульфонаміду (Приклад 259, етап А) таким же способом, як описано у Прикладі 71, етап F. Продукт очистили обернено-фазовою ВЕРХ, елюючи від 60 до 95 % MeCN у воді (0,1 % ТФОК в обох розчинниках). Фракції високої чистоти об'єднали, випарили леткі речовини, а отриманий розчин заморозили та ліофілізували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді бруднувато-білої твердої речовини.

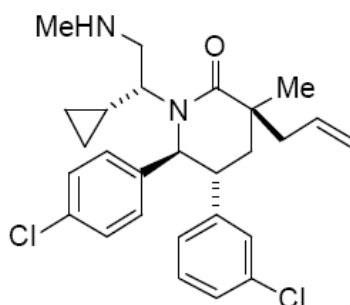
<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm-0.98 - -0.71 (m, 1 H) -0.38 - -0.16 (m, 1 H) 0.12-0.29 (m, 1 H) 0.30-0.44 (m, 1 H) 1.31-1.39 (m, 6 H) 1.41 (s, 3 H) 1.52-1.64 (m, 1 H) 2.08 (dd, J=13.69, 3.18 Hz, 1 H) 2.26 (br. s, 1 H) 2.40 (t, J=13.69 Hz, 1 H) 2.70 (d, J=13.45 Hz, 1 H) 3.00 (d, J=13.20 Hz, 1 H) 3.09 (dd, J=13.69, 3.42 Hz, 1 H) 3.25 (dt, J=13.51, 6.82 Hz, 1 H) 3.33-3.34 (m, 1 H) 3.41 (ddd, J=13.75, 10.82, 3.06 Hz, 1 H) 3.96 (br s, 1 H) 4.94 (d, J=11.00 Hz, 1 H) 6.98-7.18 (m, 5 H) 7.27 (br s, 3 H). MS (ESI) m/z=581 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 260

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-циклопропіл-2-(N-метилциклопропансульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

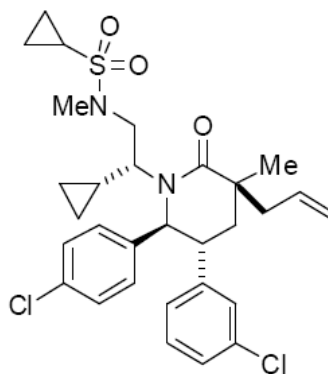


Етап А: (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-циклопропіл-2-(метиламіно)етил)-3-метилпіперидин-2-он



5 (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-  
циклопропілацетальдегід (Приклад 252, етап В, 554 мг, 1,21 ммоль) поглинули 10 мл  
безводного толуолу і випарили до сухості in vacuo два рази для досягнення ефекту  
азеотропного видалення слідів вологи. Після видалення залишкових розчинників під високим  
вакуумом альдегід розчинили в дихлоретані (12 мл). До розчину додали метиламін (2,0 М у  
10 ТГФ, 6,1 мл, 12,20 ммоль) і оцтову кислоту (2 мл, 35,0 ммоль) і перемішували розчин при  
кімнатній температурі близько 30 хвилин. Однією порцією додали твердий  
триацетоксигоргідрид натрію (1,12 г, 5,28 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній  
температурі протягом ночі. Аналіз показав, що відбулася епімеризація з утворенням обох  
15 диастереомерів. Реакцію погасили насиченим розчином бікарбонату натрію. Амінні  
диастереомери екстрагували в дихлорметан. Органічну фазу промили водою і висушили над  
сульфатом натрію. Після концентрування, при повторному розчиненні отриманого залишку в  
етилацетаті, одержали злегка мутний розчин, потім його повторно висушили над сульфатом  
магнію. У результаті концентрування одержали суміш диастереомерів у вигляді жовтувато-білої  
20 пінистої речовини (577 мг). Два епімерних продукти розділили СЖХ-хроматографією (колонка  
250 × 30 мм Chiralpak® IC (Chiral Technologies, Inc., Вест-Честер, штат пенсільванія, США) з 42  
г/хв. IPA і [20 mM NH<sub>3</sub>] і 78 г/хв. CO<sub>2</sub>. Після концентрування одержали перший елюований  
епімер, (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-  
(метиламіно)етил)-3-метилпіперидин-2-он. У результаті концентрування фракцій, які містять  
другий елюований компонент, одержали зазначену в заголовку сполуку. МС (ESI) m/z=471  
25 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап В: N-((R)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-  
оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-N-метилциклопропансульфонамід



(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-циклопропіл-2-(метиламіно)етил)-3-метилпіперидин-2-он (Приклад 260, етап А, 168 мг, 0,356 ммоль) перенесли у вигляді розчину в 3 мл безводного толуолу в 10 мл круглодонну колбу, висушену в печі, і випарили розчин до сухості на ротаційному випарнику. Цю процедуру повторили два рази для досягнення ефекту азеотропного видалення слідів вологи. У колбу додали циклопропансульфонілхлорид і піридин. Завершення реакції контролювали за ЖХ-МС. В кінці-кінців додали 5х (0,15 мл сульфонілхлориду і 0,15 мл піридину) протягом 4 днів. Коли почала з'являтися тверда речовина, додали дихлорметан. Реакційну суміш розбавили етилацетатом і розчином лимонної кислоти (10 %). Водну фазу два рази промили етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промили насиченим водним розчином NaCl і висушили над сульфатом натрію. Після концентрування in vacuo жовтий маслянистий залишок очистили хроматографією на диоксиді кремнію, елюючи градієнтом етилацетату в гексанах. Фракції, сполуку, об'єднали і концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої пінистої речовини. МС (ESI)  $m/z=575$   $[M+H]^+$

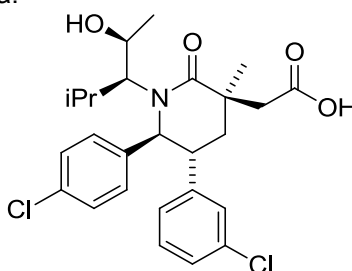
Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-циклопропіл-2-(N-метилциклопропансульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота.

Зазначену в заголовку сполуку одержали з N-((R)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-N-метилциклопропансульфонаміду (Приклад 260, етап В, 153 мг, 0,265 ммоль) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F. Цю сполуку очистили обернено-фазовою ВЕРХ на колонці Sunfire™ C18 (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), елюючи градієнтом від 50 до 100 % MeCN у воді (0,1 % ТФОК в обох розчинниках), потім додатково очистили СЖХ-хроматографією (колонка 250 × 30 мм Lux2® (Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія, СА 90501, США) з 32 г/хв. метанолу [20 mM NH<sub>3</sub>] + 48 г/хв. CO<sub>2</sub> на СЖХ Thar 80 (Thar Technologies, Пітсбург, штат Пенсільванія). Тиск на виході = 100 бар; температура = 23 °C; довжина хвилі = 220 нм. Використовували 0,8 мл введення проби 95 мг/15 мл [розчин зразка 6,3 мг/мл у метанолі, тобто 5,1 мг/введення]. Час хроматографування = 6 хвилин, час циклу = 3,5 хвилини. Об'єднані фракції концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини.

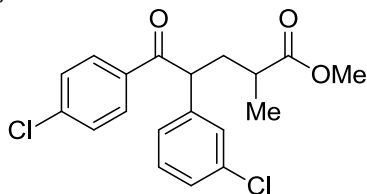
<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ 0.14 (d, J=3.91 Hz, 2 H), 0.51 (t, J=5.26 Hz, 2 H), 0.93-1.11 (m, 2 H), 1.14-1.23 (m, 1 H), 1.25-1.28 (m, 1 H), 1.46 (br s, 3 H), 1.52-1.76 (m, 2 H), 1.87-2.00 (m, 1 H), 2.20-2.39 (m, 2 H), 2.72 (d, J=15.41 Hz, 4 H), 2.92-3.07 (m, 3 H), 3.13 (d, J=15.41 Hz, 1 H), 3.98 (dd, J=13.82, 11.13 Hz, 1 H), 4.93 (br s, 1 H), 6.90 (d, J=5.87 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.05-7.26 (m, 6 H). МС (ESI)  $m/z=593$   $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 261

-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-2-гідрокси-4-метилпентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота.



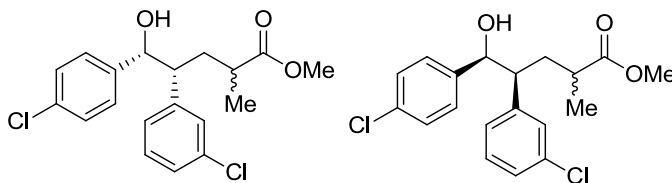
## 3- хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-2-метил-5-оксопентаноат



Метилметакрилат (82 мл, 773 ммоль) додали до розчину 2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)етанону (195,2 г, 736 ммоль; Приклад 1, етап А) у безводному ТГФ (1,5 л) під атмосферою азоту. Потім приготували суспензію трет-бутоксиду калію (8,26 г, 73,6 ммоль) у безводному ТГФ (340 мл) (обробляли ультразвуком для руйнування твердих речовин) і перенесли її через канюлю в розчин, що містить 2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)етанон. Розчин остудили до  $\sim 16^{\circ}\text{C}$  і залишили розчин жовтогарячого кольору перемішуватися при кімнатній температурі на 2,5 дні. (Через 2 дні дані ТСХ показали відсутність вихідного матеріалу). Суміш концентрували під вакуумом. Залишкову червонувато-коричневу маслянисту речовину розбавили етилацетатом (900 мл) і промили водою ( $4 \times 190$  мл), а потім насиченим водним розчином NaCl. Органічний шар висушили над сульфатом магнію і концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді рацемічної суміші диастереомерів.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88 (m, 4H), 7.39 (m, 2H), 7.27-7.12 (series of m, 4H), 4.62 (dd,  $J=9.0, 5.6$  Hz, 0.5H), 4.59 (dd,  $J=9.3, 5.4$  Hz, 0.5H), 3.69 (s, 1.5H), 3.60 (s, 1.5 H), 2.46 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.08 (ddd,  $J=13.9, 9.3, 5.4$  Hz, 0.5 H), 1.97 (ddd,  $J=13.7, 9.0, 4.4$  Hz, 0.5H), 1.23 (d,  $J=6.9$  Hz, 1.5 H), 1.16 (d,  $J=7.1$  Hz, 1.5H) ppm.

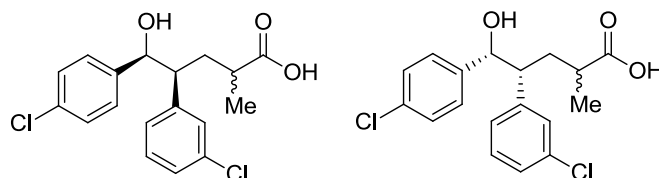
Етап В: Рацемічна суміш (4R, 5R)-метил 4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-5-гідрокси-2-метилпентаноату і (4S, 5S)-метил 4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-5-гідрокси-2-метилпентаноату



Безводний метанол (600 мл) помістили в 3 л тригорлу круглодонну колбу, і датчиком температури, під атмосферою  $\text{N}_2$  і остудили приблизно до  $-20^{\circ}\text{C}$ . Порціями по 5 г додали боргідрид натрію (26,2 г, 693 ммоль). Через краплинну лійку до реакційної суміші по краплях додали розчин метил 4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-2-метил-5-оксопентаноату (253 г, 693 ммоль; Приклад 261, етап А) у метанолі (600 мл), підтримуючи температуру між  $-27^{\circ}\text{C}$  і  $-30^{\circ}\text{C}$ . Червонуватий розчин перемішували при  $-30^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хвилин, а потім залишили нагріватися до  $-15^{\circ}\text{C}$ . Завершення реакції контролювали за ТСХ. Реакцію погасили повільним додаванням води (68,6 мл, 3,8 моль) через краплинну лійку. Суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Розчинники вилучили під вакуумом. Залишкову жовтувату маслянисту речовину розбавили в етилацетаті (1,2 л) і промили водою (400 мл). Органічний шар промили насиченим водним розчином NaCl ( $2 \times 300$  мл), утворивши емульсію. Зачекавши, поки більша частина емульсії розділиться, органічний шар висушили над сульфатом магнію. Розчин відфільтрували через фільтрувальний папір і концентрували під вакуумом для одержання рацемічної суміші диастереомерів.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 MHz,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7.33 (m, 2H), 7.27-7.17 (серії m, 5H), 7.04 (m, 1H), 5.43 (d,  $J=4.4$  Hz, 0.5H), 5.37 (d,  $J=4.6$  Hz, 0.5H), 4.77 (t,  $J=5.4$  Hz, 0.5H), 4.71 (dd,  $J=6.6, 4.9$  Hz, 0.5H), 5.33 (s, 1.5H), 3.46 (s, 1.5 H), 2.87 (dt,  $J=10.2, 4.7$  Hz, 0.5H), 2.75 (ddd,  $J=11.2, 6.6, 4.9$  Hz, 0.5H), 2.04 (m, 1.5 H), 1.71 (m, 1H), 1.46 (m, 0.5H), 0.97 (d,  $J=6.6$  Hz, 1.5H), 0.94 (d,  $J=7.1$  Hz, 1.5H) ppm. ТСХ (20 % EtOAc / гексан)  $R_f=0,34$ .

Етап С. (4R, 5R)-4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-5-гідрокси-2-метилпентанова кислота і (4S, 5S)-4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-5-гідрокси-2-метилпентанова кислота.



Розчин рацемічної суміші (4R, 5R)-метил 4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-5-гідрокси-2-метилпентаноату і (4S, 5S)-метил 4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-5-гідрокси-2-метилпентаноату (245,7 г, 669 ммоль; Приклад 261, етап В) у ТГФ (1,17 л) підготували нагріванням до 40 °С. Колбу остидили до ~14 °С, внутрішня температура. До ТГФ-розчину гідроксид літію гідрат (42,1 г, 1,0 моль) у воді (585 мл). Суміш залишили перемішуватися при кімнатній температурі і контролювали за ЖХ/МС момент зникнення вихідного матеріалу (~2,5 години). Після завершення реакції розчин знову остидили до температури ~14 °С. Повільно додали 2 н. HCl (526 мл). Шари розділили, а водний шар (pH ~2) промили етилацетатом (1 × 500 мл, потім 1 × 250 мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію і концентрували для одержання 264 г рацемічної суміші (4R, 5R)-4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-5-гідрокси-2-метилпентанової кислоти і (4S, 5S)-4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-5-гідрокси-2-метилпентанової кислоти. Неочищений матеріал, що містить певну кількість залишкового розчинника, використовували для наступних перетворень у тому виді, у якому він був отриманий. Продукт (оцінна вага після поправки на розчинник склала 227 г) грубо є сумішшю 1:1 диастереомерів в 2-положенні.

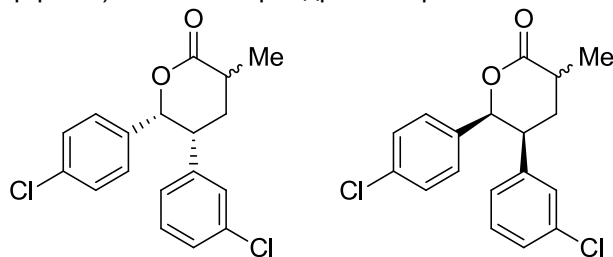
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 7.05 (m, 1H) 4.74 (m, 1H), 2.99 (ddd, J=11.2, 1.7, 3.7 Hz, 0.5H), 2.90 (ddd, J=11.5, 7.3, 4.6 Hz, 1H), 2.15 (m, 1.5 H), 1.85 (m, 0.5 H), 1.67 (ddd, J=14.3, 11.5, 3.4 Hz, 0.5H), 1.52 (m, 0.5 H), 1.08 (d, J=7.1 Hz, 1.5 H), 1.05 (d, J=6.9 Hz, 1.5H) ppm.

Альтернативно (4R, 5R)-4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-5-гідрокси-2-метилпропанову кислоту у вигляді суміші метилових диастереомерів можна одержати з рацемічного метил 4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-2-метил-5-оксопентаноату.

У тригорлу колбу завантажили розчин рацемічного метил 4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-2-метил-5-оксопентаноату (500 г, 1,37 моль, 1 екв.) у безводному 2-пропанолі (2,5 л) з KO<sup>t</sup>Bu (46,1 г, 0,41 моль, 0,3 екв.) і перемішували протягом 30 хвилин до утворення прозорого жовтого розчину. Потім розчин обробили розчином дихлор{(S)-(-)-2,2'-біс[ди(3,5-ксіліл)фосфіно]-1,1'-бінафтил}[(2S)-(+)-1,1-біс(4-метоксифеніл)-3-метил-1,2-бутандіамін]рутенію (II) (5 г, 4,1 ммоль, 0,003 екв., Strem Chemicals inc., Ньюберіпорт, штат Массачусетс) у безводному толуолі (250 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин (примітка: більша частина складного метилового ефіру перетворилася в ізопропіл). Розчин перенесли у два шейкери Парра, щільно закрили і 3 рази продули воднем. Реакційну суміш струшували при кімнатній температурі під тиском водню 414 кілопаскаль. Через 18 годин реакцію згасли насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl, концентрували та екстрагували EtOAc (2 л × 2). Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином і концентрували у вигляді коричневої маслянистої речовини, яку використовували у цьому виді на наступному етапі.

Неочищену проміжну сполуку (542 г, 1,37 ммоль) розчинили в ТГФ (3 л) і завантажили MeOH (1 л) з 2 М LiOH (1 л). Розчин обертали при кімнатній температурі протягом ночі, концентрували ТГФ і MeOH і погасили 1 л 2 М HCl. Після розділення фаз водний шар екстрагували EtOAc (1 л × 2). Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували in vacuo. Цей продукт, (4R, 5R)-4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-5-гідрокси-2-метилпентанову кислоту, як суміш метилових диастереомерів, використовували неочищеним на наступному етапі.

Етап D. (5R, 6R)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он і (5S, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он

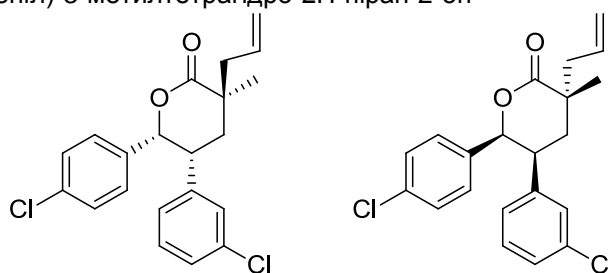


Суміш гідрокси-кислотних диастереомерів (227 г, 643 ммоль; Приклад 261, етап С) лактонізували в умовах Діна-Старка в толуолі (1,07 л) за допомогою піридин 4-

метилбензолсульфонату (PPTS, 4,84 г, 19,28 ммоль) під атмосферою азоту. Через 2 години енергійної дефлегмації розчин остудили до кімнатної температури і перенесли в ділильну лійку. Залишок у колбі змили етилацетатом. Об'єднану органічну фазу послідовно промили водою (1 × 250 мл), насиченим розчином бікарбонату натрію (1 × 250 мл) і насиченим водним розчином NaCl (1 × 250 мл). Після висушування сульфатом магнію, концентрування під зниженим тиском одержали суміш диастереомерних лактонів у вигляді світлокоричневої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24-6.95 (серії m, 6H), 6.91 (d, J=7.6 Hz, 0.5H), 6.82 (m, 1.5H), 6.73 (d, J=7.6 Hz, 0.5H), 5.77 (d, J=3.9 Hz, 0.5H), 5.69 (d, J=4.6 Hz, 0.5H), 3.67 (dt, J=7.6, 4.2 Hz, 0.5H), 3.55 (td, J=7.8, 4.6 Hz, 0.5H), 2.97 (m, 0.5 H), 2.81 (двокомпонентний квінтет, J=14.4, 7.1 Hz, 0.5 H), 2.56 (dt, 16.1, 8.0 Hz, 0.5H), 2.32 (dt, J=13.7, 6.9 Hz, 0.5H), 2.07 (ddd, J=13.2, 8.6, 4.4 Hz, 0.5H), 1.85 (ddd, J=14.2, 12.7, 7.6 hz, 0.5H), 1.41 (d, J=7.1 Hz, 1.5H), 1.39 (d, J=6.9 Hz, 1.5H) ppm.

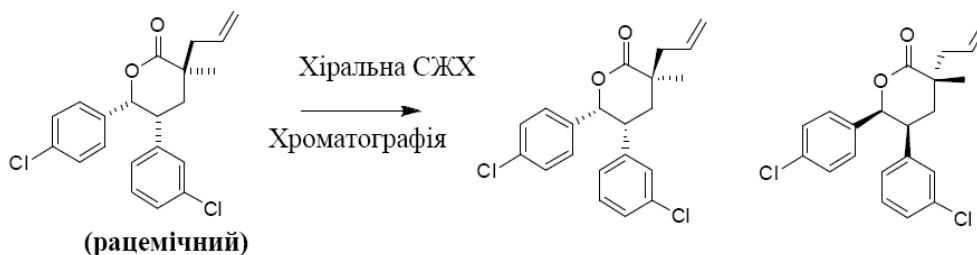
3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он і (3R)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он



Розчин рацемічного лактону з попереднього етапу (Приклад 261, етап D, 190,28 г, 568 ммоль) у ТГФ (946 мл) приготували в 1-горлій круглодонній колбі, оснащений перехідником Клайзена, 50 мл краплинною лійкою і датчиком внутрішньої температури, під атмосферою азоту. Розчин остудили до температури -35 °С. Через краплинну лійку додали алілбромбід (120 мл, 1,42 моль), підтримуючи температуру під час додавання нижче -30 °С. До реакційної суміші по краплях додали розчин LHMDs (1 M у ТГФ, 738 мл, 738 ммоль), підтримуючи температуру нижче -30 °С. Реакційну суміш залишили повільно нагріватися до -5 °С протягом 1 години. Розчин повторно остудили приблизно до -20 °С і через канюлю додали розчин хлориду амонію у воді приблизно при 5 °С. Після розділення шарів водні шари екстрагували два рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl і висушили над сульфатом натрію. У результаті концентрування під вакуумом одержали 219 г світложовтої твердої речовини. Тверді речовини перемішували при кімнатній температурі з гексанами (2 л) протягом 2 годин. Потім тверді речовини зібрали фільтрацією, промили гексаном (2 × 100 мл) і висушили для одержання зазначених у заголовку сполук у вигляді рацемічної суміші.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 3H), 6.91 (t, J=1.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.59 (m, 2H), 5.84 (ddt, J=17.6, 10.3, 7.6 Hz, 1H), 5.71 (d, J=5.4 Hz, 1H), 5.21-5.13 (m, 2H), 3.81 (dt, J=12.0, 4.2 Hz, 1H), 2.62 (ABX J<sub>AB</sub>=14.0, J<sub>AX</sub>=7.8 Hz, 1H), 2.52 (ABX, J<sub>AB</sub>=13.9, J<sub>AX</sub>=7.3 Hz, 1H), 1.98 (dd, J=14.0, 12.0 Hz, 1H), 1.91 (ddd, J=14.0, 3.7, 1.2 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H) ppm.

Етап F: Розділення (3S, 5R, 6R)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-ону і (3R)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-ону



Рацемічну суміш (3S, 5R, 6R)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-ону і (3R)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-ону можна розділити з використанням хіральної надкритичної рідинної хроматографії (СЖХ) у такий спосіб: використовуючи колонку Lux2® 250 × 30 мм (Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія, СА 90501, США) з 20 г/хв. метанолу (20 mM NH<sub>3</sub>) + 60 г/хв. CO<sub>2</sub> на Thar 80 SFC. Тиск на виході = 100 бар; температура = 23 °С; довжина хвилі = 220 нм. Використовували 0,3 мл введення проби 5,0 г/80 мл (розчин зразка 62,5 мг/мл у метанолі/дихлорметані (75:5), тобто 18,75 мг/введення). Час хроматографування = 8 хвилин, час циклу = 3 хвилини.



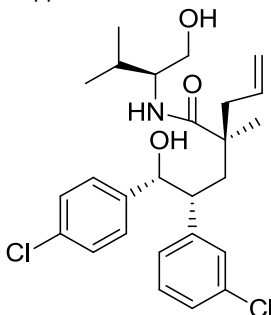
Перший зібраний пік визначили як (3R, 5S, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он. Другий зібраний пік визначили як (3S, 5R, 6R)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он за допомогою подальшого хімічного перетворення з (S)-2-аміно-1-бутанолом і перетворенням у такий же продукт, як виконано у Прикладі 91, етап В, способами, описаними для Прикладу 261, етапи G і Н. ЯМР розділених енантіомерів узгоджуються зі спектром рацемата, описаного вище.

Альтернативно (3S, 5R, 6R)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он може бути отриманий з рацемічного метил 4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-2-метил-5-оксопентаноату.

У тригорлу колбу завантажили розчин рацемічного метил 4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-2-метил-5-оксопентаноату (500 г, 1,37 моль, 1 екв.) у безводному 2-пропанолі (2,5 л) з KO<sup>t</sup>Bu (46,1 г, 0,41 моль, 0,3 екв.) і перемішували протягом 30 хвилин до утворення прозорого жовтого розчину. Потім розчин обробили розчином дихлор[(S)-(-)-2,2'-біс[ди(3,5-ксиліл)фосфіно]-1,1'-бінафтил][(2S)-(+)-1,1-біс(4-метоксифеніл)-3-метил-1,2-бутандіамін]рутенію (II) (5 г, 4,1 ммоль, 0,003 екв., Strem Chemicals Inc., у безводному толуолі (250 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин (примітка: більша частина складного метилового ефіру перетворилася на ізопропіл). Розчин перенесли у два шейкери Парра, закрили і 3 рази продули воднем. Реакційну суміш струшували при кімнатній температурі під тиском водню 414 кілопаскаль. Через 18 годин реакцію загасили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl, концентрували та екстрагували EtOAc (2 л x 2). Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином і концентрували у вигляді коричневої маслянистої речовини, яку використовували і цьому вигляді на наступному етапі.

Неочищену проміжну сполуку (542 г, 1,37 ммоль) розчинили в ТГФ (3 л) і MeOH (1 л) і завантажили з 2 М LiOH (1 л). Розчин обертати при кімнатній температурі протягом ночі, концентрували для видалення більшої частини ТГФ і MeOH і погасили 1 л 2 М HCl. Після розділення фаз водний шар екстрагували EtOAc (1 л x 2). Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували in vacuo.

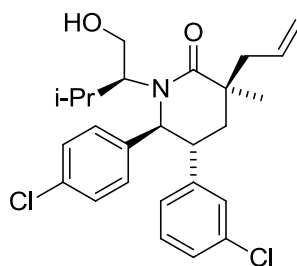
Етап G: (S)-2-((2R, 3R)-2-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-3-гідроксипропіл)-N-((S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-2-метилпент-4-енамід



Суміш (S)-2-аміно-3-метилбутан-1-олу (550 мг, 5,33 ммоль) і (3S, 5R, 6R)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-ону (Приклад 261, етап Н, другу сполуку, 500 мг, 1,332 ммоль) нагрівали до 100 °С протягом 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури залишок розчинили в етилацетаті і промили 3 x 1 н. HCl (5 мл), а потім насиченим водним розчином NaCl (5 мл). Органічну фазу висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.21 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.06 (br s, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.86 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 6.84 (br d, J=7.1 Hz, 1H), 5.53 (dddd, J=16.9, 10.3, 8.1, 6.6 Hz, 1H), 5.46 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.90 (m, 2H), 4.78 (t, J=4.2 Hz, 1H), 4.56 (t, J=5.1 Hz, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.87 (dt, J=7.8, 4.2 Hz, 1H), 2.29 (dd, J=13.7, 6.4 Hz, 1H), 7.8 Hz, 1H), 1.97 (dd, J=14.4, 3.9 Hz, 1H), 1.88 (dd, J=13.9, 8.1 Hz, 1H), 1.76 (octet, J=6.4 Hz, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.81 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.75 (d, J=6.6 Hz, 3H) ppm.

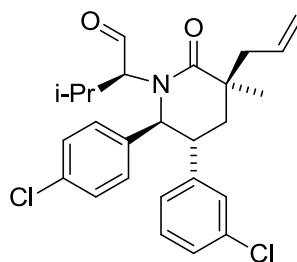
Етап Н. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он



(S)-2-((2R, 3R)-2-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-3-гідроксипропіл)-N-((S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-2-метилпент-4-енамід (Приклад 261, етап G) перенесли у вигляді розчину в безводному бензолі у попередньо зважену, висушену в печі 50 мл круглодонну колбу і випарили до сухості. Азеотропну дистиляцію бензолу/води виконали ще два рази, а залишок висушили під високим вакуумом протягом 2 годин, після чого його вага склала 550 мг. У колбу встановили висушену в печі мішалку. Посудину закрили і продули азотом, а потім додали безводний дихлорметан (23 мл), а потім триетиламін (1,3 мл, 9,33 ммоль). Отриманий перемішаний розчин остудили до 0 °С. Через мікрошприц по краплях додали метансульфонілхлорид (0,270 мл, 3,49 ммоль). Через 1 годину реакцію погасили додаванням HCl (1,2 М, 12 мл) і розбавили в етилацетаті. Органічний шар промили 1,2 М HCl (30 мл), насиченим розчином бікарбонату натрію (2 × 25 мл) і насиченим водним розчином NaCl. Після висушування над сульфатом магнію і концентрування in vacuo одержали проміжну сполуку у вигляді бруднувато-білої пінистої речовини (0,64 мг). До проміжної сполуки додали 1,8-біс(диметиламіно)нафталін (314 мг, 1,465 ммоль) і воду (0,104 мл, 5,75 ммоль), а потім диоксан (23 мл). Суміш нагрівали під азотом при 110 °С протягом ночі. Після охолодження суміш розчинили в етилацетаті і промили насиченим розчином хлориду амонію. Водну фазу екстрагували зворотним екстрагуванням з етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували in vacuo. Залишок очистили хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи етилацетатом у гексанах. Фракції хроматографії, які містять в основному заданий продукт, повторно очистили хроматографією на 40 г колонці з діоксиду кремнію, елюючи градієнтом від 0 до 50 % етилацетату в гексанах, для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

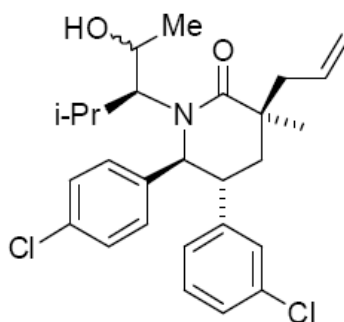
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 0.73 (d, J=6.46 Hz, 3 H), 0.83 (d, J=6.65 Hz, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.91-2.00 (m, 1 H), 2.00-2.10 (m, 1 H), 2.26-2.45 (m, 1 H), 2.56-2.74 (m, 2 H), 3.16 (br. s., 1 H), 3.26 (ddd, J=13.50, 10.47, 3.42 Hz, 1 H), 3.43 (br. s., 1 H), 3.76 (dd, J=11.25, 3.42 Hz, 1 H), 4.49 (d, J=10.56 Hz, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 5.21 (d, J=6.46 Hz, 1 H), 5.87 (ddt, J=16.95, 9.85, 7.53 Hz, 1 H), 6.72 (видимий d, J=7.63 Hz, 1 H), 6.95 (t, J=1.66 Hz, 1 H), 6.97-7.17 (m, 4 H), 7.23 (d, J=8.41 Hz, 2 H). MS (ESI) m/z=460 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап I. (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-3-метилбутаналь



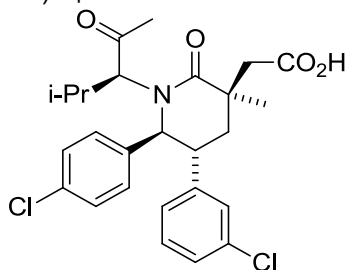
Твердий періодинан Десс-Мартіна (938 мг, 2,212 ммоль) додали до розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 261, етап H, 365,4 мг, 0,794 ммоль) у дихлорметані (8 мл) і воді (0,04 мл, 2,220 ммоль). Отриману суспензію енергійно перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Реакцію погасили розчином тіосульфату натрію (1 М водний, 6 мл). Додали додаткову кількість розчину тіосульфату натрію (1 М водний, 6 мл) і перемішували, поки вапняна суспензія не стала злегка мутною двофазною сумішшю. Водну фазу відокремили та екстрагували зворотною екстракцією з дихлорметаном. Органічний шар промили розчином тіосульфату натрію, насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим водним розчином NaCl. Після висушування над сульфатом натрію і концентрування залишок очистили на силікагелі, елюючи градієнтом від 0 до 30 % етилацетату в гексанах. Фракції, які містять заданий продукт, об'єднали для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої пінистої речовини. MS (ESI) m/z=458 [M+H]<sup>+</sup>.

-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-гідрокси-4-метилпентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он



Метилмагнію бромід (1,4 мл, 1,960 ммоль, 1,4 М у ТГФ:толуле 1:3) додали через шприц до розчину попередньо висушеного (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-3-метилбутаналу, який перебував під азотом (Приклад 261, етап I, 286 мг, 0,624 ммоль), у ТГФ (6,5 мл) при 0 °С. Крижаний охолодник забрали. Через 2 години розчин повторно остудили до 0 °С і погасили обережним додаванням насиченого розчину хлориду амонію. Отриману суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили насиченим водним розчином NaCl, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували. Залишок очистили хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи градієнтом від 0 до 40 % етилацетату в гексанах. Фракції, які містять заданий продукт, об'єднали і повторно очистили для одержання зазначеної в заголовку сполуки як суміші диастереомерних спиртів у вигляді білої пінистої речовини. МС (ESI) m/z=474 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап К. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-2-метил-4-оксопентан-3-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-гідрокси-4-метилпентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он (Приклад 261, етап J, 244 мг, 0,51 ммоль) перетворили таким же способом, як описано у Прикладі 257, етап E, на зазначену в заголовку сполуку, отриману після силікагелевої хроматографії, елююваної етилацетатом у гексанах, у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI) 490 [M+H]<sup>+</sup>.

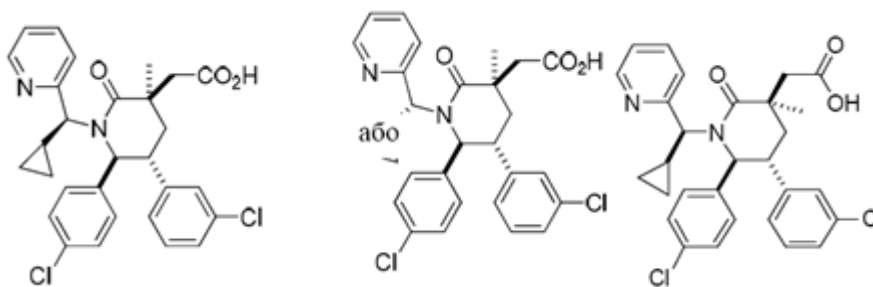
Етап L. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-2-гідрокси-4-метилпентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-2-метил-4-оксопентан-3-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 261, етап K, 79,9 мг, 0,16 ммоль) таким же способом, як описано в Прикладі 258. Після виділення продукту матеріал очистили хроматографією на 24 г колонці з діоксиду кремнію, елюючи градієнтом від 10 до 20 % ізопропанолу в гексанах. Найчистіші фракції об'єднали, концентрували, повторно розчинили в MeCN/воді 1:1, пропустили через покривний мікрофільтр, заморозили та ліофілізували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини. Стереохімію встановили за аналогією із Прикладом 152.

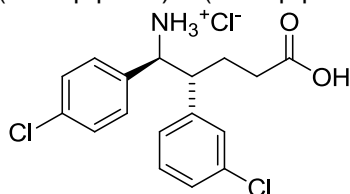
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 0.62 (d, J=7.04 Hz, 3 H), 0.67 (d, J=6.65 Hz, 3 H), 1.26 (d, J=6.46 Hz, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 2.13-2.29 (m, 3 H), 2.49 (t, J=7.14 Hz, 1 H), 2.62 (d, J=13.69 Hz, 1 H), 3.01 (d, J=13.69 Hz, 1 H), 3.57 (td, J=10.81, 6.16 Hz, 1 H), 4.23 (t, J=6.65 Hz, 1 H), 4.70 (d, J=10.95 Hz, 1 H), 6.65-7.51 (m, 8 H). МС (ESI) m/z=492 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 262

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-циклопропіл(піридин-2-іл)метил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-2-циклопропіл(піридин-2-іл)метил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



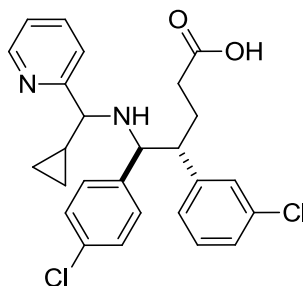
Етап А. (1S, 2R)-4-карбокси-2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)бутан-1-амінію хлорид



Суспензію (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (Приклад 1, етап Е, 29 г, 91 ммоль) в 5 М хлороводневій кислоті (91 мл, 453 ммоль) довели до дефлегмації. Через 2 години дані ТСХ показали завершення витрат вихідного матеріалу для одержання продукту з відкритим кільцем (елюювання 75 % етилацетатом у гексанах;  $R_f$  вихідного матеріалу = 0,5,  $R_f$  продукту = 0,0). Компоненти реакції спільно дистильовали з толуолом (4 × 100 мл), потім висушили. Тверді речовини суспендували в диетиловому ефірі (100 мл), відфільтрували і промили ефіром (100 мл). Тверду білу кристалічну речовину висушили під високим вакуумом для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

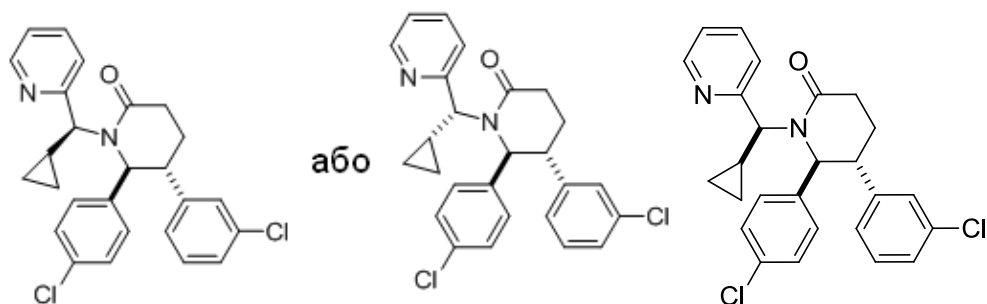
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7.31-7.39 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.10-7.23 (m, 3H), 6.90-7.01 (m, 1H), 4.65 (d,  $J=10.03$  Hz, 1H), 3.27 (dt,  $J=3.67$ , 10.51 Hz, 1H), 2.25-2.36 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 1H), 1.77-1.94 (m, 2H).

Етап В. (4R, 5S)-4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-5-(циклопропіл(піридин-2-іл)метиламіно)пентанова кислота



Циклопропіл(піридин-2-іл)метанон (0,393 г, 2,67 ммоль [Meijer, Louis H. P. et al., Tetrahedron, 40, 5185 (1984)]) змішали з нерозбавленим тетра-ізопропокси-титаном (0,782 мл, 2,67 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Додали твердий (1S, 2R)-4-карбокси-2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)бутан-1-амінію хлорид (0,500 г, 1,334 ммоль; Приклад 262, етап А) і перемішували протягом ночі. Додали метанол (13 мл), а потім обережно додали боргідрид натрію (0,151 г, 4,00 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакцію погасили  $\text{HCl}$  (1 н. водним розчином), екстрагували дихлорметаном і промили насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ . Об'єднаний органічний шар висушили над сульфатом натрію і концентрували для одержання неочищеного продукту, який використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

Етап С. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-циклопропіл(піридин-2-іл)метил)піперидин-2-он або (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-циклопропіл(піридин-2-іл)метил)піперидин-2-он

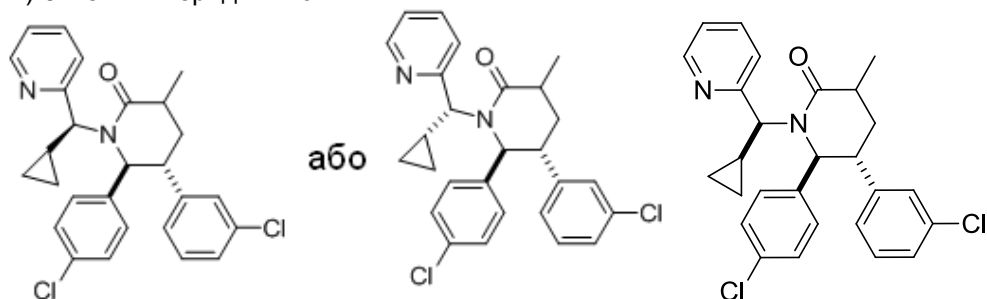


Неочищений продукт із Прикладу 162, етап В, розчинили в дихлоретані (13 мл) за присутності 4Å молекулярних сит (15 шматочків) і нагрівали з дефлегматором протягом ночі. Реакційну суміш відфільтрували через Целіт® (J.T. Baker, Філіпсберг, штат Нью-Джерсі, діатомова земля), промили дихлорметаном і концентрували під зниженим тиском. Залишок

очистили обернено-фазовою (елюент: від 10 до 90 % ацетонітрилу, вода, 0,1 % ТФОК, градієнтне елюювання) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як першого елююваного діастереомера.

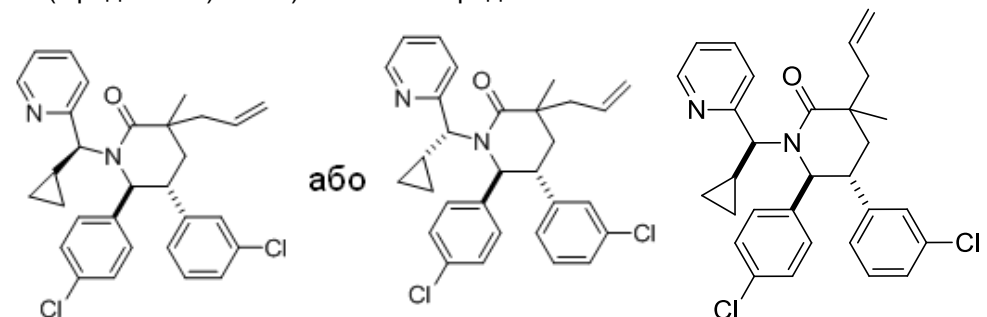
Етап D. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-циклопропіл(піридин-2-іл)метил)-3-

метилпіперидин-2-он або (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-циклопропіл(піридин-2-іл)метил)-3-метилпіперидин-2-он



Розчин LHMDS (1 М у ТГФ, 0,585 мл, 0,585 ммоль) додали до розчину сполуки із Прикладу 262, етап С (0,220 г, 0,487 ммоль) і йодметану (0,040 мл, 0,634 ммоль) у ТГФ (5,0 мл) при -78 °С. Реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури, потім погасили (насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом натрію і концентрували під зниженим тиском. Неочищений матеріал абсорбували на шар силікагелю та очистили хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 40 г, елюючи від 20 % до 60 % етилацетату в гексані) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді суміші діастереомерів.

Етап E. (5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-циклопропіл(піридин-2-іл)метил)-3-метилпіперидин-2-он або (5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-циклопропіл(піридин-2-іл)метил)-3-метилпіперидин-2-он



Розчин LHMDS (1,0 М у ТГФ, 0,838 мл, 0,838 ммоль) додали до розчину діастереомерної суміші із Прикладу 262, етап D (0,130 г, 0,279 ммоль) і алілброміду (0,095 мл, 1,117 ммоль) у ТГФ (2,80 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, потім нагрівали до 50 °С протягом 3 годин. Розчин розбавили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl, екстрагували (2 x етилацетатом) і промили (насиченим водним розчином NaCl). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом натрію і концентрували під зниженим тиском. Неочищений матеріал абсорбували на шар силікагелю та очистили хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 40 г, елюючи градієнтом від 0 до 35 % EtOAc у гексані) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як суміші діастереомерів у вигляді білої пінистої речовини.

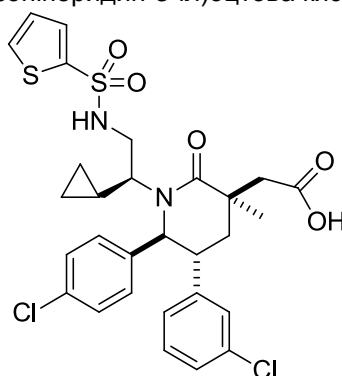
Етап F. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-циклопропіл(піридин-2-іл)метил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-2-циклопропіл(піридин-2-іл)метил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

5 Сполуку Прикладу 262, етап E (90 мг, 0,178 ммоль) обробили таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F. У результаті розділення диастереомерів обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (елюент: від 10 до 90 % ацетонітрилу, вода, 0,1 % ТФОК, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку як перший елюований диастереомер.

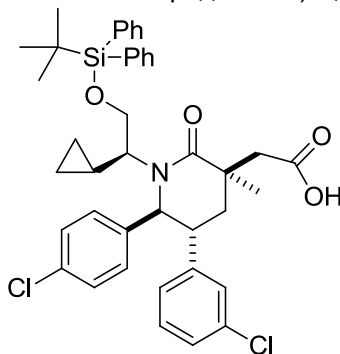
10  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 0.09 (br s, 1 H) 0.28-0.34 (m, 1 H) 0.77-0.95 (m, 2 H) 1.37 (s, 3 H) 1.51-1.66 (m, 1 H) 2.13 (dd, J=14.09, 3.13 Hz, 1 H) 2.28 (t, J=13.69 Hz, 1 H) 2.79 (d, J=15.06 Hz, 1 H) 2.98 (d, J=15.06 Hz, 1 H) 3.29-3.41 (m, 1 H) 4.83 (d, J=9.98 Hz, 1 H) 5.08 (d, J=10.37 Hz, 1 H) 6.80 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 6.96 (m, 5 H) 7.04-7.17 (m, 2 H) 7.63 (d, J=8.22 Hz, 1 H) 7.72 (t, J=6.65 Hz, 1 H) 8.07 (t, J=7.24 Hz, 1 H) 9.06 (d, J=4.89 Hz, 1 H). МС (ESI) m/z=523.2 (M+1).

15 ПРИКЛАД 263

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(тіофен-2-сульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

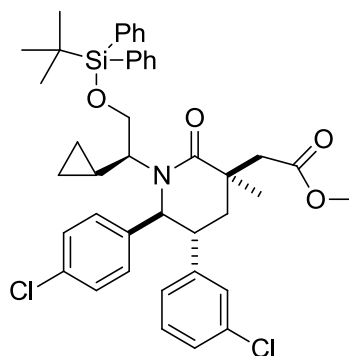


20 Етап A. 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота



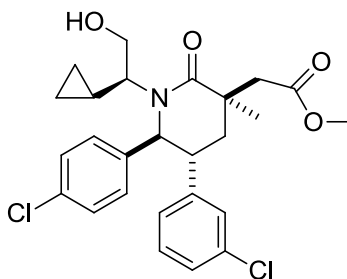
До швидко перемішаного розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіридин-2-ону (1450 мг, 2,08 ммоль; Приклад 251, етап D) у суміші води (11 мл), ацетонітрилу (7,2 мл) і  $\text{CCl}_4$  (7,2 мл) додали періодат натрію (1780 мг, 8,32 ммоль), а потім рутенію (III) хлорид гідрат (47 мг, 0,21 ммоль). Після енергійного перемішування протягом 16 годин додали додаткову кількість води (5,4 мл), ацетонітрилу (3,6 мл) і  $\text{CCl}_4$  (3,6 мл) і до отриманого прозорого темного розчину додали додаткову кількість періодату натрію (890 мг, 4,16 ммоль) і рутенію (III) хлориду гідрату (24 мг, 0,10 ммоль). Після енергійного перемішування протягом ще 4 годин реакційну суміш підкислили (10 % лимонною кислотою) і розбавили (EtOAc). Реакційну суміш відфільтрували через Целіт® (J.T. Baker, Філіпсберг, штат Нью-Джерсі, діатомова земля), а фільтрат екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили (насиченим сольовим розчином), висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (80 г  $\text{SiO}_2$ , 30 %, 40 % і 50 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої пінистої речовини.

Етап B. Метил 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетат



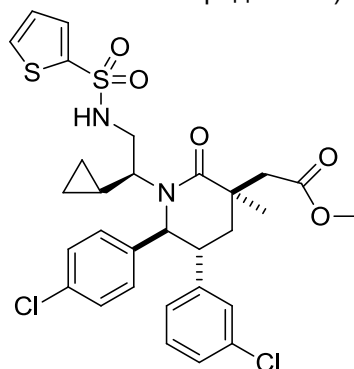
До розчину 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтової кислоти (1400 мг, 1,96 ммоль; Приклад 263, етап А) у суміші MeOH (3,1 мл) і бензолу (12,5 мл) по краплях додали 2,0 М (триметилсиліл)діазометан у гексанах (1,96 мл, 3,92 ммоль) при 0 °С. Після перемішування при 0 °С протягом 1 години реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. У результаті очистки залишку хроматографією на силікагелі (40 г SiO<sub>2</sub>, 10 % і 20 % EtOAc у гексанах) отримали зазначену в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої пінистої речовини.

Етап С. Метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)ацетат



До розчину метил 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)ацетату (578 мг, 0,793 ммоль; Приклад 263, етап В) у ТГФ (3,2 мл) додали 1 М TBAF у ТГФ (2,38 мл, 2,38 ммоль) при 0 °С і залишили реакційну суміш нагріватися до кімнатної температури. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 6 годин реакцію погасили (насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим сольовим розчином). Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (40 г SiO<sub>2</sub>, 10 % і 50 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної пінистої речовини.

Етап D. Метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(тіофен-2-сульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)ацетат



До розчину метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)ацетату (100 мг, 0,184 ммоль; Приклад 263, етап С) і ціанометилентрибутилфосфорану (177 мкл, 0,734 ммоль) у толуолі (0,92 мл) додали тіофен-2-

сульфонамід (90 мг, 0,55 ммоль) і отриманий розчин перемішували при 35 °С протягом ночі. Реакцію погасили (насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим сольовим розчином). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (24 г  $\text{SiO}_2$ , 35 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої пінистої речовини.

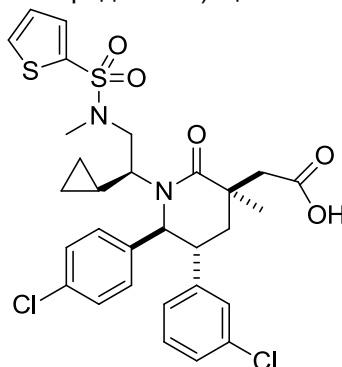
Етап Е. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(тіофен-2-сульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота

До розчину метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(тіофен-2-сульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)ацетату (30 мг, 0,048 ммоль; Приклад 263, етап D) у суміші води (0,16 мл), MeOH (0,16 мл) і ТГФ (0,16 мл) додали 2 М водний розчин LiOH (48 мкл, 0,095 ммоль) при кімнатній температурі і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакцію погасили (насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим сольовим розчином). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (12 г  $\text{SiO}_2$ , градієнтне елювання від 50 % до 100 % EtOAc у гексані та 30 % iPrOH/ДХМ) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді білого порошку.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -d)  $\delta$  ppm 7.50-7.66 (2 H, m), 6.95-7.25 (8 H, m), 6.81 (1 H, d,  $J=7.4$  Hz), 5.66 (1 H, br, s), 4.87 (1 H, d,  $J=10.0$  Hz), 3.05-3.26 (3 H, m), 2.87-3.02 (2 H, m), 2.78-2.84 (1 H, m), 2.18-2.32 (1 H, m), 2.04-2.15 (1 H, m), 1.47 (3 H, s), 1.06-1.18 (1 H, m), 0.41-0.57 (2 H, m), -0.02-0.10 (1 H, m), -0.35 - -0.20 (1 H, m); MC (ESI) 621.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 264

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-метилтіофен-2-сульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота



До розчину метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(тіофен-2-сульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)ацетату (31 мг, 0,049 ммоль; Приклад 263) у ДМФ (0,25 мл) додали гідрид натрію (60 % дисперсію в мінеральному маслі; 6 мг, 0,15 ммоль) при кімнатній температурі і перемішували розчин протягом 10 хвилин. Потім додали йодметан (28 мг, 0,20 ммоль) і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакцію погасили (насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим сольовим розчином). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском для одержання суміші зазначеної в заголовку сполуки і складного метилового ефіру.

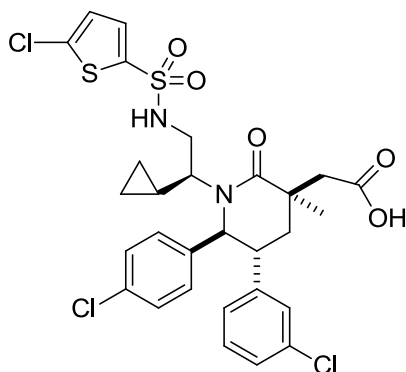
До розчину цієї неочищеної суміші у воді (0,16 мл), MeOH (0,16 мл) і ТГФ (0,16 мл) додали гідроксид літію (2,4 мг, 0,098 ммоль) при кімнатній температурі і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію погасили (насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим сольовим розчином). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (4 г  $\text{SiO}_2$ , 50 % і 90 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді білого порошку.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.50-7.68 (2 H, m), 7.23-7.27 (2 H, m), 7.12-7.22 (4 H, m), 6.88-7.02 (3 H, m), 4.86 (1 H, d,  $J=10.0$  Hz), 2.98-3.24 (2 H, m), 2.70-2.96 (3 H, m), 2.80 (3 H, s), 2.35-2.50 (2 H, m), 1.96-2.04 (1 H, m), 1.54 (3 H, br, s), 1.29-1.39 (1 H, m), 0.15-0.50 (2 H, m), -0.41 - -0.15 (1 H, m), -0.95 - -0.65 (1 H, m); MC (ESI) 635.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### ПРИКЛАД 265

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-(5-хлортіофен-2-сульфонамідо)-1-циклопропілетил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота



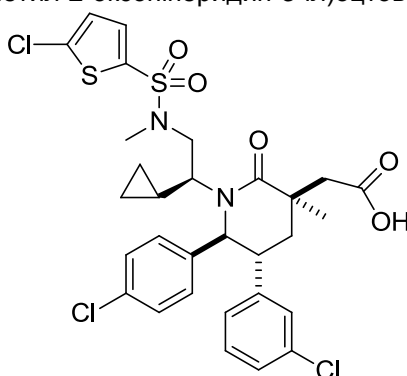


Зазначену в заголовку сполуку одержали з метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (Приклад 263, етап С) такими ж способами, як описано в Прикладі 263, етап D і Е, замінивши тіофен-2-сульфонамід на етапі D на відповідну кількість 5-хлортіофен-2-сульфонамиду.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.35 (1 H, d, J=4.1 Hz), 6.97-7.25 (7 H, m), 6.94 (1 H, d, J=4.1 Hz), 6.78 (1 H, d, J=7.4 Hz), 5.82 (1 H, br, s), 4.86 (1 H, d, J=10.0 Hz), 2.87-3.20 (5 H, m), 2.78-2.85 (1 H, m), 2.19-2.27 (1 H, m), 2.07-2.16 (1 H, m), 1.46 (3 H, s), 1.01-1.13 (1 H, m), 0.50-0.60 (2 H, m), 0.06-0.17 (1 H, m), -0.25 - -0.10 (1 H, m); МС (ESI) 655.0 [M+H]<sup>+</sup>, 652.9 [M-H]<sup>-</sup>.

#### ПРИКЛАД 266

2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(5-хлор-N-метилтіофен-2-сульфонамідо)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

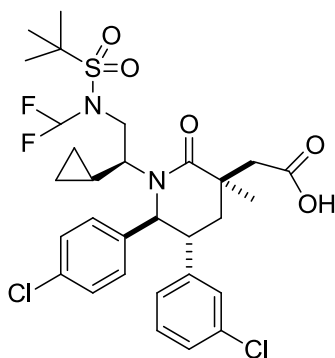


Зазначену в заголовку сполуку одержали із попередника - складного метилового ефіру 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-(5-хлортіофен-2-сульфонамідо)-1-циклопропілетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 265) таким же способом, як описано в Прикладі 264.

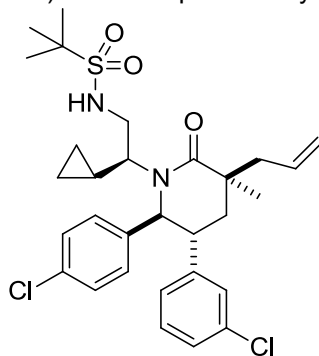
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.28-7.40 (2 H, m), 6.83-7.18 (8 H, m), 4.75-4.88 (1 H, m), 3.00-3.21 (2 H, m), 2.74-2.86 (2 H, m), 2.81 (3H, s), 2.25-2.54 (2 H, m), 1.95-2.05 (1 H, m), 1.57-1.84 (2 H, m), 1.53 (3 H, br, s), 0.18-0.55 (2 H, m), -0.46 - -0.15 (1 H, m), -0.95 - -0.65 (1 H, m); МС (ESI) m/z=669.0 [M+H]<sup>+</sup>, 667.0 [M-H]<sup>-</sup>.

#### ПРИКЛАД 267

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-(дифторметил)-2-метилпропан-2-ілсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

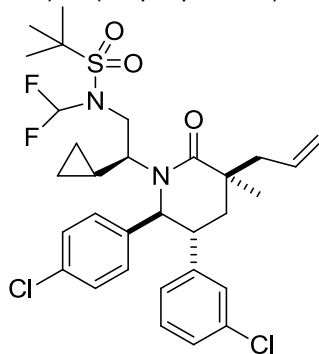


Етап А. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-2-метилпропан-2-сульфонамід



- 5 Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-метилпіперидин-2-ону (300 мг, 0,654 ммоль; Приклад 252, етап А) і 2-метилпропан-2-сульфонамідом (189 мг, 1,37 ммоль) таким же способом, як описано в Прикладі 127, етап F, проводячи реакцію в цілому 21 годину. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (40 г SiO<sub>2</sub>, 30 % і 50 % EtOAc у гексанах)
- 10 одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої пінистої речовини.

Етап В. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-N-(дифторметил)-2-метилпропан-2-сульфонамід



- 15 До розчину N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-2-метилпропан-2-сульфонамідом (88 мг, 0,152 ммоль; Приклад 267, етап А) у ДМФ (1,0 мл) додали 60 % гідрид натрію в мінеральному маслі (24 мг, 0,61 ммоль) і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Потім через реакційну суміш продували хлордиформетаном протягом 10 хвилин, енергійно перемішуючи реакційну суміш, і отриману реакційну суміш перемішували протягом 2 годин.
- 20 Реакцію погасили (насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим сольовим розчином). Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (12 г SiO<sub>2</sub>, 20 % і 30 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної плівки.

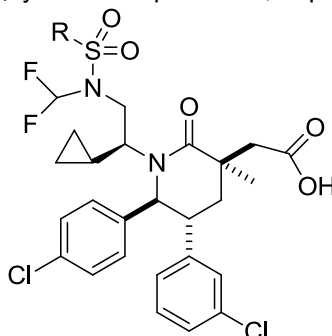
- 25 Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-(дифторметил)-2-метилпропан-2-ілсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-N-(дифторметил)-2-метилпропан-

2-сульфонамиду (57 мг, 0,091 ммоль; Приклад 267, етап В) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F. У результаті очищення залишку обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Gemini<sup>tm</sup> Prep C<sub>18</sub> 5 мкм, Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; градієнтне елювання від 50 % до 75 % MeCN у воді, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої пінистої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.08-7.27 (4 H, m), 6.93-7.00 (2 H, m), 6.65-6.87 (2 H, m), 5.50 (1 H, br, s), 4.55-4.70 (2 H, m), 3.55-3.68 (1 H, m), 3.09-3.18 (2 H, m), 2.79 (1 H, d, J=15.1 Hz), 2.35-2.69 (2 H, m), 1.74-1.94 (2 H, m), 1.53 (3 H, s), 1.47 (9 H, s.), 0.36-0.49 (1 H, m), 0.23-0.35 (1 H, m), -0.34 - -0.15 (1 H, m), -0.87 - -0.71 (1 H, m); МС (ESI) m/z=645.0 [M+H]<sup>+</sup>, 643.0 [M-H]<sup>-</sup>.

Приклади 268 і 269 також були отримані з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 252, етап А) способами, аналогічними способом, описаним у Прикладі 267, замінивши 2-метилпропан-2-сульфонамід на етапі А на відповідну кількість реагента, перерахованого в таблиці.



Приклад	R	Використовуваний реагент
268		етансульфонамід
269		циклопропансульфонамід

#### ПРИКЛАД 268

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-(диформетил)етилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm -0.78 (br. s., 1 H) -0.22 (br. s., 1 H) 0.31 (br. s., 1 H) 0.42 (br. s., 1 H) 1.38-1.49 (m, 3 H) 1.52 (s, 3 H) 1.57-2.11 (br. s., 2 H) 2.40-2.52 (m., 2 H) 2.78 (d, J=15.41 Hz, 1 H) 3.08-3.27 (m, 4 H) 3.42 - 4.02 (br. s., 2 H) 4.57-4.74 (m, 2 H) 6.80 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.08-7.18 (m, 2 H) 7.27 (m., 4 H); Мас Спектр (ESI) m/z=617 (M+1).

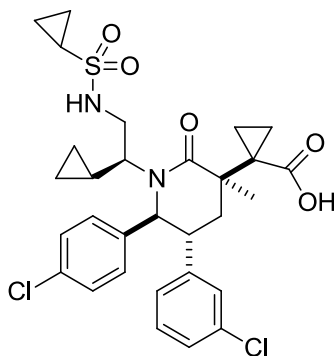
#### ПРИКЛАД 269

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-(диформетил)циклопропансульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

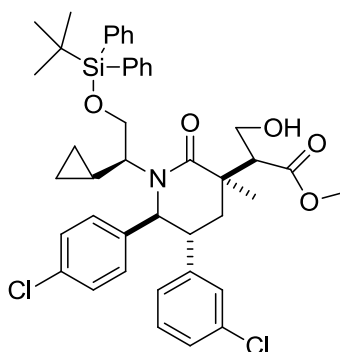
<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm -0.79 (br. s., 1 H) -0.23 (br. s., 1 H) 0.31 (br. s., 1 H) 0.42 (br. s., 1 H) 1.12-1.36 (m, 3 H) 1.51 (s, 3 H) 1.59-1.95 (m, 5 H) 2.44 (br. s., 2 H) 2.77 (d, J=15.41 Hz, 1 H) 3.04-3.26 (m, 2 H) 3.53 (m, 1 H) 4.48-4.70 (m, 2 H) 6.79 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.07-7.18 (m, 2 H) 7.27 (m., 4 H); Мас Спектр (ESI) m/z=629 (M+1).

#### ПРИКЛАД 270

1-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-(циклопропансульфонамідо)-1-циклопропілетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)циклопропанкарбонова кислота



Етап А. (S)-метил 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)-3-гідроксипропаноат

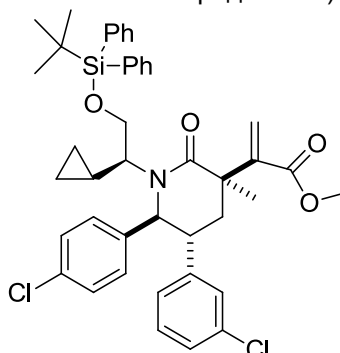


5

До розчину діізопропіламіну (249 мкл, 1,75 ммоль) у ТГФ (1,2 мл) повільно додали 1,6 М n-BuLi у гексанах (984 мкл, 1,57 ммоль) при  $-15^{\circ}\text{C}$ . Через 30 хвилин до розчину LDA по краплях додали розчин метил 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (255 мг, 0,35 ммоль; Приклад 263, етап В) у ТГФ (1,2 мл) і отриманий розчин перемішували при  $-15^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хвилин (розчин став яскравожовтим). Потім формальдегід у потоці  $\text{N}_2$  перенесли на реакційну поверхню на 5 хвилин (формальдегід одержали розкладанням пара-формальдегіду (105 мг, 3,50 ммоль) за допомогою термофена) при  $-15^{\circ}\text{C}$ . Після перемішування при  $-15^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хвилин реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 4 годин. Реакцію погасили (крижаним насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим сольовим розчином х 3). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (24 г  $\text{SiO}_2$ , 20 % і 50 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної плівки.

10

Етап В. Метил 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)акрилат



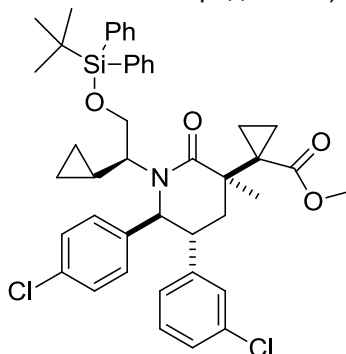
До розчину (S)-метил 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)-3-гідроксипропаноату (132 мг, 0,173 ммоль; Приклад 270, етап А) і триетиламіну (97 мкл, 0,69 ммоль) у ДХМ (2,2 мл) додали розчин метансульфонілхлориду (27 мкл, 0,35 ммоль) у ДХМ (2,2 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Потім реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 3 годин. Реакцію погасили (водою), екстрагували (2 x EtOAc) і промили

25

(насиченим сольовим розчином). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском для одержання неочищеної мезильованої сполуки - (S)-метил 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)-3-(метилсульфонілокси)пропаноату.

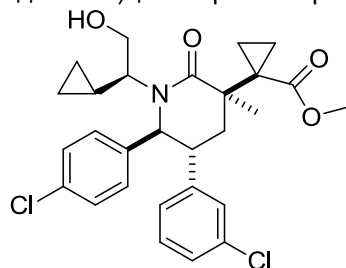
- 5 До розчину неочищеної мезильованої сполуки, отриманої вище, у ДХМ (2,2 мл) додали DBU (78 мкл, 0,52 ммоль) і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакцію погасили (крижаним насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим сольовим розчином). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на
- 10 силікагелі (12 г  $\text{SiO}_2$ , 10 % і 20 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної плівки.

Етап С. Метил 1-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)циклопропан карбоксилат



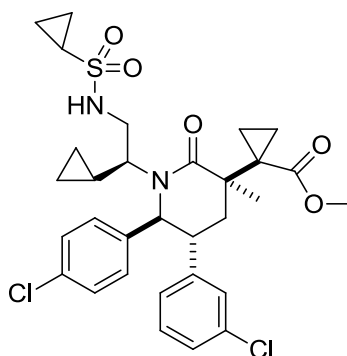
- 15 До суспензії триметилсульфоксонію йодиду (39 мг, 0,18 ммоль) у ДМСО (0,71 мл) додали 60 % суспензію гідриду натрію в мінеральному маслі (7,1 мг, 0,18 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додали розчин метил 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)акрилату (66 мг, 0,089 ммоль; Приклад 270, етап В) у ДМСО (0,71 мл) і перемішували суміш при кімнатній
- 20 температурі протягом 3 годин. Реакцію погасили (крижаним насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим сольовим розчином х 3). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (4 г  $\text{SiO}_2$ , 10 % і 20 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної плівки.

- 25 Етап D. Метил 1-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)циклопропанкарбоксилат



- До розчину метил 1-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)циклопропанкарбоксилату (53 мг, 0,070 ммоль; Приклад 270, етап С) у ТГФ (0,70 мл) додали 1 М TBAF у ТГФ (0,21 мл, 0,21 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію погасили (насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (насиченим сольовим розчином). Об'єднані органічні шари висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під
- 30 зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (4 г  $\text{SiO}_2$ , 10 %, 45 % і 55 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої пінистої речовини.

Етап Е. Метил 1-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-(циклопропансульфонамідо)-1-циклопропілетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)циклопропанкарбоксилат



Зазначену в заголовку сполуку одержали з метил 1-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)циклопропанкарбоксилату (35 мг, 0,068 ммоль; Приклад 270, етап D) і

циклопропансульфонамід (25 мг, 0,20 ммоль) таким же способом, як описано в Прикладі 202, етап C. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (4 г SiO<sub>2</sub>, 45 % і 60 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої речовини.

Етап F. 1-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-циклопропансульфонамід)-1-циклопропілетил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)циклопропанкарбонова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з метил 1-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-циклопропансульфонамід)-1-циклопропілетил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)циклопропанкарбоксилату (27 мг, 0,043 ммоль; Приклад 270, етап E) таким же способом, як описано в Прикладі 263, етап E. У результаті очищення залишку обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Gemini<sup>TM</sup> Prep C<sub>18</sub> 5 мкм, Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; градієнтне елюювання від 45 % до 70 % MeCN у воді, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.03-7.26 (6 H, m), 6.92-6.96 (1 H, m), 6.79 (1 H, d, J=7.0 Hz), 4.79 (1 H, d, J=10.6 Hz), 3.37-3.48 (1 H, m), 3.12-3.20 (1 H, m), 2.78 (1 H, dd, J=14.0, 2.2 Hz), 2.37-2.45 (1 H, m), 2.15-2.25 (1 H, m), 1.80-1.88 (1 H, m), 1.38-1.50 (2 H, m), 1.45 (3 H, s), 1.10-1.31 (7 H, m), 0.93-1.01 (2 H, m), 0.35-0.54 (2 H, m), -0.09-0.12 (1 H, m), -0.72 - -0.23 (1 H, m); MS (ESI) m/z=605.0 [M+H]<sup>+</sup>, 603.1 [M-H]<sup>-</sup>.

ПРИКЛАД 271 (проміжна сполука)

A: N-(2-фторфеніл)етансульфонамід

До розчину етансульфонілхлориду (0,368 мл, 3,89 ммоль) у ДХМ (1 мл) і піридині (1 мл) додали 2-фторанілін (0,360 мл, 3,89 ммоль) при кімнатній температурі і перемішували реакційну суміш при 50 °C протягом 5 годин. Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавили EtOAc і промили H<sub>2</sub>O і насиченим розчином NaCl. Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 0 % до 35 % EtOAc у гексані) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1.42 (t, J=8 Hz, 3 H), 3.15 (q, J=8 Hz, 2 H), 6.48 (s, br, 1 H), 7.17 (m, 3 H), 7.64 (m, 1 H).

У такий же спосіб одержали наступні сполуки:

B: N-(феніл)етансульфонамід: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1.38 (t, J=8 Hz, 3H), 3.14-3.20 (q, J=8 Hz, 2H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 4H).

C: N-(3-фторфеніл)етансульфонамід: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1.42 (t, J=8 Hz, 3H), 3.17-3.23 (q, J=8 Hz, 2H), 6.78 (s, br, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.77 (m, 1H).

D: N-(піридин-3-іл)метансульфонамід: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm 3.05 (s, 3H), 7.43-7.46 (dd, J=4, 8 Hz, 1H), 7.78-7.81 (dd, J=2, 4 Hz, 1H), 8.33 (d, J=4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H). Мас Спектр (ESI) m/z=173.2 (M+1).

E: N-(феніл)циклопропансульфонамід: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.96-1.00 (m, 2H), 1.18-1.22 (m, 2H), 2.48-2.55 (m, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 2H).

F: пропан-1-сульфонамід [CAS № 24243-72-8]

Потік безводного аміаку продували через розчин пропан-1-сульфонілхлориду (7,3 г, 51,2 ммоль) у безводному ТГФ (100 мл) на крижаному охолоднику. Продування продовжували протягом 1 години, протягом якої випала велика кількість білого осаду. Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Реакційну суміш розбавили EtOAc,

промили  $\text{H}_2\text{O}$  і насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , висушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , а потім концентрували. У результаті очищення неочищеної сполуки з використанням флеш-хроматографії на силікагелі (елюючи від 0 % до 35 %  $\text{EtOAc}$  у гексані) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини (3,0 г, 47,6 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{XClOFORM-d}$ )  $\delta$  ppm-1.10 (t,  $J=8$  Hz, 3H), 1.91 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 4.94 (s, 2H).

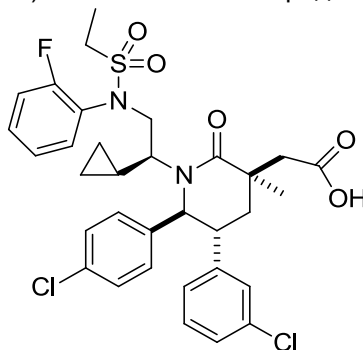
G: Циклобутансульфонамід [CAS № 445305-91-9]

Потік безводного аміаку продували протягом 30 хвилин через перемішуваний розчин циклобутансульфонілхлориду (5 г, 32,3 ммоль; Hande Sciences) у сухому ТГФ (100 мл) при  $0^\circ\text{C}$ , викликавши утворення білого осаду. Суспензію нагріли до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Суміш відфільтрували, а осад на фільтрі інтенсивно промили етилацетатом. Фільтрат концентрували під зниженим тиском, повторно розчинили приблизно в 150 мл  $\text{EtOAc}$  і промили 3х насиченим сольовим розчином. Органічні шари висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували in vacuo для одержання білого, частково кристалічного залишку, який розтерли з гексанами і висушили під високим вакуумом для одержання циклобутансульфонаміду у вигляді пухкої білої речовини, 1,8 г (вихід 41 %).

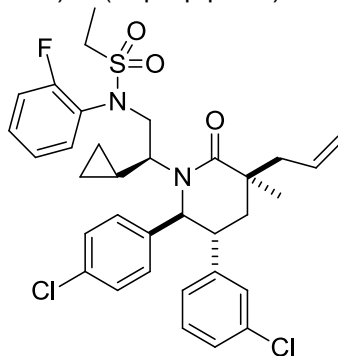
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{XClOFORM-d}$ )  $\delta$  1.96-2.10 (m, 2 H), 2.30-2.43 (m, 2 H), 2.43-2.59 (m, 2 H), 3.72-4.01 (m, 1 H), 4.70 (br. s., 2 H).

ПРИКЛАД 272

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-(2-фторфеніл)етилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-N-(2-фторфеніл)етансульфонамід



До суміші (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 252, етап А, 70 мг, 0,153 ммоль) і N-(2-фторфеніл)етансульфонаміду (93 мг, 0,458 ммоль) у толуолі (1 мл) додали ціанометилентри-н-бутилфосфоран (0,111 мл, 0,458 ммоль) при кімнатній температурі і продували суміш  $\text{N}_2$  близько 20 хвилин. Реакційну суміш щільно закрили і нагрівали до  $70^\circ\text{C}$  протягом ночі. Реакційну суміш очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 0 % до 35 %  $\text{EtOAc}$  у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOH-d}_4$ ) ppm-1.25 (s, br, 1 H), -0.64 (s, br, 1 H), 0.00 (s, br, 1 H), 0.16 (s, br, 1 H), 0.73 (m, 1 H), 0.92 (s, 3 H), 1.19 (m, 4 H), 1.48 (m, 1 H), 1.66 (m, 1 H), 2.00 (m, 2 H), 2.24 (m, 1 H), 2.52 (m, 1 H), 2.97 (m, 2 H), 3.71 (s, br, 1 H), 4.56 (d,  $J=12$  Hz, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 5.05 (s, 1 H), 5.73 (m, 1 H), 6.83-6.91 (m, 3 H), 7.03-7.16 (m, 7 H), 7.28 (m, 1 H), 7.45 (m, 1 H).

Мас Спектр (ESI)  $m/z=643.2$  (M+1)

Етап В: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-(2-фторфеніл)етилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

До розчину N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-N-(2-фторфеніл)етансульфонамід (Приклад 272, етап А, 72 мг, 0,112 ммоль) у ТГФ (0,600 мл), воді (0,396 мл) і BuOH (0,3 мл) додали 4-метилморфолін 4-оксид (45,9 мг, 0,392 ммоль), а потім оксид осмію (VIII) (0,037 мл, 2,80 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додали періодат натрію (71,8 мг, 0,336 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 2 годин. До цієї реакційної суміші додали 1,25 М  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0,80 мл), 1 М розчин 2-метилбут-2-ена в ТГФ (2,24 мл, 4,47 ммоль) і хлорит натрію (50,6 мг, 0,56 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після завершення реакції додали 0,8 мл 1 М водного розчину  $\text{NaS}_2\text{O}_3$  і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, а потім додали 0,8 мл 1 М водного розчину  $\text{KHSO}_4$ .

Потім реакційну суміш розбавили EtOAc і промили  $\text{H}_2\text{O}$  і насиченим розчином NaCl. Органічний шар висушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Продукт очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (елюенти: 40-85 % ацетонітрилу у воді з 0,1 % ТФОК, градієнт на колонці Gemini™ Prep  $\text{C}_{18}$  5 мкм, Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, Метанол- $\text{d}_4$ ) ppm-1.28 (s, br, 1H), -0.63 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.17 (s, br, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.20 (t, J=4 Hz, 3H), 1.51-1.55 (m, 1H), 1.91-1.95 (dd, J=4 Hz, 16 Hz, 1H), 2.05 (s, br, 1H), 2.11 (t, J=12 Hz, 1H), 2.49-2.53 (d, J=16 Hz, 1H), 2.79-2.83 (d, J=16 Hz, 1H), 2.98 (s, br, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.71 (s, br, 1H), 4.62 (s, br, 2H), 6.87 (d, J=8 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.03-7.18 (m, 7H), 7.29 (m, 1H), 7.49 (s, br, 1H).

Мас Спектр (ESI)  $m/z$ =661.2 (M+1)

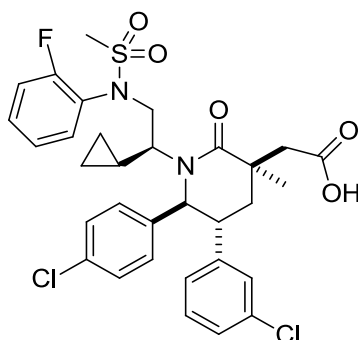
Приклади 273-289 були отримані таким же способом, як і Приклад 272. Використовуючи відповідний сульфонамід і спирт Прикладу 252, етап А, були отримані алілсульфонаміди на етапі А і перетворені на відповідні карбонові кислоти на етапі В.

Приклад	Використовуваний реагент	Джерело або CAS №
272	N-(2-фторфеніл)етансульфонамід	Приклад 271А
273	N-(2-фторфеніл)метансульфонамід	[98611-90-6]
274	N-(феніл)циклопропансульфонамід	Приклад 271Е
275	N-(феніл)етансульфонамід	Приклад 271В
276	етансульфонамід	[1520-70-3]
277	N-(3-фторфеніл)етансульфонамід	Приклад 271С
278	N-(2-цианофеніл)метансульфонамід	[50790-29-9]
279	пропан-1-сульфонамід	Приклад 271F
280	N-(феніл)метансульфонамід	[1197-22-4]
281	N-(3-цианофеніл)метансульфонамід	[50790-30-2]
282	N-піридин-3-іл)метансульфонамід	Приклад 271D
283	N-(тіофен-2-ілметил)метансульфонамід	BBB-SCI 3B3-026467, Libertyville, штат Іллінойс
284	N-(3-МеОФенілметил)- метансульфонамід	
285	альфа-толуолсульфонамід	[4563-33-1]
286	піридин-2-ілметансульфонамід	Princeton PBMR006092, Монмут Джанкшен, штат Нью-Джерсі
287	піридин-3-ілметансульфонамід	Princeton PBMR006093, Монмут Джанкшен, штат Нью-Джерсі
288	N-(піридин-2-іл)метансульфонамід	[74351-44-3]
289	метансульфонамід	[3144-09-0]

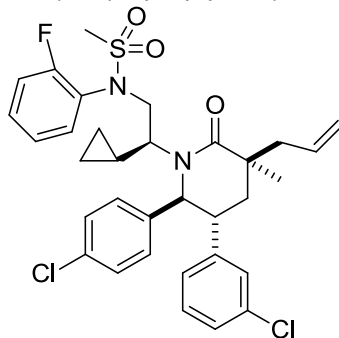
Приклад 273

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-(2-фторфеніл)метилсульфонамід)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота





Етап А: N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-N-(2-фторфеніл)метансульфонамід



<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-1.20 (s, br, 1H), -0.63 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.13 (s, br, 1H), 0.88 (s, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.64 (d, J=12 Hz, 1H), 1.94-1.99 (s, 2H), 2.19 (d, J=8 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 3.54 (s, br, 1H), 4.50 (d, J=8 Hz, 1H), 4.59 (s, br, 1H), 4.96-5.01 (m, 2H), 5.65 (m, 1H), 6.70 (s, br, 2H), 6.80 (s, br, 2H), 6.96-7.08 (m, 6H), 7.19 (m, 1H), 7.27 (m, 1H).

Мас Спектр (ESI) m/z=629.2 (M+1).

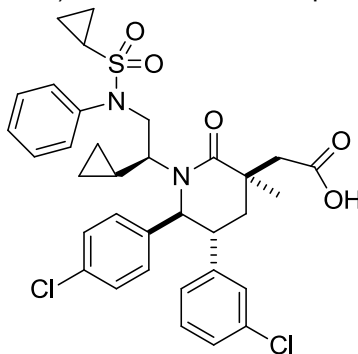
Етап В: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-(2-фторфеніл)метилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-1.27 (s, br, 1H), -0.58 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.18 (s, br, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.07-1.04 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.90-1.94 (dd, J=4, 12 Hz, 1H), 2.08 (t, J=16 Hz, 1H), 2.47 (d, J=16 Hz, 1H), 2.78 (d, J=16 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.67 (s, br, 1H), 4.57 (d, J=12 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.03 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.31 (m, 1H).

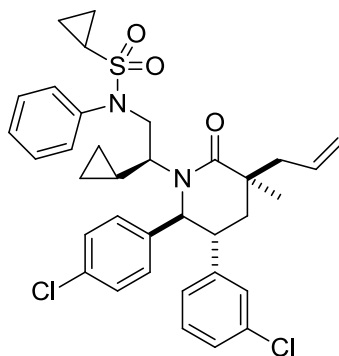
Мас Спектр (ESI) m/z=647.0 (M+1).

ПРИКЛАД 274

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-фенілциклопропансульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А: N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-N-фенілциклопропансульфонамід



<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-1.24 (s, br, 1H), -0.56 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H) 0.20 (s, br, 1H), 0.69-0.78 (m, 4H), 0.92 (s, br, 3H), 1.55 (s, br, 1H), 1.62-1.66 (dd, J=4, 12 Hz, 1H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.36-2.45 (m, 2H), 2.51-2.57 (m, 1H), 3.12-3.19 (m, 1H), 3.81 (s, br, 1H), 4.42-4.45 (d, br, J=12 Hz, 1H), 4.76 (s, br, 1H), 5.00-5.05 (t, J=8 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.70-5.79 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.04 (m, 4H), 7.18-7.30 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.44 (d, J=8 Hz).

Мас Спектр (ESI) m/z=637.2 (M+1).

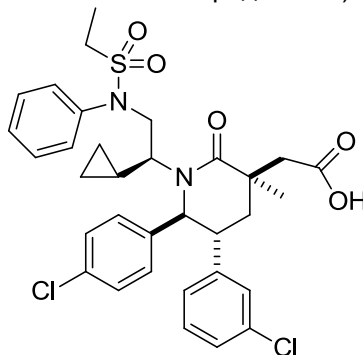
Етап В: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-фенілциклопропансульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-1.28 (s, br, 1H), -0.54 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.20 (s, br, 1H), 0.70-0.78 (m, 5H), 1.06 (s, 3H), 1.53 (s, br, 1H), 1.91-2.07 (m, 3H), 2.37 (s, br, 1H), 2.48 (d, J=12 Hz, 1H), 2.78 (d, J=12 Hz, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.80 (s, br, 1H), 4.43 (d, J=12 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.05 (m, 4H), 7.22 (t, J=8 Hz, 2H), 7.33 (t, J=8 Hz, 2H), 7.44 (d, J=8 Hz, 2H).

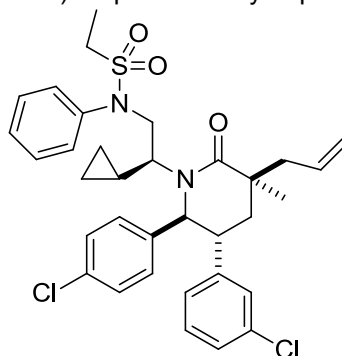
Мас Спектр (ESI) m/z=655.2 (M+1).

Приклад 275

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-фенілетилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А: N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопиперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-N-фенілетансульфонамід



<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-1.23 (s, br, 1H), -0.56 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.19 (s, br, 1H), 0.92 (s, 3H), 1.13 (t, J=8 Hz, 3H), 1.55 (s, br, 2H), 1.63 (dd, J=4, 8 Hz, 1H), 1.96 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.79 (s, br, 1H), 4.42 (d, J=12 Hz, 1H), 4.81 (s, br, 1H), 5.00 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.72 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.02 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 7.32 (t, J=8Hz, 2H), 7.47 (d, J=8Hz, 2H).

Мас Спектр (ESI) m/z=625.2 (M+1).

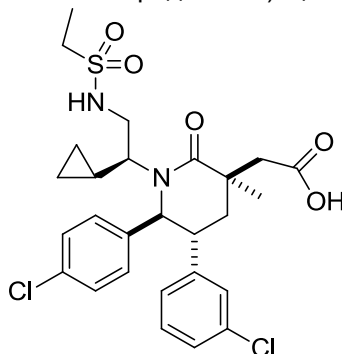
Етап В: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-фенілетилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-1.26 (s, br, 1H), -0.55 (s, br, 1H), 0.19 (s, br, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.13 (t, J=8Hz, 3H), 1.51 (s, br, 1H), 1.88 (dd, J=4, 8 Hz, 1H), 2.00 (s, br, 1H), 2.03 (t, J=12 Hz, 1H), 2.48 (d, J=12 Hz, 1H), 2.78 (d, J=12 Hz, 1H), 2.90 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.77 (d, J=12 Hz, 1H), 4.46 (d, J=8 Hz, 1H), 4.76 (s, br, 1H),

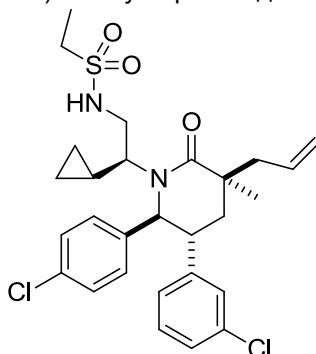
Мас Спектр (ESI) m/z=643.2 (M+1).

Приклад 276

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(етилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А: N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)етансульфонамід



<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-1.06 (s, br, 1H), -0.98 (m, 1H), -0.02 (m, 1H), 0.14 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.14 (t, J=4 Hz, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.59 (dd, J=4, 12 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.10 (t, J=16 Hz, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.89 (m, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.68 (d, J=12 Hz, 1H), 4.96-5.06 (m, 2H), 5.71 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.93 (m, 3H), 7.06 (m, 2H).

Мас Спектр (ESI) m/z=549.0 (M+1).

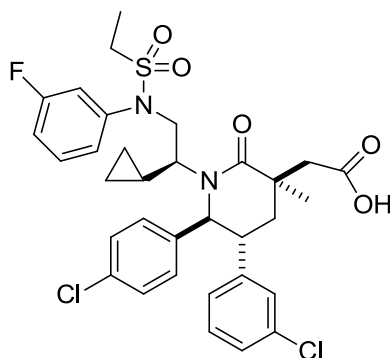
Етап В: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-фенілетилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-1.06 (s, br, 1H), -0.47 (m, 1H), -0.02 (m, 1H), 0.14 (m, 1H), 1.13 (t, J=8 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.06 (s, br, 1H), 1.89 (dd, J=4, 12 Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.15 (t, J=16 Hz, 1H), 2.46 (d, J=12 Hz, 1H), 2.80 (d, J=12 Hz, 1H), 3.07 (m, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.69 (d, J=8 Hz, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (m, 3H), 7.05 (s, br, 2H).

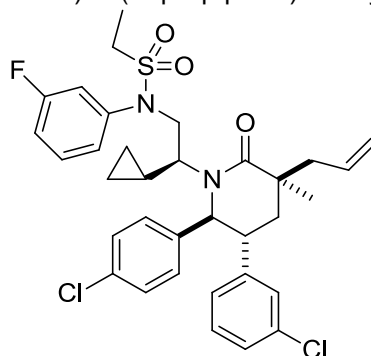
Мас Спектр (ESI) m/z=567.0 (M+1).

Приклад 277

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-(3-фторфеніл)етилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А: N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-N-(3-фторфеніл)етансульфонамід



5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  ppm-1.20 (s, br, 1H), -0.56 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.19 (s, br, 1H), 0.89 (s, 3H), 1.08 (m, 3H), 1.53 (s, br, 1H), 1.62 (dd, J=4, 12 Hz, 1H), 1.90 (t, J=12 Hz, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.86-2.96 (m, 2H), 3.11-3.17 (m, 1H), 3.76 (d, J=12 Hz, 1H), 4.77 (s, br, 1H), 5.00 (t, J=8 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.72 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.89 (m, 3H), 7.00 (m, 4H), 7.28 (m, 3H).

10 Мас Спектр (ESI)  $m/z$ =643.2 (M+1).

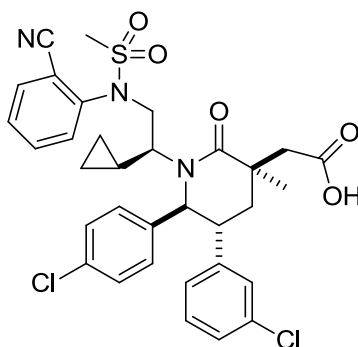
Етап В: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-(3-фторфеніл)етилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

15  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  ppm-1.06 (s, br, 1H), -0.39 (s, br, 1H), 0.16 (1H), 0.35 (s, br, 1H), 1.21 (s, br, 3H), 1.28 (t, J=4 Hz, 3H), 1.67 (s, br, 1H), 2.04-2.18 (m, 3H), 2.63 (d, J=12 Hz, 1H), 2.93 (d, J=12 Hz, 1H), 3.09 (s, br, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.92 (s, br, 1H), 4.56 (s, br, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.06 (m, 3H), 7.17 (m, 4H), 7.45 (m, 3H).

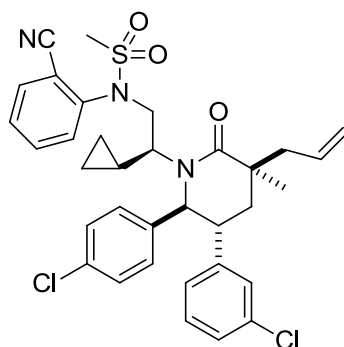
Мас Спектр (ESI)  $m/z$ =661.2 (M+1)

Приклад 278

20 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-(N-(2-цианофеніл)метилсульфонамідо)-1-циклопропілетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А: N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-N-(2-цианофеніл)етансульфонамід



<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-1.22 (s, br, 1H), -0.47 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.19 (s, br, 1H), 0.91 (s, br, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.67 (d, J=12 Hz, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.10 (s, br, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 3.15-3.18 (m, 2H), 3.91 (s, br, 1H), 4.47 (s, br, 1H), 4.99 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.71 (m, 1H), 6.79 (s, br, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.96 (s, br, 3H), 7.05 (s, br, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.72 (s, br, 1H).

Мас Спектр (ESI) m/z=636.2 (M+1).

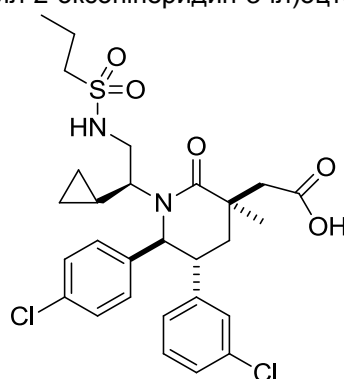
Етап В: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-(N-(2-цианофеніл)метилсульфонамідо)-1-циклопропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-1.12 (s, br, 1H), -0.31 (s, br, 1H), 0.15 (s, br, 1H), 0.35 (s, br, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.62 (s, br, 1H), 2.06 (d, 1H), 2.24 (t, J=12 Hz, 1H), 2.27 (s, br, 1H), 2.60 (d, J=12 Hz, 1H), 2.93 (d, J=12 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 4.01 (s, br, 1H), 4.68 (s, br, 1H), 6.98 (d, J=8 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.21 (s, br, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.88 (s, br, 1H).

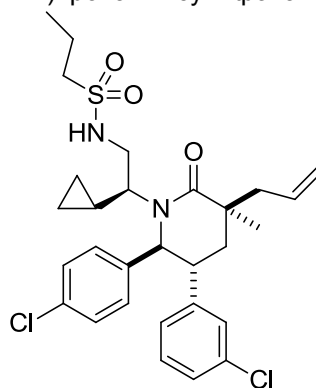
Мас Спектр (ESI) m/z=654.0 (M+1).

Приклад 279

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(пропілсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А: N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропіл)пропан-1-сульфонамід



Неочищений продукт використовували прямо на етапі В.

Мас Спектр (ESI) m/z=563.2 (M+1).

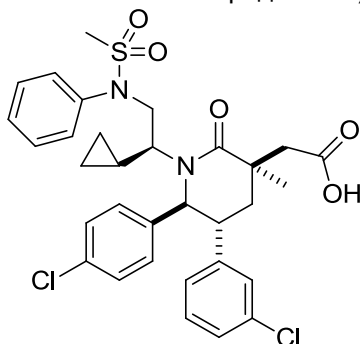
Етап В: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(пропілсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-0.85 (s, br, 1H), -0.25 (s, br, 1H), 0.22 (s, br, 1H), 0.35 (m, 1H), 1.08 (t, J=4 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.55 (s, br, 1H), 1.84 (m, 2H), 2.10 (dd, J=4, 8 Hz, 1H), 2.30 (s, br, 1H), 2.36 (t, J=12 Hz, 1H), 2.67 (d, J=16 Hz, 1H), 2.98 (d, J=16 Hz, 1H), 3.05 (m, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.92 (d, J=8 Hz, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.26 (s, br, 2H).

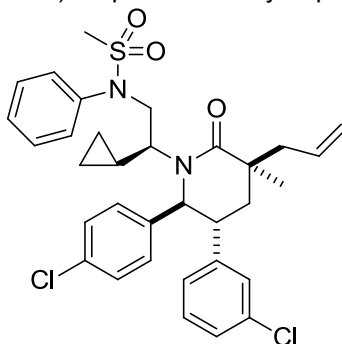
5 Мас Спектр (ESI) m/z=581.2 (M+1).

Приклад 280

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-фенілметилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота



10 Етап А: N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-1-іл)-2-циклопропілетил)-N-фенілметансульфонамід



Мас Спектр (ESI) m/z=611.2 (M+1).

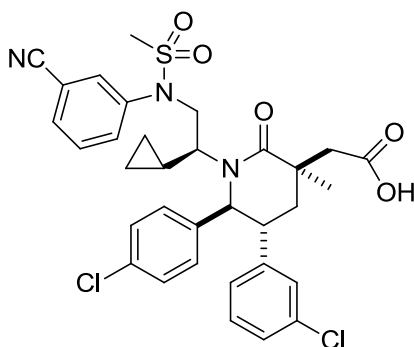
15 Етап В: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-фенілметилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-1.26 (s, br, 1H), -0.51 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.20 (s, br, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.54 (s, br, 1H), 1.80-2.04 (m, 3H), 2.47 (d, J=16 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.78 (d, J=16 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.75 (s, br, 1H), 4.42 (s, J=12 Hz, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.04 (m, 4H), 7.24 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.43 (m, 2H).

20 Мас Спектр (ESI) m/z=629.0 (M+1).

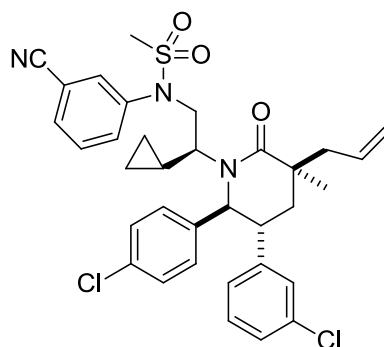
Приклад 281

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-(N-(3-цианофеніл)метилсульфонамідо)-1-циклопропілетил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота



25

Етап А: N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-1-іл)-2-циклопропілетил)-N-(3-цианофеніл)метансульфонамід



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d<sub>1</sub>) δ ppm-1.17 (s, br, 1H), -0.59 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.12 (s, br, 1H), 0.74 (s, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.44-1.60 (m, 2H), 1.68 (t, J=12 Hz, 1H), 2.36 (d, J=8 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 4.33 (s, br, 1H), 4.70 (s, br, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.95 (d, J=4 Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 6.62 (s, br, 2H), 6.69 (s, br, 2H), 6.95 (m, 4H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.54 (s, 1H).

Мас Спектр (ESI) m/z=636.2 (M+1).

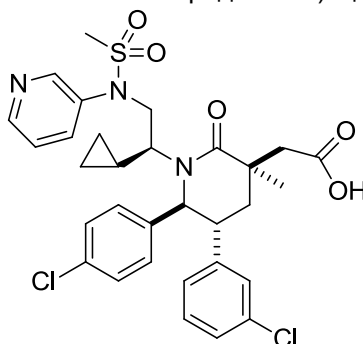
Етап В: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-(N-(3-цианофеніл)метилсульфонамідо)-1-циклопропілетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-1.21 (s, br, 1H), -0.55 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.18 (s, br, 1H), 0.95 (s, 3H), 1.45 (s, br, 1H), 1.89 (d, J=8 Hz, 2H), 1.99 (s, br, 1H), 2.42 (d, J=12 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.75 (d, J=12 Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.73 (s, br, 1H), 4.37 (s, br, 1H), 6.80 (s, 3H), 6.96-7.05 (m, 5H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.52 (d, J=8 Hz, 1H), 7.70 (s, br, 1H), 7.77 (s, br, 1H).

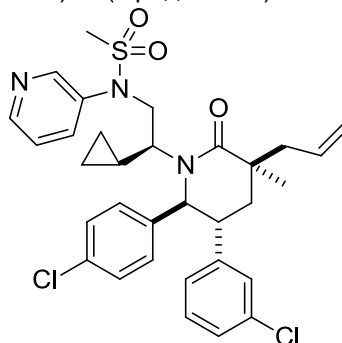
Мас Спектр (ESI) m/z=654.1 (M+1).

Приклад 282

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-піридин-3-іл)метилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А: N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-N-(піридин-3-іл)метансульфонамід



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-1.18 (s, br, 1H), -0.57 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.17 (s, br, 1H), 0.78 (s, 3H), 1.45 (s, br, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.00 (s, br, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.76 (s, br, 1H), 4.41 (s, br, 1H), 4.95-5.00 (m, 2H), 5.67 (m, 1H), 6.78-6.82 (m, 3H), 6.97-7.04 (m, 5H), 7.36 (m, 1H), 7.84 (s, br, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.60 (s, br, 1H).

Мас Спектр (ESI) m/z=612.2 (M+1).

Етап В: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-піридин-3-

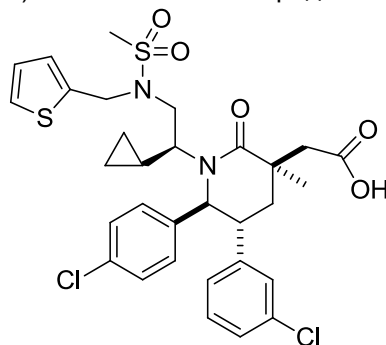
іл)метилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-1.19 (s, br, 1H), -0.55 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.16 (s, br, 1H), 0.95 (m, 4H), 1.34 (s, br, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.42 (d, J=12 Hz, 1H), 2.72 (s, J=12 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 3.20 (s, br, 1H), 3.38 (s, br, 1H), 4.43 (s, br, 2H), 6.83 (m, 3H), 6.98 (m, 5H), 7.52 (s, br, 1H), 8.04 (s, br, 1H), 8.39 (s 1H), 6.8 (s, 1H).

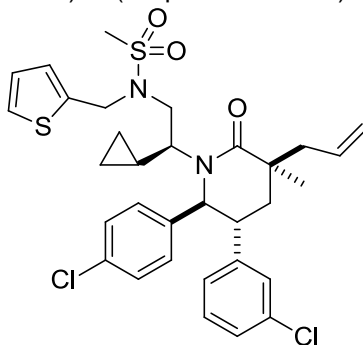
Мас Спектр (ESI) m/z=630.1 (M+1).

Приклад 283

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-(тіофен-2-ілметил)метилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А: N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-N-(тіофен-2-ілметил)метансульфонамід



<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm (representative signals) 5.30-5.35 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 6.06 (m, 1H). Мас Спектр (ESI) m/z=631.2 (M+1).

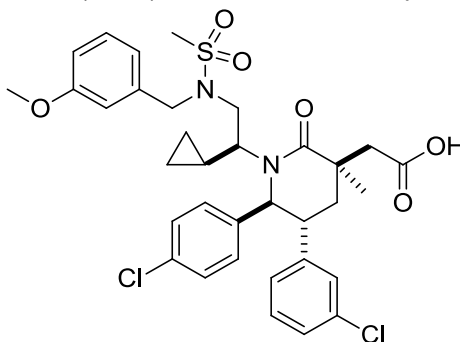
Етап В: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-(тіофен-2-ілметил)метилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-1.12 (s, br, 1H), -0.59 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.14 (s, br, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.49 (s, br, 1H), 1.80 (d, J=12 Hz, 1H), 1.94 (s, br, 1H), 2.19 (t, J=12 Hz, 1H), 2.47 (d, J=12 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.73 (d, J=12 Hz, 1H), 3.01 (s, br, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.47 (s, br, 1H), 4.53-4.47 (m, 3H), 6.76 (m, 3H), 6.85 (s, 2H), 6.95-7.02 (m, 5H), 7.11 (d, J=4Hz, 1H).

Мас Спектр (ESI) m/z=649.0 (M+1).

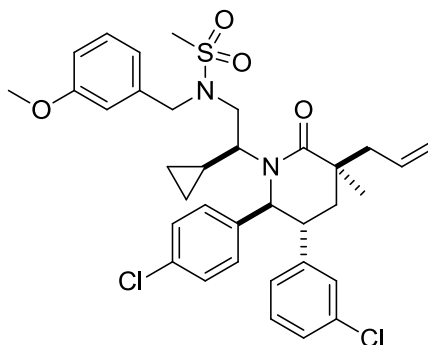
Приклад 284

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-(3-метоксибензил)метилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А: N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-N-(3-метоксибензил)метансульфонамід





<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-1.07 (s, br, 1H), -0.43 (s, br, 1H), 0.13 (s, br, 1H), 0.28 (s, br, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.68 (s, br, 2H), 1.90 (s, br, 1H), 2.37 (s, br, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 4.50 (s, br, 2H), 5.14-5.22 (m, 2H), 5.87 (m, 1H), 6.82-6.93 (m, 3H), 6.94 (m, 4H), 7.17-7.27 (m, 5H).

Мас Спектр (ESI) m/z=655.2 (M+1).

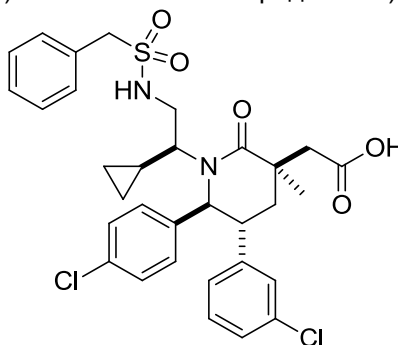
Етап В: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-(3-метоксибензил)метилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-1.23 (s, br, 1H), -0.55 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.16 (s, br, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.54 (d, J=12 Hz, 1H), 2.77 (m, 4H), 3.10 (s, br, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.59 (s, 5H), 3.98 (s, br, 1H), 4.45 (s, br, 2H), 6.73-6.78 (m, 3H), 6.85 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.06 (m, 5H).

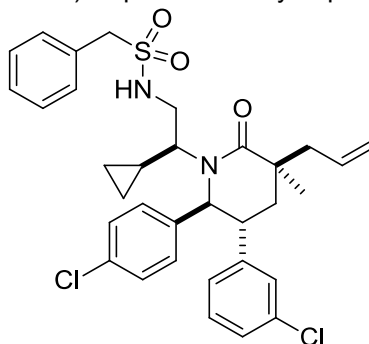
Мас Спектр (ESI) m/z=673.0 (M+1).

Приклад 285

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(фенілметилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А: N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопиперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-1-фенілметансульфонамід



<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d<sub>1</sub>) δ ppm-0.36 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.48 (s, br, 2H), 1.28 (s, br, 1H), 1.32 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.89 (s, br, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 4.84 (d, J=12 Hz, 1H), 5.11 (s, br, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.29 (d, J=4 Hz, 1H), 5.93 (m, 1H), 6.89 (d, J=8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.10 (s, br, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.29 (d, J=4 Hz, 2H), 7.48 (m, 5H).

Мас Спектр (ESI) m/z=611.2 (M+1).

Етап В: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(фенілметилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота

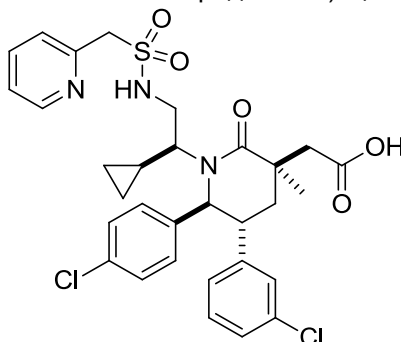
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d<sub>1</sub>) δ ppm-0.92 (s, br, 1H), -0.35 (s, br, 1H), 0.15 (s, br, 1H), 0.29 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.48 (s, 1H), 2.05 (dd, J=4, 12 Hz, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.33 (t, J=16 Hz, 1H),

2.65 (d, J=12 Hz, 1H), 2.84 (dd, J=4, 12 Hz, 1H), 2.96 (d, J=12 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.97 (m, 1H), 7.01 (d, J=4 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.24 (s, br, 2H), 7.38-7.46 (m, 5H).

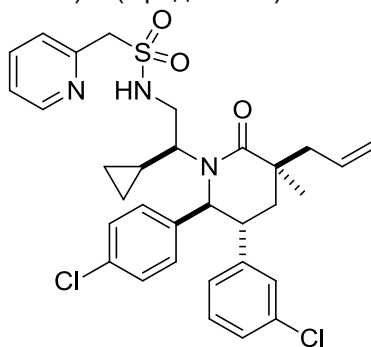
Мас Спектр (ESI) m/z=629.2 (M+1).

5 Приклад 286

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(піридин-2-ілметилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота



10 Этап А: N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопиперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-1-(піридин-2-іл)метансульфонамід



15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-1.08 (s, br, 1H), -0.49 (s, br, 1H), 0.02 (s, br, 1H), 0.12 (s, br, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.36 (s, br, 1H), 1.63 (dd, J=4, 12 Hz, 1H), 1.93 (s, br, 1H), 2.08 (t, J=12 Hz, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.39 (s, br, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.98-5.07 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.94 (m, 3H), 7.10 (s, br, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.42 (d, J=8Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.40 (m, 1H).

Мас Спектр (ESI) m/z=612.2 (M+1).

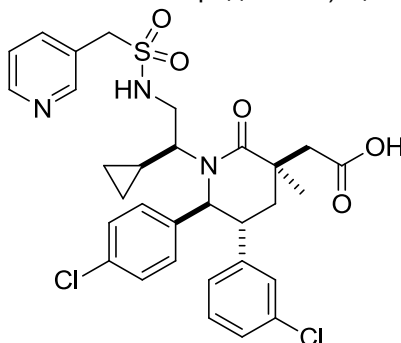
Етап В: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(піридин-2-ілметилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота

20 <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-1.07 (s, br, 1H), -0.47 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.16 (s, br, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.35 (s, br, 1H), 1.87 (dd, J=4, 8 Hz, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.45 (d, J=12 Hz, 1H), 2.75 (d, J=12 Hz, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.91 (m, 3H), 7.05 (s, br, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.57 (d, J=8 Hz, 1H), 7.92 (t, J=8 Hz, 1H), 8.47 (m, 1H).

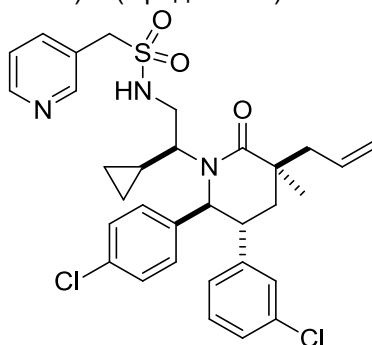
25 Мас Спектр (ESI) m/z=630.1 (M+1).

Приклад 287

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(піридин-3-ілметилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А: N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-1-(піридин-3-іл)метансульфонамід



<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-1.06 (s, br, 1H), -0.48 (s, br, 1H), 0.02 (s, br, 1H), 0.15 (s, br, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.37 (s, br, 1H), 1.61 (dd, J=4, 8 Hz, 1H), 1.99 (s, br, 1H), 2.08 (t, J=16 Hz, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.69 (s, br, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.97-5.05 (m, 2H), 5.71 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.93 (m, 3H), 7.10 (s, br, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.41 (s, 1H).

Мас Спектр (ESI) m/z=612.2 (M+1).

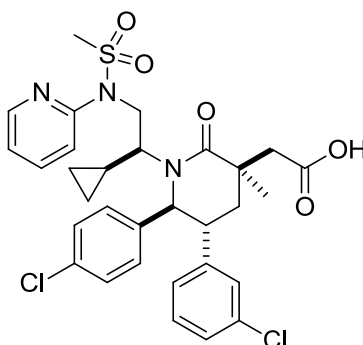
Етап В: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(піридин-3-іл)метилсульфонамід)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-0.59 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.47 (s, br, 1H), 0.61 (s, br, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.81 (s, br, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.91 (d, J=12 Hz, 1H), 3.21 (d, J=12 Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 4.13 (s, br, 1H), 4.86 (s, 2H), 5.07 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.49 (s, 2H), 8.15 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 9.02 (m, 1H), 9.10 (s, 1H).

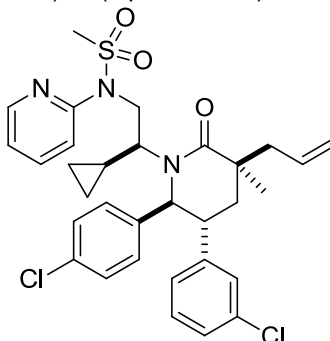
Мас Спектр (ESI) m/z=630.1 (M+1).

Приклад 288

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-піридин-2-іл)метилсульфонамід)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А: N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-N-(піридин-2-іл)метансульфонамід



<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-0.75 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.45 (s, br, 1H), 0.60 (s, br, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.94-2.03 (m, 3H), 2.83-2.95 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.12 (s, br, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.87 (s, br, 1H), 4.78 (s, br, 1H), 4.94 (s, br, 1H), 5.39-5.50 (m, 2H), 6.11 (m, 1H), 6.83 (s, br, 1H), 6.94 (s, br, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.39 (s, br, 1H), 7.50 (s, br, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.14 (s, br, 1H).

Мас Спектр (ESI)  $m/z=612.2$  ( $M+1$ ).

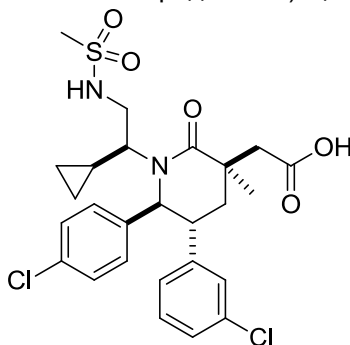
Етап В: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-піридин-2-іл)метилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  ppm-0.75 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.47 (s, br, 1H), 0.60 (s, br, 1H), 1.68 (s, 3H), 2.02 (s, br, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.94 (d,  $J=12$  Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.19 (d,  $J=12$  Hz, 1H), 3.19 (s, br, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.99 (s, br, 1H), 4.79 (s, br, 1H), 4.93 (s, br, 1H), 6.92 (s, br, 2H), 7.00 (s, br, 1H), 7.15 (s, br, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.51 (s, br, 3H), 7.87 (s, br, 1H), 8.03 (d,  $J=4$  Hz, 1H), 8.15 (s, br, 1H).

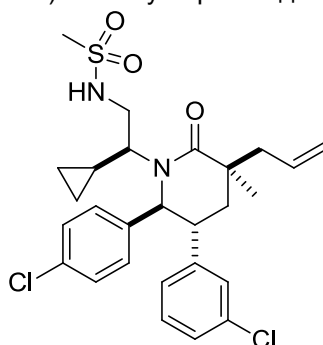
Мас Спектр (ESI)  $m/z=630.1$  ( $M+1$ ).

Приклад 289

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(метилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота



Етап А: N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-1-іл)-2-циклопропілетил)метансульфонамід



$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  ppm-0.87 (s, br, 1H), -0.24 (m, 1H), 0.22 (m, 1H), 0.38 (m, 1H), 0.90 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.84 (dd,  $J=4, 12$  Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.27 (t,  $J=16$  Hz, 1H), 2.63 (dd,  $J=8, 16$  Hz, 1H), 2.70 (dd,  $J=8, 16$  Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.42 (s, br, 1H), 5.17-5.27 (m, 2H), 5.92 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.27 (m, 2H).

Мас Спектр (ESI)  $m/z=535.2$  ( $M+1$ ).

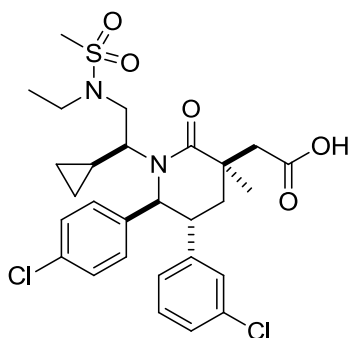
Етап В: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(метилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  ppm-1.07 (s, br, 1H), -0.45 (s, br, 1H), 0.01 (s, br, 1H), 0.13 (m, br, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.33 (s, br, 1H), 1.89 (dd,  $J=4, 12$  Hz, 1H), 2.11 (t,  $J=12$  Hz, 1H), 2.15 (s, br, 1H), 2.45 (d,  $J=16$  Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.76 (d,  $J=16$  Hz, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 4.67 (d, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.93 (m, 3H), 7.04 (s, br, 2H).

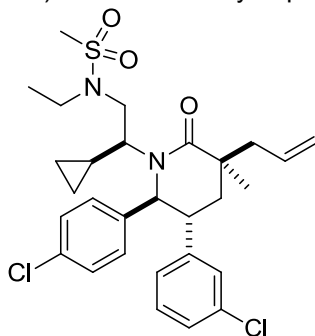
Мас Спектр (ESI)  $m/z=553.2$  ( $M+1$ ).

ПРИКЛАД 290

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-етилметилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота



Етап А: N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-N-етилметансульфонамід



5 До розчину N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)метансульфонамід (Приклад 289, етап А, 86 мг, 0,161 ммоль) у ДМФ (1,5 мл) додали гідрид натрію (16,06 мг, 0,401 ммоль) при кімнатній температурі і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додали йодетан (0,058 мл, 0,723 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавили EtOAc, промили водою і насиченим розчином NaCl, висушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а потім концентрували. Неочищений продукт використовували в наступній реакції.

Мас Спектр (ESI) m/z=563.2 (M+1).

15 Етап В: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-етилметилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

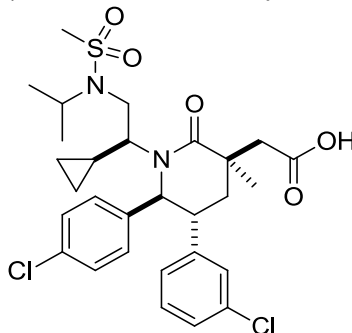
Зазначену в заголовку сполуку одержали, використовуючи такий же спосіб, як описано для Прикладу 272, етап В.

20 <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-0.67 (s, br, 1H), -0.27 (s, br, 1H), 0.30 (s, br, 1H), 0.40 (s, br, 1H), 1.18 (t, J=8 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.71 (s, br, 1H), 2.07 (dd, J=4, 12 Hz, 1H), 2.24 (s, br, 1H), 2.36 (t, J=12 Hz, 1H), 2.68 (d, J=16 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.96 (d, J=16 Hz, 1H), 3.25 (s, br, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 4.28 (s, br, 1H), 4.81 (s, br, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.27 (s, br, 2H).

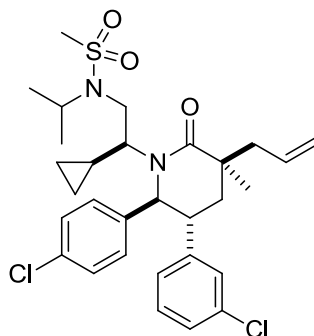
Мас Спектр (ESI) m/z=581.2 (M+1).

ПРИКЛАД 291

25 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-ізопропілметилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А: N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)-N-ізопропілметансульфонамід



Ця сполуку одержали, використовуючи такий же спосіб, як описано для Прикладу 290, етап А.

Мас Спектр (ESI)  $m/z=577.2$  (M+1).

Етап В: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-ізопропілметилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Цю сполуку одержали, використовуючи такий же спосіб, як описано для Прикладу 272, етап В.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  ppm-0.43 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.51 (s, br, 1H), 0.62 (s, br, 1H), 1.36 (s, br, 3H), 1.45 (s, br, 3H), 1.62 (s, br, 3H), 1.97 (s, br, 1H), 2.24 (d, br, 1H), 2.54 (d, br, 2H), 2.90 (d, J=12 Hz, 1H), 3.12 (s, br, 3H), 3.16 (d, J=12 Hz, 1H), 3.42 (s, br, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.17 (s, br, 1H), 4.42 (s, br, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.47 (s, br, 2H).

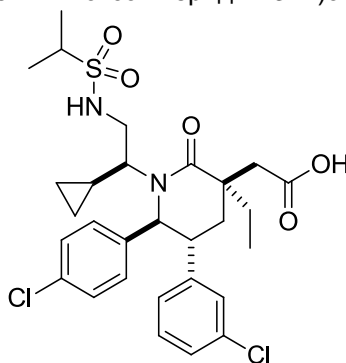
Мас Спектр (ESI)  $m/z=595.2$  (M+1).

Приклади 292-294 були отримані з використанням таких же способів, як описано для Прикладу 272, виходячи з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-етилпіперидин-2-ону (Приклад 253, етап С).

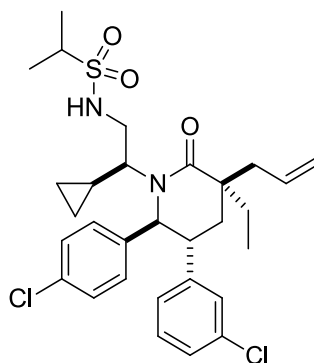
Приклад	Використовуваний реагент	Джерело або CAS №
292	пропан-2-сульфонамід	[81363-76-0]
293	циклобутансульфонамід	Приклад 271G
294	циклопентансульфонамід	[73945-39-8]

#### ПРИКЛАД 292

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(1-метилетилсульфонамідо)етил)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А: N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)пропан-2-сульфонамід



<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-0.32 (s, br, 1H), 0.01 (s, br, 1H), 0.36 (d, br, 2H), 0.71 (t, J=8 Hz, 3H), 0.78 (m, 1H), 1.17 (m, 6H), 1.32 (m, 1H), 1.58 (dd, J=4, 12 Hz, 1H), 1.70-1.79 (m, 1H), 2.03 (t, J=12 Hz, 1H), 2.37 (dd, J=4, 12 Hz, 1H), 2.47 (dd, J=4, 12 Hz, 1H), 2.86 (s, br, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 4.59 (d, J=12 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 5.00 (d, J=8 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.72 (m, 1H), 6.56 (d, J=8 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.89-6.97 (m, 3H), 6.98 (s, br, 2H).

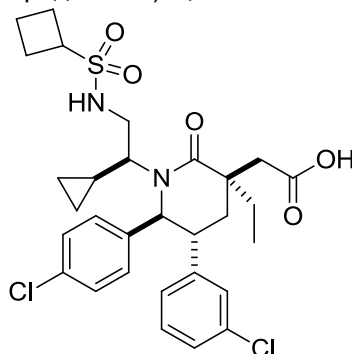
Мас Спектр (ESI) m/z=577.2 (M+1).

Етап В: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(1-метилетилсульфонамідо)етил)-3-етил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота

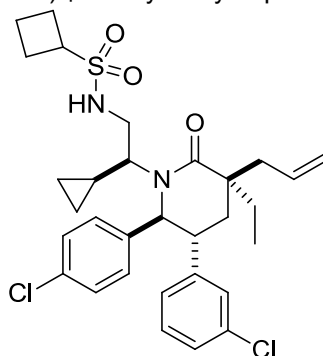
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d<sub>1</sub>) δ ppm-0.47 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.41 (s, br, 1H), 0.48 (s, br, 1H), 0.97 (t, J=8 Hz, 3H), 1.32 (m, 7H), 1.80 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 2.38 (t, J=12 Hz, 3H), 2.64 (d, J=16 Hz, 1H), 2.70 (s, br, 1H), 2.91 (d, J=16 Hz, 1H), 3.01 (s, br, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.53 (s, br, 1H), 4.94 (s, br, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.17 (m, 3H), 7.25 (s, br, 2H). Мас Спектр (ESI) m/z=595.2 (M+1).

Приклад 293

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-(циклобутансульфонамідо)-1-циклопропілетил)-3-етил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А: N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-2-оксопиперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)циклобутансульфонамід



Мас Спектр (ESI) m/z=589.2 (M+1).

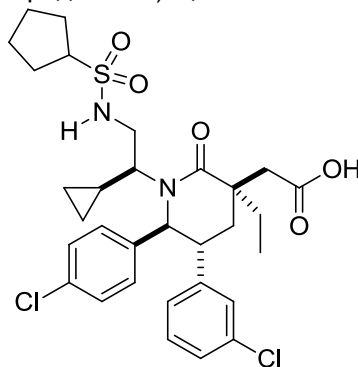
Етап В: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-(циклобутансульфонамідо)-1-циклопропілетил)-3-етил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-0.48 (s, br, 1H), -0.01 (s, br, 1H), 0.40 (s, br, 1H), 0.48 (s, br, 1H), 0.97 (t, J=8 Hz, 3H), 1.33 (s, br, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.94-2.05 (m, 4H), 2.34 (m, 2H), 2.37 (m, 3H), 2.64 (d, J=12 Hz, 1H), 2.72 (s, br, 1H), 2.91 (d, J=12 Hz, 1H), 3.00 (s, br, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.92 (s, br, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.05 (s, br, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.25 (s, br, 2H). Мас Спектр

(ESI)  $m/z=607.0$  ( $M+1$ ).

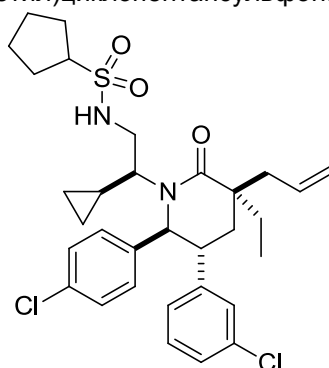
Приклад 294

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-(циклопентансульфонамідо)-1-циклопропілетил)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



5

Етап А: N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-2-оксопіперидин-1-іл)-2-циклопропілетил)циклопентансульфонамід



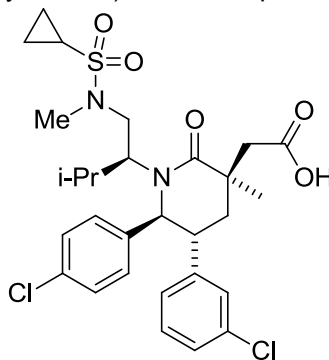
$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  ppm-0.32 (s, br, 1H), 0.00 (s, br, 1H), 0.36 (s, br, 1H), 0.38 (s, br, 1H), 0.71 (t,  $J=8$  Hz, 3H), 0.78 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.44 (m, 2H), 1.58 (m, 3H), 1.80 (m, 6H), 2.03 (t,  $J=12$  Hz, 1H), 2.36 (dd,  $J=8$  Hz, 16, 1H), 2.46 (dd,  $J=8$ , 16 Hz, 1H), 2.85 (s, br, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 4.59 (d,  $J=12$  Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.00 (d,  $J=4$  Hz, 1H), 5.32 (s, br, 1H), 5.72 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.91 (m, 3H), 6.98 (s, br, 2H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=603.3$  ( $M+1$ ).

Етап В: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-(циклопентансульфонамідо)-1-циклопропілетил)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ- $d_1$ )  $\delta$  ppm-0.47 (s, br, 1H), 0.01 (s, br, 1H), 0.41 (s, br, 1H), 0.48 (s, br, 1H), 0.96 (t,  $J=12$  Hz, 3H), 1.42 (s, br, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.71 (m, 3H), 1.96 (m, 6H), 2.37 (t,  $J=12$  Hz, 1H), 2.64 (d,  $J=16$  Hz, 1H), 2.71 (s, br, 1H), 2.91 (d,  $J=16$  Hz, 1H), 2.97 (s, br, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 4.93 (s, br, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.25 (s, br, 2H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=621.1$  ( $M+1$ ).

ПРИКЛАД 295

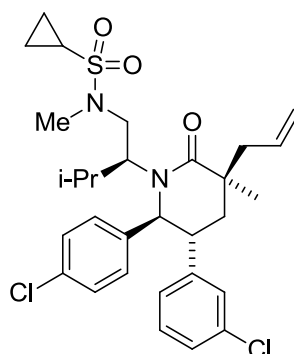
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-3-метил-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



25

Етап А: N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-3-метилбутил)-N-метилциклопропансульфонамід





Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 261, етап H, 109 мг, 0,237 ммоль) і N-метилциклопропансульфонамід (WO2005/108358, 120 мг, 0,888 ммоль), використовуючи загальний спосіб, описаний на етапі A Прикладу 272, і очистили хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи етилацетатом у гексанах. Продукт одержали у вигляді бежевої пінистої речовини (113,5 мг, 83 %). LCMS (ESI): m/z=577.2 (M+H).

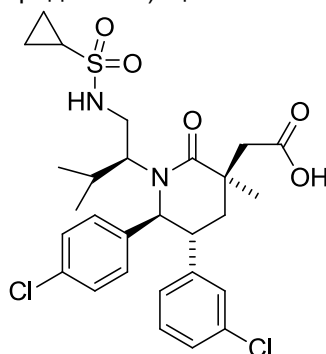
Етап В: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-3-метил-1-(N-метилциклопропансульфонамід)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Суміш N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-3-метилбутил)-N-метилциклопропансульфонамід (Приклад 295, етап А, 112,5 мг, 0,195 ммоль), періодату натрію (170 мг, 0,795 ммоль) і рутенію (III) хлориду гідрату (6 мг, 0,023 ммоль) в ацетонітрилі (1,0 мл), тетрахлориді вуглецю (1,0 мл) і воді (1,5 мл) енергійно перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш підкислили водним розчином лимонної кислоти (10 % за вагою), розбавили в етилацетаті і відфільтрували через шар Целіту® (J.T. Baker, Філіпсберг, штат Нью-Джерсі, діатомова земля). Фільтрат розділили між 2 М водним розчином HCl і етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували in vacuo до залишку, який очистили препаративною ВЕРХ (колонка Sunfire™ Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм, 30 × 150 мм, Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), елюючи градієнтом від 50 до 100 % ацетонітрилу у воді (0,1 % трифтороцтової кислоти в обох розчинниках). Фракції хроматографії, які містять продукт, випарили для видалення летких речовин, повторно розчинили в мінімальних кількостях ацетонітрилу і води, заморозили та ліофілізували для одержання продукту у вигляді твердої білої речовини.

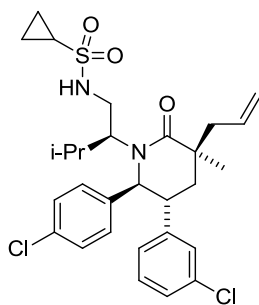
<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm 0.63 (d, J=6.60 Hz, 3 H), 0.69 (s, 3 H), 0.95-1.22 (m, 4 H), 1.40 (s, 3 H), 2.07 (dd, J=13.7, 3.2 Hz, 1 H), 2.23 (dquin, J=9.5, 6.7 Hz, 1 H), 2.38 (t, J=13.7 Hz, 1 H), 2.51-2.60 (m, 1 H), 2.60-2.71 (m, 2 H), 2.87-2.96 (m, 4 H), 3.01 (d, J=13.5 Hz, 1 H), 3.48 (ddd, J=13.8, 11.0, 3.1 Hz, 1 H), 4.13-4.40 (m, 1 H), 4.97 (d, J=11.0 Hz, 1 H), 6.98-7.06 (m, 2 H), 7.07-7.16 (m, 2 H), 7.29 (br s, 4 H). LCMS (ESI): m/z=595.2 (M+H).

#### ПРИКЛАД 296

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропансульфонамід)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота.



Етап А. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-3-метилбутил)циклопропансульфонамід



Зазначену в заголовку сполуку одержали з використанням циклопропансульфонаміду (101 мг, 0,834 ммоль) способом, описаним на етапі А Прикладу 272, і очистили хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи градієнтом етилацетату в гексанах. Продукт одержали у вигляді твердої речовини. LCMS (ESI):  $m/z=563.2$  (M+H).

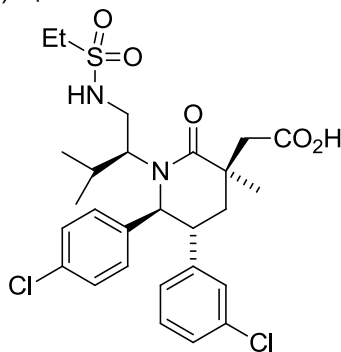
Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропансульфонамідо)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота.

Зазначену в заголовку сполуку одержали загальним способом, описаним на етапі В Прикладу 295. Продукт одержали у вигляді бруднувато-білого порошку.

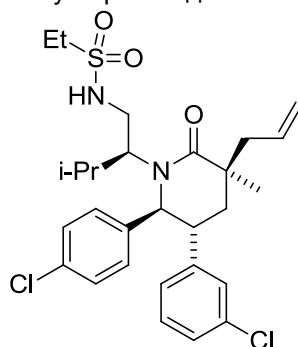
$^1\text{H}$  ЯМР (500 MHz, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  ppm 0.59 (d,  $J=6.9$  Hz, 3 H), 0.63 (d,  $J=6.4$  Hz, 3 H), 0.95-1.10 (m, 3 H), 1.10-1.18 (m, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 2.09 (dd,  $J=13.7$ , 3.2 Hz, 1 H), 2.14-2.24 (m, 1 H), 2.38 (t,  $J=13.7$  Hz, 1 H), 2.52-2.61 (m, 1 H), 2.62-2.80 (m, 2 H), 3.01 (d,  $J=13.5$  Hz, 1 H), 3.21 (dd,  $J=14.1$ , 2.1 Hz, 1 H), 3.51 (ddd,  $J=13.6$ , 11.2, 3.1 Hz, 1 H), 3.83 (br s, 1 H), 5.07 (d,  $J=11.25$  Hz, 1 H), 7.04 (d,  $J=7.34$  Hz, 1 H), 7.07-7.63 (m, 7 H). LCMS (ESI):  $m/z=581.2$  (M+H).

#### ПРИКЛАД 297

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етилсульфонамідо)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)-3-метилбутил)етансульфонамід



Зазначену в заголовку сполуку одержали з використанням етансульфонаміду (76 мг, 0,696 ммоль, Allichem) загальним способом, описаним на етапі А Прикладу 295, і очистили силікагелевою хроматографією, елюючи градієнтом етилацетату в гексанах. Продукт одержали з виходом 89 %. LCMS (ESI)  $m/z=551.2$  (M+H).

Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етилсульфонамідо)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота.

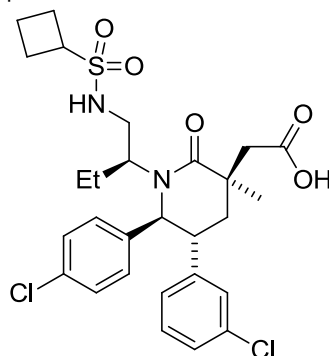
Зазначену в заголовку сполуку одержали способом, описаним на етапі В Прикладу 295, у вигляді твердої білої речовини (вихід 56 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 MHz, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  ppm 0.59 (d,  $J=6.9$  Hz, 3 H), 0.62 (d,  $J=6.6$  Hz, 3 H), 1.36 (t,  $J=7.5$  Hz, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 2.09 (d,  $J=10.5$  Hz, 1 H), 2.14-2.23 (m, 1 H), 2.34-2.47 (m, 1 H), 2.64 (s,

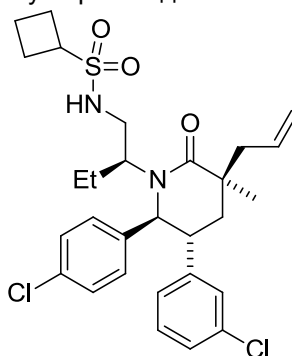
0 H), 2.70 (br. s., 1 H), 3.02 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.06-3.20 (m, 3 H), 3.53 (ddd, J=13.8, 11.1, 3.1 Hz, 1 H), 3.79 (br. s., 1 H), 5.10 (d, J=11.0 Hz, 1 H), 7.03-7.08 (m, 1 H), 7.09-7.17 (m, 3 H), 7.17-7.87 (m, 4 H). LCMS (ESI): m/z=569.2 (M+H).

## ПРИКЛАД 298

- 5 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклобутансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)циклобутансульфонамід



10

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 91, етап В, 250 мг, 0,560 ммоль) і циклобутансульфонамід (Приклад 271G, 256 мг, 1,894 ммоль), використовуючи загальний спосіб, описаний на етапі А Прикладу 272, але використовуючи масляну баню, нагріту до 40 °С. Неочищений продукт очистили силікагелевою хроматографією, елюючи градієнтом EtOAc у гексанах. Продукт одержали у вигляді білого порошку (220 мг, 70 %). LCMS (ESI): m/z=563.2 (M+H).

15

Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклобутансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота.

20

Зазначену в заголовку сполуку одержали з N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)циклобутансульфонамід (Приклад 298, етап А, 50 мг, 0,089 ммоль) загальним способом, описаним на етапі В Прикладу 295. Неочищений продукт очистили препаративною ВЕРХ хроматографією (колонка Sunfire™ Prep C<sub>18</sub> OBD, 10 мкм, 30 × 150 мм, Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), елюючи градієнтом від 50 до 95 % ацетонітрилу у воді (0,1 % трифтороцтової кислоти в обох розчинниках) для одержання білого порошку.

25

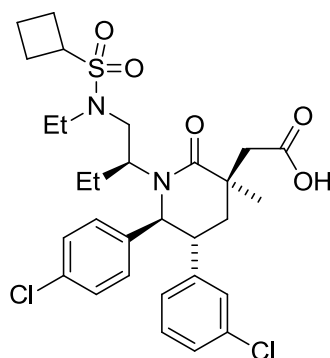
<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm 0.44 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.50-1.63 (m, 1 H), 1.73-1.88 (m, 1 H), 1.94-2.14 (m, 3 H), 2.20-2.53 (m, 5 H), 2.62 (s, 1 H), 2.80 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 2.87-3.01 (m, 2 H), 3.32-3.39 (m, 1 H), 3.80 (dd, J=13.9, 10.0 Hz, 1 H), 3.92 (quin, J=8.25 Hz, 1 H), 4.93 (d, J=11.00 Hz, 1 H), 7.03 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.11-7.22 (m, 4 H), 7.26 (d, J=7.6 Hz, 2 H). LCMS (ESI): m/z=581.2 (M+H).

30

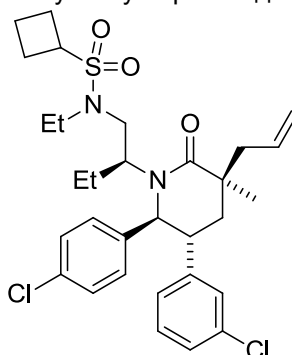
## ПРИКЛАД 299

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-етилциклобутансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

35



Етап А. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-етилциклобутансульфонамід



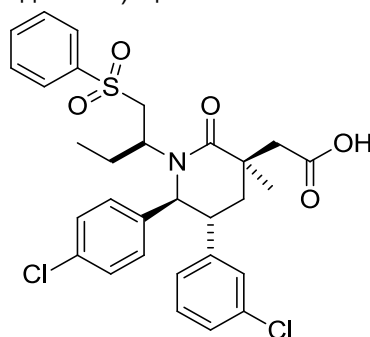
5 Способом Прикладу 290, етап А, N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)циклобутансульфонамід (Приклад 298, етап А) обробили етильодидом для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої пінистої речовини. LCMS (ESI) m/z=591.2 (M+H).

Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-етилциклобутансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота.

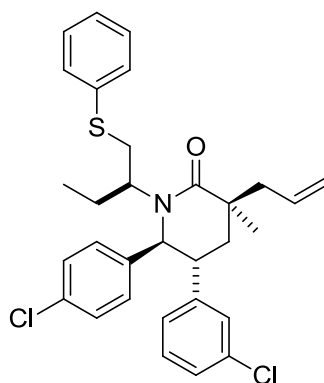
Зазначену в заголовку сполуку одержали з N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-етилциклобутансульфонаміду (Приклад 299, етап А) загальним способом, описаним на етапі В Прикладу 295, і одержали у вигляді пухкої білої речовини.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm 0.50 (t, J=7.21 Hz, 3 H), 1.05-1.13 (m, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.54-1.67 (m, 1 H), 1.88 (dquin, J=15.2, 7.5 Hz, 1 H), 1.93-2.12 (m, 3 H), 2.22-2.36 (m, 2 H), 2.37-2.59 (m, 3 H), 2.64 (d, J=13.20 Hz, 1 H), 2.70-2.99 (m, 3 H), 3.17 (dq, J=14.6, 7.2 Hz, 1 H), 3.33-3.43 (m, 1 H), 3.96 (quin, J=8.4 Hz, 1 H), 4.06-4.33 (m, 1 H), 4.83 (m, 1 H), 7.02 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.08-7.21 (m, 3 H), 7.27 (br. s., 3 H). LCMS (ESI): m/z=609.2 (M+H).

20 ПРИКЛАД 300  
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(фенілсульфоніл)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(фенілтіо)бутан-2-іл)піперидин-2-он



До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (180 мг, 0,403 ммоль; Приклад 91, етап В) в 2 мл толуолу додали  
 5 цианометилентрибутилфосфоран (324 мкл, 1,21 ммоль) і бензолтіол (121 мкл, 1,21 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали до 110 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш остудили, погасили (насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl), екстрагували (2 x EtOAc) і промили насиченим сольовим розчином. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (4 г SiO<sub>2</sub>, 10, 20, 40 % EtOAc/гексан) одержали зазначену в заголовку сполуку.

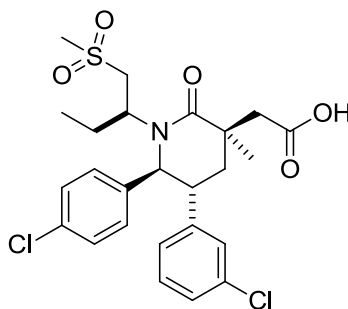
10 Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(фенілсульфоніл)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(фенілтіо)бутан-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 300, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F. Неочищений продукт очистили обернено-  
 15 фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Gemini<sup>TM</sup> Prep C<sub>18</sub> 5 мкм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; MeCN у воді з 0,1 % ТФОК, градієнтне елювання) для одержання твердої білої речовини.

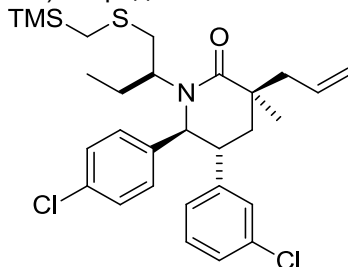
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CdCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.37 (t, J=8 Hz, 3 H), 1.46 (m, 1 H), 1.58 (s, 3 H), 1.94 (dd, J=12, 4 Hz, 1 H), 2.08 (m, 1 H), 2.50 (t, J=16 Hz, 1 H), 2.79 (d, J=16 Hz, 1 H), 2.88 (dd, J=16 Hz, 1 H), 3.05 (d, J=16 Hz, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 3.41 (m, 1 H), 4.24 (dd, J=16, 12 Hz, 1 H), 5.04 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 7.14 (m, 4 H), 7.27 (m, 2 H), 7.61 (m, 2 H), 7.71 (m, 1 H), 7.93 (d, J=8 Hz, 2 H); Мас Спектр (ESI) 588.1 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 301

25 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(метилсульфоніл)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



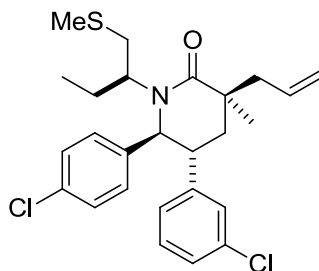
Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(((триметилсиліл)метил)тіо)бутан-2-іл)піперидин-2-он



30 Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 91, етап В) таким же способом, як описано в Прикладі 300, етап А, замінивши бензолтіол на відповідну кількість

(триметилсиліл)метантіолу.

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(метилтіо)бутан-2-іл)піперидин-2-он



5 (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(((триметилсиліл)метил)тіо)бутан-2-іл)піперидин-2-он (60 мг, 0,118 ммоль, Приклад 301, етап А) розчинили в 1 М розчині тетрабутиламонію фториду в тетрагідрофурани (3,5 мл, 3,5 ммоль) при кімнатній температурі. Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після цього леткі речовини вилучили під зниженим тиском, а залишок очистили

10 хроматографією на силікагелі (4 г SiO<sub>2</sub>, 10, 20, 40 % EtOAc/гексан) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(метилсульфоніл)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

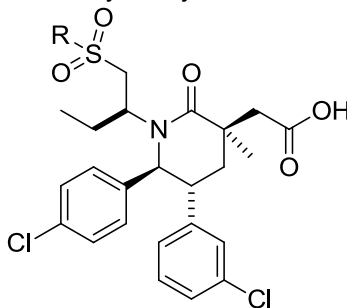
Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(метилтіо)бутан-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 301, етап В) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CdCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.42 (t, J=8.0 Hz, 3 H), 1.45 (m, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.90 (d, J=12 Hz, 1 H), 2.14 (m, 1 H), 2.37 (t, J=16.0 Hz, 1 H), 2.76 (d, J=16 Hz, 1 H), 2.90 (d, J=12 Hz, 1 H), 2.97 (m, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 3.13 (m, 1 H), 3.37 (m, 1 H), 4.24 (m, 1 H), 4.90 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.84 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.12 (m, 4 H), 7.27 (m, 2 H); Мас Спектр (ESI) 526.0 [M+H]<sup>+</sup>.

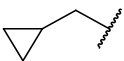
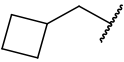


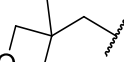
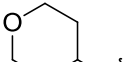
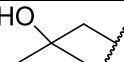
Приклади 302-311 також були отримані з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 91, етап В) такими ж способами, як описано в Прикладі 300, замінивши бензолтіол на відповідну кількість тіолу. Необхідні тіоли є в продажу, отримані так, як описано в таблиці нижче, або отримані наступним загальним способом з відповідних спиртів.

Загальний спосіб одержання тіолів

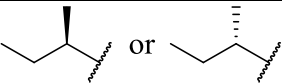
Метансульфонілхлорид (1 екв.) по краплях додали до 0,5 М розчину відповідного спирту і триетиламіну (1 екв.) у дихлорметані. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім реакційну суміш розділили за допомогою води, промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували. Цей матеріал розчинили в ДМФ для одержання 0,5 М розчину мезилату. До нього додали гідросульфід натрію (1,2 екв.). Отриману суміш перемішували протягом ночі при 45 °С. Потім суміш розділили ефіром/водою, промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Отриманий неочищений тіол використовували на наступному етапі без додаткового очищення.



Приклад	R	Використовуваний реагент
302		1-пропантіол
303		2-метил-1-пропантіол

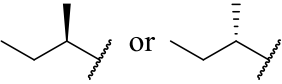
Приклад	R	Використовуваний реагент
304		циклопропілметантіол; одержали із бромметилциклопропану способом, описаним в патенті США № 3975429.
305		циклобутилметантіол; одержали із бромметилциклобутану таким же способом, як описаний для одержання циклопропілметантіолу в патенті США № 3975429.
306		циклопентантіол; одержали із бромциклопентану таким же способом, як описаний для одержання циклопропілметантіолу в патенті США № 3975429.
307		оксетан-3-ілметантіол
308		одержали загальним способом, представленим вище
309		одержали загальним способом, представленим вище
310		одержали загальним способом, представленим вище

або

311		бутан-2-тіол
-----	---	--------------

або

5

312		бутан-2-тіол
-----	---	--------------

ПРИКЛАД 302

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(пропілсульфоніл)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.23-7.27 (2 H, m), 7.01-7.21 (4 H, m), 6.93-7.00 (1 H, m), 6.84 (1 H, dt, J=7.1, 1.6 Hz), 4.93 (1 H, d, J=10.8 Hz), 4.05-4.20 (1 H, m), 3.33 (1 H, t, J=10.1 Hz), 3.12 (1 H, ddd, J=13.7, 10.9, 2.6 Hz), 2.95-3.04 (3 H, m), 2.71-2.85 (2 H, m), 2.38 (1 H, t, J=13.8 Hz), 2.14 (1 H, ddd, J=14.3, 9.9, 7.3 Hz), 1.86-1.98 (3 H, m), 1.49 (3 H, s), 1.39-1.48 (1 H, m), 1.13 (3 H, t, J=7.5 Hz), 0.41 (3 H, t, J=7.5 Hz); Мас Спектр (ESI) 554.2 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 303

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізобутилсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.27-7.24 (2 H, m), 7.02-7.20 (4 H, m), 6.93-7.00 (1 H, m), 6.84 (1 H, dt, J=7.2, 1.5 Hz), 4.93 (1 H, d, J=10.6 Hz), 4.15 (1 H, t, J=12.2 Hz), 3.33 (1 H, t, J=9.5 Hz), 3.13 (1 H, ddd, J=13.6, 10.9, 2.6 Hz), 2.84-3.03 (3 H, m), 2.66-2.83 (2 H, m), 2.33-2.47 (2 H, m), 2.12 (1 H, ddd, J=14.3, 9.9, 7.3 Hz), 1.90 (1 H, dd, J=13.7, 2.7 Hz), 1.48 (3 H, s), 1.40-1.47 (1 H, m), 1.17 (3 H, d, J=6.8 Hz), 1.15 (3 H, d, J=6.8 Hz) 0.41 (3 H, t, J=7.5 Hz); Мас Спектр (ESI) 568.2 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 304

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-((циклопропілметил)сульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.23-7.27 (2 H, m), 7.00-7.22 (4 H, m), 6.94-6.98 (1

H, m), 6.85 (1 H, dt, J=7.1, 1.5 Hz), 4.95 (1 H, d, J=10.8 Hz), 4.17 (1 H, t, J=12.1 Hz), 3.35 (1 H, t, J=9.7 Hz), 3.13 (1 H, ddd, J=13.6, 10.9, 2.7 Hz), 2.83-3.07 (4 H, m), 2.77 (1 H, d, J=14.9 Hz), 2.39 (1 H, t, J=13.8 Hz), 2.07-2.22 (1 H, m), 1.91 (1 H, dd, J=13.9, 2.7 Hz), 1.48 (3 H, s), 1.40-1.47 (1 H, m), 1.12-1.25 (1 H, m), 0.75-0.85 (2 H, m), 0.37-0.48 (5 H, m); Мас Спектр (ESI) 566.2 [M+H]<sup>+</sup>.

5 ПРИКЛАД 305

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-((циклобутилметил)сульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.22-7.27 (2 H, m), 6.99-7.20 (4 H, m), 6.93-6.98 (1 H, m), 6.84 (1 H, dt, J=7.2, 1.4 Hz), 4.91 (1 H, d, J=10.8 Hz), 4.09 (1 H, t, J=12.2 Hz), 3.31 (1 H, t, J=10.1 Hz), 3.05-3.18 (3 H, m), 2.84-3.02 (2 H, m), 2.67-2.82 (2 H, m), 2.36 (1 H, t, J=13.8 Hz), 2.20-2.31 (2 H, m), 2.01-2.18 (2 H, m), 1.82-1.97 (4 H, m), 1.47 (3 H, s), 1.38-1.46 (1 H, m), 0.40 (3 H, t, J=7.5 Hz); Мас Спектр (ESI) 580.2 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 306

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопентилсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.40 (t, J=8.0 Hz, 3 H), 1.46 (m, 1 H), 1.49 (s, 3 H), 1.70 (m, 2 H), 1.80-1.95 (m, 3 H), 2.09 (m, 5 H), 2.40 (t, J=12 Hz, 1 H), 2.76 (d, J=16.0 Hz, 2 H), 3.00 (d, J=16 Hz, 1 H), 3.12 (m, 1 H), 3.36 (m, 2 H), 4.10 (t, J=12 Hz, 1 H), 4.97 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.85 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.12 (m, 4 H), 7.25 (m, 2 H); Мас Спектр (ESI) 580.1 [M+H]<sup>+</sup>.

20 ПРИКЛАД 307

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(оксетан-3-іл)сульфоніл)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0.39 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 1.34-1.43 (m, 3 H) 1.46-1.63 (m, 1 H) 2.02-2.10 (m, 2 H) 2.29 (t, J=13.69 Hz, 1 H) 2.61 (d, J=13.69 Hz, 1 H) 2.95 (d, J=13.69 Hz, 1 H) 2.98-3.07 (m, 1 H) 3.41 (ddd, J=13.60, 10.96, 2.84 Hz, 1 H) 3.94-4.20 (m, 1 H) 4.55-4.76 (m, 1 H) 4.87-4.93 (m, 4 H) 4.94-5.01 (m, 2 H) 6.97 (dt, J=6.65, 1.76 Hz, 1 H) 7.00-7.07 (m, 1 H) 7.07-7.22 (m, 3 H) 7.28 (br s, 3 H); Мас Спектр (ESI) m/z=568 (M+1).

ПРИКЛАД 308

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(((3-метилоксетан-3-іл)метил)сульфоніл)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm -1.06 (br s, 1 H) -0.21 (br s, 1 H) 0.23 (br s, 1 H) 0.37 (br s, 1 H) 1.22-1.30 (m, 3 H) 1.38-1.45 (m, 3 H) 1.70-1.77 (m, 3 H) 1.99-2.09 (m, 1 H) 2.31 (t, J=13.69 Hz, 1 H) 2.65-2.73 (m, 1 H) 2.95-3.03 (m, 1 H) 3.39-3.49 (m, 1 H) 3.59-3.66 (m, 1 H) 3.66-3.73 (m, 1 H) 4.07-4.16 (m, 2 H) 4.40-4.45 (m, 2 H) 4.80 (d, J=6.11 Hz, 2 H) 4.91 (d, J=10.76 Hz, 2 H) 6.94-7.00 (m, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.08-7.22 (m, 3 H) 7.32 (br s, 3 H); Мас Спектр (ESI) m/z=608 (M+1).

ПРИКЛАД 309

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)сульфоніл)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0.41 (t, J=7.53 Hz, 3 H) 1.26 (t, J=7.14 Hz, 2 H) 1.39 (s, 3 H) 1.87 (dd, J=12.52, 4.50 Hz, 2 H) 2.04-2.16 (m, 4 H) 2.28 (t, J=13.69 Hz, 1 H) 2.61 (d, J=13.69 Hz, 1 H) 2.96 (d, J=13.69 Hz, 1 H) 3.34-3.58 (m, 4 H) 3.98-4.26 (m, 4 H) 4.98 (d, J=10.96 Hz, 1 H) 6.97 (dt, J=6.55, 1.81 Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.09-7.22 (m, 3 H) 7.30 (br s, 3 H); Мас Спектр (ESI) m/z=596 (M+1).

ПРИКЛАД 310

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-((2-гідрокси-2-метилпропіл)сульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0.38 (t, J=7.43 Hz, 3 H) 1.17-1.27 (m, 2 H) 1.38 (s, 3 H) 1.44 (s, 6 H) 1.46-1.56 (m, 1 H) 2.01-2.12 (m, 2 H) 2.26 (t, J=13.69 Hz, 1 H) 2.50-2.66 (m, 1 H) 2.94 (d, J=13.50 Hz, 1 H) 3.33-3.46 (m, 3 H) 4.19 (dd, J=13.99, 11.05 Hz, 1 H) 4.97 (d, J=10.76 Hz, 1 H) 6.85-6.99 (m, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.08-7.18 (m, 3 H) 7.26 (br s, 3 H); Мас Спектр (ESI) m/z=584 (M+1).

ПРИКЛАД 311

2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-((R)-втор-бутилсульфоніл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-((S)-втор-бутилсульфоніл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Неочищений продукт очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Gemini™ Ррег C<sub>18</sub> 5 мм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія) (градієнтне елюювання від 50 % до 85 % MeCN у воді, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК, 27-хвилинний спосіб) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як більш швидко елююваного ізомера (t<sub>r</sub>=9,43 хвилини).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.24 (d, J=7.43 Hz, 2H), 7.04-7.15 (m, 3H), 6.96 (s,



1H), 6.85 (td, J=1.83, 6.70 Hz, 1H), 4.96 (d, J=10.56 Hz, 1H), 4.15 (ddd, J=3.13, 10.81, 13.45 Hz, 1H), 3.29 (t, J=10.17 Hz, 1H), 3.14 (ddd, J=2.93, 10.86, 13.60 Hz, 1H), 2.77-2.93 (m, 2H), 2.62-2.74 (m, 2H), 2.38 (t, J=13.79 Hz, 1H), 2.02-2.20 (m, 2H), 1.85 (dd, J=2.84, 13.79 Hz, 1H), 1.54-1.66 (m, 1H), 1.37-1.53 (m, 7H), 1.08 (dt, J=3.33, 7.43 Hz, 3H), 0.41 (t, J=7.53 Hz, 3H). Мас Спектр (ESI) m/z=668.2 [M]<sup>+</sup>.

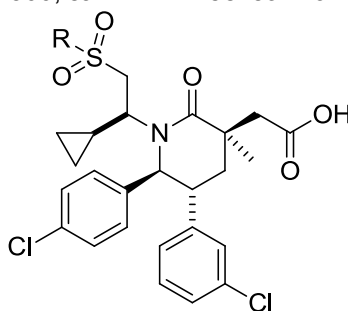
## ПРИКЛАД 312

2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-((R)-втор-бутилсульфоніл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-((S)-втор-бутилсульфоніл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота

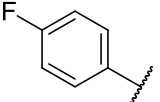
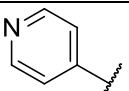
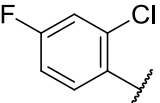
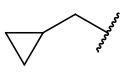
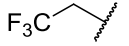
Неочищений продукт очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Gemini<sup>TM</sup> Ррег C<sub>18</sub> 5 мм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія) (градієнтне елюювання від 50 % до 85 % MeCN у воді, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як більш повільно елююваного ізомера (t<sub>r</sub>=10,2 хвилини).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 9.97 (t, J=2.74 Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.43 Hz, 2H), 7.04-7.15 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.85 (td, J=1.83, 6.70 Hz, 1H), 4.96 (d, J=10.56 Hz, 1H), 4.15 (ddd, J=3.13, 10.81, 13.45 Hz, 1H), 3.29 (t, J=10.17 Hz, 1H), 3.14 (ddd, J=2.93, 10.86, 13.60 Hz, 1H), 2.77-2.93 (m, 2H), 2.62-2.74 (m, 2H), 2.38 (t, J=13.79 Hz, 1H), 2.02-2.20 (m, 2H), 1.85 (dd, J=2.84, 13.79 Hz, 1H), 1.54-1.66 (m, 1H), 1.37-1.53 (m, 7H), 1.08 (dt, J=3.33, 7.43 Hz, 3H), 0.41 (t, J=7.53 Hz, 3H); Мас Спектр (ESI) m/z=668.2 [M]<sup>+</sup>.

Приклади 313-323 були отримані з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-метилпиперидин-2-ону (Приклад 252, етап А) такими ж способами, як описано в Прикладі 300, замінивши бензолтіол на відповідну кількість тіолу.



Приклад	R	Використовуваний реагент
313		циклопропантіол; одержали із бромциклопентану таким же способом, як описаний для одержання циклопропілметантіолу в патенті США № 3975429.
314		приклад 308
315		бензолтіол
316		о-толуолтіол
317		2-хлорбензолтіол
318		4-хлорбензолтіол

Приклад	R	Використовуваний реагент
319		4-фторбензолтіол
320		4-меркаптопіридин
321		2-хлор-4-фторбензолтіол (Oakwood Products, Вест-Колумбія, штат Південна Кароліна)
322		циклопропілметантіол; одержали із бромметилциклопропану таким же способом, як описаний в патенті США № 3975429.
323		2,2,2-трифторетантіол

## ПРИКЛАД 313

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-(циклопентилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-1.08 (br. s, 1 H) -0.30 (br. s, 1 H) 0.21-0.29 (m, 1 H) 0.33-0.42 (m, 1 H) 1.51 (s, 3 H) 1.65-1.77 (m, 2 H) 1.80-1.92 (m, 4 H) 2.10 (m, 4 H) 2.48 (t, J=13.79 Hz, 1 H) 2.75 (m, 2 H) 2.89 (dd, J=13.60, 2.25 Hz, 1 H) 3.09-3.18 (m, 2 H) 3.38 (quin, J=8.02 Hz, 1 H) 4.33 (m, 1 H) 4.92 (d, J=10.56 Hz, 1 H) 6.84-6.90 (m, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.07-7.17 (m, 2 H) 7.37 (m., 4 H); Мас Спектр (ESI) m/z=592 (M+1).

## ПРИКЛАД 314

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(((3-метилоксетан-3-іл)метил)сульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm-1.06 (br s, 1 H) -0.21 (br s, 1 H) 0.23 (br s, 1 H) 0.37 (br s, 1 H) 1.22-1.30 (m, 3 H) 1.38-1.45 (m, 3 H) 1.70-1.77 (m, 3 H) 1.99-2.09 (m, 1 H) 2.31 (t, J=13.69 Hz, 1 H) 2.65-2.73 (m, 1 H) 2.95-3.03 (m, 1 H) 3.39-3.49 (m, 1 H) 3.59-3.66 (m, 1 H) 3.66-3.73 (m, 1 H) 4.07-4.16 (m, 2 H) 4.40-4.45 (m, 2 H) 4.80 (d, J=6.11 Hz, 2 H) 4.91 (d, J=10.76 Hz, 2 H) 6.94-7.00 (m, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.08-7.22 (m, 3 H) 7.32 (br s, 3 H); Мас Спектр (ESI) m/z=608 (M+1).

## ПРИКЛАД 315

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(фенілсульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-1.12 - -1.02 (m, 1 H) -0.33 (m, 1 H) 0.19-0.27 (m, 1 H) 0.29-0.35 (m, 1 H) 1.60 (s, 3 H) 1.77-1.89 (m, 1 H) 1.92 (dd, J=13.69, 2.93 Hz, 1 H) 2.57 (t, J=13.94 Hz, 1 H) 2.81 (d, J=15.16 Hz, 2 H) 3.00 (dd, J=13.94, 2.45 Hz, 1 H) 3.08-3.25 (m, 2 H) 4.47 (t, J=12.35 Hz, 1 H) 5.01 (d, J=10.51 Hz, 1 H) 6.90 (dt, J=7.03, 1.62 Hz, 1 H) 6.96-7.02 (m, 1 H) 7.07-7.19 (m, 2 H) 7.20-7.30 (m, 4 H) 7.56-7.67 (m, 2 H) 7.67-7.77 (m, 1 H) 7.87-7.98 (m, 2 H); Мас Спектр (ESI) m/z=600 (M+1).

## ПРИКЛАД 316

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(отолілсульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8.00 (1 H, dd, J=7.9, 1.1 Hz), 7.51-7.64 (1 H, m), 7.34-7.48 (3 H, m), 7.22-7.34 (2 H, m), 7.06-7.18 (3 H, m), 6.98-7.04 (1 H, m), 6.86-6.96 (1 H, m), 5.02 (1 H, d, J=10.8 Hz), 4.60 (1 H, t, J=12.4 Hz), 3.20 (1 H, ddd, J=13.7, 10.8, 2.7 Hz), 3.09 (1 H, d, J=14.9 Hz), 2.99 (1 H, dd, J=14.0, 2.2 Hz), 2.77-2.87 (2 H, m), 2.71 (3 H, s), 2.53 (1 H, t, J=13.8 Hz), 1.94 (1 H, dd, J=13.8, 2.8 Hz), 1.78-1.86 (1 H, m), 1.56 (3 H, s), 0.17-0.40 (2 H, m), -0.40 - -0.30 (1 H, m), -1.12 - -1.00 (1 H, m); Мас Спектр (ESI) 614.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРИКЛАД 317

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-((2-хлорфеніл)сульфоніл)-1-циклопропілетил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-1.08 (br s, 1 H) -0.27 (m, 1 H) 0.20-0.29 (m, 1 H) 0.31-0.40 (m, 1 H) 1.58 (s, 3 H) 1.82-1.96 (m, 2 H) 2.53 (t, J=13.82 Hz, 1 H) 2.77-2.90 (m, 2 H) 3.11-3.22 (m, 2 H) 3.37 (dd, J=13.94, 2.45 Hz, 1 H) 4.76 (t, J=12.23 Hz, 1 H) 4.97 (d, J=10.51 Hz, 1 H) 6.89 (d, J=7.09 Hz, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.09-7.19 (m, 2 H) 7.27-7.35 (m, 4 H) 7.49-7.57 (m, 1 H) 7.57-

7.68 (m, 2 H) 8.15 (dd, J=7.83, 1.47 Hz, 1 H); Мас Спектр (ESI) m/z=636 (M+1).

ПРИКЛАД 318

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-((4-хлорфеніл)сульфоніл)-1-циклопропілетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

5  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm-0.38 - -0.22 (m, 1 H) 0.26 (br s, 1 H) 0.33 (dd, J=8.93, 4.52 Hz, 2 H) 1.59 (s, 3 H) 1.83 (br s, 1 H) 1.96 (dd, J=13.82, 2.81 Hz, 1 H) 2.55 (t, J=13.94 Hz, 1 H) 2.84 (d, J=15.16 Hz, 2 H) 2.98 (dd, J=13.94, 2.45 Hz, 1 H) 3.11 (d, J=14.92 Hz, 1 H) 3.22 (ddd, J=13.69, 10.76, 2.93 Hz, 1 H) 4.99 (d, J=10.51 Hz, 1 H) 6.88-6.96 (m, 1 H) 6.98-7.03 (m, 1 H) 7.09-7.21 (m, 2 H) 7.29 (m, 4 H) 7.56-7.66 (m, 2 H) 7.83-7.94 (m, 2 H); Мас Спектр (ESI) m/z=636 (M+1).

ПРИКЛАД 319

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-((4-фторфеніл)сульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

15  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm-1.05 (br s, 1 H) -0.33 (br s, 1 H) 0.17-0.38 (m, 2 H) 1.59 (s, 3 H) 1.76-1.88 (m, 1 H) 1.93 (dd, J=13.82, 2.81 Hz, 1 H) 2.55 (t, J=13.82 Hz, 1 H) 2.82 (m, 2 H) 2.98 (dd, J=13.94, 2.45 Hz, 1 H) 3.06-3.28 (m, 2 H) 4.48 (t, J=12.10 Hz, 1 H) 4.99 (d, J=10.51 Hz, 1 H) 6.89 (dt, J=7.09, 1.59 Hz, 1 H) 6.95-7.04 (m, 1 H) 7.06-7.21 (m, 2 H) 7.21-7.40 (m, 6 H) 7.86-8.01 (m, 2 H); Мас Спектр (ESI) m/z=618 (M+1).

ПРИКЛАД 320

20 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(піридин-4-ілсульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

25  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm-1.01 (br s, 1 H) -0.30 (br s, 1 H) 0.28 (br s, 1 H) 0.30-0.46 (m, 1 H) 1.58 (s, 3 H) 1.83 (br s, 1 H) 1.96 (dd, J=13.94, 2.93 Hz, 1 H) 2.52 (t, J=13.94 Hz, 1 H) 2.83 (m, 2 H) 3.00 (dd, J=13.94, 2.45 Hz, 1 H) 3.11 (d, J=15.16 Hz, 1 H) 3.21 (ddd, J=13.69, 10.64, 2.81 Hz, 1 H) 4.55 (br s, 1 H) 4.94 (d, J=10.51 Hz, 1 H) 6.88 (d, J=7.09 Hz, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.08-7.20 (m, 2 H) 7.20-7.39 (m, 4 H) 7.77-7.83 (m, 2 H) 8.92-8.99 (m, 2 H); Мас Спектр (ESI) m/z=601 (M+1).

ПРИКЛАД 321

30 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-((2-хлор-4-фторфеніл)сульфоніл)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

35  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm-1.05 (br s, 1H), -0.29 (br s, 1H), 0.25 (br s, 1H), 0.29-0.44 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.84 (br s, 1H), 1.89-2.03 (m, 1H), 2.50 (t, J=13.89 Hz, 1H), 2.82 (d, J=14.87 Hz, 2H), 3.08 (d, J=14.67 Hz, 1H), 3.15-3.26 (m, 1H), 3.31 (d, J=13.69 Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.96 (d, J=10.56 Hz, 1H), 6.89 (d, J=6.85 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.08-7.18 (m, 3H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.33 (dd, J=7.92, 2.25 Hz, 2H), 8.17 (dd, J=8.80, 5.87 Hz, 1H); Мас Спектр (ESI) m/z=652.0 and 653.9 (M+1).

ПРИКЛАД 322

40 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-((циклопропілметил)сульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm-1.06 (m, 1 H), -0.27 (m, 1 H), 0.39 (m, 1 H), 0.43 (m, 3 H), 0.80 (m, 2 H), 1.18 (m, 1 H), 1.52 (s, 3 H), 1.85 (d, J=12 Hz, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 2.44 (t, J=12 Hz, 1 H), 2.76 (d, J=16 Hz, 2 H), 2.90 (m, 1 H), 3.02 (m, 2 H), 3.14 (m, 2 H), 4.39 (m, 1 H), 4.92 (d, J=12 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.13 (m, 3 H), 7.27 (m, 3 H); Мас Спектр (ESI) m/z=578.0 [M+H]<sup>+</sup>.

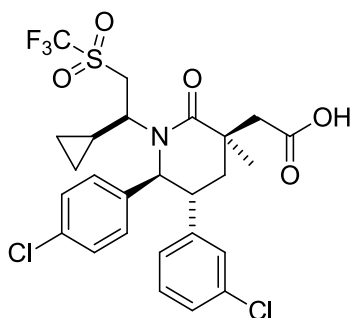
ПРИКЛАД 323

45 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-((2,2,2-трифторетил)сульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

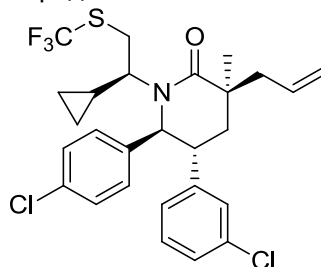
50  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 7.08-7.17 (2 H, m), 6.95 (1 H, s), 6.83 (1 H, d, J=7.3 Hz), 4.79 (1 H, d, J=10.5 Hz), 3.80-3.93 (2 H, m), 3.11-3.23 (2 H, m), 3.04 (1 H, d, J=14.7 Hz), 2.82 (2 H, d, J=14.7 Hz), 2.37 (1 H, t, J=13.7 Hz), 1.94 (1 H, d, J=13.0 Hz), 1.49 (3 H, s), 0.43 (1 H, br. s.), 0.31 (1 H, br. s.), -0.24 (1 H, br. s.), -1.03 (1 H, br. s.); Мас Спектр (ESI) m/z=606 (M+1).

ПРИКЛАД 324

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-((трифторметил)сульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-((трифторметил)тіо)етил)-3-метилпіперидин-2-он



5 Суміш ((трифторметил)тіо)міді (41,3 мг, 0,251 ммоль, TCI America, Портланд, штат Орегон), 2-(трибутилфосфораніліден)ацетонітрилу (194 мг, 0,803 ммоль) і (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-метилпіперидин-2-ону (115 мг, 0,251 ммоль, Приклад 252, етап А) перемішували при 110 °С протягом 3 годин. Додали декілька крапель 4 н. HCl у диоксані і перемішували суміш протягом 30 хвилин. Додали толуол

10 (0,15 мл) і продовжували перемішування при 110 °С протягом 20 годин. У результаті очищення ВЕРХ (колонка Gemini™ Prep C<sub>18</sub> 5 мкм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; градієнтне елювання від 10 % до 95 % MeCN у воді з 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку.

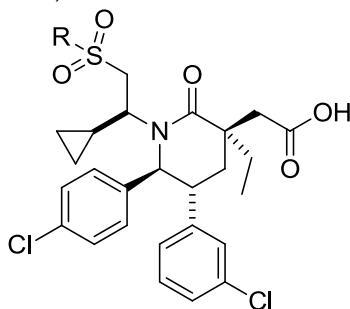
Мас Спектр (ESI) m/z=542 (M+1).

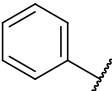
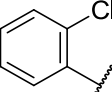
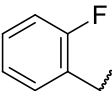
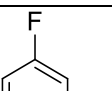
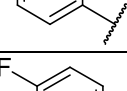
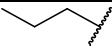
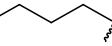
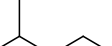
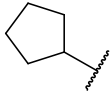
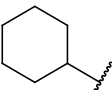
15 Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-((трифторметил)сульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-((трифторметил)тіо)етил)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 324, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F. Неочищений продукт очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Gemini™ Prep C<sub>18</sub> 5 мкм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; градієнтне елювання від 10 % до 95 % MeCN у воді, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК).

25 <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, CdCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.10-7.17 (3 H, m), 6.93 (1 H, s), 6.82-6.86 (1 H, m), 4.70 (1 H, d, J=10.5 Hz), 3.17-3.26 (2 H, m), 3.02 (1 H, d, J=14.7 Hz), 2.85 (1 H, d, J=14.9 Hz), 2.77 (1 H, br. s.), 2.35 (1 H, t, J=13.9 Hz), 1.99 (2 H, dd, J=13.9, 2.9 Hz), 1.51 (3 H, s), 1.26 (1 H, s), 0.41-0.50 (1 H, m), 0.31 (1 H, br. s.), -0.23 (1 H, br. s.), -1.01 (1 H, br. s.); Мас Спектр (ESI) m/z=592 (M+1).

Приклади 325-335 були отримані з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-етилпіперидин-2-ону (Приклад 253, етап С) такими ж способами, як описано в Прикладі 300, замінивши бензолтіол на відповідну кількість тіолу.



Приклад	R	Використовуваний реагент
325		бензолтіол
326		2-хлорбензолтіол
327		2-фторбензолтіол
328		3-фторбензолтіол
329		4-фторбензолтіол
330		пропантіол
331		бутантіол
332		3-метилбутантіол
333		циклопентантіол; одержали із бромциклопентану таким же способом, як описаний для одержання циклопропілметантіолу в патенті США № 3975429.
334		циклогексантіол; одержали із бромциклопентану таким же способом, як описаний для одержання циклопропілметантіолу в патенті США № 3975429.
335	Me-	триметилсилілметантіол (як в Прикладі 301)

## ПРИКЛАД 325

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(фенілсульфоніл)етил)-3-етил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-1.01 (br. m., 1 H) -0.32 (br. m., 1 H) 0.19-0.37 (m, 2 H) 1.06 (t, J=7.46 Hz, 3 H) 1.87 (m, 2 H) 2.02-2.17 (m, 2 H) 2.54 (t, J=13.82 Hz, 1 H) 2.83 (m, 2 H) 3.03 (d, J=12.96 Hz, 1 H) 3.07-3.23 (m, 2 H) 4.38 (br s, 1 H) 5.03 (d, J=10.51 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=7.09 Hz, 1 H) 6.98-7.04 (m, 1 H) 7.08-7.20 (m, 3 H) 7.48 (m, 3H) 7.56-7.67 (m, 2 H) 7.67-7.78 (m, 1 H) 7.84-7.99 (m, 2 H);

Мас Спектр (ESI) m/z=614 (M+1).

## ПРИКЛАД 326

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-((2-хлорфеніл)сульфоніл)-1-циклопропілетил)-3-етил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-1.01 (br. m., 1 H) -0.26 (br. m., 1 H) 0.28 (br. m., 1 H) 0.31-0.44 (m, 1 H) 1.02 (t, J=7.46 Hz, 3 H) 1.88 (m, 2 H) 2.02-2.16 (m, 2 H) 2.48 (t, J=13.82 Hz, 1 H) 2.83 (d, J=15.65 Hz, 1 H) 2.90 (br s, 1 H) 3.07-3.23 (m, 2 H) 3.42 (dd, J=14.06, 2.08 Hz, 1 H) 4.64 (br s, 1 H) 4.98 (d, J=10.51 Hz, 1 H) 6.89 (d, J=7.09 Hz, 1 H) 6.97-7.04 (m, 1 H) 7.09-7.22 (m, 3 H) 7.33-7.48 (m, 3 H) 7.48-7.56 (m, 1 H) 7.56-7.67 (m, 2 H) 8.14 (dd, J=7.95, 1.59 Hz, 1 H); Мас Спектр (ESI) m/z=648 (M+1).

## ПРИКЛАД 327

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-((2-фторфеніл)сульфоніл)етил)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-1.00 (br s, 1H), -0.26 (br s, 1H), 0.19-0.45 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.43 Hz, 3H), 1.87 (dd, J=13.69, 2.93 Hz, 2H), 1.97-2.20 (m, 2H), 2.49 (t, J=13.79 Hz, 1H), 2.83 (d, J=15.26 Hz, 2H), 3.08 (d, J=15.26 Hz, 1H), 3.19 (ddd, J=13.55, 10.71, 2.74 Hz, 1H), 3.30 (d, J=13.89 Hz, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.95 (d, J=10.76 Hz, 1H), 6.89 (d, J=6.85 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.08-7.23 (m, 3H), 7.23-7.35 (m, 3H), 7.35-7.52 (m, 2H), 7.67-7.81 (m, 1H), 7.91-8.05 (m, 1H); Мас Спектр (ESI) m/z=632.0 (M+1).

## ПРИКЛАД 328

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-((3-фторфеніл)сульфоніл)етил)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-0.97 (br s, 1H), -0.31 (br s, 1H), 0.18-0.48 (m, 2H), 1.05 (t, J=7.43 Hz, 3H), 1.88 (dd, J=13.79, 2.84 Hz, 2H), 1.96-2.21 (m, 2H), 2.51 (t, J=13.79 Hz, 1H), 2.84 (d, J=15.06 Hz, 2H), 2.95-3.13 (m, 2H), 3.13-3.31 (m, 1H), 4.41 (br s, 1H), 5.00 (d, J=10.56 Hz, 1H), 5.72 (br s, 2H), 6.91 (d, J=6.85 Hz, 1H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.09-7.18 (m, 3H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.57-7.66 (m, 3H), 7.70 (d, J=7.83 Hz, 1H); Мас Спектр (ESI) m/z=632.0 (M+1).

## ПРИКЛАД 329

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-((4-фторфеніл)сульфоніл)етил)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-0.97 (br s, 1H), -0.31 (br s, 1H), 0.32 (d, J=4.89 Hz, 2H), 1.05 (t, J=7.53 Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.88 (dd, J=13.69, 2.93 Hz, 2H), 1.97-2.21 (m, 2H), 2.52 (t, J=13.79 Hz, 1H), 2.83 (d, J=15.26 Hz, 1H), 2.92-3.13 (m, 2H), 3.13-3.30 (m, 1H), 4.38 (br s, 2H), 5.01 (d, J=10.56 Hz, 1H), 6.91 (d, J=6.65 Hz, 2H), 7.01 (s, 2H), 7.07-7.22 (m, 3H), 7.28-7.37 (m, 3H), 7.83-8.03 (m, 2H); Мас Спектр (ESI) m/z=632.0 (M+1).

## ПРИКЛАД 330

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(пропілсульфоніл)етил)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm-0.71 (s, br, 1H), 0.00 (br s, 1H), 0.51 (br s, 1H), 0.60 (br s, 1H), 1.19 (t, J=8 Hz, 3H), 1.32 (t, J=8 Hz, 3H), 1.93-2.14 (m, 5H), 2.24 (m, 1H), 2.61 (t, J=12 Hz, 1H), 2.87 (d, J=12 Hz, 1H), 2.97 (br s, 1H), 3.13 (d, J=12 Hz, 1H), 3.32 (m, 3H), 3.69 (m, 1H), 4.45 (s, br, 1H), 5.16 (d, J=12 Hz, 1H), 7.20-7.21 (d, J=4 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.51 (br s, 2H); Мас Спектр (ESI) m/z=580.2 (M+1).

## ПРИКЛАД 331

2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm-0.73 (s, br, 1H), 0.00 (br s, 1H), 0.51 (br s, 1H), 0.60 (br s, 1H), 1.17-1.23 (m, 6H), 1.70-1.76 (m, 2H), 2.01 (m, 4H), 2.13 (d, J=8 Hz, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.61 (t, J=12 Hz, 1H), 2.87 (d, J=16 Hz, 1H), 2.98 (br s, 1H), 4.14 (d, J=16 Hz, 1H), 3.31-3.42 (m, 3H), 3.69 (m, 1H), 4.48 (br s, 1H), 5.17 (d, J=16 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.50 (br s, 2H); Мас Спектр (ESI) m/z=594.2 (M+1).

## ПРИКЛАД 332

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(ізопентилсульфоніл)етил)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm-0.73 (br s, 1H), 0.00 (br s, 1H), 0.50 (br s, 1H), 0.60 (br s, 1H), 1.17-1.20 (m, 9H), 1.92 (m, 5H), 2.10 (dd, J=4, 12 Hz, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.61 (t, J=12 Hz, 1H), 2.87 (d, J=12 Hz, 1H), 2.97 (br s, 1H), 3.13 (d, J=12 Hz, 1H), 3.37 (m, 3H), 3.69 (m, 1H), 4.46 (br s, 1H), 5.16 (d, J=12 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.50 (br s, 2H); Мас Спектр (ESI) m/z=608.2 (M+1).

## ПРИКЛАД 333

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-(циклопентилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm-0.94 (br s, 1H), -0.23 (br s, 1H), 0.30 (br s, 1H), 0.39 (br s, 1H), 0.99 (t, J=4 Hz, 3H), 1.73-1.83 (m, 6H), 1.87 (m, 1H), 2.05 (m, 5H), 2.42 (t, J=12 Hz, 1H), 2.68 (d, J=12 Hz, 1H), 2.78 (br s, 1H), 2.94 (d, J=12 Hz, 1H), 3.48 (br s, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 4.27 (br s, 1H), 4.98 (d, J=12 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.17 (m, 3H), 7.31 (br s, 2H); Мас Спектр (ESI) m/z=606.2 (M+1).

## ПРИКЛАД 334

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-(циклогексилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

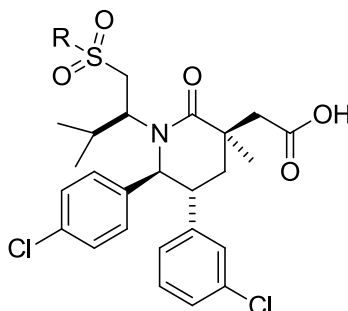
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-0.97 (s, br, 1H), -0.25 (br s, 1H), 0.29 (s, 1H), 0.39 (s, 1H), 0.99 (t, J=8 Hz, 3H), 1.24-1.52 (m, 6H), 1.75-1.78 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.18 (s, br, 2H), 2.39-2.46 (t, J=12 Hz, 1H), 2.68-2.71 (d, J=12 Hz, 1H), 2.78 (br s, 1H), 2.94-2.98 (d, J=12 Hz, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.48-3.53 (m, 1H), 4.27 (s, br, 1H), 4.99 (d, J=12 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.31 (s, br, 2H); Мас Спектр (ESI) m/z=620.2 (M+1)

## ПРИКЛАД 335

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(метилсульфоніл)етил)-3-етил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm-0.71 (s, br, 1H), 0.00 m(s, br, 1H), 0.47 (s, br, 1H), 0.55 (s, br, 1H), 1.14 (t, J=8 Hz, 3H), 1.92-1.94 (m, 2H), 2.08 (dd, J=4, 12 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.55 (t, J=12 Hz, 1H), 2.86 (d, J=16 Hz, 1H), 3.03 (s, br, 1H), 3.12 (d, J=16 Hz, 1H), 3.43 (s, br, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 4.41 (s, br, 1H), 5.09 (d, J=12 Hz, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.46 (s, br, 2H); Мас Спектр (ESI) m/z=552.2 (M+1).

Приклади 336-339 були отримані з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпиперидин-2-ону (Приклад 261, етап Н) такими ж способами, як описано в Прикладі 300, замінивши бензолтіол на зазначений реагент.



Приклад	R	Використовуваний реагент
336		2,2,2-трифторетантіол
337	<sup>t</sup> Bu-	2-метилпропан-2-тіол
338	Me	триметилсилілметантіол (як в Прикладі 301)

## ПРИКЛАД 336

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-3-метил-1-((2,2,2-трифторетил)сульфоніл)бутан-2-іл)-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm 0.52 (s, 3 H), 0.67 (s, 3 H), 1.35 (br s, 3 H), 2.07 (dd, J=13.7, 2.9 Hz, 1 H), 2.19 (dq, J=14.4, 7 Hz, 1 H), 2.27 (t, J=13.7 Hz, 1 H), 2.61 (d, J=13.5 Hz, 1 H), 2.99 (d, J=13.5 Hz, 1 H), 3.26-3.30 (m, 1 H), 3.41 (dd, J=13.8, 1.6 Hz, 1 H), 3.58 (ddd, J=13.7, 11, 2.9 Hz, 1 H), 4.24 (dd, J=13.9, 10.5 Hz, 1 H), 4.36-4.60 (m, 2 H), 4.99-5.07 (m, 1 H), 6.95-7.01 (m, 1 H), 7.01-7.05 (m, 1 H), 7.08-7.16 (m, 3 H), 7.17-8.26 (m, 3 H); Мас Спектр (ESI) m/z=608 (M+H)

## ПРИКЛАД 337

2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm 0.51 (d, J=6.9 Hz, 3 H), 0.65 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 2.01-2.10 (m, 1 H), 2.11-2.25 (m, 1 H), 2.30 (t, J=13.7 Hz, 1 H), 2.61 (d, J=13.5 Hz, 1 H), 2.99 (d, J=13.7 Hz, 1 H), 3.10 (dd, J=13.7, 1.71 Hz, 1 H), 3.25-3.29 (m, 1 H), 3.57 (ddd, J=13.6, 11.1, 2.9 Hz, 1 H), 3.96 (dd, J=13.8, 10.4 Hz, 1 H), 5.15 (d, J=11.3 Hz, 1 H), 6.98-7.03 (m, 1 H), 7.04-7.17 (m, 3 H), 7.18-8.01 (m, 3 H); Мас Спектр (ESI) m/z=582.2 (M+H).

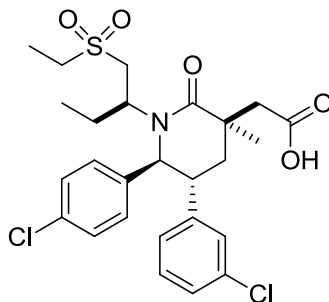
## ПРИКЛАД 338

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-3-метил-1-(метилсульфоніл)бутан-2-іл)-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота

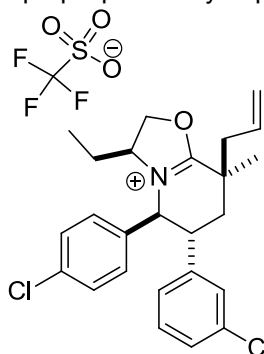
<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm 0.50 (d, J=6.9 Hz, 3 H), 0.67 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 2.05 (dd, J=13.8, 3.1 Hz, 1 H), 2.18 (dq, J=14.2, 6.9 Hz, 1 H), 2.29 (t, J=13.6 Hz, 1 H), 2.62 (d, J=13.5 Hz, 1 H), 2.99 (d, J=13.5 Hz, 1 H), 3.09 (br s, 3 H), 3.20-3.29 (m, 1 H), 3.32-3.35 (m, 1 H), 3.56 (ddd, J=13.8, 10.9, 2.9 Hz, 1 H), 4.07 (dd, J=13.9, 10.5 Hz, 1 H), 5.09 (d, J=11 Hz, 1 H), 6.98 (dt, J=7.2, 1.4 Hz, 1 H), 7.03-7.08 (m, 1 H), 7.08-7.16 (m, 2 H), 7.29 (br s, 4 H); Мас Спектр (ESI) m/z=540.2 (M+H).

## ПРИКЛАД 339

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етилсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



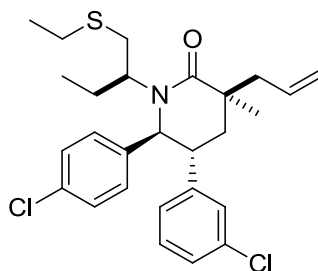
- 5      Етап А. (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-етил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію трифторметансульфонат



Способом Прикладу 361, етап А, використовуючи (S)-2-амінобутанол замість L-валінолу, одержали зазначену в заголовку сполуку як перший елюований диастереомер.

- 10      <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.95 (1 H, br. s), 7.34-7.60 (2 H, m), 7.18-7.34 (4 H, m), 7.13 (1 H, dt, J=7.5, 1.3 Hz), 5.88 (1 H, m), 5.37 (1 H, dd, J=16.8, 1.6 Hz), 5.28 (1 H, dd, J=10.0, 2.0 Hz), 5.16 (1 H, d, J=10.8 Hz), 5.06 (1 H, t, J=9.8 Hz), 4.78 (1 H, dd, J=9.5, 7.1 Hz), 4.45 (1 H, m, J=2.7 Hz), 3.88-3.98 (1 H, m), 2.66-2.85 (2 H, m), 2.33 (1 H, t, J=13.4 Hz), 1.99 (1 H, dd, J=13.7, 3.4 Hz), 1.32 (3 H, s), 0.94 (1 H, m), 0.59 (3 H, t, J=7.2 Hz), 0.41-0.53 (1 H, m); Мас Спектр (ESI) m/z=428.2 (M<sup>+</sup>).

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етилтіо)бутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он



- 20      До розчину (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-етил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію трифторметансульфонату (86 мг, 0,15 ммоль; Приклад 339, етап А) у ДМФ (0,74 мл) додали етантілат натрію (38 мг, 0,45 ммоль). Після перемішування при 25 °С протягом 1,5 години реакцію погасили (насиченим водним NH<sub>4</sub>Cl), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (2 x насиченим сольовим розчином). Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (12 г SiO<sub>2</sub>, 10 % і 20 % EtOAc/гексани) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної рідини.

Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етилсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

- 30      До швидко перемішаного розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етилтіо)бутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (60 мг, 0,12 ммоль; Приклад 339, етап В) у суміші води (0,66 мл), ацетонітрилу (0,44 мл) і CCl<sub>4</sub> (0,44 мл) додали періодат натрію (157 мг, 0,734 ммоль), а потім рутенію (III) хлорид гідрат (2,8 мг, 0,012 ммоль). Після енергійного перемішування протягом 5 годин реакційну суміш підкислили (10 % лимонною кислотою) і



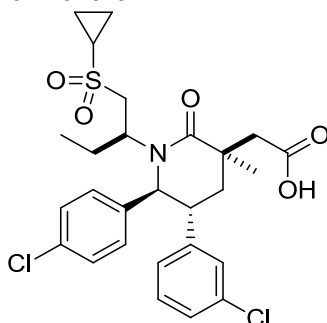
розбавили (EtOAc). Реакційну суміш відфільтрували через Целіт® (J.T. Baker, Філіпсберг, штат Нью-Джерсі, діатомова земля), а фільтрат екстрагували (2 x EtOAc). Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку обернено-фазовою

5 препаративною ВЕРХ (колонка Gemini™ Prep C<sub>18</sub> 5 мкм, Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; градієнтне елюювання від 40 % до 60 % MeCN у воді, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої пінистої речовини.

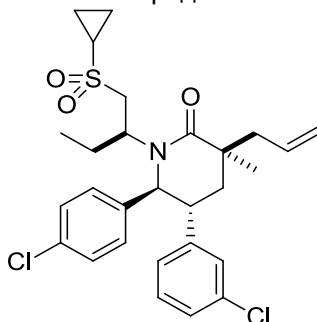
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.24-7.26 (2 H, m), 7.01-7.20 (4 H, m), 6.93-6.98 (1 H, m), 6.85 (1 H, d, J=7.0 Hz), 4.94 (1 H, d, J=10.6 Hz), 4.15 (1 H, t, J=12.1 Hz), 3.24-3.37 (1 H, m), 2.92-3.18 (4 H, m), 2.71-2.82 (2 H, m), 2.38 (1 H, t, J=13.8 Hz), 2.06-2.21 (1 H, m), 1.92 (1 H, dd, J=13.7, 2.7 Hz), 1.48 (3 H, s), 1.42-1.46 (1 H, m) 1.44 (3 H, t, J=7.5 Hz), 0.41 (3 H, t, J=7.5 Hz); Мас Спектр (ESI) m/z=540.1 [M+H].

ПРИКЛАД 340

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метилпіридин-2-он



До розчину (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-етил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію трифторметансульфонату (75 мг, 0,130 ммоль; Приклад 339, етап А) в ацетонітрилі (1,3 мл) додали циклопропансульфінової кислоти натрієву сіль (50 мг, 0,39 ммоль) при 25 °С. Після перемішування при 90 °С протягом 1 дня реакцію погасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl, екстрагували (2 x EtOAc), а об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином (2x), висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (12 г SiO<sub>2</sub>, 35 % і 45 % EtOAc/гексани) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної рідини.

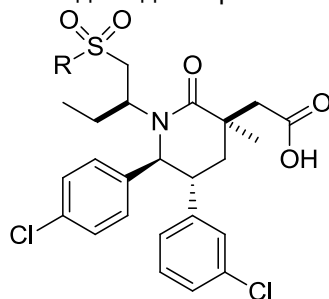
Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метилпіридин-2-ону (Приклад 340, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 339, етап С.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.22-7.26 (2 H, m), 6.99-7.19 (4 H, m), 6.91-6.97 (1 H, m), 6.76-6.89 (1 H, m), 4.91 (1 H, d, J=10.8 Hz), 4.21 (1 H, dd, J=13.5, 11.3 Hz), 3.31 (1 H, t, J=10.3 Hz), 3.12 (1 H, ddd, J=13.6, 10.9, 2.6 Hz), 2.88-3.02 (2 H, m), 2.76 (1 H, d, J=14.9 Hz), 2.31-2.49 (2 H, m), 2.06-2.24 (1 H, m), 1.90 (1 H, dd, J=13.7, 2.7 Hz), 1.40-1.56 (1 H, m), 1.47 (3 H, s), 1.23-1.36 (2 H, m), 1.01-1.16 (2 H, m), 0.42 (3 H, t, J=7.5 Hz); Мас Спектр (ESI) 552.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклади 340 і 341 одержали з (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-етил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію трифторметансульфонату (Приклад 339, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 339 або в Прикладі 340,

використовуючи еквівалентну кількість відповідного реагента на етапі В.



Приклад	R	Спосіб	Використовуваний реагент
341		Приклад 339	пропан-2-тіолат, одержаний in situ із карбонату цезію (206 мг, 0,63 ммоль) і 2-пропантіолу (59 мкл, 0,63 ммоль)
342		Приклад 339	2-метилпропантіолат, одержаний in situ із 2-метилпропан-2-тіолу (113 мкл, 1,00 ммоль) і карбонату натрію (106 мг, 1,00 ммоль)
343		Приклад 340	циклобутансульфінова кислота, натрієва сіль

#### 5 ПРИКЛАД 341

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопiperидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.22-7.26 (2 H, br s), 7.02-7.21 (4 H, m), 6.92-6.94 (1 H, s), 6.85 (1 H, d, J=7.0 Hz), 4.97 (1 H, d, J=10.8 Hz), 4.10 (1 H, t, J=11.7 Hz), 3.27-3.42 (1 H, m), 2.98-3.16 (3 H, m), 2.70-2.78 (2 H, m), 2.40 (1 H, t, J=13.9 Hz), 2.08-2.26 (1 H, m), 1.86-1.93 (1 H, s), 1.49 (3 H, s), 1.43 (3 H, d, J=6.8 Hz), 1.43 (3 H, d, J=6.8 Hz), 1.40-1.50 (1 H, m) 0.41 (3 H, t, J=7.5 Hz); Мас Спектр (ESI) m/z=554.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 342

2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилсульфоніл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопiperидин-3-іл)оцтова кислота

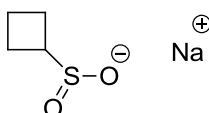
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.21-7.26 (2 H, m), 7.01-7.20 (4 H, m), 6.92-6.94 (1 H, m), 6.85 (1 H, d, J=7.1 Hz), 4.99 (1 H, d, J=10.8 Hz), 4.04 (1 H, dd, J=13.2, 11.2 Hz), 3.33 (1 H, t, J=10.4 Hz), 3.03-3.15 (2 H, m), 2.80 (1 H, dd, J=13.2, 2.0 Hz), 2.72 (1 H, d, J=15.4 Hz), 2.43 (1 H, t, J=13.8 Hz), 2.08-2.23 (1 H, m), 1.86 (1 H, dd, J=13.7, 2.4 Hz), 1.50 (3 H, s), 1.46-1.49 (1 H, m), 1.44 (9 H, s), 0.41 (3 H, t, J=7.6 Hz); Мас Спектр (ESI) 568.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 343

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклобутилсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопiperидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.21-7.27 (2 H, m), 7.00-7.21 (4 H, m), 6.93-6.97 (1 H, s), 6.86 (1 H, d, J=7.1 Hz), 4.97 (1 H, d, J=10.8 Hz), 3.98 (1 H, t, J=12.2 Hz), 3.76 (1 H, quin, J=8.3 Hz), 3.31 (1 H, t, J=9.9 Hz), 3.12 (1 H, ddd, J=13.6, 10.9, 2.7 Hz), 2.99 (1 H, d, J=14.9 Hz), 2.75 (1 H, d, J=14.9 Hz), 2.50-2.69 (3 H, m), 2.27-2.46 (3 H, m), 2.04-2.19 (3 H, m), 1.91 (1 H, dd, J=13.7, 2.7 Hz), 1.48-1.52 (3 H, m), 1.41-1.47 (1 H, m), 0.40 (3 H, t, J=7.6 Hz); Мас Спектр (ESI) 566.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез циклобутансульфінової кислоти, натрієвої солі

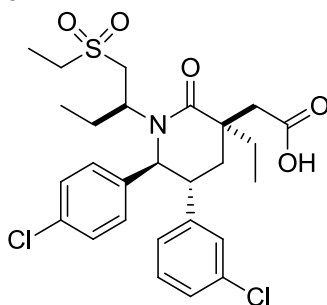


Реагент одержали такими ж способами, як описані в публікаціях WO2007/14011 і WO2010/39982. До суспензії магнію (306 мг, 12,6 ммоль) в ефірі (7,4 мл) декількома невеликими частинами додали розчин бромциклобутану (1,00 г, 7,41 ммоль) в ефірі (7,4 мл) при 25 °С. Після припинення первинного екзотермічного ефекту суміш додатково нагрівали з дефлегматором протягом 1 години. Потім суспензію невеликими частинами додали до крижаного розчину

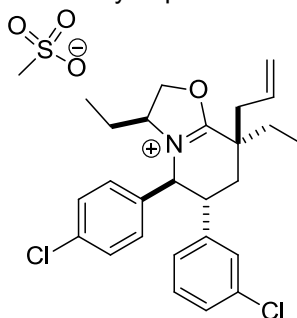
сульфурилдихлориду (3,00 г, 22,2 ммоль) у ДХМ (12 мл). Суспензію нагріли до кімнатної температури і вилучили леткі речовини під зниженим тиском. Залишок висушили під вакуумом, потім екстрагували гексаном (80 мл). Гексанову суспензію відфільтрували, а осад на фільтрі промили гексанами. Об'єднані фільтрати висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском для одержання неочищеного циклобутансульфоніл хлориду. Неочищений циклобутансульфоніл хлорид (1,15 г, 7,44 ммоль) додали до суспензії сульфату натрію (2,16 г, 17,1 ммоль) у воді (9,7 мл) і карбонату натрію (1,42 г, 13,4 ммоль). Отриманий розчин нагрівали з дефлегматором протягом 1 години. Реакційну суміш остудили та ліофілізували для видалення води. До залишку додали етанол (50 мл) і отриману суміш нагрівали з дефлегматором протягом 2 годин. Суміш відфільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском для одержання неочищеної зазначеної в заголовку сполуки, яку використовували в цьому вигляді на наступному етапі.

## ПРИКЛАД 344

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-1-((S)-1-(етилсульфоніл)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

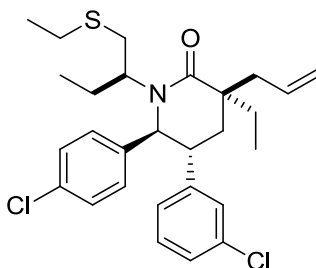


Етап А. (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3,8-диетил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію метансульфонат



До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)піперидин-2-ону (300 мг, 0,652 ммоль) (Приклад 202, етап В) у ДХМ (6 мл) послідовно додали триетиламін (270 мкл, 1,955 ммоль) і метансульфоновий ангідрид (170 мг, 0,977 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин реакцію погасили 10 % водним розчином лимонної кислоти, екстрагували ДХМ, а об'єднані екстракти промили водою, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-1-((S)-1-(етіолтіо)бутан-2-іл)піперидин-2-он



Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3,8-диетил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію метансульфонату (Приклад 344, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 339, етап В.

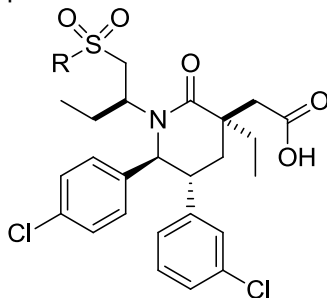
Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-1-((S)-1-

(етилсульфоніл)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-1-((S)-1-(етилтіо)бутан-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 344, етап В) таким же способом, як описано в Прикладі 339, етап С.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.41 (t, J=8.0 Hz, 3 H), 0.97 (t, J=8.0 Hz, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.50 (m, 1 H), 1.86 (dd, J=12, 4 Hz, 1 H), 1.97 (m, 2 H), 2.15 (m, 1 H), 2.36 (t, J=12 Hz, 1 H), 2.79 (m, 1 H), 2.81 (d, J=16 Hz, 1 H), 2.92 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 3.04 (m, 2 H), 3.16 (m, 1 H), 3.19 (m, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 4.97 (d, J=12 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.13 (m, 3 H), 7.38 (m, 3 H); Мас Спектр (ESI) m/z=554.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклади 345-347 одержали з (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3,8-диетил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-a]піридин-4-ію метансульфонату (Приклад 344, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 339 або в Прикладі 340, використовуючи еквівалентну кількість відповідного реагента на етапі В.



15

Приклад	R	Спосіб	Використовуваний реагент
345		Приклад 339	пропан-2-тіолат, одержаний in situ із карбонату цезію (206 мг, 0,63 ммоль) і 2-пропантіолу (59 мкл, 0,63 ммоль)
346		Приклад 339	2-метилпропантіолат, одержаний in situ із 2-метилпропан-2-тіолу (113 мкл, 1,00 ммоль) і карбонату натрію (106 мг, 1,00 ммоль)
347		Приклад 340	циклобутансульфінової кислоти натрієва сіль, одержана так, як описано в Прикладі 343
348		Приклад 340	циклопропансульфінової кислоти натрієва сіль, одержана так, як описано в Прикладі 343

#### ПРИКЛАД 345

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.40 (t, J=8.0 Hz, 3 H), 0.97 (t, J=8.0 Hz, 3 H), 1.43 (d, J=4 Hz, 6 H), 1.50 (m, 1 H), 1.86 (dd, J=12, 4 Hz, 1 H), 1.98 (m, 2 H), 2.19 (m, 1 H), 2.37 (t, J=12 Hz, 1 H), 2.73 (d, J=12 Hz, 1 H), 2.79 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 2.97 (d, J=12 Hz, 1 H), 3.10 (m, 2 H), 3.37 (m, 1 H), 4.09 (m, 1 H), 4.99 (d, J=12 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.12 (m, 4 H), 7.27 (m, 2 H); Мас Спектр (ESI) m/z=568.0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 346

2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилсульфоніл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.39 (t, J=8.0 Hz, 3 H), 0.97 (t, J=8.0 Hz, 3 H), 1.43 (s, 9 H), 1.50 (m, 1 H), 1.85 (dd, J=12, 4 Hz, 1 H), 1.97 (m, 2 H), 2.15 (m, 1 H), 2.38 (t, J=12 Hz, 1 H), 2.80 (d, J=16 Hz, 1 H), 2.96 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 3.14 (m, 2 H), 3.35 (m, 1 H), 4.01 (m, 1 H), 5.02 (d, J=8 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.13 (m, 4 H), 7.38 (m, 2 H); Мас Спектр (ESI) m/z=582.1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 347

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклобутилсульфоніл)бутан-2-іл)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.39 (t, J=8.0 Hz, 3 H), 0.98 (t, J=8.0 Hz, 3 H), 1.50

(m, 1 H), 1.84-2.45 (m, 6 H), 2.38 (m, 3 H), 2.62 (m, 3 H), 2.80 (d, J=16 Hz, 1 H), 2.94 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 3.15 (d, J=12 Hz, 1 H), 3.34 (m, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 3.94 (m, 1 H), 5.00 (d, J=12 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.13 (m, 3 H), 7.28 (m, 3 H); Мас Спектр (ESI) 580.0 [M+H]<sup>+</sup>.

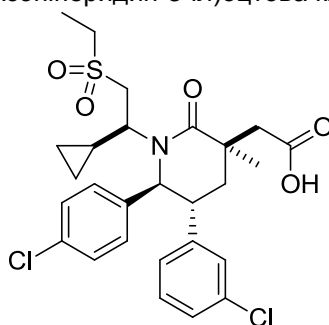
# ПРИКЛАД 348

5 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілсульфоніл)бутан-2-іл)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.42 (t, J=8.0 Hz, 3 H), 0.97 (t, J=8.0 Hz, 3 H), 1.10 (m, 2 H), 1.26 (m, 2 H), 1.52 (m, 1 H), 1.83 (dd, J=16, 4 Hz, 1 H), 1.96 (m, 2 H), 2.14 (m, 1 H), 2.34 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 2.42 (m, 1 H), 2.79 (d, J=12 Hz, 1 H), 2.95 (m, 1 H), 2.98 (d, J=16 Hz, 1 H), 3.12 (m, 1 H), 3.34 (m, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 5.00 (d, J=12 Hz, 1 H), 6.84 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.12 (m, 4 H), 7.27 (m, 2 H); Мас Спектр (ESI) m/z=566.0 [M+H]<sup>+</sup>.

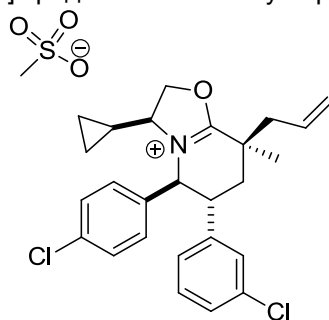
# ПРИКЛАД 349

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(етилсульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



15

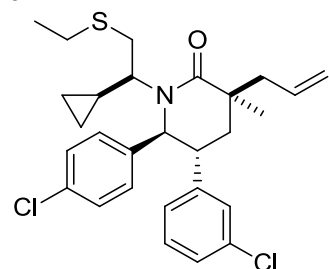
Етап А. (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-циклопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію метансульфонат



20

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 252, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 344, етап А.

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(етилтіо)етил)-3-метилпіперидин-2-он



25

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-циклопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію метансульфонату (Приклад 349, етап А) і етантіолату натрію, як описано в Прикладі 339.

Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(етилсульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

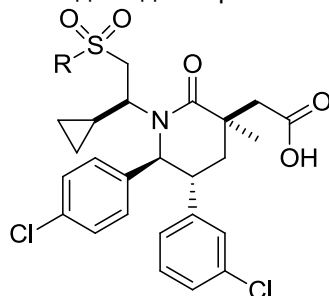
30

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(етилтіо)етил)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 349, етап В) таким же способом, як описано в Прикладі 339, етап С.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.20-7.26 (3 H, m), 7.07-7.17 (3 H, m), 6.95-6.98 (1 H, m), 6.82-6.88 (1 H, m), 4.90 (1 H, d, J=10.6 Hz), 4.25-4.46 (1 H, m), 3.11-3.24 (1 H, m), 2.99-3.09

(3 H, m), 2.92 (1 H, d, J=12.1 Hz), 2.80 (1 H, d, J=14.7 Hz), 2.64-2.77 (1 H, m), 2.42 (1 H, t, J=13.8 Hz), 1.91 (1 H, dd, J=13.9, 2.5 Hz), 1.83 (1 H, br. s.), 1.49 (3 H, s), 1.44 (3 H, t, J=7.5 Hz), 0.32-0.42 (1 H, m), 0.18-0.27 (1 H, m), -0.35 - -0.24 (1 H, m), -1.15 - -0.95 (1 H, m); Мас Спектр (ESI) 552.2 [M+H]<sup>+</sup>.

- 5 Приклади 350-356 одержали з (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-циклопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію метансульфонату (Приклад 349, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 339 або в Прикладі 340, використовуючи еквівалентну кількість відповідного реагента на етапі В.



10

Приклад	R	Спосіб	Використовуваний реагент
350		Приклад 339	пропан-2-тіолат, одержаний in situ із 2-пропантіолу і карбонату натрію
351		Приклад 339	2-метилпропантіолат, одержаний in situ із 2-метилпропан-2-тіолу і карбонату натрію
352		Приклад 340	циклобутансульфінової кислоти натрієва сіль, одержана так, як описано в Прикладі 343
353		Приклад 340	циклопропансульфінової кислоти натрієва сіль, одержана способом, описаним у Прикладі 343
354	Me	Приклад 340	метансульфінат натрію
355		Приклад 339	2-метилбутан-2-тіолат, одержаний in situ із 2-метилбутан-2-тіолу і NaH
356		Приклад 339	2,4-ди-фторбензолтіолат, одержаний in situ із 2,4-ди-фторбензолтіолу і NaH

#### ПРИКЛАД 350

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(ізопропілсульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

- 15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.23-7.26 (3 H, m), 7.04-7.20 (3 H, m), 6.93-6.97 (1 H, m), 6.84-6.88 (1 H, m), 4.93 (1 H, d, J=10.8 Hz), 4.34 (1 H, br. s.), 3.05-3.18 (3 H, m), 2.86 (1 H, d, J=13.3 Hz), 2.77 (2 H, d, J=15.3 Hz), 2.46 (1 H, t, J=13.8 Hz), 1.86 (2 H, dd, J=13.5, 2.5 Hz), 1.51 (3 H, s), 1.44 (6 H, d, J=6.8 Hz), 0.31-0.44 (1 H, m), 0.18-2.80 (1 H, m), -0.35 - -0.23 (1 H, m), -1.15 - -1.02 (1 H, br. s.); Мас Спектр (ESI) 566.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 351

2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

- 20 <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.20-7.26 (3 H, m), 7.03-7.17 (3 H, m), 6.93-6.97 (1 H, m), 6.82-6.92 (1 H, m), 4.95 (1 H, d, J=10.6 Hz), 4.30 (1 H, t, J=12.0 Hz), 3.14 (1 H, ddd, J=13.6, 10.8, 2.6 Hz), 3.07 (1 H, d, J=15.1 Hz), 2.92 (1 H, d, J=11.9 Hz), 2.79 (1 H, d, J=15.1 Hz), 2.72 (1 H, t, J=9.6 Hz), 2.45 (1 H, t, J=13.8 Hz), 1.88 (2 H, dd, J=13.6, 2.4 Hz), 1.50 (3 H, s), 1.44 (9 H, s), 0.30-0.44 (1 H, m), 0.17-0.30 (1 H, m), -0.37 - -0.26 (1 H, m), -1.15 - -1.05 (1 H, m); Мас Спектр (ESI) 580.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 352

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-(циклобутилсульфоніл)-1-

30

циклопропілетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.20-7.27 (3 H, m), 7.07-7.15 (3 H, m), 6.94-6.98 (1 H, m), 6.84-6.93 (1 H, m), 4.93 (1 H, d, J=10.6 Hz), 4.23 (1 H, t, J=11.3 Hz), 3.77 (1 H, quin, J=8.3 Hz), 3.12-3.22 (1 H, m), 3.08 (1 H, d, J=15.1 Hz), 2.70-2.83 (3 H, m), 2.53-2.69 (2 H, m), 2.47 (1 H, t, J=13.8 Hz), 2.27-2.40 (2 H, m), 2.04-2.19 (2 H, m), 1.73-1.97 (2 H, m), 1.51 (3 H, s), 0.30-0.41 (1 H, m), 0.20-0.30 (1 H, m), -0.35 - -0.25 (1 H, m), -1.12 - -0.95 (1 H, m); Мас Спектр (ESI) 578.1 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 353

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(циклопропілсульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.18-7.26 (3 H, m), 7.06-7.15 (3 H, m), 6.92-6.97 (1 H, m), 6.82-6.88 (1 H, m), 4.87 (1 H, d, J=10.6 Hz), 4.44 (1 H, br. s.), 3.11-3.23 (1 H, m), 3.01-3.10 (2 H, m), 2.78 (1 H, d, J=15.1 Hz), 2.73 (1 H, br. s.), 2.35-2.47 (2 H, m), 1.88 (1 H, dd, J=13.8, 2.6 Hz), 1.76-1.85 (1 H, m), 1.49 (3 H, s), 1.24-1.35 (2 H, m), 1.03-1.16 (2 H, m), 0.32-0.44 (1 H, m), 0.20-0.30 (1 H, m), -0.33 - -0.21 (1 H, m), -1.02 - -0.98 (1 H, br. s.); Мас Спектр (ESI) 564.1 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 354

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(метилсульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm -1.03 (br s, 1 H) -0.26 (br s, 1 H) 0.27 (br s, 1 H) 0.33-0.49 (m, 1 H) 1.51 (s, 3 H) 1.71-1.97 (m, 2 H) 2.43 (t, J=13.79 Hz, 1 H) 2.78 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.01-3.24 (m, 3 H) 4.44 (br s, 1 H) 4.87 (d, J=10.56 Hz, 1 H) 6.81-6.92 (m, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.07-7.20 (m, 2 H) 7.27 (m, 4 H); Мас Спектр (ESI) m/z=540 (M+1).

ПРИКЛАД 355

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(трет-пентилсульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm -1.11 (br s, 1H), -0.31 (br s, 1H), 0.23 (br s, 1H), 0.36 (br s, 1H), 1.04 (t, J=7.53 Hz, 3H), 1.28-1.44 (m, 6H), 1.50 (s, 3H), 1.73-1.95 (m, 4H), 2.48 (t, J=13.89 Hz, 1H), 2.76 (d, J=15.26 Hz, 2H), 2.91 (d, J=13.11 Hz, 1H), 3.04-3.23 (m, 2H), 4.28 (t, J=11.15 Hz, 1H), 4.90-5.07 (m, 1H), 6.84-6.93 (m, 1H), 6.94-7.03 (m, 1H), 7.05-7.37 (br s, 6H); Мас Спектр (ESI) m/z=594.0 (M+1).

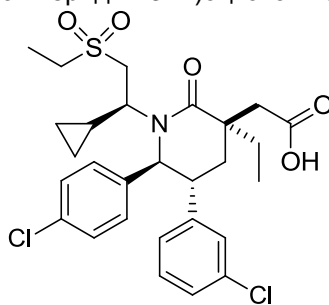
ПРИКЛАД 356

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-((2,4-дифторфеніл)сульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

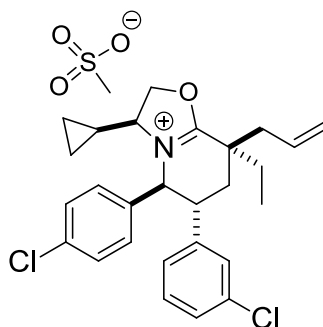
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm -1.06 (br s, 1H), -0.29 (br s, 1H), 0.15-0.28 (m, 1H), 0.28-0.44 (m, 1H), 1.37 (s, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.77-1.95 (m, 2H), 2.48 (t, J=13.79 Hz, 1H), 2.67-2.85 (m, 1H), 3.07 (d, J=14.87 Hz, 1H), 3.13-3.32 (m, 2H), 4.65 (br s, 1H), 4.92 (d, J=10.56 Hz, 1H), 6.81-6.94 (m, 2H), 6.94-7.21 (m, 8H), 7.99 (td, J=8.31, 6.06 Hz, 1H); MC (ESI) m/e=636.0 (M+1).

ПРИКЛАД 357

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(етилсульфоніл)етил)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

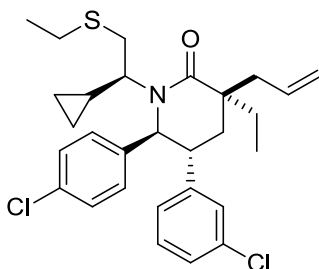


Етап А. (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-циклопропіл-8-етил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію метансульфонат



Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-етилпіперидин-2-ону (Приклад 253, етап С) таким же способом, як описано в Прикладі 344, етап А.

5      Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(етилтіо)етил)-3-етилпіперидин-2-он



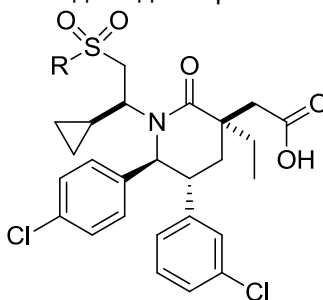
Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-циклопропіл-8-етил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію метансульфонату (Приклад 357, етап А) і етантіолату натрію способом, описаним в Прикладі 339.

Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(етилсульфоніл)етил)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(етилтіо)етил)-3-етилпіперидин-2-ону (Приклад 357, етап В) таким же способом, як описано в Прикладі 339, етап С.



<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-0.99 (br s, 1 H) -0.25 (br s, 1 H) 0.30 (br s, 1 H) 0.40 (br s, 1 H) 0.98 (t, J=7.46 Hz, 3 H) 1.44 (t, J=7.58 Hz, 3 H) 1.83 (m, 2 H) 1.92-2.09 (m, 2 H) 2.41 (t, J=13.69 Hz, 1 H) 2.71-2.88 (m, 2 H) 2.94 (d, J=13.45 Hz, 1 H) 3.00-3.20 (m, 4 H) 4.30 (br. s, , 1 H) 4.92 (d, J=10.76 Hz, 1 H) 6.81-6.87 (m, 1 H) 6.97 (m, 1 H) 7.08-7.26 (m, 3 H); 7.30-7.50 (m, 4H); Мас Спектр (ESI) m/z=566 (M+1).

Приклади 358-360 одержали з (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-циклопропіл-8-етил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію метансульфонату (Приклад 357, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 339 або в Прикладі 340, використовуючи еквівалентну кількість відповідного реагента на етапі В.



Приклад	R	Спосіб	Використовуваний реагент
358		Приклад 339	пропан-2-тіолат, одержаний in situ із 2-пропантіолу і NaH



Приклад	R	Спосіб	Використовуваний реагент
359		Приклад 339	2-метилпропантіолат, одержаний in situ із 2-метилпропан-2-тіолу і NaH
360		Приклад 340	циклопропансульфінат

## ПРИКЛАД 358

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(ізопропілсульфоніл)етил)-3-етил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-1.01 (br s, 1H), -0.27 (br s, 1H), 0.29 (br s, 1H), 0.39 (br s, 1H), 0.98 (t, J=7.53 Hz, 3H), 1.33-1.52 (m, 6H), 1.71-1.94 (m, 2H), 2.01 (q, J=7.43 Hz, 2H), 2.42 (t, J=13.79 Hz, 1H), 2.70-2.95 (m, 3H), 2.99-3.24 (m, 3H), 4.28 (br s, 1H), 4.95 (d, J=10.56 Hz, 1H), 6.83-6.94 (m, 2H), 6.94-7.05 (m, 2H), 7.05-7.21 (m, 4H); МС (ESI) m/z=580.0 and 581.9 (M+1).

## ПРИКЛАД 359

2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-1.05 (br s, 1 H) -0.29 (br s, 1 H) 0.27 (br s, 1 H) 0.34-0.42 (m, 1 H) 0.98 (t, J=7.46 Hz, 3 H) 1.44 (s, 9 H) 1.81 (dd, J=13.69, 2.93 Hz, 1 H) 1.87-2.11 (m, 3 H) 2.43 (t, J=13.82 Hz, 1 H) 2.79 (d, J=15.89 Hz, 2 H) 2.95 (d, J=13.20 Hz, 1 H) 3.04-3.19 (m, 2 H) 4.21 (m, 1 H) 4.97 (d, J=10.76 Hz, 1 H) 6.75-6.92 (m, 2 H) 6.92-7.01 (m, 1 H) 7.06-7.17 (m, 3 H) 7.43 (m, 2 H); Мас Спектр (ESI) m/z=594 (M+1).

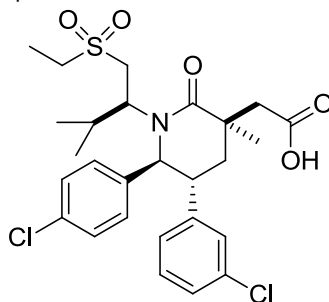
## ПРИКЛАД 360

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(циклопропілсульфоніл)етил)-3-етил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

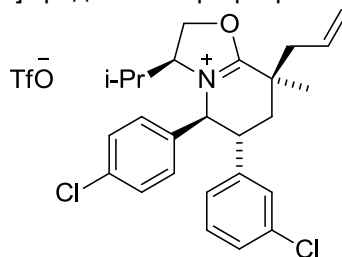
<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-0.99 (br s, 1 H) -0.25 (br s, 1 H) 0.29 (br s, 1 H) 0.36-0.45 (m, 1 H) 0.97 (t, J=7.46 Hz, 3 H) 1.07-1.16 (m, 2 H) 1.21-1.34 (m, 2 H) 1.82 (dd, J=13.69, 2.93 Hz, 1 H) 1.86-1.92 (m, 1 H) 1.92-2.14 (m, 2 H) 2.36-2.46 (m, 2 H) 2.80 (d, J=15.65 Hz, 1 H) 3.03-3.16 (m, 3 H) 4.34 (m, 1H) 4.90 (d, J=10.51 Hz, 1 H) 6.80-6.89 (m, 1 H) 6.92-6.99 (m, 1 H) 7.06-7.17 (m, 3 H) 7.35-7.45 (m, 3 H); Мас Спектр (ESI) m/z=578 (M+1).

## ПРИКЛАД 361

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етилсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-ізопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-a]піридин-4-ію трифторметансульфонат



L-валінол (Sigma Aldrich, Сент-Луїс, штат Міссурі) (3,64 г), рацемічний (3S/R, 5R/S, 6R/S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он (3,17 г; Приклад 261, етап Е) і трет-бутоксид літію (0,025 г) нагрівали в розплавленому вигляді протягом 17 годин на масляній бані, установленій на 135 °С. Після охолодження склоподібну тверду речовину розчинили в дихлорметані. Органічний шар промили насиченим розчином хлориду амонію,

потім 1 н. розчином гідроксиду натрію, а потім насиченим сольовим розчином. Органічний шар висушили над сульфатом магнію і концентрували для одержання 3,88 г суміші диастереомерів.

Порцію 2,61 г (67 % від загальної кількості) суміші, приблизно 1:1, отриманої вище, розчинили в толуолі і випарили до сухості три рази для видалення залишкової вологи. Додали дихлорметан (55 мл) і 2,6-диметилпіридин (3,3 мл, 28,5 ммоль) і отриманий перемішаний розчин остудили до -50 °С на охолоднику із сухого льоду/ацетонітрилу. За період 10 хвилин додали трифторметансульфоновий ангідрид (2,4 мл, 14,27 ммоль), так, щоб внутрішня температура не перевищувала -45 °С. Через 40 хвилин реакцію погасили додаванням 2 М НСІ. Суміш нагріли до кімнатної температури, розбавили дихлорметаном, промили 2 н. НСІ, водою і, нарешті, насиченим сольовим розчином. Органічні шари висушили над сульфатом магнію, відфільтрували і концентрували до жовтої пінистої речовини, вага якого склала близько 2,6 г. Частину цього матеріалу (1,92 г, 74 %) очистили рідинною хроматографією середнього тиску, використовуючи 120 г колонку, елюючи градієнтом від 20 до 100 % ацетону в гексанах. Фракції, які містять більш швидко елююваний (менш полярний) диастереомер, концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої пінистої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.62 (d, J=2.4 Hz, 3 H), 0.64-0.74 (m, 4 H), 1.51 (s, 3 H), 2.04 (dd, J=14.1, 3.5 Hz, 1 H), 2.54-2.79 (m, 3 H), 3.58 (ddd, J=13.7, 10.8, 3.5 Hz, 1 H), 4.59 (dd, J=10.2, 4.7 Hz, 1 H), 4.67 (dd, J=9.2, 4.9 Hz, 1 H), 5.23-5.45 (m, 3 H), 5.71 (d, J=11 Hz, 1 H), 5.83 (ddt, J=17, 9.9, 7.4 Hz, 1 H), 7.06 (t, J=1.8 Hz, 1 H), 7.11-7.16 (m, 1 H), 7.19 (t, J=7.7 Hz, 1 H), 7.23-7.32 (m, 3 H), 7.39 (br s, 2 H); Мас Спектр (ESI) m/z=442.2 (M<sup>+</sup>).

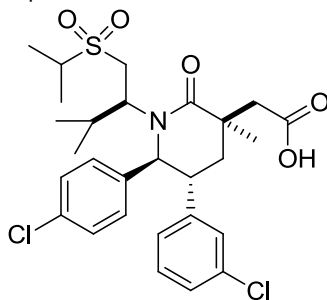
Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етилсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-ізопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію трифторметансульфонату (Приклад 361, етап А) такими ж способами, як описано в Прикладі 339, використовуючи еквівалентну кількість етантіолу на етапі В.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm 0.51 (d, J=7.1 Hz, 3 H), 0.66 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.41 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 2.05 (dd, J=13.7, 2.9 Hz, 1 H), 2.18 (dq, J=14.2, 6.9 Hz, 1 H), 2.31 (t, J=13.7 Hz, 1 H), 2.62 (d, J=13.7 Hz, 1 H), 3.00 (d, J=13.7 Hz, 1 H), 3.14-3.24 (m, 3 H), 3.25-3.30 (m, 1 H), 3.57 (ddd, J=13.8, 10.9, 2.9 Hz, 1 H), 4.02 (dd, J=13.9, 10.5 Hz, 1 H), 5.12 (d, J=11 Hz, 1 H), 7.00 (dt, J=7.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.04-8.17 (m, 7 H); Мас Спектр (ESI) m/z=554.2 (M+1).

#### ПРИКЛАД 362

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

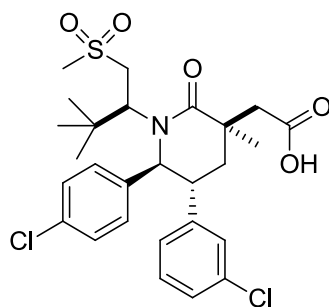


Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-ізопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію трифторметансульфонату (Приклад 361, етап А) такими ж способами, як описано в Прикладі 339, використовуючи еквівалентну кількість пропан-2-тіолу на етапі В.

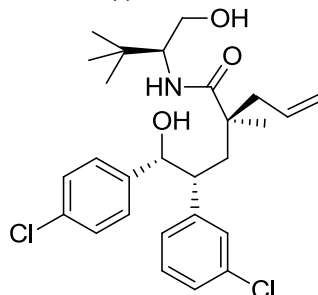
<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm 0.50 (d, J=6.9 Hz, 3 H), 0.65 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.41 (d, J=6.9 Hz, 6 H), 2.05 (dd, J=13.6, 2.8 Hz, 1 H), 2.18 (dq, J=14, 6.9 Hz, 1 H), 2.31 (t, J=13.7 Hz, 1 H), 2.61 (d, J=13.5 Hz, 1 H), 2.99 (d, J=13.7 Hz, 1 H), 3.11 (d, J=13.7 Hz, 1 H), 3.25-3.29 (m, 1 H), 3.32-3.37 (m, 1 H), 3.49-3.65 (m, 1 H), 4.01 (dd, J=13.7, 10.5 Hz, 1 H), 5.13 (d, J=11 Hz, 1 H), 6.93-7.03 (m, 1 H), 7.03-8.23 (m, 7 H); Мас Спектр (ESI) m/z=568.0 (M+1).

#### ПРИКЛАД 363

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-3,3-диметил-1-(метилсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота



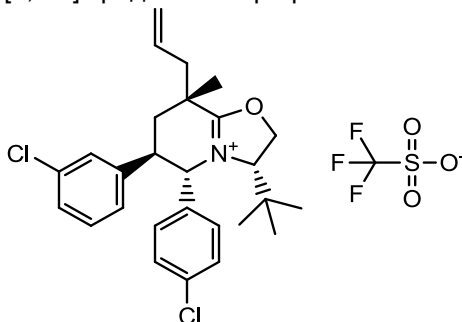
Етап А. (S)-2-((2R, 3R)-2-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-3-гідроксипропіл)-N-((S)-1-гідрокси-3,3-диметилбутан-2-іл)-2-метилпент-4-енамід



5 (S)-трет-лейцинол (0,937 г, 7,99 ммоль) і (3S, 5R, 6R)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он (1 г, 2,66 ммоль; Приклад 261, етап F) змішали в реакційній колбі і нагріли до 100 °С. Через 2 дні реакційну суміш остудили до кімнатної температури і розчинили в етилацетаті. Органічну фазу промили 3 × 10 мл 1 н. HCl і 1 × 10 мл насиченим сольовим розчином, висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

10 <sup>1</sup>H-ЯМР (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21-7.10 (series of m, 5H), 7.07 (t, J=1.7 Hz, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.87 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 5.91 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 5.65 (ddt, J=17.4, 10.3, 7.3 Hz, 1H), 5.05 (dd, J=10.5, 2.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.02 (dt, J=7.6, 5.4 Hz, 1H), 2.42 (dd, J=13.9, 7.1 Hz, 1H), 2.23 (dd, J=14.7, 5.6 Hz, 1H), 2.05 (dd J=13.7, 7.6 Hz, 1H), 1.87 (dd, J=14.4, 7.6 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.92 (s, 9H); Мас Спектр (ESI) m/z=492.2 (M+1).

15 Етап В. (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-3-(трет-бутил)-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію трифлат



20 До розчину (S)-2-((2R, 3R)-2-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-3-гідроксипропіл)-N-((S)-1-гідрокси-3,3-диметилбутан-2-іл)-2-метилпент-4-енаміду (Приклад 363, етап А, 950 мг, 1,929 ммоль) у ДХМ (19 мл) при -50 °С додали 2,6-диметилпіридин (896 мкл, 7,72 ммоль), а потім розчин трифторметансульфонового ангідриду (1 М у ДХМ, 4,34 мл, 4,34 ммоль). Хід реакції контролювали за ЖХ/МС. Додатково завантажили 450 мкл (2 екв.) 2,6-диметилпіридину, а потім 1,12 екв. трифторметансульфонового ангідриду (2,16 ммоль, 2,16 мл 1 М розчину в дихлорметані). Реакційну суміш залишили нагріватися до 0 °С, а потім вилили в насичений водний розчин CuSO<sub>4</sub>. До суміші додали 100 мл етилацетату. Шари розділили і промили органічну фазу насиченим водним розчином CuSO<sub>4</sub>. Об'єднані органічні шари концентрували і очистили колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: від 20 до 50 % ацетону в гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

30 <sup>1</sup>H-ЯМР (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.80-7.42 (series of m, 3H), 7.38-7.28 (series of m, 4H), 7.14 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.85 (ddt, J=17.2, 10.0, 7.3 Hz, 1H), 5.61 (d, J=7.1 Hz, 1H), 5.37 (dd, J=16.9, 1.7 Hz, 1H), 5.22 (dd, J=10.0, 7.0 Hz, 1H), 5.17 (t, J=9.7 Hz, 1H), 4.61 (dd, J=9.3, 6.9 Hz, 1H), 3.92 (ddd, J=9.8, 7.6, 4.2 Hz, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.23 (dd, J=14.2, 9.5 Hz, 1H), 2.10 (dd, J=14.2, 4.4 Hz,

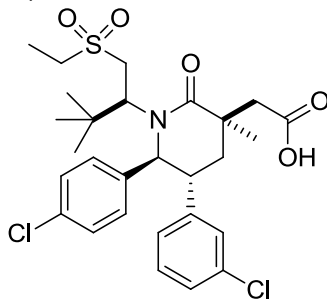
1H), 1.08 (s, 3H), 0.62 (s, 9H); Мас Спектр (ESI) m/z=474.2 (M<sup>+</sup>).

Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-3,3-диметил-1-(метилсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-3-(трет-бутил)-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію трифлату (Приклад 363, етап В) такими ж способами, як описано в Прикладі 340, використовуючи еквівалентну кількість метансульфіналу натрію на етапі В.

ПРИКЛАД 364

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етилсульфоніл)-3,3-диметилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

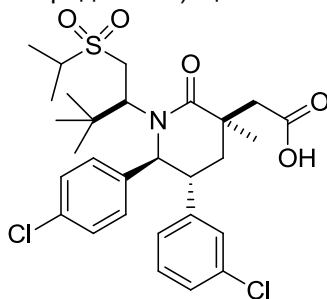


Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-3-(трет-бутил)-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію трифлату (Приклад 363, етап В) такими ж способами, як описано в Прикладі 340, використовуючи еквівалентну кількість етансульфіналу натрію на етапі В.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.13-7.60 (m, 4 H), 7.04-7.12 (m, 2 H), 6.94-7.00 (m, 2 H), 5.90 (ddt, J=17.2, 9.8, 7.5 Hz, 1 H), 5.17-5.29 (m, 2 H), 5.12 (d, J=11.0 Hz, 1 H), 4.27 (dd, J=13.2, 11.2 Hz, 1 H), 3.56 (dd, J=11.0, 2.2 Hz, 1 H), 3.45 (ddd, J=13.8, 10.9, 3.2 Hz, 1 H), 3.03-3.14 (m, 2 H), 2.78 (dd, J=13.2, 2.2 Hz, 1 H), 2.67 (ABX, J<sub>AB</sub>=13.7 Hz, J<sub>AX</sub>=8.1 Hz, 1H), 2.61 (ABX, J<sub>AB</sub>=13.7 Hz, J<sub>BX</sub>=6.8 Hz, 1H) (m, 2 H), 2.27 (t, J=13.7 Hz, 1 H), 1.81 (dd, J=13.6, 3.3 Hz, 1 H), 1.47 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 0.71 (s, 9 H); Мас Спектр (ESI) m/z=550.2 (M+1).

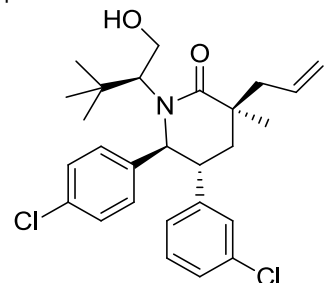
ПРИКЛАД 365

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3,3-диметилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота



25

Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідрокси-3,3-диметилбутан-2-іл)-3-метилпіридин-2-он



30

До розчину (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-3-(трет-бутил)-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію трифторметансульфонату (290 мг, 0,478 ммоль; Приклад 363, етап В) в 1,2-дихлоретані (4,78 мл) додали 5 мл насиченого водного розчину NaHCO<sub>3</sub>. Реакційну суміш нагрівали до 50 °С протягом 3 днів. Реакційну суміш вилили в ділільну лійку та екстрагували водний шар дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат

концентрували. У результаті очищення колонковою хроматографією з використанням 25-35 % етилацетату в гексанах на 4 г силікагелевій колонці одержали зазначену в заголовку сполуку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.50-7.05 (серія мультиплетів, 7H), 6.97 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.87 (dddd, J=16.9, 10.0, 8.3, 6.6 Hz, 1H), 5.26 (br d, J=16.6 Hz, 1H), 5.14 (dd, J=10.0, 2.2 Hz, 1H), 4.76 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.97 (td, J=10.3, 6.8 Hz, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.76 (dd, J=9.5, 4.4 Hz), 2.65 (dd, J=13.7, 8.3 Hz, 1H), 2.50 (m, перекривається розчинником), 2.07 (t, J=13.5 Hz, 1H), 1.75 (dd, J=13.2, 3.0 Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.63 (s, 9H); Мас Спектр (ESI) m/z=474.2 (M+1).

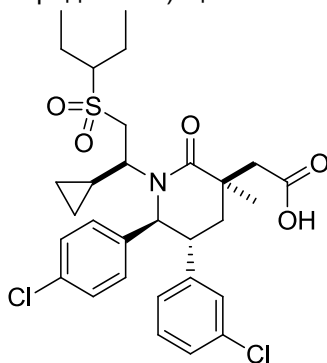
Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3,3-диметилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідрокси-3,3-диметилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 365, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 300, замінивши бензолтіол на відповідну кількість пропан-2-тіолу.

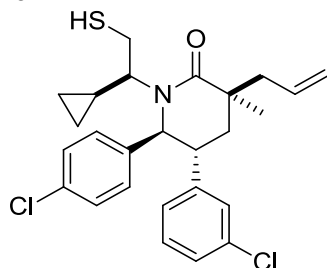
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.36 (s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.22 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J=7.8, 2.0, 0.7 Hz, 1H), 7.04 (t, J=1.7 Hz, 1H), 7.00 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 5.05 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.90 (dd, J=13.7, 11.0, 2.6 Hz, 1H), 3.70 (ddd, J=13.7, 11.0, 2.6 Hz, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.12 (dd, J=13.4, 2.0, 1H), 2.97 (d, J=13.9 Hz, 1H), 2.52 (m, перекривається розчинником), 2.14 (t, J=13.2 Hz, 1H), 2.03 (dd, J=13.4 Hz, 1H), 1.32 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.31 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.62 (s, 9H); Мас Спектр (ESI) m/z=582.2 (M+1).

#### ПРИКЛАД 366

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(пентан-3-ілсульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

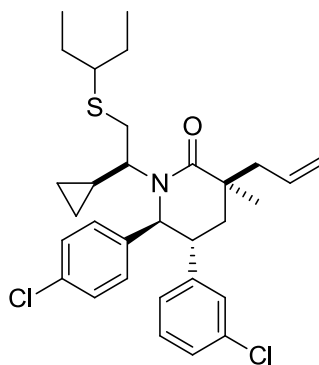


Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-меркаптоетил)-3-метилпіперидин-2-он



До розчину (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-циклопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію метансульфонату (370 мг; Приклад 349, етап А) у ДМФ (1,6 мл) додали гідросульфід натрію (105 мг, 1,88 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакцію погасили (насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl), екстрагували (2 x EtOAc), а об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином (3x). Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (24 г SiO<sub>2</sub>, градієнтне елювання від 10 % до 40 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку.

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(пентан-3-ілтіо)етил)-3-метилпіперидин-2-он



До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-меркаптоетил)-3-метилпіперидин-2-ону (49 мг, 0,10 ммоль; Приклад 366, етап А) і 3-бромпентану (51 мкл, 0,41 ммоль) у ДМФ (0,52 мл) додали 60 % гідрид натрію в мінеральному  
 5 маслі (17 мг, 0,41 ммоль) при 25 °С. Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 1 години, а потім нагріли до 60 °С. Після перемішування при 60 °С протягом ночі реакцію погасили (10 % водним розчином лимонної кислоти), екстрагували (2 x EtOAc) і промили (3 x насиченим сольовим розчином). Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (4 г SiO<sub>2</sub>, 9 % і 18 % EtOAc/гексани) одержали зазначену в заголовку сполуку.

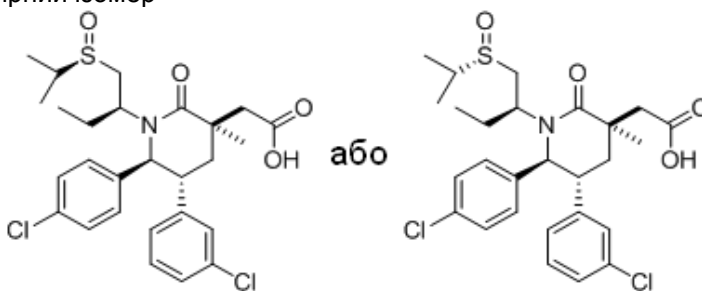
Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(пентан-3-ілсульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(пентан-3-ілтїо)етил)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 366,  
 15 етап В) такими ж способами, як описано в Прикладі 71, етап F.

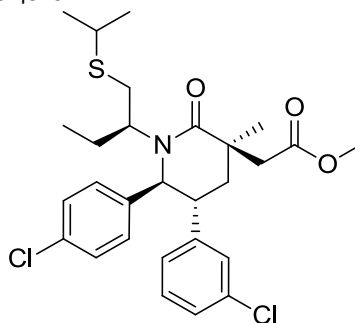
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.20-7.34 (3 H, m), 7.06-7.16 (3 H, m), 6.93-6.98 (1 H, s), 6.83-6.90 (1 H, m), 4.93 (1 H, d, J=10.6 Hz), 4.35 (1 H, br, s), 3.05-3.20 (2 H, m), 2.65-2.92 (4 H, m), 2.46 (1 H, t, J=13.8 Hz), 1.92-2.11 (2 H, m), 1.75-1.91 (4 H, m), 1.50 (3 H, s), 1.06-1.19 (6 H, m), 0.32-0.42 (1 H, m), 0.18-0.28 (1 H, m), -0.35 - -0.25 (1 H, m), -1.12 - -1.02 (1 H, m); Мас Спектр (ESI) m/z=594.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 367

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-((S)-ізопропілсульфініл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-((R)-ізопропілсульфініл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова  
 25 кислота; більш полярний ізомер



Етап А. Метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілтїо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетат

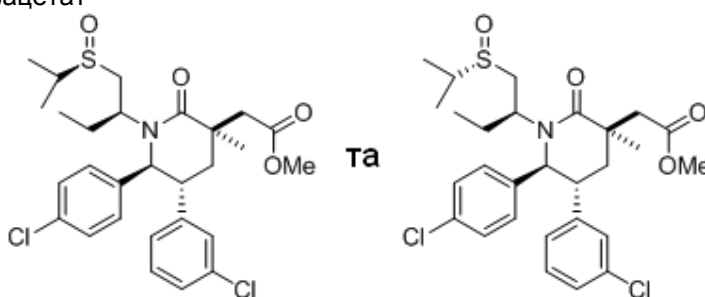


Зазначену вище сполуку одержали з метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (Приклад 186, етап А, 187 мг, 0,391 ммоль) і пропан-2-тіолу (119 мг, 1,56 ммоль) таким же способом, як описано в Прикладі

300, етап А, використовуючи відповідну кількість пропантіолу і проводячи реакцію в цілому 3 години. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (12 г SiO<sub>2</sub>, від 5 % до 20 % EtOAc/гексани) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої маслянистої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.22 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.05-7.18 (m, 2H), 7.02 (t, J=1.7 Hz, 2H), 6.79 (td, J=1.4, 7.4 Hz, 1H), 4.66 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.41 (dd, J=11, 12.7 Hz, 1H), 3.16 (ddd, J=3.1, 10.6, 13.6 Hz, 1H), 2.82-2.94 (m, 2H), 2.67-2.79 (m, 2H), 2.57 (dd, J=4.1, 12.9 Hz, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 1.97-2.12 (m, 2H), 1.57 (ddd, J=3.8, 7.8, 14. Hz, 1H), 1.41 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.29-1.34 (m, 5H), 0.49 (d, J=15.3 Hz, 3H); Мас Спектр (ESI) m/z=558.1 [M-H]<sup>-</sup>, 560.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап В. Метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-((S)-ізопропілсульфініл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетат і метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-((R)-ізопропілсульфініл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетат



3-хлорпероксибензойну кислоту (45,4 мг, 0,203 ммоль) додали до розчину метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-((S)-ізопропілтію)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (136 мг, 0,253 ммоль; Приклад 367, етап А) у ДХМ (3 мл) при 0 °С. Через 1 годину при 0 °С реакцію контролювали за ЖХМС (МС (ESI) 552,2 [M+H]<sup>+</sup>, 554,0 [M-H]<sup>-</sup>), дані якої показали 60 % перетворення. У цей час додали додатково 0,2 екв.3-хлорпероксибензойної кислоти. Реакцію знову контролювали через 2 години, було показано 85 % перетворення, у цей час реакцію погасили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Розчин екстрагували EtOAc, а об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очистили хроматографією на силікагелі (12 г SiO<sub>2</sub>, 10-60 % EtOAc/гексан, 50 хвилин) для одержання зазначених у заголовку сполук як суміші 2:1 диастереомерів у вигляді блідо-жовтої маслянистої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.20-7.29 (m, 4H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.19-7.20 (m, 1H), 7.04-7.20 (m, 6H), 6.95-7.02 (m, 2H), 6.82-6.95 (m, 2H), 4.75-4.90 (m, 1H), 3.62-3.74 (m, 5H), 3.37-3.48 (m, 1H), 3.07-3.32 (m, 3H), 2.59-2.95 (m, 6H), 1.93-2.33 (m, 5H), 1.47-1.74 (m, 3H), 1.22-1.42 (m, 17H), 0.79-0.95 (m, 2H), 0.37-0.56 (m, 4H); Мас Спектр (ESI) m/z=552.2[M-H]<sup>-</sup>, 554.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-((S)-ізопропілсульфініл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-((R)-ізопропілсульфініл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота; більш полярний ізомер

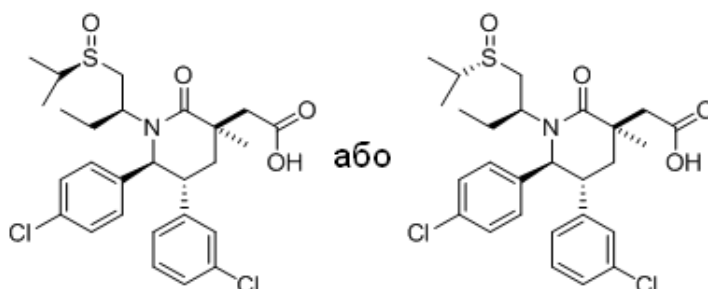
До розчину метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-((S)-ізопропілсульфініл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату і метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-((R)-ізопропілсульфініл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (100 мг, 0,181 ммоль, у вигляді суміші ізомерів 2:1; Приклад 267, етап В) в MeOH/ТГФ/H<sub>2</sub>O (1 мл/2 мл/1 мл) додали гідроксид літію (43,3 мг, 1,810 ммоль). Реакційну суміш залишили перемішуватися на 18 годин. Після цього реакційну суміш підкислили 1 н. HCl і екстрагували EtOAc (3 × 10 мл). Органічні шари об'єднали, промили насиченим сольовим розчином, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували і концентрували in vacuo. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Gemini™ Прер C<sub>18</sub> 5 мм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; градієнтне елюювання від 25 % до 55 % MeCN у воді, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК, 30-хвилинний спосіб) для одержання однієї із зазначених у заголовку сполук як більш полярного ізомера (t<sub>r</sub>=21,45 хвилини).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.22 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.00-7.17 (m, 4H), 6.80-6.98 (m, 2H), 4.80 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.53-3.73 (m, 1H), 3.11-3.30 (m, 2H), 2.68-3.00 (m, 4H), 1.97-2.29 (m, 3H), 1.40-1.54 (m, 4H), 1.36 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.28 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.41 (t, J=7.5 Hz, 3H); Мас Спектр (ESI) 538.2 [M-H]<sup>-</sup>, 540.2 [M+H]<sup>+</sup>.

У результаті подальшого елюювання із Прикладу 367 одержали менш полярний ізомер:

## ПРИКЛАД 368

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-((S)-ізопропілсульфініл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-((R)-ізопропілсульфініл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота;

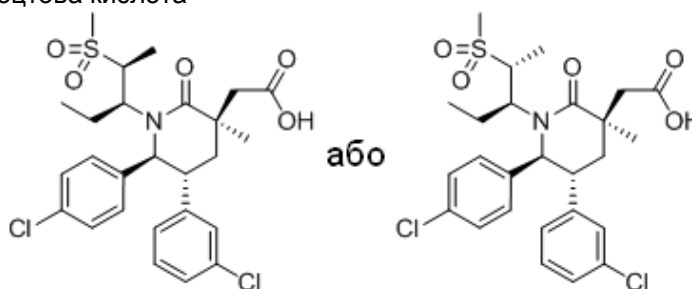


Менш полярний ізомер ( $t_R=21,45$  хвилини).

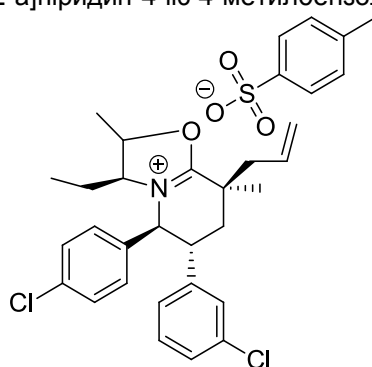
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 7.23-7.27 (m, 2H), 7.10 (td,  $J=7.9, 15.7$  Hz, 4H), 6.96 (s, 1H), 6.81 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.07-3.54 (m, 3H), 2.70-3.01 (m, 3H), 2.58 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 2.27-2.40 (m, 1H), 2.01-2.17 (m, 1H), 1.95 (dd,  $J=2.6, 13.8$  Hz, 1H), 1.55-1.69 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.23-1.35 (m, 6H), 0.52 (d,  $J=14.3$  Hz, 3H); Мас Спектр (ESI)  $m/z=538.2$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ , 540.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ПРИКЛАД 369

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((2S, 3S)-2-(метилсульфоніл)пентан-3-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((2R, 3S)-2-(метилсульфоніл)пентан-3-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



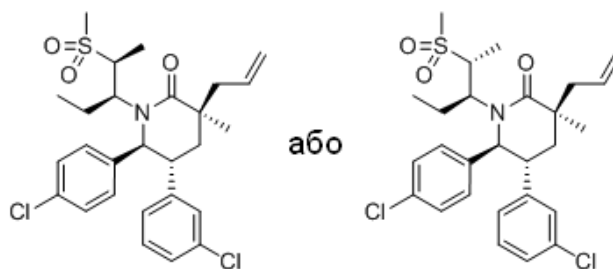
Етап А. (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-етил-2,8-диметил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію 4-метилбензолсульфонат



До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (2,25 г, 4,89 ммоль; Приклад 151, етап С) у толуолі (65 мл) додали п-толуолсульфонової кислоти моногідрат (930 мг, 4,89 ммоль). Після нагрівання до дефлегмації з використанням насадки Діна-Старка протягом 2,5 годин реакційну суміш концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтого порошку.

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((2S, 3S)-2-(метилсульфоніл)пентан-3-іл)піперидин-2-он і (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((2R, 3S)-2-(метилсульфоніл)пентан-3-іл)піперидин-2-он





Реакцію виконували в реакційній посудині для роботи під високим тиском. До розчину (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-етил-2,8-диметил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію 4-метилбензолсульфонату (0,200 г, 0,325 ммоль; Приклад 370, етап А) в ацетонітрилі (2 мл) додали метансульфінат натрію (0,166 г, 1,627 ммоль) при 25 °С. Потім реакційну суміш нагрівали до 110 °С протягом 24 годин. Реакцію погасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl, екстрагували (2 x EtOAc) і промили (2 x насиченим сольовим розчином). Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення хроматографією на силікагелі (40 г SiO<sub>2</sub>, градієнтне елювання, від 20 % до 40 % EtOAc у гексанах) одержали зазначені в заголовку сполуки у вигляді суміші двох стереоізомерів.

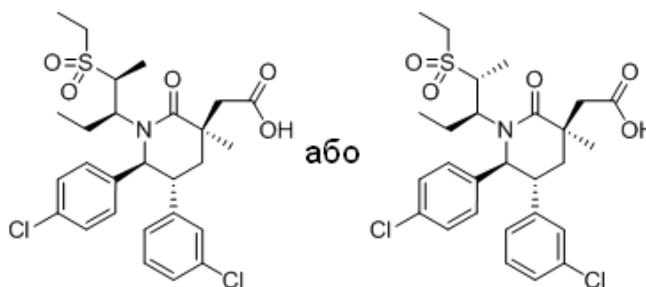
Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((2S, 3S)-2-(метилсульфоніл)пентан-3-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((2R, 3S)-2-(метилсульфоніл)пентан-3-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали із суміші (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((2S, 3S)-2-(метилсульфоніл)пентан-3-іл)піперидин-2-ону і (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((2R, 3S)-2-(метилсульфоніл)пентан-3-іл)піперидин-2-ону (Приклад 370, етап В) таким же способом, як описано в Прикладі 71, етап F. Неочищений продукт очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Gemini<sup>TM</sup> Прер C<sub>18</sub> 5 мкм, Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 40 до 60 % ацетонітрилу, вода, 0,1 % ТФОК, градієнтне елювання) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як першого елюйованого ізомера у вигляді одного стереоізомера.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.46 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.55 (s, 3 H) 1.60 (d, J=7.2 Hz, 3 H) 1.78-1.81 (m, 1 H) 1.84-1.93 (m, 1 H) 2.29-2.43 (m, 2 H) 2.72 (d, J=15.5 Hz, 1 H) 2.93 (s, 3 H) 2.97-3.09 (m, 2 H) 3.14 (m, 1 H) 3.53 (m, 1 H) 5.00 (d, J=10.6 Hz, 1 H) 6.82 (m, 1 H) 6.92-6.97 (m, 1 H) 7.07-7.18 (m, 2 H), 7.27 (m, 4 H); Мас Спектр (ESI) m/z=540 (M+1).

#### ПРИКЛАД 370

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-2-(етилсульфоніл)пентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2R, 3S)-2-(етилсульфоніл)пентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота; перший елюйований ізомер



Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-етил-2,8-диметил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію 4-метилбензолсульфонату (Приклад 369, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 369, замінивши метансульфінат натрію на етапі В на етансульфінат натрію. Неочищений продукт очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Gemini<sup>TM</sup> Прер C<sub>18</sub> 5 мм, Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 40 до 60 % ацетонітрилу, вода, 0,1 % ТФОК, градієнтне елювання) для одержання зазначеної в заголовку сполуки як першого елюйованого ізомера у вигляді одного стереоізомера.

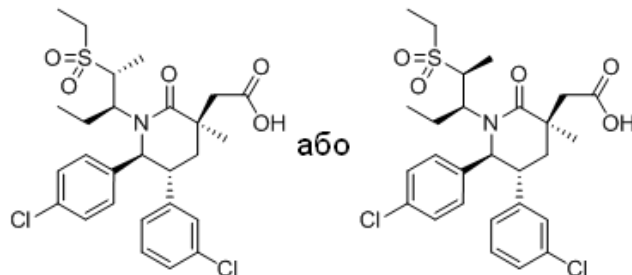
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.45 (t, J=7.53 Hz, 3 H) 1.41 (t, J=7.53 Hz, 3 H) 1.48-1.62 (m, 6 H) 1.69-1.92 (m, 2 H) 2.29-2.43 (m, 2 H) 2.70 (d, J=15.45 Hz, 1 H) 2.92-3.19 (m, 5 H) 3.49-3.56 (m, 1 H) 5.02 (d, J=10.56 Hz, 1 H) 6.84 (dt, J=6.99, 1.88 Hz, 1 H) 6.95 (t, J=1.96 Hz, 1 H) 7.08-

7.19 (m, 3 H) 7.25 (br s, 3 H); Мас Спектр (ESI)  $m/z=554$  (M+1).

У результаті подальшого елюювання одержали:

ПРИКЛАД 371

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2R, 3S)-2-(етилсульфоніл)пентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-2-(етилсульфоніл)пентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота; другий елюований ізомер

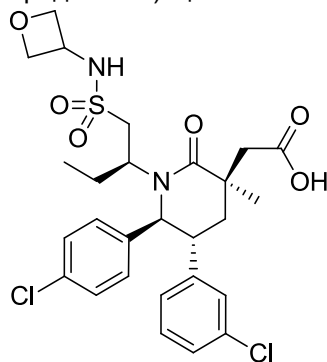


Зазначену в заголовку сполуку одержали в Прикладі 370 як другий елюований ізомер.

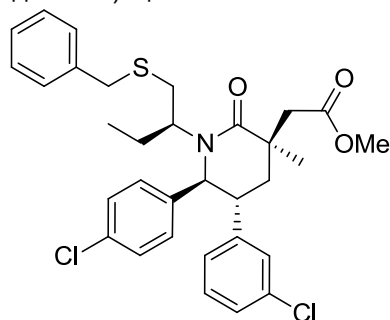
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ppm 0.20 (t,  $J=7.63$  Hz, 3 H) 1.12-1.30 (m, 3 H) 1.30-1.45 (m, 6 H) 1.45-1.60 (m, 1 H) 1.71-1.80 (m, 1 H) 1.85-1.98 (m, 1 H) 2.40 (t,  $J=13.79$  Hz, 1 H) 2.63 (d,  $J=15.26$  Hz, 1 H) 2.86-3.09 (m, 5 H) 4.05-4.19 (m, 1 H) 4.93 (d,  $J=10.76$  Hz, 1 H) 6.78 (dt,  $J=6.90, 1.93$  Hz, 1 H) 6.89 (t,  $J=1.96$  Hz, 1 H) 6.95-7.11 (m, 4 H) 7.11-7.25 (m, 2 H); Мас Спектр (ESI)  $m/z=554$  (M+1).

ПРИКЛАД 372

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-(оксетан-3-іл)сульфамойл)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

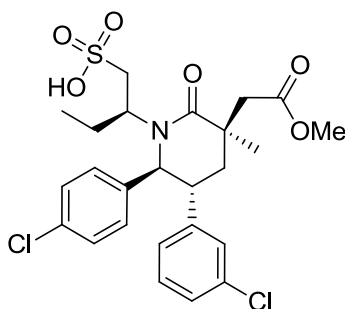


Етап А. Метил 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(бензилтіо)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетат



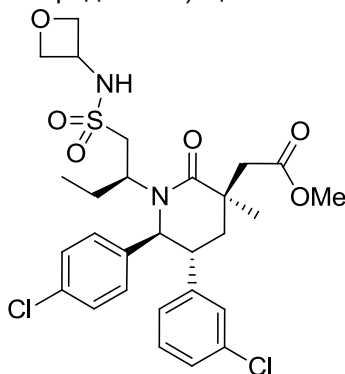
До розчину метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (214,4 мг, 0,448 ммоль; Приклад 186, етап А) у толуолі (2,0 мл) додали бензилмеркаптан (0,106 мл, 0,90 ммоль), а потім ціанометилентрибутилфосфоран (0,235 мл, 0,896 ммоль; TCI). Розчин нагрівали при 100 °С протягом 3,75 годин, потім концентрували in vacuo. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (12 г  $\text{SiO}_2$ , від 0 % до 50 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

Етап В. (S)-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2-метокси-2-оксоетил)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутан-1-сульфонова кислота



До розчину метил 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(бензилтіо)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (1,31 г, 2,24 ммоль; Приклад 372, етап А) в оцтовій кислоті (9,5 мл) і воді (1,0 мл) додали перекис водню (31,3 % розчин у воді, 0,23 мл, 2,35 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім через реакційну суміш продували газоподібний хлор протягом однієї хвилини. Після перемішування при кімнатній температурі протягом однієї години реакційну суміш концентрували *in vacuo*, потім додали декілька мл безводного бензолу і вилучили розчинник під знизеним тиском на ротаційному випарнику. Цю процедуру повторили декілька раз для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. Цей неочищений матеріал використовували безпосередньо на наступному етапі без очищення.

Етап С. Метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-(оксетан-3-іл)сульфамойл)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетат



До розчину (S)-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2-метокси-2-оксоетил)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутан-1-сульфонової кислоти (189,8 мг, 0,35 ммоль; Приклад 372, етап В) у дихлорметані (5,0 мл) додали оксалілхлорид (0,061 мл, 0,70 ммоль), а потім ДМФ (2 краплі). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 годин, потім концентрували *in vacuo*. Сульфонілхлоридну проміжну сполуку розчинили в дихлорметані (5,0 мл), потім обробили 3-оксетанаміном (50,0 мг, 0,684 ммоль; Pharmablock R & D Co. Ltd., Нанкін, Китай) і N, N-диізопропілетиламіном (0,122 мл, 0,699 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин реакцію погасили метанолом (2,0 мл), потім концентрували *in vacuo*. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (4 г SiO<sub>2</sub>, 0 %-50 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

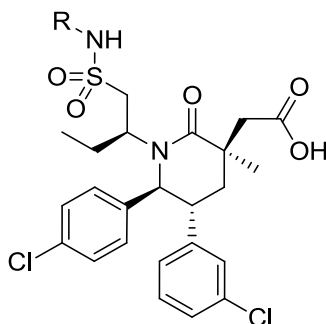
Етап D. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-(оксетан-3-іл)сульфамойл)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

До розчину метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-(оксетан-3-іл)сульфамойл)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (41,1 мг, 0,069 ммоль; Приклад 372, етап С) у ТГФ (2,0 мл) і MeOH (1,0 мл) додали 1 н. гідроксид літію (3,0 мл, 3,0 ммоль). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин, потім підкислили до pH 4, використовуючи 1 н. HCl, а потім концентрували *in vacuo*. У результаті очищення залишку хроматографією на силікагелі (4 г SiO<sub>2</sub>, градієнт від 5 % до 25 % суміші 1:6,5 MeOH/ацетон у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку. Матеріал додатково очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Eclipse Plus C<sub>18</sub>, 30 × 250 мм, 5 мкм; Agilent, Санта-Клара, штат Каліфорнія) (елюент: 0,1 % ТФОК в ацетонітрилі/воді, градієнт від 30 % до 60 %, за 25 хвилин) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm 0.39 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.38 (s, 3 H) 1.45-1.56 (m, 1 H) 1.91-2.01 (m, 1 H) 2.02-2.08 (m, 1 H) 2.26 (t, J=13.7 Hz, 1 H) 2.59 (d, J=13.7 Hz, 1 H) 2.88-2.99 (m, 2

H) 3.07-3.19 (m, 1 H) 3.34-3.41 (m, 2 H) 3.91-4.01 (m, 1 H) 4.55-4.66 (m, 3 H) 6.91-6.97 (m, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 7.10-7.19 (m, 3 H) 7.28 (br s, 3 H); Мас Спектр (ESI)  $m/z=583.2$   $[M+H]^+$ .

Приклади 373 і 374 були отримані з (S)-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2-метокси-2-оксоетил)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутан-1-сульфонової кислоти (Приклад 372, етап В) такими ж способами, як описано в Прикладі 372, із заміною 3-оксетанаміну на етапі В на відповідний реагент.



Приклад	R	Використовуваний реагент
373		(3-метилоксетан-3-іл)метанамін (Pharmablock R & D Co. Ltd., Нанкін, Китай)
374		оксетан-3-ілметанамін (Pharmablock R & D Co. Ltd., Нанкін, Китай)

#### ПРИКЛАД 373

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-((3-метилоксетан-3-іл)метил)сульфамоїл)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (500 MHz, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  ppm 0.42 (t,  $J=7.58$  Hz, 3 H) 1.25 (s, 2 H) 1.34 (s, 3 H) 1.39 (s, 3 H) 1.53 (ddd,  $J=14.24, 7.76, 3.18$  Hz, 1 H) 1.97-2.08 (m, 2 H) 2.16 (s, 1 H) 2.18 (s, 1 H) 2.29 (t,  $J=13.69$  Hz, 1 H) 2.57-2.64 (m, 1 H) 2.95 (d,  $J=13.45$  Hz, 1 H) 3.00-3.06 (m, 1 H) 3.19 (br s, 1 H) 3.35-3.42 (m, 1 H) 4.04 (t,  $J=12.35$  Hz, 1 H) 4.37 (d,  $J=6.11$  Hz, 1 H) 4.54 (d,  $J=6.11$  Hz, 1 H) 4.91 (d,  $J=10.76$  Hz, 1 H) 6.96 (d,  $J=7.34$  Hz, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.11-7.20 (m, 3 H) 7.28 (br s, 3 H); Мас Спектр (ESI) 611.2  $[M+H]^+$ .

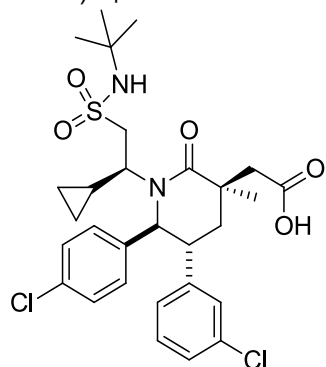
#### ПРИКЛАД 374

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-(оксетан-3-ілметил)сульфамоїл)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (500 MHz, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  ppm 0.41 (t,  $J=7.58$  Hz, 3 H) 1.38 (s, 3 H) 1.46-1.59 (m, 1 H) 2.01-2.08 (m, 2 H) 2.28 (t,  $J=13.69$  Hz, 1 H) 2.60 (d,  $J=13.69$  Hz, 1 H) 2.94 (d,  $J=13.69$  Hz, 1 H) 3.03 (d,  $J=12.47$  Hz, 1 H) 3.10-3.25 (m, 3 H) 3.34-3.42 (m, 2 H) 3.95-4.07 (m, 1 H) 4.42-4.51 (m, 2 H) 4.76-4.82 (m, 2 H) 4.88-4.91 (m, 1 H) 6.95 (dt,  $J=7.03, 1.62$  Hz, 1 H) 7.00-7.04 (m, 1 H) 7.09-7.18 (m, 3 H) 7.28 (br s, 3 H); Мас Спектр (ESI) 597.1  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 375

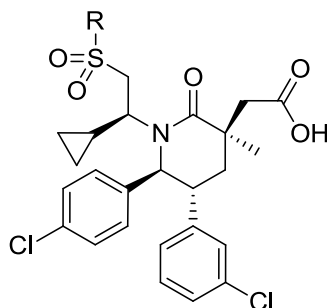
2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(N-трет-бутил)сульфамоїл)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота


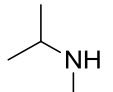
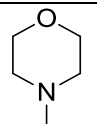
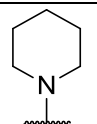
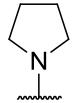



30

Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-2-(бензилтіо)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-он

Приклади 376-382 були отримані з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-2-(бензилтіо)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 375, етап А) такими ж способами, як описано в Прикладі 375, замінивши трет-бутиламін на етапі В відповідним реагентом.

415

Приклад	R	Використовуваний реагент
377		диметиламін
378		ізопропіламін
379		морфолін
380		піперидин
381		піролідин
382		азетидін

## ПРИКЛАД 376

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-метилсульфамойл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-1.13 - -0.88 (m, 1 H), -0.23 (br s, 1 H), 0.23-0.50 (m, 2 H), 1.51 (s, 3 H), 1.70 - 1.89 (m, 1 H), 2.10-2.16 (m, 1 H), 2.21-2.32 (m, 1 H), 2.40-2.51 (m, 1 H), 2.78 (d, J=15.26 Hz, 1 H), 2.84 (d, J=3.52 Hz, 3 H), 2.93-3.06 (m, 1 H), 3.07-3.23 (m, 2 H), 3.52-3.67 (m, 1 H), 4.82 (d, J=10.37 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=7.24 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.12-7.15 (m, 3 H), 7.19-7.27 (m, 3 H). Мас Спектр (ESI) m/z=553.0. (M+1).

## ПРИКЛАД 377

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N,N-диметилсульфамойл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-1.07 (br s, 1 H), -0.28 (br s, 1 H), 0.18-0.44 (m, 2 H), 1.53 (s, 3 H), 1.87 (dd, J=13.79, 2.84 Hz, 2H), 2.50 (t, J=13.79 Hz, 1 H), 2.60 (br s, 1H), 2.73-2.84 (m, 2 H), 2.90 (s, 6 H), 3.07-3.19 (m, 2 H), 4.19 (t, J=12.42 Hz, 1 H), 4.83 (d, J=10.56 Hz, 1 H), 6.83-6.89 (m, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.07-7.16 (m, 3 H), 7.27 (br s, 3 H). Мас Спектр (ESI) m/z=567.0 (M+1).

## ПРИКЛАД 378

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-ізопропілсульфамойл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-1.08 (br s, 1 H), -0.27 (br s, 1 H), 0.19-0.49 (m, 2 H), 1.22-1.33 (m, 6 H), 1.50 (s, 3 H), 1.67-1.99 (m, 2 H), 2.44 (br s, 1 H), 2.58 (br s, 1 H), 2.77 (d, J=14.87 Hz, 1 H), 2.98 (d, J=10.76 Hz, 1 H), 3.02-3.25 (m, 2 H), 3.64 (d, J=6.26 Hz, 1 H), 4.10-4.46 (m, 1 H), 4.81 (d, J=10.56 Hz, 1 H), 6.84 (d, J=6.46 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.06-7.16 (m, 3 H), 7.27 (br s, 3 H). Мас Спектр (ESI) m/z=581.2 (M+1).

## ПРИКЛАД 379

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(морфоліносульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-1.06 (br s, 1 H), -0.29 (br s, 1 H), 0.19-0.44 (m, 2 H), 1.50 (s, 3 H), 1.79-1.94 (m, 2 H), 2.47 (t, J=13.89 Hz, 1 H), 2.60 (br s, 1 H), 2.79 (d, J=15.06 Hz, 2 H), 3.08 (d, J=15.06 Hz, 1 H), 3.11-3.20 (m, 1 H), 3.24-3.30 (m, 4 H), 3.77-3.83 (m, 4 H), 4.22 (t, J=12.52 Hz, 1 H), 4.82 (d, J=10.76 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=7.04 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.06-7.16 (m, 3 H), 7.21-7.33 (m, 3 H). Мас Спектр (ESI) m/z=609.2 (M+1).

## ПРИКЛАД 380

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(піперидин-1-ілсульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-1.09 (br s, 1 H), -0.30 (br s, 1 H), 0.20-0.43 (m, 2 H), 1.53 (s, 3 H), 1.56-1.62 (m, 2 H), 1.63-1.96 (m, 5 H), 2.00-2.13 (m, 1 H), 2.52 (t, J=13.79 Hz, 1 H),

2.60 (br s, 1 H), 2.71-2.81 (m, 2 H), 3.07-3.20 (m, 2 H), 3.24 (t, J=5.28 Hz, 4 H), 4.13 (d, J=13.11 Hz, 1 H), 4.85 (d, J=10.76 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=7.04 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.07-7.18 (m, 3 H), 7.23-7.38 (m, 3 H). Мас Спектр (ESI) m/z=607.2 (M+1).

## ПРИКЛАД 381

5 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(піролідин-1-ілсульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-1.08 (br s, 1 H), -0.28 (br s, 1 H), 0.17-0.42 (m, 2 H), 1.52 (s, 3 H), 1.81 (br s, 1 H), 1.88 (dd, J=13.79, 2.84 Hz, 1 H), 1.94-2.01 (m, 4 H), 2.50 (t, J=13.79 Hz, 1 H), 2.62 (br s, 1 H), 2.78 (d, J=15.06 Hz, 1 H), 2.86 (d, J=12.13 Hz, 1 H), 3.05-3.20 (m, 2 H), 10 3.28-3.45 (m, 4 H), 4.24 (br s, 1 H), 4.84 (d, J=10.56 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=6.65 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.07-7.19 (m, 3 H), 7.21-7.37 (m, 3 H). Мас Спектр (ESI) m/z=593.0 (M+1).

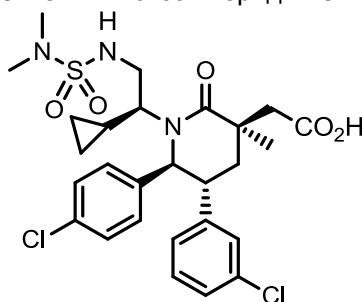
## ПРИКЛАД 382

2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(азетидін-1-ілсульфоніл)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

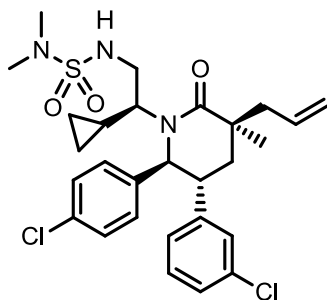
15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-1.07 (br s, 1 H), -0.28 (br s, 1 H), 0.18-0.44 (m, 2 H), 1.51 (s, 3 H), 1.80 (br s, 1 H), 1.90 (dd, J=13.79, 2.84 Hz, 1 H), 2.31 (quin, J=7.68 Hz, 2 H), 2.45 (t, J=13.79 Hz, 1 H), 2.60 (br s, 1 H), 2.74-2.82 (m, 1 H), 2.94 (d, J=13.69 Hz, 1 H), 3.07 (d, J=14.87 Hz, 1 H), 3.16 (ddd, J=13.74, 10.71, 2.74 Hz, 1 H), 3.94-4.06 (m, 4 H), 4.27 (br s, 1 H), 4.82 (d, J=10.56 Hz, 1 H), 6.81-6.88 (m, 1 H), 6.97 (m, 1 H), 7.07-7.17 (m, 3 H), 7.24-7.28 (m, 3 H). Мас Спектр (ESI) 20 m/z=579.0 (M+1).

## ПРИКЛАД 383

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-((N, N-диметилсульфамойл)аміно)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



25 Етап А. (3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-[(1S)-1-циклопропіл-2-[(диметилсульфамойл)аміно]етил]-3-метил-3-(проп-2-ен-1-іл)піперидин-2-он



30 Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 252, етап А) і N, N-диметилсульфаміду (TCI America, Портланд, штат Орегон) таким же способом, як описано в Прикладі 202, етап С.

Мас Спектр (ESI) m/z=561.5 (M+1).

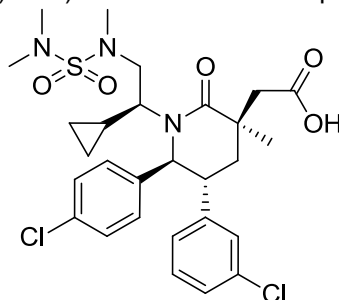
35 Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-((N, N-диметилсульфамойл)аміно)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-[(1S)-1-циклопропіл-2-[(диметилсульфамойл)аміно]етил]-3-метил-3-(проп-2-ен-1-іл)піперидин-2-ону (Приклад 383, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 226, етап D.

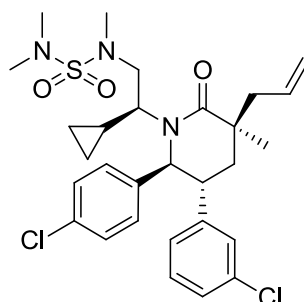
40 <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-0.34 (br s, 1 H), 0.02-0.19 (m, 1 H), 0.42-0.60 (m, 2 H), 1.14 (br s, 1 H), 1.40-1.52 (m, 4 H), 2.00-2.14 (m, 1 H), 2.18-2.38 (m, 1 H), 2.79 (s, 6 H), 2.80-2.83 (m, 1 H), 2.90-3.00 (m, 1 H), 3.00-3.12 (m, 1 H), 3.12-3.29 (m, 2 H), 3.79 (br s, 1 H), 4.89 (d, J=10.2 Hz, 1 H), 6.82 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 6.94-7.02 (m, 1 H), 7.03-7.21 (m, 4 H), 7.24-7.28 (m, 2 H); Мас Спектр (ESI) m/z=582.0 (M+1).

## ПРИКЛАД 384

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-((N, N-диметилсульфамойл)(метил)аміно)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

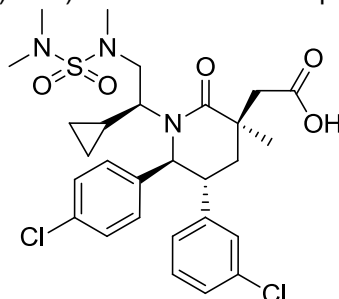


- 5      Етап А. (3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-  
 [(1S)-1-циклопропіл-2-[(диметилсульфамойл)метил]аміно]етил]-3-метил-3-  
 (проп-2-ен-1-іл)піперидин-2-он



- 10      Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-  
 [(1S)-1-циклопропіл-2-[(диметилсульфамойл)аміно]етил]-3-метил-3-(проп-2-ен-1-іл)піперидин-2-  
 ону (Приклад 383, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 264.

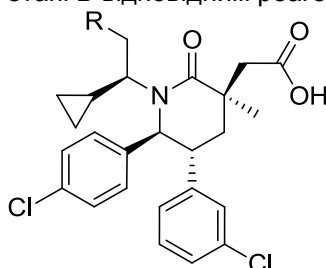
Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-((N, N-диметилсульфамойл)(метил)аміно)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



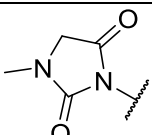
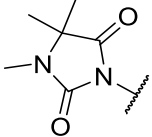
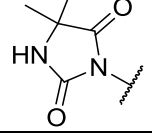
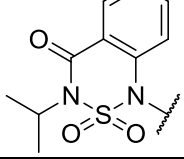
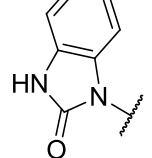
- 15      Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-  
 [(1S)-1-циклопропіл-2-[(диметилсульфамойл)(метил)аміно]етил]-3-метил-3-(проп-2-ен-1-  
 іл)піперидин-2-ону (Приклад 384, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 226, етап D.

- 20      <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-0.76 (br s, 1H), -0.34 (br s, 1H), 0.32 (br s, 1H), 0.42  
 (br s, 1H), 1.43-1.61 (m, 3H), 1.62-1.84 (m, 1H), 1.94 (d, J=13.3 Hz, 2H), 2.21 (d, J=12.9 Hz, 1H),  
 2.44 (br s, 1H), 2.73-2.90 (m, 9H), 3.03-3.21 (m, 3H), 4.65 (br s, 6H), 4.81 (d, J=10.2 Hz, 2H), 6.83-  
 6.96 (m, 2H), 7.00 (s, 2H), 7.08-7.18 (m, 3H), 7.25 (br s, 1H); Мас Спектр (ESI) m/z=596.0(M+1).

- 25      Приклади 385-389 були отримані з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-  
 ((S)-1-циклопропіл-2-гідроксиетил)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 252, етап А) такими ж  
 способами, як описано в Прикладі 202, етапи С і D, замінивши N-  
 метилциклопропансульфонамід на етапі В відповідним реагентом.





Приклад	R	Використовуваний реагент
385		1-метилгідантоїн (Sigma-Aldrich, Сент-Луїс, штат Міссурі)
386		1,5,5-триметилімідазолідин-2,4-дион (Sigma-Aldrich, Сент-Луїс, штат Міссурі))
387		5,5-диметилімідазолідин-2,4-дион (Sigma-Aldrich, Сент-Луїс, штат Міссурі)
388		бентазон (Chem Service, Вест-Честер, штат Пенсильванія)
389		1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он (Sigma-Aldrich, Сент-Луїс, штат Міссурі)

#### ПРИКЛАД 385

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(3-метил-2,5-диоксоімідазолідин-1-іл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.24 (br s, 1H), 0.58 (br s, 2H), 1.12-1.36 (m, 1H), 1.36-1.55 (m, 3H), 1.99-2.11 (m, 1H), 2.11-2.26 (m, 1H), 2.71 (d, J=15.1 Hz, 1H), 3.01-3.08 (m, 4H), 3.08-3.23 (m, 2H), 3.53 (br s, 1H), 3.78-4.01 (m, 3H), 4.63 (br s, 1H), 5.58 (br s, 1H), 6.68 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.92-7.02 (m, 1H), 7.06-7.22 (m, 3H), (7.24-7.32 (m, 3H); Мас Спектр (ESI) m/z=572.0 (M+1).

#### ПРИКЛАД 386

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(3,4,4-триметил-2,5-диоксоімідазолідин-1-іл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.23 (br s, 1H), 0.56 (br s, 2H), 1.32-1.55 (m, 10H), 2.02 (dd, J=13.9, 2.7 Hz, 1H), 2.15-2.32 (m, 1H), 2.72 (d, J=15.1 Hz, 1H), 2.84-2.96 (m, 4H), 3.04-3.25 (m, 3H), 3.55 (br s, 1H), 3.87 – 4.10 (br s, 1H), 4.87 (br s, 1H), 6.66 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.08 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.28 7.32 (m, 2H); Мас Спектр (ESI) m/z=600.0 (M+1).

#### ПРИКЛАД 387

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(4,4-диметил-2,5-диоксоімідазолідин-1-іл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.18 (br s, 1H), 0.56 (br s, 2H), 1.37-1.52 (m, 11H), 2.05 (dd, J=13.89, 2.93 Hz, 1H), 2.20 (t, J=13.40 Hz, 1H), 2.74 (d, J=14.9 Hz, 1H), 3.05 (d, J=14.9 Hz, 1H), 3.18 (ddd, J=12.81 9.9, 3.1 Hz, 1H), 3.53 (br s, 1H), 3.99 (br s, 1H), 4.67 (br s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.44-5.73 (m, 5H), 6.27 (br s, 1H), 6.68 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.22 (br s, 1H); Мас Спектр (ESI) m/z=586.0 (M+1).

#### ПРИКЛАД 388

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(3-ізопропіл-2,2-дихидро-4-оксо-3,4-дигідро-1H-бензо[c][1,2,6]тіадазин-1-іл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.11 (br s, 1H), 0.45 (br s, 2H), 1.22-1.34 (m, 1H), 1.43-1.66 (m, 9H), 1.95-2.14 (m, 1H), 2.21 (t, J=13.60 Hz, 1H), 2.83 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.07 (d,

$J=14.5$  Hz, 1H), 3.14-3.28 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.69 (br s, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.95-5.12 (m, 1H), 6.78 (d,  $J=7.43$  Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 7.01 (br s, 1H), 7.04-7.20 (m, 3H), 7.28-7.31 (m, 3H), 7.39 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H), 7.59-7.70 (m, 1H), 8.19 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H); Мас Спектр (ESI)  $m/z=698.0$  ( $M+1$ ).

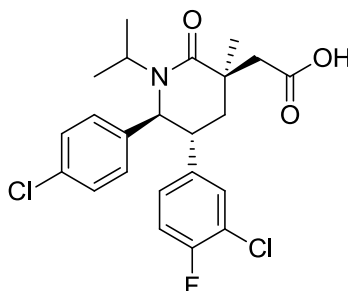
## ПРИКЛАД 389

5 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm: 0.29 - -0.06 (m, 1H), 0.41 (br s, 2H), 1.32-1.43 (m, 3H), 1.43-1.60 (m, 2H), 1.64-1.94 (m, 3H), 2.75 (d,  $J=14.1$  Hz, 1H), 2.97 (d,  $J=14.1$  Hz, 1H), 3.11 (br s, 1H), 3.51-3.72 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 6.45 (br s, 1H), 6.63 (br s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 7.01 (d,  $J=6.5$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.15-7.27 (m, 4H), 9.55 (br s, 1H); Мас Спектр (ESI)  $m/z=592.0$  ( $M+1$ ).

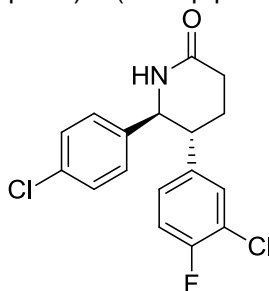
## ПРИКЛАД 390

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлор-4-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



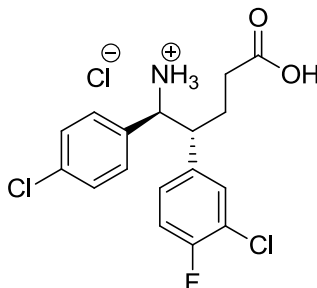
15

Етап А. (5R, 6S)-5-(3-хлор-4-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-он



Зазначену в заголовку сполуку одержали з використанням 2-(3-хлор-4-фторфеніл)оцтової  
кислоти способами, описаними у Прикладі 1, етапи А-Е. Окремі енантіомери розділили  
хіральною ВЕРХ (швидкість потоку: 400 мл/хв. на препаративній ВЕРХ-системі Varian SD-2  
(Уейкфілд, штат Род-Айленд) і на колонці MODCOL Spring load виробництва Grace (Хесперія,  
штат Каліфорнія) із внутрішнім діаметром 10 см і впакованою на довжину близько 35 см з  
використанням 2,0 кг Chiralcel® OD CSP (Chiral Technologies, Inc., Вест-Честер, штат  
Пенсільванія, США), використовуючи 25 % ізопропілового спирту в метанолі в якості елюента),  
для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді бруднувато-білої твердої речовини  $[\alpha]_D$   
= +152° (T=23 °C, c=1,0, CHCl<sub>3</sub>).

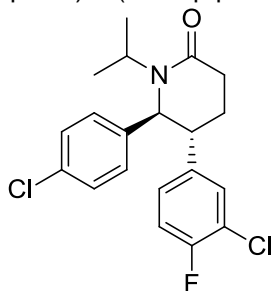
Етап В. (4R, 5S)-5-аміно-4-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-(4-хлорфеніл)пентанової кислоти гідрохлорид



30

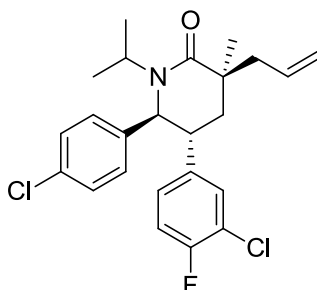
Суспензію (5R, 6S)-5-(3-хлор-4-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (5,00 г, 14,78 ммоль; Приклад 390, етап А) в 5 М HCl (15 мл) нагрівали з дефлегматором протягом семи годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури і розбавили толуолом. Розчинник вилучили in vacuo, а залишки води вилучили азеотропною дистиляцією з толуолом чотири рази для одержання твердої білої речовини (5,81 г).

Етап С. (5R, 6S)-5-(3-хлор-4-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропілпiperидин-2-он



Триацетоксиборгидрид натрію (1,796 г, 8,48 ммоль) додали до розчину гідрохлориду (4R, 5S)-5-аміно-4-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-(4-хлорфеніл)пентанової кислоти (2,56 г, 6,52 ммоль; Приклад 390, етап В) і ацетону (0,491 мл, 6,68 ммоль) у безводному ДМФ (6,52 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додали дихлоретан (25 мл), а потім молекулярні сита 3А. Реакційну суміш нагрівали до 70 °С протягом 22 годин, відфільтрували і концентрували in vacuo. У результаті очищення флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 220 г колонки, та елюючи від 30 до 100 % EtOAc у гексанах, одержали заданий продукт у вигляді твердої білої речовини.

Етап D. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлор-4-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метилпiperидин-2-он



Розчин (5R, 6S)-5-(3-хлор-4-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропілпiperидин-2-ону (0,50 г, 1,32 ммоль; Приклад 390, етап С) у безводному ТГФ (3 мл) дегазували продуванням через розчин аргону протягом 15 хвилин. LHMDs (1 М у ТГФ, дегазований продуванням через розчин аргону протягом 15 хвилин) (1,64 мл, 1,64 ммоль) по краплях додали до розчину лактаму при -15 °С, підтримуючи температуру нижче -8 °С. Через 15 хвилин при -15 °С додали йодметан (0,085 мл, 1,354 ммоль). Через тридцять п'ять хвилин до реакційної суміші додали свіжоприготовлений LDA (3,29 ммоль) у ТГФ (1 мл). Через 30 хвилин реакційну суміш остудили до -78 °С і повільно додали алілбромід (0,398 мл, 4,60 ммоль), підтримуючи температуру на рівні або нижче -68 °С. Реакційну суміш залишили нагріватися протягом нагрівання охолодної бані. Через 16 годин температура реакційної суміші склала 18 °С. Реакцію погасили MeOH (0,5 мл), промили 10 мл 50 % суміші насиченого сольового розчину/води, насиченим сольовим розчином, висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), декантували і концентрували in vacuo для одержання жовтої маслянистої речовини. У результаті очищення флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: 5-15 % EtOAc у гексанах, градієнтне елювання) одержали зазначену в заголовку сполуку.

Етап E. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлор-4-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопiperидин-3-іл)оцтова кислота

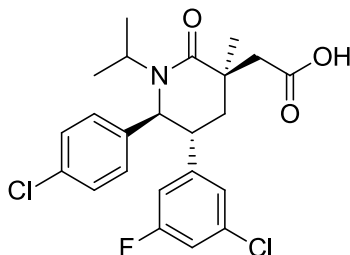
Розчин перманганату калію (0,341 г, 2,155 ммоль) у воді (2 мл) додали до розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлор-4-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метилпiperидин-2-ону (0,312 г, 0,718 ммоль; Приклад 390, етап D) і тетрабутиламонію хлориду гідрату (0,021 г, 0,072 ммоль) у ДХМ (2 мл) при 0 °С. Через 5 хвилин реакційну суміш зняли із крижаної бані і перемішували при кімнатній температурі. Через 2 години при кімнатній температурі реакційну суміш розбавили водним розчином бісульфіту натрію. Цей розчин відфільтрували, а потім три рази екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари зібрали, промили 50 мл 10 % розчину бісульфіту натрію, насиченим сольовим розчином, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували і концентрували in vacuo для одержання жовтої маслянистої речовини. У результаті очищення флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 24 г колонки та елюючи від 0 до 50 % IPA у гексанах, одержали фракції, що містять заданий продукт і домішки. Стоячи протягом ночі, заданий продукт кристалізувався у вигляді безбарвних призм, його зібрали вакуумною фільтрацією для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1.25 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.26 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.40

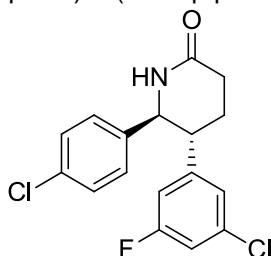
(s, 3 H), 2.00 (dd, J=3.4 і 13.9 Hz, 1 H), 2.09 (dd, J=11.9 і 13.7 Hz, 1 H), 2.67 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 3.02 (dt, J=3.2 і 9.3 Hz, 1 H), 3.03 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 3.41 (m, 1 H), 4.41 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 6.70-6.73 (m, 1 H), 6.95-6.99 (m, 3 H), 7.06 (dd, J=2.5 і 6.9 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=9.5 Hz, 2 H); Мас Спектр (ESI) m/z=452.2 [M+H]<sup>+</sup>.

# ПРИКЛАД 391

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

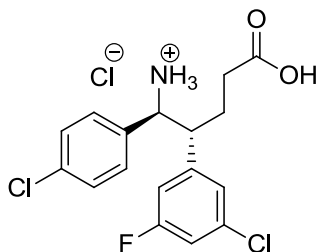


Етап А. (5R, 6S)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-он



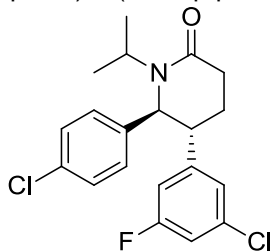
Зазначену в заголовку сполуку одержали з використанням 2-(3-хлор-5-фторфеніл)оцтової кислоти способами, описаними у Прикладі 1, етапи А-Е. Окремі енантіомери розділили хіральною ВЕРХ (колонка Chiralpak® AD-H 150 × 50 мм (Chiral Technologies, Inc., Вест-Честер, штат Пенсільванія, США) з 50 г/хв. метанолу + (20 мМ NH<sub>3</sub>) + 130 г/хв. CO<sub>2</sub> на Thar 350 SFC (Thar Technologies, Inc., Пітсбург, штат Пенсільванія)). [α]<sub>D</sub> = +114° (T=23 °C, c=4,0, CHCl<sub>3</sub>).

Етап В. (4R, 5S)-5-аміно-4-(3-хлор-5-фторфеніл)-5-(4-хлорфеніл)пентанової кислоти гідрохлорид



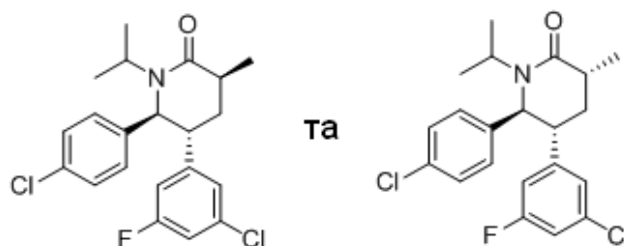
Зазначену в заголовку сполуку одержали з (5R, 6S)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (Приклад 391, етап А), використовуючи спосіб, описаний у Прикладі 390, етап В.

Етап С. (5R, 6S)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропілпіперидин-2-он



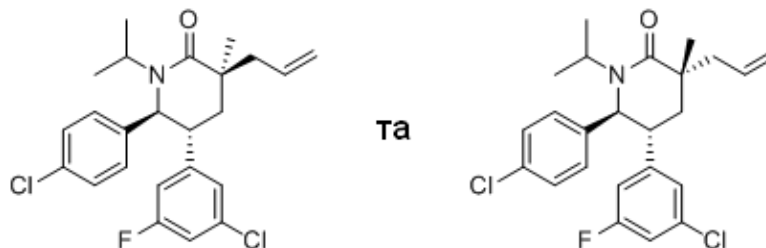
Зазначену в заголовку сполуку одержали з гідрохлориду (4R, 5S)-5-аміно-4-(3-хлор-5-фторфеніл)-5-(4-хлорфеніл)пентанової кислоти (Приклад 391, етап В), використовуючи спосіб, описаний у Прикладі 390, етап С.

Етап D. (3S, 5R, 6S)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метилпіперидин-2-он і (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метилпіперидин-2-он



Розчин (5R, 6S)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропілпіперидин-2-ону (0,400 г, 1,052 ммоль; Приклад 391, етап С) три рази розчинили в бензолі і вилучили розчинник під вакуумом. Отриману маслянисту речовину розчинили в безводному 2-метил тгф (2 мл) і дегазували продуванням через розчин аргону протягом 15 хвилин, охолоджуючи при цьому до -15 °С. Додали LHMDs (1,0 М у ТГФ) (1,315 мл, 1,315 ммоль), і розчин став жовтим. Через 10 хвилин по краплях додали йодметан (0,069 мл, 1,104 ммоль), підтримуючи температуру нижче -10 °С. Через сорок хвилин реакційну суміш погасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl і нагріли до кімнатної температури. Шари розділили, і водний шар двічі екстрагували EtOAc. Органічні шари об'єднали, промили насиченим сольовим розчином, висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), декантували і концентрували in vacuo для одержання жовтогарячої маслянистої речовини. У результаті очищення флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 24 г колонку та елюючи 10-30 % EtOAc у гексанах, одержали суміш 96:4 (3S, 5R, 6S)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метилпіперидин-2-ону і (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метилпіперидин-2-ону у вигляді безбарвної сиропоподібної речовини.

Етап Е. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метилпіперидин-2-он і (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метилпіперидин-2-он



Розчин (3S, 5R, 6S)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метилпіперидин-2-ону і (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метилпіперидин-2-ону (0,320 г, 0,812 ммоль; Приклад 391, етап D) у безводному 2-метил ТГФ (1,5 мл) дегазували продуванням через розчин аргону протягом 15 хвилин, а потім остудили до -15 °С. Повільно додали свіжоприготовлений LDA (1,22 ммоль) у 2-метил-ТГФ (1,5 мл), підтримуючи температуру на рівні або нижче -14 °С. Через 30 хвилин при -15 °С реакційну суміш остудили до -74 °С і повільно додали алілбромід (0,176 мл, 2,029 ммоль), підтримуючи температуру нижче -70 °С. Через 2 години додали додаткову кількість алілброміду (0,176 мл, 2,029 ммоль) і залишили реакційну суміш нагріватися до кімнатної температури. Реакцію погасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl і розділили шари. Водний шар екстрагували EtOAc двічі, а органічні шари об'єднали, промили насиченим сольовим розчином, висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), декантували і концентрували під вакуумом для одержання блідо-жовтої маслянистої речовини. У результаті очищення флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 24 г колонку та елюючи 0-50 % ацетону в гексанах, одержали безбарвну маслянисту речовину як суміш 3,3:1 (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метилпіперидин-2-ону і (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метилпіперидин-2-ону.

Етап F. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Рутенію (III) хлорид гідрат (2,19 мг, 9,72 мкмоль) додали до розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метилпіперидин-2-ону і (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метилпіперидин-2-ону (0,192 г, 0,442 ммоль; Приклад 391, етап E) і NaIO<sub>4</sub> (97 мг) в EtOAc (1 мл), ACN (1 мл) і воді (2 мл) при кімнатній температурі. Через 3 хвилини додали NaIO<sub>4</sub> (97 мг). Дві порції NaIO<sub>4</sub>, що залишилися (кожна по 97 мг), додали через три і шість хвилин, відповідно. Через 30 хвилин реакційну суміш відфільтрували і розділили шари. Водний шар двічі екстрагували EtOAc, а органічні шари об'єднали, промили 10 % водним розчином NaHSO<sub>3</sub>, насиченим сольовим розчином, висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), декантували і концентрували in vacuo для одержання світлокоричневої маслянистої

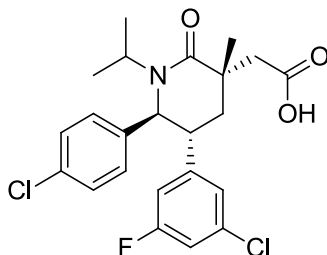
речовини. У результаті очищення флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 24 г колонку та елюючи 5-30 % (15 % MeOH/ацетон) у гексанах, одержали суміш 3,3:1 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової

кислоти і 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (170 мг, 85 %). Окремі ізомери розділили хіральною ВЕРХ (колонка Chiralpak® AD-H, 2 x (250 мм x 30 мм) (Chiral Technologies, Inc., Вест-Честер, штат Пенсільванія, США) з 20 г/хв. метанолу + (20 мМ NH<sub>3</sub>) + 80 г/хв. CO<sub>2</sub> на Thar 350 SFC (Thar Technologies, Пітсбург, штат Пенсільванія)) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1.26 (d, J=6.9 Hz, 3 H), 1.27 (d, J=6.7 Hz, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.99-2.11 (m, 2 H), 2.65 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 3.02 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 3.30 (dt, J=2.2 і 8.8 Hz, 1 H), 3.46 (m, 1 H), 4.48 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.57 (dt, J=1.8 і 9.2 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.97 (dt, J=2.2 і 8.4 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.6 Hz, 2 H); Мас Спектр (ESI) m/z=452.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 392

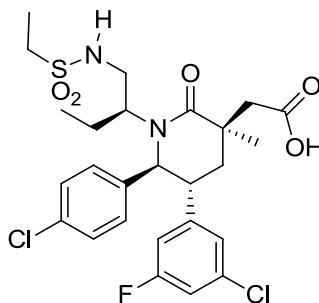
2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



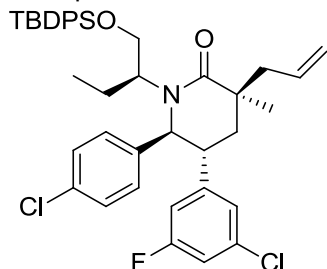
У результаті подальшого елювання з ВЕРХ-колонки у Прикладі 391, етап F, одержали зазначену в заголовку сполуку (14,8 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3 H), 1.27 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.58 (s, 3 H), 1.72 (dd, J=3.1 і 13.3 Hz, 1 H), 2.32 (t, J=13.5 Hz, 1 H), 2.65-2.75 (m, 2 H), 3.13 (dt, J=2.9 і 10.6 Hz, 1 H), 3.26 (m, 1 H), 4.33 (d, J=10.4 Hz, 1 H), 6.53 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.91-6.97 (m, 3 H), 7.27 (d, J=8.6 Hz, 2 H); Мас Спектр (ESI) m/z=452.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 393

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етилсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

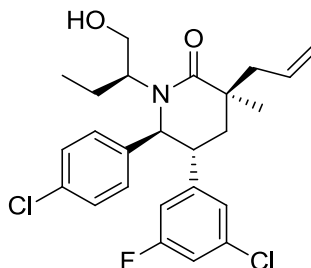


Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)бутан-2-іл)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-он



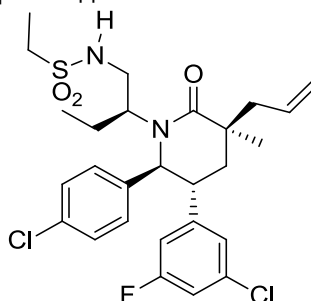
Зазначену в заголовку сполуку одержали так, як описано в Прикладі 185, етап Е, замінивши 2-(3-хлорфеніл)оцтову кислоту на 2-(3-хлор-5-фторфеніл)оцтову кислоту у Прикладі 1, етап А.

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он



До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-бутан-2-іл)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метоксипіперидин-2-ону (2,15 г, 3,06 ммоль; Приклад 393, етап А) у ТГФ (30,6 мл) при кімнатній температурі додали TBAF (1,0 М у ТГФ) (6,12 мл, 6,12 ммоль). Світложовту суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавили водою і EtOAc. Органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (40 г колонка; елюент: від 0 до 50 % EtOAc у гексанах) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап С. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)етансульфонамід



(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он (100 мг, 0,215 ммоль; Приклад 393, етап В) і етансульфонамід (70,5 мг, 0,646 ммоль) зв'язали способом, описаним у Прикладі 202, етап С, для одержання зазначеної в заголовку сполуки, виділеної після силікагелевої хроматографії (4 г колонка, елюент від 0 до 50 % EtOAc у гексанах) у вигляді бруднувато-білої твердої речовини.

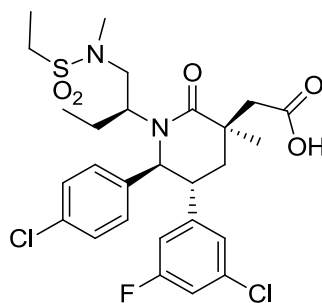
Етап D. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етилсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

До розчину N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)етансульфонаміду (Приклад 393, етап С, 120 мг, 0,216 ммоль) в EtOAc:MeCN:воді (1,450 мл) (2/2/3) при кімнатній температурі повільно додали періодат натрію (185 мг, 0,864 ммоль). Потім додали рутенію хлорид гідрат (1,071 мг, 4,75 мкмоль). Суміш енергійно перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім суміш відфільтрували, а тверду речовину промили EtOAc. Фільтрат екстрагували EtOAc 2х. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка: Gemini<sup>TM</sup> Prep C<sub>18</sub> 5 мкм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 0 до 100 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, за 20 хвилин) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.53 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.40 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.46-1.56 (m, 4 H) 1.80-1.94 (m, 1 H) 1.96-2.00 (m, 2 H) 2.36 (t, J=13.9 Hz, 1 H) 2.77 (d, J=14.9 Hz, 1 H) 2.97 (d, J=14.9 Hz, 1 H) 3.02-3.21 (m, 5 H) 4.61 (br s, 1 H) 4.81 (d, J=10.6 Hz, 1 H) 6.62-6.69 (m, 1 H) 6.79 (t, J=1.8 Hz, 1 H) 6.90 (dt, J=8.3, 2.1 Hz, 1 H) 7.07 (br s, 2 H) 7.24-7.30 (m, 2 H); Мас Спектр (ESI) m/z=573 (M+1).

#### ПРИКЛАД 394

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилетилсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

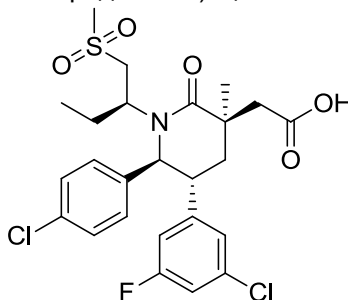


До розчину 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етилсульфонамід)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 393, етап D, 26,6 мг, 0,046 ммоль) у ДМФ (464 мкл) при кімнатній температурі додали дисперсію 60 % гідриду натрію в мінеральному маслі (5,57 мг, 0,139 ммоль). Сіру суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім додали йодметан (5,80 мкл, 0,093 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш погасили 1 М HCl і розбавили EtOAc. Водний шар екстрагували EtOAc 2х. Органічний шар висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка: Gemini<sup>TM</sup> Prep C<sub>18</sub> 10 мкм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 0 до 100 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, за 20 хвилин) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

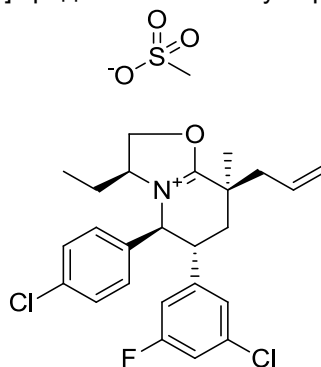
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.50 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.38 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.52 (s, 3 H) 1.57-1.63 (m, 1 H) 1.85-2.00 (m, 2 H) 2.46 (t, J=13.9 Hz, 1 H) 2.66-2.89 (m, 6 H) 2.94-3.16 (m, 4 H) 4.31 (dd, J=13.7, 10.8 Hz, 1 H) 4.81 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 6.59 (br s, 1 H) 6.69 (dt, J=9.1, 2.1 Hz, 1 H) 6.80 (t, J=1.8 Hz, 1 H) 6.91 (dt, J=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 7.01 (br s, 1 H) 7.29 (br s, 2 H); Мас Спектр (ESI) m/z=587 (M+1).

## ПРИКЛАД 395

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(метилсульфоніл)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



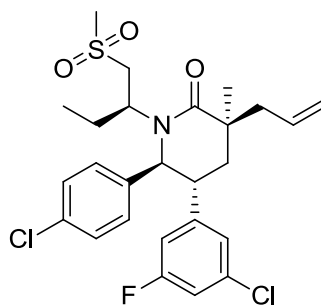
Етап А. (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлор-5-фторфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-етил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію метансульфонат



Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 393, етап В) таким же способом, як описано в Прикладі 344, етап А.

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(метилсульфоніл)бутан-2-іл)піперидин-2-он





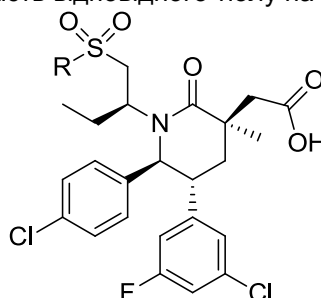
До розчину (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлор-5-фторфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-етил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію метансульфонату (Приклад 395, етап А; 100 мг, 0,184 ммоль) в MeCN (1,8 мл) додали метансульфінову кислоту, натрієву сіль (56,5 мг, 0,553 ммоль). Суміш нагріли до 114 °С. Після нагрівання протягом 24 годин суміш остудили до кімнатної температури і перемішували протягом 2 днів. Суміш розділили між EtOAc і водним розчином NH<sub>4</sub>Cl. Органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 20 до 60 % EtOAc у гексанах, градієнтне елюювання) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(метилсульфоніл)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота


До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(метилсульфоніл)бутан-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 395, етап В, 58 мг, 0,110 ммоль) в ацетонітрилі (1,0 мл), EtOAc (1,0 мл) і воді (1,5 мл) додали рутенію (III) хлорид гідрат (0,55 мг, 2,42 мкмоль) і періодат натрію (144 мг, 0,672 ммоль). Через 2 години суміш розділили між водою та EtOAc. Органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очистили препаративною тонкошаровою хроматографією на силікагелі (елюент: 10 % MeOH/ДХМ) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.43 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.48 (s, 3 H) 1.64 (br s, 1 H) 1.91 (dd, J=13.7, 2.4 Hz, 1 H) 2.06-2.22 (m, 1 H) 2.33 (t, J=13.8 Hz, 1 H) 2.76 (d, J=15.1 Hz, 1 H) 2.90 (d, J=12.1 Hz, 1 H) 2.94-3.03 (m, 4 H) 3.13 (t, J=11 Hz, 1 H) 3.33 (t, J=9.7 Hz, 1 H) 4.22 (t, J=12.3 Hz, 1 H) 4.88 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=9.2 Hz, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.89 (dt, J=8.3, 1.9 Hz, 1 H) 7.12 (br s, 2 H) 7.21-7.35 (m, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/z=544.0 (M+1).

Приклади 396-398 були отримані з (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлор-5-фторфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-етил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію метансульфонату (Приклад 395, етап А) таким же способом, як описано в Прикладі 339 або в Прикладі 395, використовуючи еквівалентну кількість відповідного реагента на етапі В. Приклад 399 одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 393, етап В) таким же способом, як описано в Прикладі 300, використовуючи еквівалентну кількість відповідного тіолу на етапі А.



Приклад	R	Спосіб	Використовуваний реагент
396	Етил	Приклад 395	етансульфінова кислота, натрієва сіль
397		Приклад 395	циклопропансульфінова кислота, натрієва сіль
398		Приклад 339	2-метилпропантіолат, одержаний in situ із 2-метилпропан-2-тіолу і гідриду натрію

Приклад	R	Спосіб	Використовуваний реагент
399		Приклад 300	2-пропантіол

# **ПРИКЛАД 396**

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етилсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.42 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.45 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.49 (s, 3 H) 1.65 (br s, 1 H) 1.90 (dd, J=13.7, 2.4 Hz, 1 H) 2.06-2.21 (m, 1 H) 2.35 (t, J=13.8 Hz, 1 H) 2.73-2.82 (m, 2 H) 2.98 (d, J=15.1 Hz, 1 H) 3.01-3.08 (m, 2 H) 3.13 (t, J=11.0 Hz, 1 H) 3.34 (t, J=10.2 Hz, 1 H) 4.13 (t, J=12.1 Hz, 1 H) 4.92 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 6.62 (d, J=9.2 Hz, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.89 (dt, J=8.4, 2.0 Hz, 1 H) 7.12 (br s, 2 H) 7.21-7.34 (m, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/z=558.0 (M+1).

# **ПРИКЛАД 397**

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.43 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.05-1.15 (m, 2 H) 1.25-1.33 (m, 2 H) 1.38-1.54 (m, 4 H) 1.90 (dd, J=13.8, 2.8 Hz, 1 H) 2.07-2.21 (m, 1 H) 2.34 (t, J=13.8 Hz, 1 H) 2.42 (tt, J=8.0, 4.8 Hz, 1 H) 2.76 (d, J=15.1 Hz, 1 H) 2.88-3.01 (m, 2 H) 3.13 (ddd, J=13.4, 10.8, 2.5 Hz, 1 H) 3.31 (t, J=10.4 Hz, 1 H) 4.20 (dd, J=13.5, 11.2 Hz, 1 H) 4.90 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 6.61 (dt, J=9.0, 2.0 Hz, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 6.88 (dt, J=8.4, 2.1 Hz, 1 H) 7.11 (br s, 2 H) 7.21-7.34 (m, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/z=570.0 (M+1).

# **ПРИКЛАД 398**

2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилсульфоніл)бутан-2-іл)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Неочищений продукт очистили за допомогою СЖХ 20 мл/хв.; колонка 30 × 250 мм Chiralpak® IC (Chiral Technologies, Inc., Вест-Честер, штат Пенсільванія, США), використовуючи в якості елюента метанол (20 мМ NH<sub>3</sub>)/CO<sub>2</sub> на Thor SFC (Thor Technologies, Inc. Пітсбург, штат Пенсільванія) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.41 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.38-1.68 (m, 13 H) 1.88 (dd, J=13.7, 2.5 Hz, 1 H) 2.06-2.26 (m, 1 H) 2.38 (t, J=13.8 Hz, 1 H) 2.73 (d, J=15.5 Hz, 1 H) 2.80 (d, J=13.5 Hz, 1 H) 3.01 (d, J=15.3 Hz, 1 H) 3.11 (t, J=11.8 Hz, 1 H) 3.33 (t, J=10.4 Hz, 1 H) 4.03 (dd, J=13.0, 11.3 Hz, 1 H) 4.97 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 6.63 (d, J=9.2 Hz, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.89 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.14 (br s, 2 H) 7.25-7.36 (m, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/z=586.0 (M+1).

# **ПРИКЛАД 399**

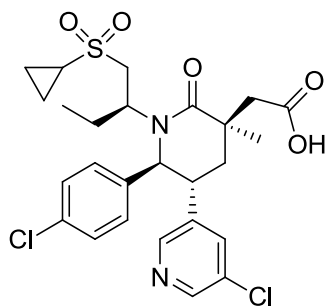
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Неочищений продукт очистили препаративною тонкошаровою хроматографією на силікагелі (елюент: 10 % MeOH/ДХМ) з наступним очищенням обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка: Gemini™ Prep C<sub>18</sub> 10 мкм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 0 до 100 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, за 20 хвилин) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

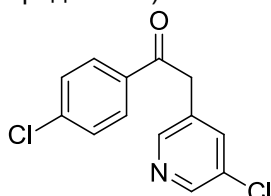
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.41 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.34-1.55 (m, 10 H) 1.88 (dd, J=13.8, 2.6 Hz, 1 H) 2.07-2.24 (m, 1 H) 2.38 (t, J=13.8 Hz, 1 H) 2.68-2.81 (m, 2 H) 3.01 (d, J=15.5 Hz, 1 H) 3.06-3.18 (m, 2 H) 3.35 (t, J=10.2 Hz, 1 H) 4.08 (dd, J=13.1, 11.5 Hz, 1 H) 4.95 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 6.63 (d, J=9.0 Hz, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.89 (dt, J=8.2, 2.0 Hz, 1 H) 7.14 (br s, 2 H) 7.24-7.37 (m, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/z=572.0 (M+1).

# **ПРИКЛАД 400**

2-((3R, 5R, 6S)-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-1-((S)-1-(циклопропілсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



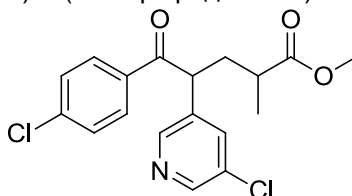
Етап А. 1-(4-хлорфеніл)-2-(5-хлорпіридин-3-іл)етанон



1-(4-хлорфеніл)етанон (17,22 мл, 133 ммоль) додали до крижаного розчину 5-хлорпіридину (24,3 г, 126 ммоль) і 2-метилпропан-2-олату натрію (30,3 г, 316 ммоль) у ТГФ (158 мл) під атмосферою аргону. Потім додали (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диіл)біс(дифенілфосфін) (0,731 г, 1,263 ммоль) і диацетоксипаладій (0,283 г, 1,263 ммоль) і нагрівали розчин до 70 °С протягом 1,5 години. Розчин остудили до кімнатної температури і розбавили льодом, 2 н. HCl (95 мл), а потім EtOAc (300 мл). Шари розділили, а водний шар промили EtOAc (2 × 100 мл). Органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували. Отриманий залишок збагатили на силікагелевій колонці. Фракції, які містять продукт, об'єднали і концентрували. До отриманого залишку додали 130 мл Et<sub>2</sub>O і нагрівали суспензію з дефлегматором на водяній бані. Потім суспензію остудили на крижаному охолоднику. Тверді речовини зібрали фільтрацією для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.53 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.43 (1 H, d, J=1.7 Hz), 8.05-8.11 (2 H, m), 7.85 (1 H, t, J=2.1 Hz), 7.63-7.68 (2 H, m), 4.55 (2 H, s).

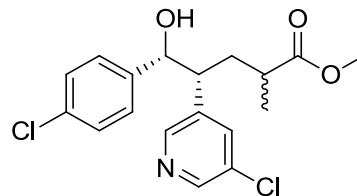
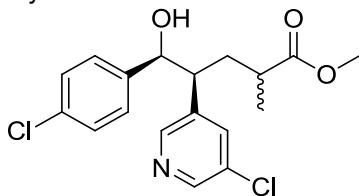
Етап В. 1-Метил 5-(4-хлорфеніл)-4-(5-хлорпіридин-3-іл)-2-метил-5-оксопентаноат



Зазначену в заголовку сполуку одержали з 1-(4-хлорфеніл)-2-(5-хлорпіридин-3-іл)етанону (Приклад 400, етап А, 25,3 г, 95 ммоль) таким же способом, як описано в прикладі 261, етап А. Рацемічний продукт є сумішшю диастереомерів 1:1.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.57 (1 H, d, J=2.0 Hz), 8.54 (1 H, d, J=1.7 Hz), 8.50 (2 H, dd, J=4.4, 2.4 Hz), 8.05-8.09 (4 H, m), 7.90 (2 H, t, J=2.1 Hz), 7.57-7.64 (4 H, m), 4.93-5.04 (2 H, m), 3.54 (3 H, s), 3.45 (3 H, s), 2.34-2.42 (1 H, m), 2.24-2.33 (2 H, m), 2.19 (1 H, dt, J=13.7, 6.8 Hz), 2.05-2.13 (1 H, m), 1.88-1.96 (1 H, m), 1.13 (3 H, d, J=7.1 Hz), 1.08 (3 H, d, J=7.1 Hz); Мас Спектр (ESI) m/z=366.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап С. Рацемічна суміш (4R, 5R)-метил 5-(4-хлорфеніл)-4-(5-хлорпіридин-3-іл)-5-гідрокси-2-метилпентаноату і (4S, 5S)-метил 5-(4-хлорфеніл)-4-(5-хлорпіридин-3-іл)-5-гідрокси-2-метилпентаноату

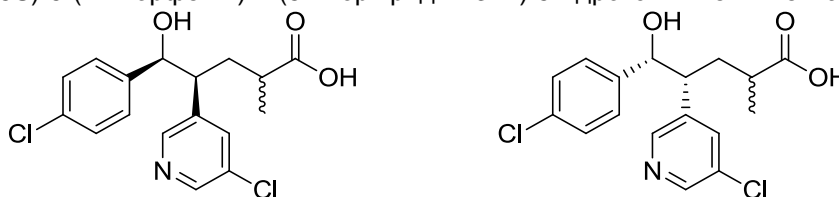


1-метил 5-(4-хлорфеніл)-4-(5-хлорпіридин-3-іл)-2-метил-5-оксопентаноат (Приклад 400, етап В, 31 г, 85 ммоль) перетворили на зазначені в заголовку сполуки таким же способом, як описано в Прикладі 261, етап В. Продукт є 1:1 сумішшю диастереомерів у положенні 2.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8.43 (2 H, s), 8.13 (2 H, d, J=11.7 Hz), 7.59 (2 H, dt,

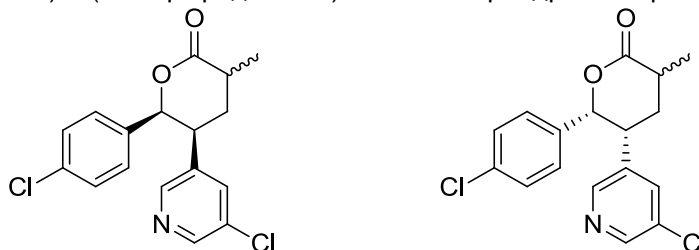
J=6.8, 2.0 Hz), 7.24-7.30 (4 H, m), 7.03-7.10 (4 H, m), 4.88 (1 H, d, J=5.6 Hz), 4.84 (1 H, d, J=5.6 Hz), 3.64 (3 H, s), 3.56 (3 H, s), 2.91 (2 H, tt, J=10.7, 5.3 Hz), 2.22-2.29 (1 H, m), 2.13-2.22 (4 H, m), 2.00-2.10 (1 H, m), 1.72-1.87 (2 H, m), 1.11 (3 H, d, J=7.1 Hz), 1.09 (3 H, d, J=6.8 Hz); Мас Спектр (ESI)  $m/z=368.0$   $[M+H]^+$ .

5      Етап D. (4R, 5R)-5-(4-хлорфеніл)-4-(5-хлорпіридин-3-іл)-5-гідрокси-2-метилпентанова кислота і (4S, 5S)-5-(4-хлорфеніл)-4-(5-хлорпіридин-3-іл)-5-гідрокси-2-метилпентанова кислота



10      Рацемічну суміш (4R, 5R)-метил 5-(4-хлорфеніл)-4-(5-хлорпіридин-3-іл)-5-гідрокси-2-метилпентаноату і (4S, 5S)-метил 5-(4-хлорфеніл)-4-(5-хлорпіридин-3-іл)-5-гідрокси-2-метилпентаноату (Приклад 400, етап C, 16,5 г, 43,4 ммоль) перетворили на зазначені в заголовку сполуки способом, описаним в Прикладі 261, етап C. Мас Спектр (ESI)  $m/z=354.1$   $[M+H]^+$ .

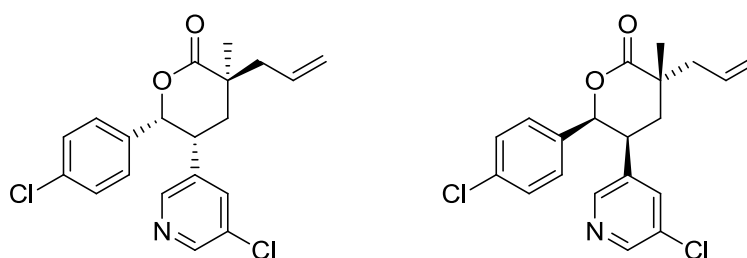
Етап E. (5R, 6R)-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он і (5S, 6S)-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он



15      Диастереомерну суміш (4R, 5R)-5-(4-хлорфеніл)-4-(5-хлорпіридин-3-іл)-5-гідрокси-2-метилпентанової кислоти і (4S, 5S)-5-(4-хлорфеніл)-4-(5-хлорпіридин-3-іл)-5-гідрокси-2-метилпентанової кислоти (Приклад 400, етап D, 15,39 г, 43,4 ммоль) перетворили на зазначені в заголовку сполуки способом, описаним у Прикладі 261, етап D. Продукт є 3:2 сумішшю  
20      диастереомерів у положенні 2.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 8.42 (0.6 H, d, J=2.4 Hz), 8.37 (1 H, d, J=2.2 Hz), 8.22 (0.6 H, d, J=2.0 Hz), 7.91 (1 H, d, J=2.0 Hz), 7.35 (0.6 H, t, J=2.1 Hz), 7.23-7.27 (1.3 H, m), 7.16-7.23 (3 H, m), 7.08 (1.3 H, d, J=8.6 Hz), 6.90 (2 H, d, J=8.6 Hz), 5.80 (0.6 H, d, J=3.9 Hz), 5.74 (1 H, d, J=4.4 Hz), 3.67-3.73 (0.6 H, m), 3.60 (1 H, ddd, J=9.3, 6.4, 4.6 Hz), 2.96-3.10 (1 H, m), 2.74-2.84 (0.6 H, m), 2.69 (1 H, ddd, J=14.4, 9.0, 8.1 Hz), 2.30-2.39 (0.6 H, m), 2.18 (0.6 H, ddd, J=13.8, 9.2, 4.4 Hz), 1.76-1.86 (1 H, m), 1.44 (1.8 H, d, J=7.1 Hz), 1.42 (3 H, d, J=6.6 Hz).

Етап F. (3S, 5R, 6R)-3-аліл-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он і (3R, 5S, 6S)-3-аліл-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он

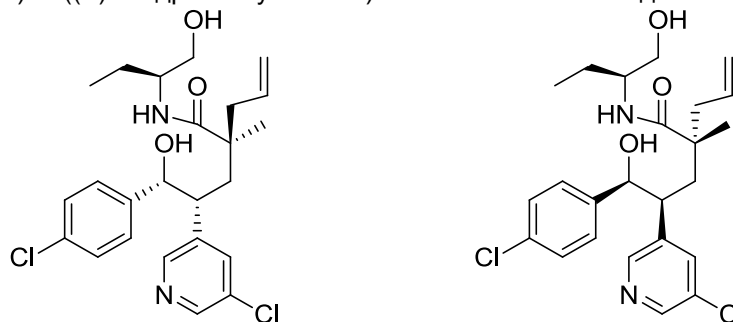


30      Суміш диастереомерів, (5R, 6R)-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-ону і (5S, 6S)-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-ону (Приклад 400, етап E, 12,2 г, 36,28 ммоль), перетворили на зазначені в заголовку сполуки способом, описаним у Прикладі 261, етап E.

35      <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 8.44 (1 H, d, J=2.2 Hz), 8.11 (1 H, d, J=2.0 Hz), 7.18-7.24 (2 H, m), 7.07 (1 H, t, J=2.1 Hz), 6.62-6.67 (2 H, m), 5.82 (1 H, ddt, J=17.1, 9.9, 7.4 Hz), 5.71 (1 H, d, J=5.1 Hz), 5.13-5.23 (2 H, m), 3.85 (1 H, dt, J=11.7, 4.7 Hz), 2.48-2.66 (2 H, m), 1.93-2.07 (2 H, m), 1.42 (3 H, s).

40      Етап G. (S)-2-((2R, 3R)-3-(4-хлорфеніл)-2-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-гідроксипропіл)-N-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-2-метилпент-4-енамід і (R)-2-((2S, 3S)-3-(4-хлорфеніл)-2-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-гідроксипропіл)-N-((R)-1-гідроксибутан-2-іл)-2-метилпент-4-енамід

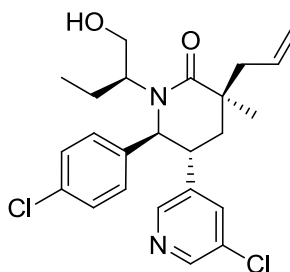
іл)-3-гідроксипропіл)-N-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-2-метилпент-4-енамід



5 Рацемічну суміш (3S, 5R, 6R)-3-аліл-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-ону і (3R, 5S, 6S)-3-аліл-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-ону (Приклад 400, етап F, 12,4 г, 33,0 ммоль) перетворили на зазначені в заголовку сполуки способом, описаним у Прикладі 261, етап G.

Мас Спектр (ESI)  $m/z=465.2$   $[M+H]^+$ .

Етап H. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он

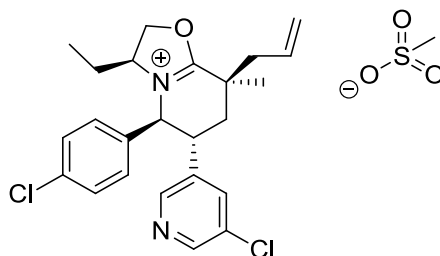


10

Суміш диастереомерів, (S)-2-((2R, 3R)-3-(4-хлорфеніл)-2-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-гідроксипропіл)-N-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-2-метилпент-4-енамід і (R)-2-((2S, 3S)-3-(4-хлорфеніл)-2-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-гідроксипропіл)-N-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-2-метилпент-4-енамід (Приклад 400, етап G, 6,34 г), змішали в ДХМ (68 мл) и триетиламіні (13,3 мл, 95 ммоль). Після охолодження на крижаному охолоднику додали триметиламіну гідрохлорид (1,953 г, 20,43 ммоль). Повільно додали твердий 4-метилбензолсульфоновий ангідрид (17,78 г, 54,5 ммоль), підтримуючи температуру нижче 10 °C. Розчин коричнюватого кольору залишили повільно нагріватися до кімнатної температури, а потім перемішували протягом ночі. Наступного дня додали додаткову кількість триметиламіну гідрохлориду (0,271 мг, 2,91 ммоль) і перемішували розчин ще один день. Реакцію погасили крижаною водою. Шари розділили, а водний шар промили ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $MgSO_4$ , відфільтрували і концентрували для одержання коричневої маслянистої речовини. Масляниста речовина розчинили в MeCN (100 мл), а потім нагрівали до 60 °C протягом 4 годин. Розчин концентрували, а залишок розчинили в 100 мл ДХМ. До нього додали 100 мл насиченого розчину  $NaHCO_3$  і перемішували двофазний розчин при кімнатній температурі протягом 5 днів. Розчин розділили, а водний шар промили ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $MgSO_4$ , відфільтрували і концентрували. Продукт очистили силікагелевою хроматографією для одержання (3S, 5R, 6S)-3-аліл-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону як другого елюйованого диастереомера.

30  $^1H$  ЯМР (500 MHz,  $CHCl_3$ -d)  $\delta$  ppm 8.40 (1 H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.91 (1 H, d,  $J=1.5$  Hz), 7.35 (1 H, t,  $J=1.8$  Hz), 7.26 (1 H, br s), 7.00 (2 H, br d,  $J=6.8$  Hz), 5.78-5.94 (1 H, m), 5.15-5.24 (2 H, m), 4.45 (1 H, d,  $J=10.3$  Hz), 3.59-3.73 (2 H, m), 3.13-3.27 (3 H, m), 2.62 (2 H, d,  $J=7.6$  Hz), 2.02-2.11 (1 H, m), 1.85-2.00 (2 H, m), 1.40-1.52 (1 H, m), 1.30 (3 H, s), 0.66 (3 H, t,  $J=7.5$  Hz). Мас Спектр (ESI)  $m/z=447.2$   $[M+H]^+$ .

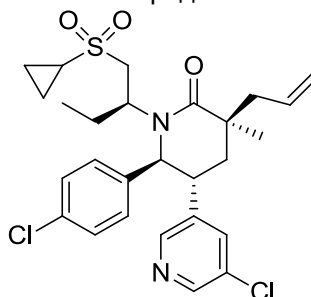
35 Етап I. (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-5-(4-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-етил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазола[3,2-a]піридин-4-ію метансульфонат



Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 400, етап H) таким же способом, як описано в Прикладі 344, етап A.

5 Мас Спектр (ESI)  $m/z=429.2$   $[M]^+$ .

Етап J. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-1-((S)-1-(циклопропілсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он



10 (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-5-(4-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-етил-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазола[3,2-а]піридин-4-ію метансульфонат (Приклад 400, етап I, 0,188 г, 0,358 ммоль) перетворили на зазначену в заголовку сполуку таким же способом, як описано в Прикладі 340, використовуючи циклопропансульфінову кислоту, натрієву сіль (Oakwood Products, Вест-Колумбія, штат Південна Кароліна).

МС (ESI)  $m/z=535.1$   $[M+H]^+$ .

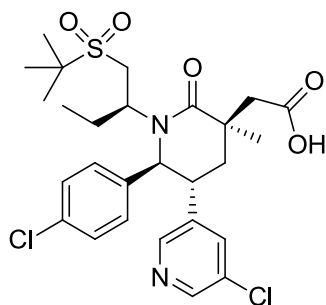
15 Етап K. 2-((3R, 5R, 6S)-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-1-((S)-1-(циклопропілсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

До розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-1-((S)-1-(циклопропілсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 400, етап J, 0,06 г, 0,112 ммоль) у ДХМ (2,241 мл) додали оцтову кислоту (0,160 мл, 2,80 ммоль) і тетрабутиламонію хлорид гідрат (3,32 мг, 0,011 ммоль). Розчин остудили на крижаному охолоднику. Приготували розчин перманганату калію (0,053 г, 0,336 ммоль) в 1 мл води і по краплях додали до отриманого вище розчину (промили 1 мл води). Пурпурний розчин перемішували на крижаному охолоднику протягом 30 хвилин, а потім залишили нагріватися до кімнатної температури і залишили на ніч. Наступного дня додали розчин бісульфіту натрію (10 % у воді). рН водного шару довели до 2 за допомогою 30 %  $H_2SO_4$  у воді. Шари розділили, а потім водний шар промили ДХМ, а потім 10 %  $iPrOH$ /ДХМ. Об'єднані органічні шари концентрували під вакуумом. Продукт очистили силікагелевою хроматографією для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини.

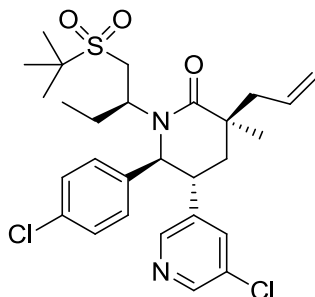
30  $^1H$  ЯМР (500 MHz,  $CHCl_3$ -d)  $\delta$  ppm 8.38 (1 H, d,  $J=2.2$  Hz), 8.00 (1 H, d,  $J=1.7$  Hz), 7.67 (1 H, t,  $J=2.0$  Hz), 7.26 (2 H, br s, частково збігається з розчинником), 7.17 (2 H, br s), 4.99 (1 H, d,  $J=11.0$  Hz), 4.28 (1 H, dd,  $J=13.4, 11.2$  Hz), 3.51 (1 H, ddd,  $J=13.6, 11.1, 2.4$  Hz), 3.30 (1 H, t,  $J=10.0$  Hz), 2.89-2.97 (2 H, m), 2.78 (1 H, d,  $J=13.7$  Hz), 2.38-2.46 (1 H, m), 2.19-2.26 (1 H, m), 2.03-2.14 (1 H, m), 1.85-1.93 (1 H, m), 1.46-1.53 (1 H, m), 1.44 (3 H, s), 1.27 (2 H, m,  $J=5.6$  Hz), 1.07-1.11 (2 H, m), 0.43 (3 H, t,  $J=7.6$  Hz) Мас Спектр (ESI)  $m/z=553.0$   $[M+H]^+$ .

35 ПРИКЛАД 401

2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилсульфоніл)бутан-2-іл)-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. 2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-1-(трет-бутилтіо)бутан-2-іл)-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он



(3S, 5R, 6S)-3-аліл-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он (Приклад 400, етап Н, 0,2 г, 0,447 ммоль) перетворили на зазначену в заголовку сполуку, отриману у вигляді прозорої плівки (0,145 г, 62 %), способом, описаним у Прикладі 339, етап В, використовуючи еквівалентну кількість 2-метилпропантіолу.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8.40 (1 H, d, J=2.2 Hz), 7.98 (1 H, d, J=1.7 Hz), 7.41 (1 H, t, J=2.1 Hz), 7.24 (2 H, br d, J=8.3 Hz), 6.99 (2 H, br d, J=6.6 Hz), 5.87 (1 H, m), 5.13-5.23 (2 H, m), 4.65 (1 H, d, J=10.8 Hz), 3.51 (1 H, t, J=11.4 Hz), 3.19 (1 H, ddd, J=13.7, 10.8, 2.9 Hz), 2.63-2.74 (1 H, m), 2.53-2.62 (3 H, m), 2.16 (1 H, t, J=13.6 Hz), 2.08 (1 H, m, J=14.2, 8.8, 7.3 Hz), 1.88 (1 H, dd, J=13.4, 3.2 Hz), 1.51-1.60 (1 H, m), 1.36 (9 H, br s), 1.31 (3 H, br s), 0.49 (3 H, t, J=7.6 Hz). Мас Спектр (ESI) m/z=519.2 [M+H]<sup>+</sup>.

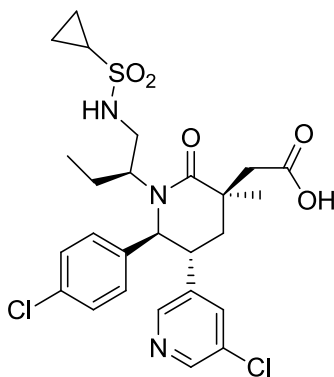
Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилсульфоніл)бутан-2-іл)-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Розчин (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-1-(трет-бутилтіо)бутан-2-іл)-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 401, етап А, 0,147 г, 0,283 ммоль) з оцтовою кислотою (0,972 мл, 16,98 ммоль) і гідратом тетрабутиламонію хлориду (8,37 мг, 0,028 ммоль) в 4 мл ДХМ остудили на крижаному охолоднику. Додали розчин перманганату калію (0,268 г, 1,698 ммоль) в 3 мл води. Пурпурний розчин перемішували, у той же час охолоджуючи на крижаному охолоднику, і залишили нагріватися до кімнатної температури на 2 години. Додали водний розчин NaS<sub>2</sub>O<sub>3</sub> разом з додатковою кількістю ДХМ. Після фільтрування розчину через фільтрувальний папір фільтрат розділили, а потім водний шар промили ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Продукт очистили силікагелевою хроматографією з наступною препаративною ВЕРХ (колонка Agilent, EXTEND C<sub>18</sub> Prepht, 5 мкм, 30 × 250 мм), елюючи градієнтом від 20 % MeCN/H<sub>2</sub>O/0,1 % ТФОК до 80 % MeCN/H<sub>2</sub>O/0,1 % ТФОК, за 25 хвилин. Фракції, які містять продукт, об'єднали, заморозили на бані з ацетону/сухого льоду і вилучили розчинники на ліофілізаторі для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді бруднувато-білої твердої речовини.

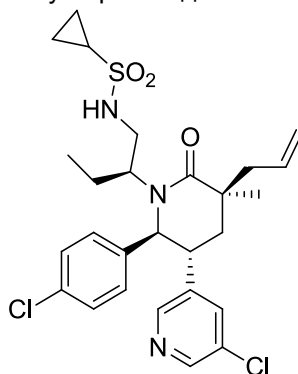
<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.38 (1 H, br s), 8.42 (1 H, d, J=2.2 Hz), 8.02 (1 H, d, J=1.7 Hz), 7.57 (1 H, t, J=2.0 Hz), 7.11-7.47 (4 H, m), 4.83 (1 H, d, J=11.0 Hz), 3.84 (1 H, dd, J=13.0, 10.5 Hz), 3.47-3.57 (1 H, m), 3.13 (1 H, br s), 3.05 (1 H, d, J=12.5 Hz), 2.91 (1 H, d, J=13.9 Hz), 2.13-2.23 (1 H, m), 2.03-2.13 (2 H, m), 1.81-1.97 (1 H, m), 1.43-1.53 (1 H, m), 1.33 (9 H, s), 1.26 (3 H, s), 0.33 (3 H, t, J=7.6 Hz). Мас Спектр (ESI) m/z=569.2 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 402

2-((3R, 5R, 6S)-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-1-((S)-1-(циклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-1-іл)бутил)циклопропансульфонамід



5 (3S, 5R, 6S)-3-аліл-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіридин-2-он (Приклад 400, етап Н, 0,076 г, 0,170 ммоль) перетворили на зазначену в заголовку сполуку таким же способом, як описано в Прикладі 272, етап А, використовуючи циклопропансульфонамід.

MC (ESI)  $m/z=550.2$   $[M+H]^+$ .

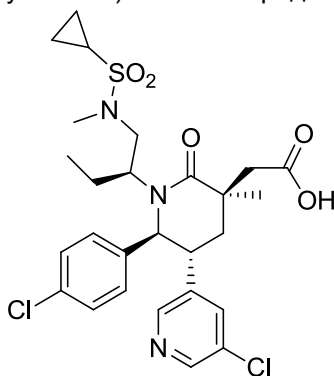
10 Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-1-((S)-1-(циклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-1-іл)бутил)циклопропансульфонамід (Приклад 402, етап А, 0,073 г, 0,133 ммоль) перетворили на зазначену в заголовку сполуку таким же способом, як описано в Прикладі 400, етап К.

15  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ppm 8.46 (1 H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.17 (1 H, br s), 7.75 (1 H, s), 7.25 (2 H, br s, частково збігається з розчинником), 7.02-7.18 (2 H, m), 5.08 (1 H, br s), 4.92 (1 H, d,  $J=11.0$  Hz), 3.78 (1 H, br s), 3.46-3.56 (1 H, m), 3.14 (1 H, dt,  $J=14.2, 4.5$  Hz), 3.02 (1 H, br s), 2.77-2.95 (2 H, m), 2.43-2.50 (1 H, m), 2.36 (1 H, t,  $J=13.8$  Hz), 2.00 (1 H, dd,  $J=13.7, 2.7$  Hz), 1.79-1.89 (1 H, m), 1.50-1.59 (1 H, m), 1.48 (3 H, s), 1.15-1.20 (2 H, m), 0.98-1.05 (2 H, m), 0.51 (3 H, t,  $J=7.6$  Hz). Мас Спектр (ESI)  $m/z=568.2$   $[M+H]^+$ .

ПРИКЛАД 403

2-((3R, 5R, 6S)-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

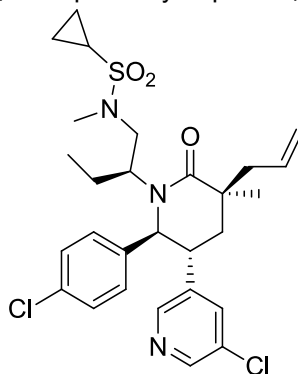


25

Етап А: N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-метил-2-



оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонамід



(3S, 5R, 6S)-3-аліл-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он (Приклад 400, етап Н, 0,1 г, 0,224 ммоль) перетворили на зазначену в заголовку сполуку таким же способом, як описано в Прикладі 272, етап А, використовуючи N-метилциклопропансульфонамід.

МС (ESI)  $m/z=564.2$   $[M+H]^+$ .

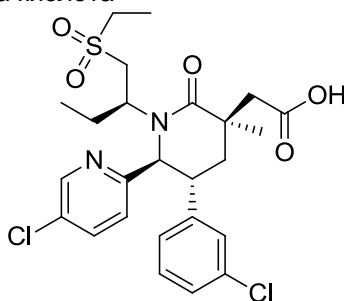
Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамід)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонамід (Приклад 403, етап А, 0,090 г, 0,159 ммоль) перетворили на зазначену в заголовку сполуку таким же способом, як описано в Прикладі 400, етап К.

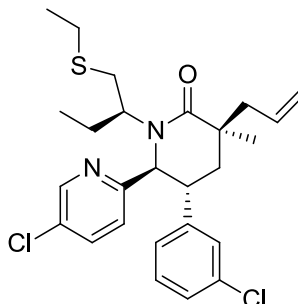
$^1\text{H}$  ЯМР (500 MHz, Ацетон- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.38 (1 H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.11 (1 H, s), 7.68 (1 H, t,  $J=2.0$  Hz), 7.21-7.43 (4 H, m), 4.92 (1 H, d,  $J=10.8$  Hz), 4.02-4.21 (1 H, m), 3.57 (1 H, ddd,  $J=13.8, 10.9, 2.9$  Hz), 2.99 (1 H, d,  $J=14.2$  Hz), 2.91-2.96 (5 H, m), 2.76 (1 H, d,  $J=14.2$  Hz), 2.53-2.62 (1 H, m), 2.39 (1 H, t,  $J=13.7$  Hz), 2.19 (1 H, dd,  $J=13.4, 2.9$  Hz), 1.75-1.86 (1 H, m), 1.66-1.74 (1 H, m), 1.42 (3 H, s), 0.96-1.12 (4 H, m), 0.52 (3 H, t,  $J=7.6$  Hz). Мас Спектр (ESI)  $m/z=582.0$   $[M+H]^+$ .

ПРИКЛАД 404

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-((S)-1-(етилсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-((S)-1-(етилтіо)бутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он



(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он (Приклад 121, етап L, 100 мг, 0,224 ммоль) три рази азеотропували в бензолі на ротаційному випарнику. Залишок розчинили в толуолі і перенесли в реакційну посудину. Посудину продули аргоном. Додали етантіол (33,1 мкл, 0,447 ммоль), а потім ціанометилентрибутилфосфоран (216 мкл, 0,894 ммоль). Посудину закрили і нагрівали розчин до  $100^\circ\text{C}$  протягом 4 годин. Реакційну суміш розбавили ДХМ (10 мл) і додали Si-малеїмід

(Silicycle, 2,1 г; 0,66 ммоль/г, 40-63 мікрон) для видалення надлишку тіолу. Після перемішування протягом близько 1 години суміш відфільтрували, а силікагель промили ДХМ. Фільтрат концентрували на ротаційному випарнику. Залишок розчинили в ДХМ і завантажили прямо на суху 12 г колонку Rediser® із золотою кришкою (Teledyne Isco, Лінкольн, штат Небраска).

Колонку елюювали градієнтом від 0 до 5 % MeOH:ДХМ. Фракції, які містять заданий продукт, об'єднали і концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної плівки.

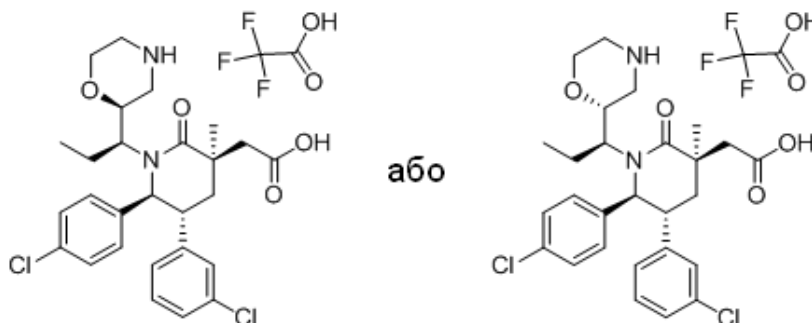
Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-((S)-1-(етилсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

(3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-((S)-1-(етилтіо)бутан-2-іл)-3-метилпіридин-2-он (Приклад 404, етап А) перетворили на зазначену в заголовку сполуку таким же способом, як описано в Прикладі 395, етап С.

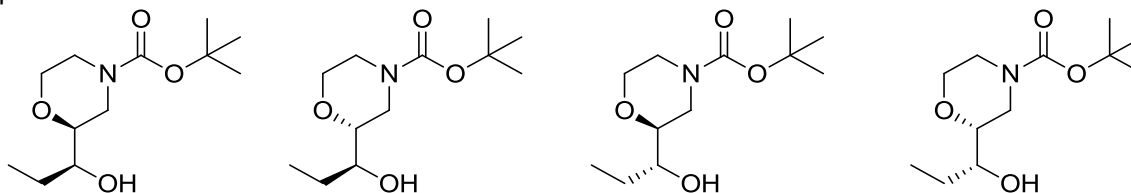
<sup>1</sup>H ЯМР (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.65 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J=2.4, 8.1 Hz, 1 H), 7.16-7.07 (m, 2 H), 6.98 (s, 1 H), 6.92-6.86 (m, 2 H), 5.00 (d, J=10.2 Hz, 1 H), 4.25-4.16 (m, 1 H), 3.57-3.46 (m, 1 H), 3.26 (br s, 1 H), 3.15 (d, J=15.3 Hz, 1 H), 3.10-3.01 (m, 2 H), 2.91 (d, J=15.5 Hz, 1 H), 2.80 (d, J=11.7 Hz, 1 H), 2.36 (t, J=13.9 Hz, 1 H), 2.04-1.90 (m, 2 H), 1.50-1.40 (m, 7 H), 0.38 (t, J=7.0 Hz, 3 H); Мас Спектр (ESI) m/z=541.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРИКЛАД 405

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-((S)-морфолін-2-іл)пропіл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота, сіль ТФОК, або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-((R)-1-(морфолін-2-іл)пропіл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота, сіль ТФОК

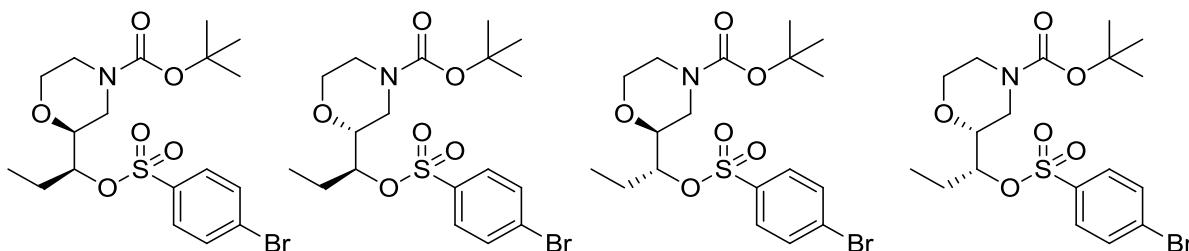


Етап А. (S)-трет-бутил 2-((S)-1-гідроксипропіл)морфолін-4-карбоксилат і (R)-трет-бутил 2-((S)-1-гідроксипропіл)морфолін-4-карбоксилат, і (S)-трет-бутил 2-((R)-1-гідроксипропіл)морфолін-4-карбоксилат, і (R)-трет-бутил 2-((R)-1-гідроксипропіл)морфолін-4-карбоксилат



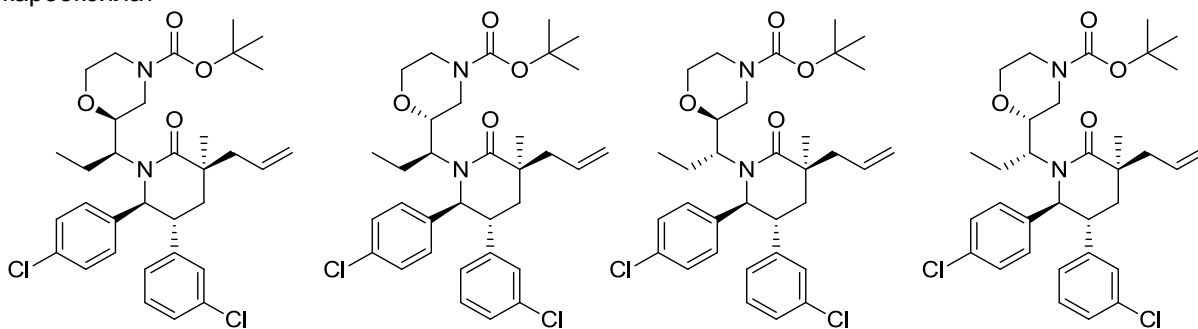
До розчину (рац)-трет-бутил 2-формілморфолін-4-карбоксилату (0,996 г, 4,63 ммоль) (Tuger Scientific Inc., Юїнг, штат Нью-Джерсі, США) у ТГФ (25 мл) при кімнатній температурі по краплях додали розчин 3,0 М етилмагнію броміду в диетиловому ефірі (1,851 мл, 5,55 ммоль). Через 4 години суміш погасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl. Суміш екстрагували EtOAc. Органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували для одержання суміші зазначених у заголовку сполук.

Етап В. (S)-трет-бутил 2-((S)-1-(((4-бромфеніл)сульфоніл)окси)пропіл)морфолін-4-карбоксилат і (R)-трет-бутил 2-((S)-1-(((4-бромфеніл)сульфоніл)окси)пропіл)морфолін-4-карбоксилат, і (S)-трет-бутил 2-((R)-1-(((4-бромфеніл)сульфоніл)окси)пропіл)морфолін-4-карбоксилат, і (R)-трет-бутил 2-((R)-1-(((4-бромфеніл)сульфоніл)окси)пропіл)морфолін-4-карбоксилат



До розчину суміші диастереомерів із Прикладу 405, етап А (509 мг, 2,075 ммоль), у ДХМ (6,9 мл) додали ДМАП (558 мг, 4,56 ммоль) і 4-бромбензолсульфоніл хлорид (795 мг, 3,11 ммоль). Після перемішування протягом 18 годин суміш розділили між EtOAc і водою. Органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (40 г колонка, елюент: від 5 до 30 % EtOAc у гексанах) для одержання суміші зазначених у заголовку сполук.

Етап С. (S)-трет-бутил 2-((S)-1-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)пропіл)морфолін-4-карбоксилат і (R)-трет-бутил 2-((S)-1-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)пропіл)морфолін-4-карбоксилат, і (S)-трет-бутил 2-((R)-1-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)пропіл)морфолін-4-карбоксилат, і (R)-трет-бутил 2-((R)-1-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)пропіл)морфолін-4-карбоксилат



Диастериомерні брозилати (Приклад 404, етап В, 124 мг, 0,267 ммоль) двічі розчинили в толуолі і концентрували in vacuo. Додали диоксан (1 мл), а потім трет-бутоксид натрію (25,7 мг, 0,267 ммоль). Суміш нагрівали при 85 °С протягом 2 днів. Суміш розділили між EtOAc і розбавили водним розчином NH<sub>4</sub>Cl. Органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі (4 г колонка, елюент: від 5 до 35 % EtOAc у гексанах) для одержання суміші зазначених у заголовку сполук.

Етап D. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-((S)-морфолін-2-іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота, сіль ТФОК, або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-((R)-морфолін-2-іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота, сіль ТФОК

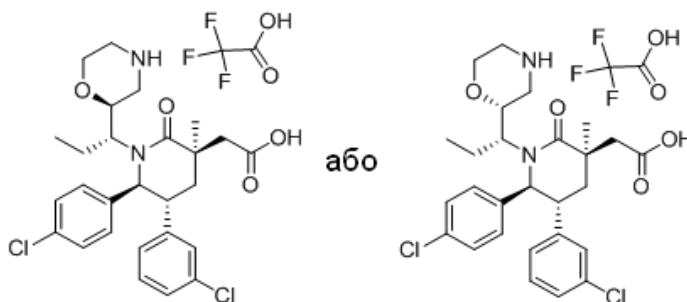
Суміш диастереомерів, отриману в Прикладі 404, етап С (100 мг, 0,166 ммоль) розчинили в ТГФ (1 мл). Додавали воду (близько 0,5 мл), поки розчин не став мутним. Додавали t-BuOH, поки розчин не став прозорим. Додали NMO (29,2 мг, 0,249 ммоль), а потім 4 % водний розчин тетроксиду осмію (5,28 мкл, 0,831 мкмоль). Після перемішування протягом 18 годин додали ще 3 краплі 4 % водного розчину OsO<sub>4</sub>. Після перемішування протягом 4 годин додали 0,20 мл реагента Джонса. Через 2 дні суміш розділили між водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і ДХМ. Водний шар екстрагували ДХМ і EtOAc. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. Суміш перемішували в ДХМ (3 мл) і ТФОК (1 мл, 12,98 ммоль) протягом 25 хвилин і концентрували. Залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка: Gemini-NX C<sub>18</sub> 5 мкм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія; елюент: від 30 до 50 % MeCN+0,1 % ТФОК у воді + 0,1 % ТФОК, за 20 хвилин) для одержання трьох із чотирьох можливих диастереомерів зазначеної в заголовку сполуки. Перший елюованийий із цих диастереомерів є Прикладом 405:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.33 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.30-1.42 (m, 1 H) 1.47 (s, 3 H) 1.68-1.82 (m, 1 H) 1.82-1.91 (m, 1 H) 2.19 – 2.26 (m, 2 H) 2.56-2.64 (m, 3 H) 2.68-2.87 (m, 1 H) 3.03 (d, J=12.3 Hz, 1 H) 3.07-3.33 (m, 2 H) 3.54-3.76 (m, 1 H) 3.76-3.99 (m, 1 H) 4.25-4.36 (m, 1 H) 4.51 (d, J=10.6 Hz, 1 H) 4.57-4.71 (m, 1 H) 6.70 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.00 (t, J=1.9 Hz, 1 H) 7.14 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.28 – 7.32 (m, 4 H) 8.13 (br s, 1 H) 11.54 (br s, 1 H). Мас

Спектр (ESI)  $m/z=519.1$  ( $M+1$ ).

ПРИКЛАД 406

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((R)-1-((S)-морфолін-2-іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота, сіль ТФОК, або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((R)-1-((R)-1-(морфолін-2-іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота, сіль ТФОК

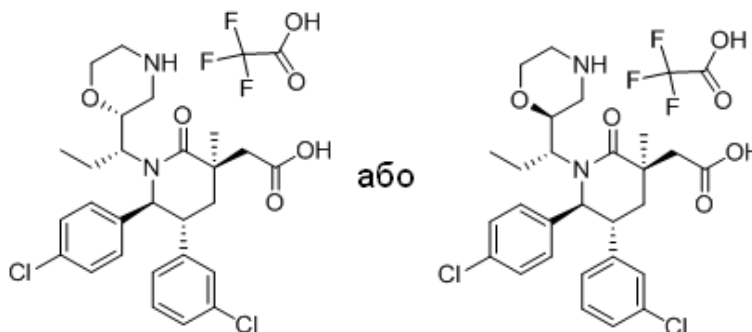


У результаті подальшого елюювання з ВЕРХ-колони у Прикладі 405, етап D, одержали одну із зазначених у заголовку сполук як другий елюований ізомер.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 0.93-1.11 (m, 3 H) 1.39-1.58 (m, 3 H) 1.62-1.78 (m, 1 H) 1.79-1.92 (m, 1 H) 1.93-2.02 (m, 1 H) 2.16-2.29 (m, 1 H) 2.55-2.70 (m, 2 H) 2.73-3.00 (m, 2 H) 3.03-3.24 (m, 2 H) 3.26-3.44 (m, 2 H) 3.45 – 3.54 (m, 1 H) 3.60 – 3.67 (m, 1 H) 3.75-3.97 (m, 1 H) 4.30-4.47 (m, 2 H) 6.73 (d,  $J=7.4$  Hz, 1 H) 6.98 (br s, 1 H) 7.11 (t,  $J=8.0$  Hz, 1 H) 7.17 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H) 7.23 – 7.33 (m, 4 H) 8.99 (br s, 1 H) 9.96 (br s, 1 H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=519.1$  ( $M+1$ ).

ПРИКЛАД 407

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((R)-1-((R)-морфолін-2-іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота, сіль ТФОК, або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((R)-1-((S)-1-(морфолін-2-іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота, сіль ТФОК

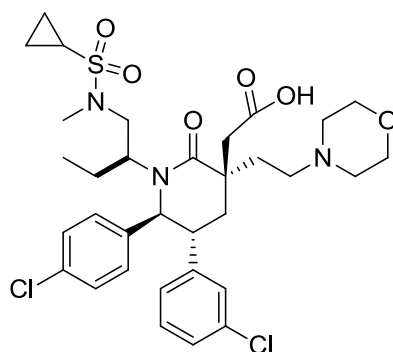


У результаті подальшого елюювання з ВЕРХ-колони у Прикладі 405 одержали інші (у порівнянні із Прикладом 406) зазначені в заголовку сполуки як третій елюований ізомер.

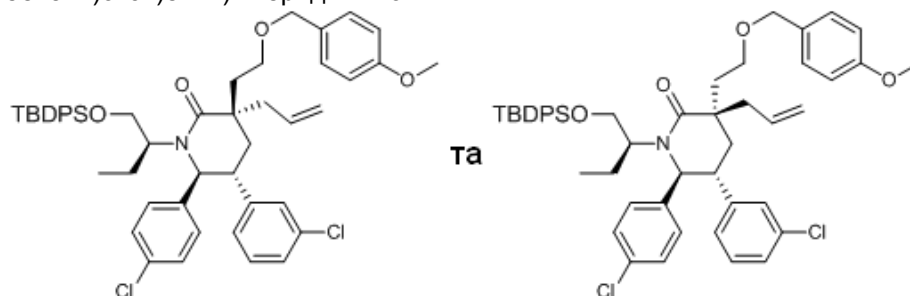
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 1.10 (t,  $J=7.5$  Hz, 3 H) 1.47 (s, 3 H) 1.83 – 1.93 (m, 1 H) 1.98-2.09 (m, 2 H) 2.15-2.32 (m, 2 H) 2.59-2.64 (m, 1 H) 2.66-2.72 (m, 2 H) 2.73-2.85 (m, 2 H) 3.23 (d,  $J=13.3$  Hz, 1 H) 3.43 (t,  $J=12.2$  Hz, 1 H) 3.66 (t,  $J=11.7$  Hz, 1 H) 3.77-3.92 (m, 2 H) 4.34 (t,  $J=8.1$  Hz, 1 H) 4.41 (d,  $J=10.6$  Hz, 1 H) 6.73 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H) 6.96 (br s, 1 H) 7.08 (t,  $J=8.0$  Hz, 1 H) 7.13 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H) 7.25-7.42 (m, 4 H) 9.16 (br s, 1 H) 9.43 (br s, 1 H). Мас Спектр (ESI)  $m/z=519.1$  ( $M+1$ ).

ПРИКЛАД 408

2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-(2-морфоліноетил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



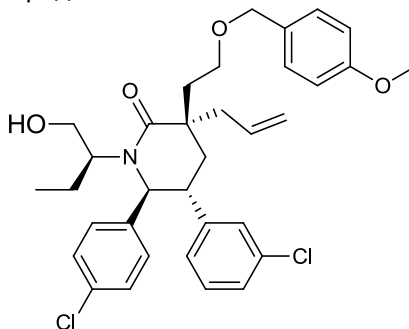
Етап А. (3R, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2-((4-метоксибензил)окси)етил)піперидин-2-он і (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2-((4-метоксибензил)окси)етил)піперидин-2-он



Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3R, 5R, 6S)-1-((S)-1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (Приклад 127, етап А) і 1-((2-йодетокси)метил)-4-метоксибензолу [J. Am. Chem. Soc., 124, 8206–8219, (2002)] таким же способом, як описано в Прикладі 69, етап А. У результаті очищення залишку флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: від 0 до 20 % EtOAc у гексані, градієнтне елюювання, за 30 хвилин) одержали задані продукти як суміш С3 епімерів.

Мас Спектр (ESI)  $m/z=834.4$  ( $M+1$ ) і  $856.4$  ( $M+Na$ ).

Етап В. (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-(2-((4-метоксибензил)окси)етил)піперидин-2-он

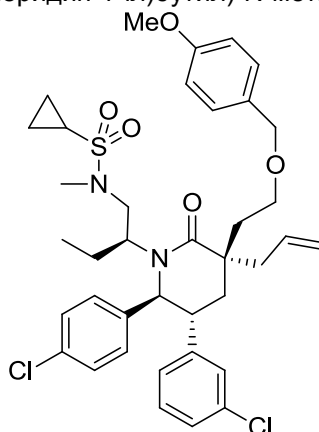


До розчину суміші (3R, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2-((4-метоксибензил)окси)етил)піперидин-2-ону і (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2-((4-метоксибензил)окси)етил)піперидин-2-ону (19,23 г, 23,03 ммоль; Приклад 408, етап А) у ТГФ (92 мл) при кімнатній температурі повільно додали розчин TBAF (1,0 М у ТГФ, 34,5 мл, 34,5 ммоль). Реакцію контролювали за ЖХМС і після її завершення суміш концентрували під зниженим тиском (без нагрівання), потім розбавили в 400 мл EtOAc. Додали HCl (1 н., 150 мл). Шари розділили і водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари декілька раз промили водою, висушили над  $MgSO_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення хроматографією на силікагелі (елюент: від 10 до 20 % EtOAc у гексані, градієнтне елюювання за 30 хвилин) одержали зазначену в заголовку сполуку разом з її С3 епімером у вигляді прозорої, безбарвної пінистої речовини. Окремі стереоізомери розділили хіральною ВЕРХ (швидкість потоку: 120 мл/хв., 1 г за одне введення проби, на колонці Chiralcel® OD-H 5 см, внутрішній діаметр х 50 см, 20 мкм; Daicel Chemical Industries LTD, використовуючи 6 % ізопропіловий спирт у гексані в якості елюента) для одержання зазначеної в заголовку сполуки

як першого елюйованого ізомера ( $t_R$ =11-23 хвилини) у вигляді прозорої в'язкої маслянистої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ppm 0.61 (t,  $J$ =7.5 Hz, 3 H) 1.33 (ddd,  $J$ =13.9, 7.8, 5.8 Hz, 1 H) 1.79 (dd,  $J$ =13.7, 2.9 Hz, 1 H) 1.94 (dt,  $J$ =14.8, 7.5 Hz, 1 H) 2.02 (s, 1 H) 2.11-2.21 (m, 3 H) 2.26 (t,  $J$ =13.6 Hz, 1 H) 2.77 (dd,  $J$ =13.3, 6 Hz, 1 H) 3.12 (br s, 1 H) 3.22 (ddd,  $J$ =13.5, 10.6, 2.8 Hz, 1 H) 3.58 (d,  $J$ =3.7 Hz, 2 H) 3.70 (t,  $J$ =6.4 Hz, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 4.35 (d,  $J$ =10.5 Hz, 1 H) 4.37-4.50 (m, 2 H) 5.12-5.22 (m, 2 H) 5.75-5.86 (m, 1 H) 6.64 (d,  $J$ =7.8 Hz, 1 H) 6.85 (m, 2 H) 6.92 (s, 2 H) 7.06 (t,  $J$ =7.8 Hz, 1 H) 7.10-7.19 (m, 3 H) 7.21 (m,  $J$ =8.6 Hz, 2 H). Мас Спектр (ESI)  $m/z$ =596.2 ( $M+H$ ) і 618.2 ( $M+Na$ ).

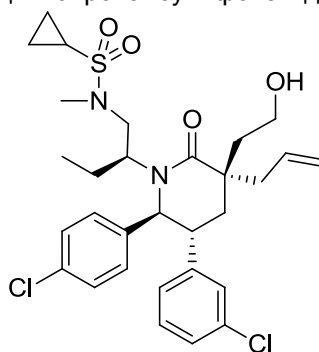
Етап С. N-((S)-2-((3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2-(4-метоксибензилокси)етил)-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонамід



Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-(2-(4-метоксибензилокси)етил)піперидин-2-ону (Приклад 408, етап В) та N-метилциклопропансульфонамідом таким же способом, як описано в Прикладі 201, етап А.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ppm 0.55 (br s, 3 H) 0.87-0.99 (m, 2 H) 1.19 (td,  $J$ =5.4, 1.6 Hz, 1 H) 1.48-1.65 (m, 4 H) 1.75 (dd,  $J$ =13.7, 3.2 Hz, 1 H) 1.85 (dq,  $J$ =14.7, 7.5 Hz, 1 H) 2.02 (s, 1 H) 2.06-2.11 (m, 1 H) 2.16-2.30 (m, 3 H) 2.52 (br s, 2 H) 2.87 (s, 1 H) 2.89 (s, 3 H) 3.20 (ddd,  $J$ =13.6, 10.7, 3.1 Hz, 1 H) 3.71 (t,  $J$ =7 Hz, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 4.41-4.50 (m, 2 H) 4.66 (br s, 1 H) 5.04-5.12 (m, 2 H) 5.76-5.88 (m, 1 H) 6.83 (d,  $J$ =6.9 Hz, 1 H) 6.85-6.90 (m, 2 H) 6.91 (s, 1 H) 7.08-7.20 (m, 4 H) 7.25 (s, 1 H). Мас Спектр (ESI)  $m/z$ =713.2 ( $M+1$ ) і 735.2 ( $M+Na$ ).

Етап D. N-((S)-2-((3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2-гідроксиетил)-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонамід

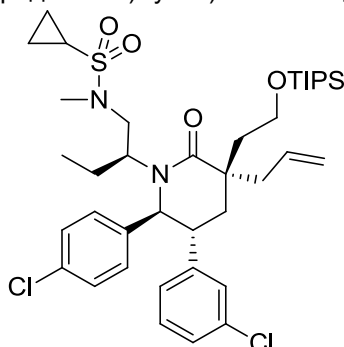


До розчину 3,09 г (4,33 ммоль) N-((S)-2-((3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2-(4-метоксибензилокси)етил)-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонамід (Приклад 408, етап С) у суміші ДХМ (82 мл) і води (4,56 мл) [18:1] додали 2,6-ди-трет-бутилпіридин (2,93 мл, 12,99 ммоль), а потім DDQ (3,93 г, 17,32 ммоль). Реакційну суміш енергійно перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Реакційну суміш розбавили 150 мл насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$ /насиченого сольового розчину та екстрагували в 600 мл етилацетату, потім 200 мл  $\text{EtOAc}$  x 2 (осад вилучили фільтрацією). Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат випарили. У результаті очищення хроматографією на силікагелі (елюент: 50-100 %  $\text{EtOAc}$  у гексані, градієнтне елюювання) одержали заданий продукт у вигляді пінистої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ppm 0.54 (br s, 3 H) 0.92-1.06 (m, 2 H) 1.20 (dd,  $J$ =4.8, 2.1 Hz, 2 H) 1.27 (t,  $J$ =7.2 Hz, 1 H) 1.53-1.66 (m, 1 H) 1.66-1.76 (m, 2 H) 1.95 (dt,  $J$ =14.9, 7.6 Hz, 1

H) 2.23-2.39 (m, 3 H) 2.59 (br s, 1 H) 2.87 (s, 1 H) 2.90 (s, 3 H) 3.17 (ddd, J=13.8, 10.6, 3.1 Hz, 1 H) 3.77 (dt, J=12.0, 4.6 Hz, 1 H) 4.10-4.20 (m, 1 H) 4.71 (br s, 1 H) 5.07-5.21 (m, 2 H) 5.65-5.80 (m, 1 H) 6.90 (br s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.11-7.16 (m, 2 H) 7.22 (br s, 1 H) 7.26 (br s, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/z=593.2 (M+1) і 615.2 (M+Na).

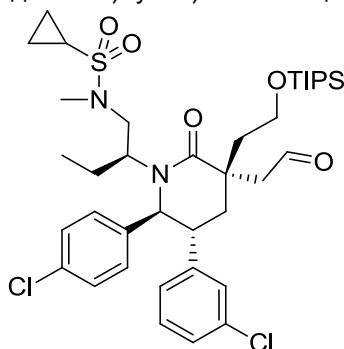
- 5      Етап Е. N-((S)-2-((3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-3-(2-((триізопропілсиліл)окси)етил)піперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонамід



- 10      До розчину 2,52 г (4,25 ммоль) N-((S)-2-((3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2-гідроксиетил)-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонамід (Приклад 408, етап D), ДМАП (0,026 г, 0,212 ммоль) та імідазолу (0,723 г, 10,61 ммоль) у ДХМ (16,98 мл) при 0 °С повільно через шприц додали TIPS-Cl (1,17 мл, 5,52 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі з додаванням реагентів до завершення реакції за даними ЖХМС і ТСХ. Реакційну суміш погасили додаванням 6 мл MeOH, потім екстрагували ДХМ (70 мл x 2). Об'єднані органічні шари промили водою (30 мл), насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl (20 мл), висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували. У результаті очищення хроматографією на силікагелі (елюент: від 0 до 40 % EtOAc/ДХМ, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді прозорої, безбарвної маслянистої речовини.

Мас Спектр (ESI) m/z=749.4 (M+1).

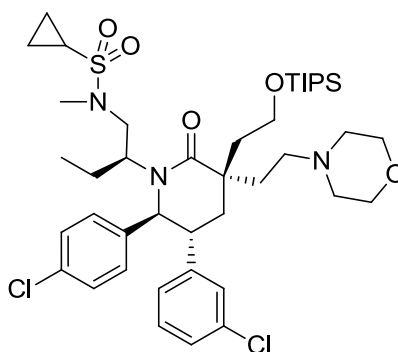
- 20      Етап F. N-((S)-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-3-(2-оксоетил)-3-(2-((триізопропілсилілокси)етил)піперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонамід



- 25      N-((S)-2-((3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-3-(2-((триізопропілсилілокси)етил)піперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонамід (Приклад 408, етап E) обробили таким же способом, як описано в Прикладі 91, етап E. У результаті очищення хроматографією на силікагелі (12 г SiO<sub>2</sub>, елюент: від 0 до 30 % EtOAc у гексані, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді прозорої маслянистої речовини.

Мас Спектр (ESI) m/z=751.2 (M+1)

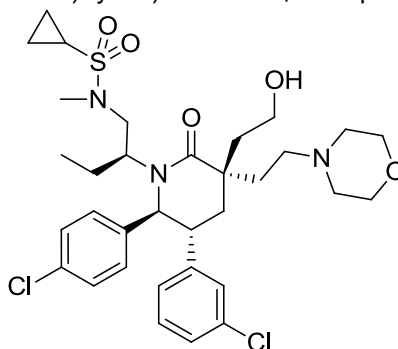
- 30      Етап G. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2-морфоліноетил)-2-оксо-3-(2-((триізопропілсилілокси)етил)піперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонамід



N-((S)-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-3-(2-оксоетил)-3-(2-((триізопропілсиліл)окси)етил)піперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонамід (Приклад 408, етап F) і морфолін зв'язали таким же способом, як описано в Прикладі 91, етап F. У результаті очищення хроматографією на силікагелі (елюент: від 50 до 100 % EtOAc/ДХМ, градієнтне елюювання за 15 хвилин) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді прозорої, безбарвної склоподібної речовини.

Мас Спектр (ESI)  $m/z=822.4$  (M+1)

Етап H. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2-гідроксиетил)-3-(2-морфоліноетил)-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонамід



N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2-морфоліноетил)-2-оксо-3-(2-((триізопропілсиліл)окси)етил)піперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонамід (Приклад 408, етап G) обробили таким же способом, як описано у Прикладі 69, етап D для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 0.53 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H) 1.02-1.06 (m, 1 H) 1.06-1.14 (m, 1 H) 1.14-1.22 (m, 1 H) 1.22-1.31 (m, 1 H) 1.49 (d,  $J=7.1$  Hz, 1 H) 1.64 (ddd,  $J=14.2, 7.8, 3.7$  Hz, 3 H) 1.77-1.98 (m, 4 H) 1.98-2.02 (m, 1 H) 2.02-2.06 (m, 3 H) 2.25-2.43 (m, 4 H) 2.44-2.50 (m, 1 H) 2.61 (dd,  $J=13.8, 1.8$  Hz, 1 H) 2.79-2.89 (m, 3 H) 2.89-3.06 (m, 2 H) 3.12-3.26 (m, 1 H) 3.39-3.50 (m, 2 H) 3.50-3.56 (m, 1 H) 3.61 (d,  $J=12.7$  Hz, 1 H) 3.75-3.90 (m, 1 H) 3.92-4.09 (m, 3 H) 4.14-4.38 (m, 2 H) 4.48 (br s, 1 H) 4.68 (d,  $J=10.5$  Hz, 1 H) 6.82-6.93 (m, 1 H) 6.98 (s, 2 H) 7.08-7.21 (m, 2 H) 12.31 (br s, 1 H).

Мас Спектр (ESI)  $m/z=666.2$  (M+1)

Етап I. 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамід)бутан-2-іл)-3-(2-морфоліноетил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

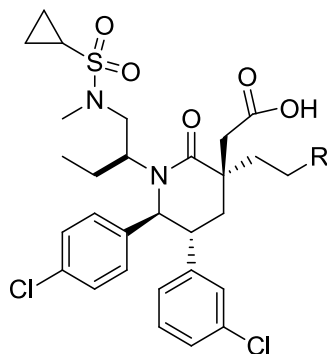
N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2-гідроксиетил)-3-(2-морфоліноетил)-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонамід (Приклад 408, етап H) обробили таким же способом, як описано у Прикладі 69, етап E. Реакція (з використанням 4 екв. реагента Джонса) завершилася менше ніж за 2 хвилини, при 0 °C, після чого її погасили MeOH (10 екв.) і розбавили EtOAc. Розчин декантували від нерозчинного матеріалу, промили водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Sunfire Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), градієнтне елюювання від 40 % MeCN у воді до 75 % MeCN у воді за період 30 хвилин, де обидва розчинника містять 0,1 % ТФОК) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді солі ТФОК.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 0.49 (t,  $J=7.5$  Hz, 3 H) 0.96-1.16 (m, 3 H) 1.17-1.28 (m, 1 H) 1.56-1.67 (m, 1 H) 1.85 (dt,  $J=15.2, 7.7$  Hz, 1 H) 2.00 (dd,  $J=13.6, 3.1$  Hz, 1 H) 2.06-2.16 (m, 1 H) 2.22-2.41 (m, 3 H) 2.57-2.66 (m, 1 H) 2.71 (br s, 1 H) 2.85 (s, 3 H) 2.87-2.96 (m, 3 H) 2.99 (br s,



1 H) 3.03 (br s, 1 H) 3.16-3.27 (m, 1 H) 3.34 (br s, 1 H) 3.52-3.66 (m, 2 H) 3.70 (d, J=12 Hz, 1 H) 3.79-3.96 (m, 2 H) 4.03 (d, J=11 Hz, 2 H) 4.38 (br s, 1 H) 4.68 (d, J=10.5 Hz, 1 H) 6.84-6.94 (m, 2 H) 6.98 (s, 2 H) 7.10-7.17 (m, 2 H) 7.22-7.27 (m, 1 H) 8.42 (br s, 3 H) 11.01 (br s, 1 H). Мас Спектр (ESI) m/z=680.2 (M+1).

- 5 Приклади 409-411 одержали з N-((S)-2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-3-(2-оксоетил)-3-(2-(триізопропілсилілокси)етил)піперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонамиду (Приклад 408, етап F) такими ж способами, як описано в Прикладі 408, замінивши морфолін на етапі G відповідним аміном.



10

Приклад	R=
409	
410	
411	

#### ПРИКЛАД 409

- 15 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2-(1,1-диоксидотіоморфоліно)етил)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамід)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота, сіль ТФОК

- 20 <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0.51 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.00-1.07 (m, 1 H) 1.07-1.19 (m, 2 H) 1.21-1.30 (m, 2 H) 1.54-1.68 (m, 1 H) 1.79-1.91 (m, 1 H) 1.95 (dd, J=13.7, 2.7 Hz, 1 H) 2.26 (t, J=13.5 Hz, 2 H) 2.29-2.39 (m, 2 H) 2.61 (d, J=13 Hz, 1 H) 2.73 (br s, 1 H) 2.79 (d, J=13.7 Hz, 1 H) 2.84 (s, 3 H) 2.88-2.96 (m, 1 H) 3.20 (ddd, J=13.4, 10.7, 3.1 Hz, 1 H) 3.52 (br s, 3 H) 3.57 (d, J=8.3 Hz, 3 H) 3.86 (br s, 4 H) 4.43 (t, J=12.1 Hz, 1 H) 4.70 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 6.99 (s, 3 H) 7.12-7.21 (m, 2 H) 7.27 (br s, 1 H). Мас Спектр (ESI) m/z=728.2 (M+1).

#### ПРИКЛАД 410

- 25 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамід)бутан-2-іл)-2-оксо-3-(2-(піролідін-1-іл)етил)піперидин-3-іл)оцтова кислота, сіль HCl

- 30 <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0.52 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 0.98-1.21 (m, 4 H) 1.69 (ddd, J=14.2, 7.6, 4.9 Hz, 1 H) 1.77-1.92 (m, 1 H) 1.92-2.10 (m, 3 H) 2.10-2.24 (m, 3 H) 2.27-2.42 (m, 2 H) 2.54-2.62 (m, 1 H) 2.76 (dd, J=14.2, 2 Hz, 1 H) 2.79-2.87 (m, 1 H) 2.88 (s, 3 H) 2.91-3.03 (m, 1 H) 3.12 (dtd, J=11.3, 8.0, 3.2 Hz, 2 H) 3.33-3.46 (m, 2 H) 3.63 (ddd, J=12.9, 8.9, 7.1 Hz, 1 H) 3.66-3.77 (m, 2 H) 4.39 (t, J=10.9 Hz, 1 H) 4.81 (d, J=11 Hz, 1 H) 6.94-7.02 (m, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.12-7.24 (m, 3 H) 7.32 (d, J=7.8 Hz, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/z=728.2 (M+1).

#### ПРИКЛАД 411

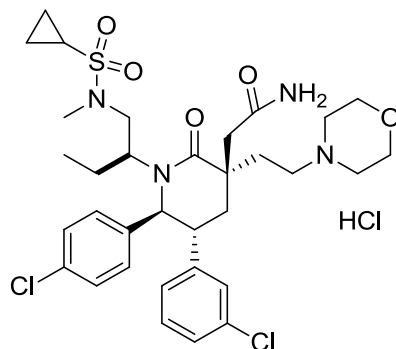
- 35 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2-(диметиламіно)етил)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамід)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота, сіль HCl

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0.52 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 0.98-1.21 (m, 4 H) 1.69 (ddd, J=14.3, 7.7, 4.2 Hz, 1 H) 1.76-1.93 (m, 1 H) 1.98 (dd, J=13.7, 3.2 Hz, 1 H) 2.12 (ddd, J=14.5, 7.6, 5 Hz, 1 H)

2.29-2.44 (m, 2 H) 2.55-2.66 (m, 1 H) 2.76 (dd, J=14.2, 2 Hz, 1 H) 2.80-2.88 (m, 1 H) 2.88-3.06 (m, 11 H) 3.24-3.37 (m, 2 H) 3.42 (ddd, J=13.6, 10.8, 3.1 Hz, 1 H) 3.61 (dt, J=13.3, 7.8 Hz, 1 H) 4.42 (t, J=11.3 Hz, 1 H) 4.81 (d, J=11 Hz, 1 H) 6.93-7.04 (m, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.12-7.26 (m, 3 H) 7.32 (d, J=7.6 Hz, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/z=638.2 (M+1).

# ПРИКЛАД 412

2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-(2-морфоліноетил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамід, сіль HCl

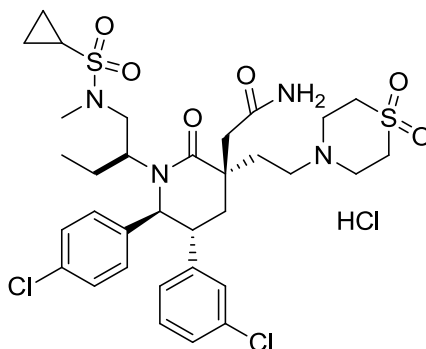


НАТУ (119 мг, 0,313 ммоль) додали до розчину 83 мг (0,522 ммоль) солі ТФОК 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-(2-морфоліноетил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 408, етап I) і TEA (72,8 мкл, 0,522 ммоль) у ДМФ (2,09 мл). Суміш перемішували протягом 3 хвилин при кімнатній температурі, потім додали розчин NH<sub>3</sub> (7 M у MeOH, 0,45 мл, 3,13 ммоль). Протягом декількох хвилин вихідний матеріал був витрачений. Суміш концентрували під зниженим тиском і очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Sunfire Prep C<sub>18</sub> OBD 10 мкм (Waters, Мілфорд, штат Массачусетс), градієнтне елювання від 40 % MeCN у воді до 75 % MeCN у воді за період 30 хвилин, де обидва розчинники містять 0,1 % ТФОК). Перед ліофілізацією додали декілька крапель HCl, щоб зазначена в заголовку сполука вийшла у вигляді солі HCl.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.55 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 0.98-1.09 (m, 2 H) 1.09-1.24 (m, 2 H) 1.61-1.78 (m, 1 H) 1.83-1.99 (m, 1 H) 2.08-2.17 (m, 1 H) 2.33 (t, J=13.7 Hz, 1 H) 2.46 (ddd, J=15, 8.1, 7.2 Hz, 1 H) 2.56-2.64 (m, 1 H) 2.73-2.83 (m, 2 H) 2.83-2.93 (m, 4 H) 2.99 (d, J=14.4 Hz, 1 H) 3.11 (td, J=12.1, 3.4 Hz, 1 H) 3.16-3.27 (m, 1 H) 3.36-3.51 (m, 2 H) 3.51-3.67 (m, 2 H) 3.67-3.73 (m, 1 H) 3.74-3.88 (m, 2 H) 4.13 (t, J=9.8 Hz, 2 H) 4.39 (t, J=12.4 Hz, 1 H) 4.81 (d, J=11 Hz, 1 H) 6.89-7.05 (m, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.11-7.27 (m, 3 H) 7.34 (d, J=7.1 Hz, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/z=679.2 (M+1).

# ПРИКЛАД 413

2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-(2-морфоліноетил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамід, сіль HCl



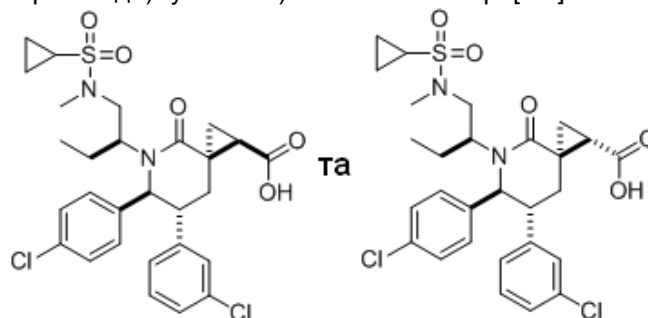
2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтову кислоту (Приклад 409) обробили таким же способом, як описано в Прикладі 412, для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0.53 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 0.98-1.07 (m, 2 H) 1.07-1.16 (m, 1 H) 1.20 (td, J=8.6, 4.4 Hz, 1 H) 1.70 (ddd, J=14.2, 7.8, 3.9 Hz, 1 H) 1.91 (dt, J=15, 7.6 Hz, 1 H) 2.01 (dd, J=13.5, 2.9 Hz, 1 H) 2.12 (dt, J=14.8, 5.3 Hz, 1 H) 2.32 (t, J=13.7 Hz, 1 H) 2.39-2.51 (m, 1 H) 2.59 (dt,

J=12.6, 6.4 Hz, 1 H) 2.75-2.87 (m, 3 H) 2.89 (s, 3 H) 2.98 (d, J=14.7 Hz, 1 H) 3.37-3.49 (m, 1 H) 3.50-3.65 (m, 5 H) 3.65-3.75 (m, 1 H) 3.95 (br s, 4 H) 4.38 (t, J=12 Hz, 1 H) 4.79 (d, J=10.8 Hz, 1 H) 7.01 (dd, J=6.5, 2.1 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.10-7.26 (m, 3 H) 7.32 (d, J=7.1 Hz, 2 H). Мас Спектр (ESI) m/z=727.2 (M+1).

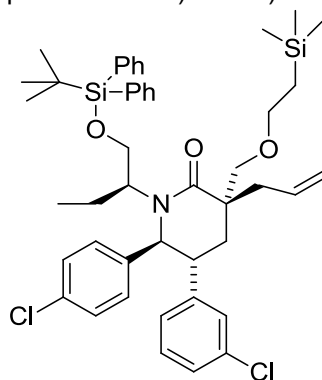
# ПРИКЛАД 414

(1R, 3S, 6S, 7R)-7-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-5-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-4-оксо-5-азаспіро[2.5]октан-1-карбонова кислота і (3S, 6S, 7R)-7-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-5-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-4-оксо-5-азаспіро[2.5]октан-1-карбонова кислота



10

Етап А. (3R, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піперидин-2-он



15

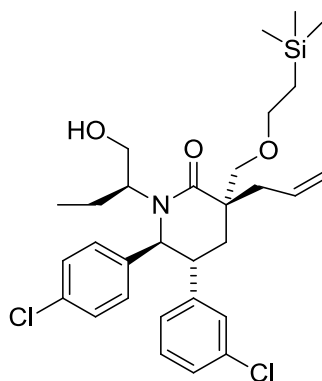
Літію біс(триметилсиліл)амід (1 М розчин у толуолі, 4,76 мл, 4,76 ммоль) додали до розчину (5R, 6S)-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-ону (Приклад 185, етап С, 2,0 г, 3,17 ммоль) і 3-бромпропену (0,274 мл, 3,17 ммоль) у ТГФ при -78 °С. Реакційну суміш нагріли до 0 °С і перемішували протягом 2 годин. Після повторного охолодження до -78 °С додали розчин LDA (7,93 ммоль у ТГФ), а потім 2-(хлорметокси)етилтриметилсилан (0,842 мл, 4,76 ммоль). Реакційну суміш нагріли до 50 °С і перемішували протягом 1,5 години. Реакційну суміш розбавили EtOAc і промили HCl (1 н.). Органічний екстракт промили насиченим розчином NaCl і висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчин відфільтрували і концентрували in vacuo. Неочищений матеріал очистили хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від 0 % до 20 % EtOAc у гексані, для одержання (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-1-(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піперидин-2-ону як першого елюйованого диастереомера і зазначеної в заголовку сполуки як другого диастереомера у вигляді маслянистої речовини.

20

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-0.07-0.05 (m, 9 H) 0.37 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 0.91-1.05 (m, 3 H) 1.28-1.46 (m, 2 H) 1.79 (dd, J=13.6, 2.8 Hz, 1 H) 1.86 (ddd, J=14.1, 9.3, 7.2 Hz, 1 H) 2.35 (dd, J=13.8, 7.9 Hz, 1 H) 2.49-2.65 (m, 2 H) 2.68-2.83 (m, 1 H) 3.02-3.17 (m, 2 H) 3.39-3.53 (m, 2 H) 3.59 (td, J=10, 7.0 Hz, 2 H) 3.84 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 4.08 (t, J=10 Hz, 1 H) 4.42 (d, J=10.6 Hz, 1 H) 5.03-5.19 (m, 2 H) 5.76-5.95 (m, 1 H) 6.66 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 6.92 (t, J=1.8 Hz, 2 H) 6.97-7.10 (m, 3 H) 7.15 (d, J=7.4 Hz, 2 H).

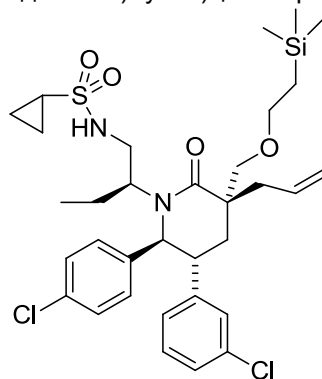
30

Етап В. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піперидин-2-он



1 М розчин TBAF у ТГФ (2,15 мл, 2,15 ммоль) додали до розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-1-  
(трет-бутилдифенілсилілокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((2-  
5 (триметилсиліл)етокси)метил)піперидин-2-ону (Приклад 414, етап А; 860 мг, 1,074 ммоль) у  
ТГФ. Реакційну суміш нагрівали з дефлегматором протягом 3 годин. Після охолодження її  
розбавили EtOAc і промили HCl (1 н. у воді). Органічний екстракт промили насиченим розчином  
NaCl і висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчин відфільтрували і концентрували для одержання  
10 неочищеного матеріалу у вигляді склоподібної речовини, яку очистили хроматографією на  
дioxidі кремнію, елюючи 20 % EtOAc у гексані, для одержання зазначеної в заголовку  
сполуки у вигляді твердої речовини.

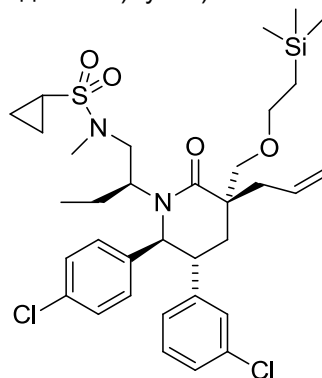
Етап С. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-3-((2-  
(триметилсиліл)етокси)метил)піперидин-1-іл)бутил)циклопропансульфонамід



Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-  
15 хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)піперидин-2-ону  
(Приклад 414, етап В) і N-метилциклопропансульфонамід таким же способом, як описано в  
Прикладі 201, етап А. Продукт очистили хроматографією через попередньо упаковану  
силикагелеву колонку Redisep® (Teledyne Isco, Лінкольн, штат Небраска) (12 г), елюючи  
20 градієнтом від 0 % до 80 % EtOAc у гексані, для одержання зазначеної в заголовку сполуки у  
вигляді маслянистої речовини.

Мас Спектр (ESI) m/z=665.2 (M+1).

Етап D. N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-3-((2-  
(триметилсиліл)етокси)метил)піперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонамід

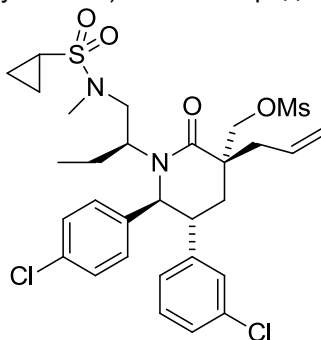


25 Розчин N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-3-((2-  
(триметилсиліл)етокси)метил)піперидин-1-іл)бутил)циклопропансульфонамід (Приклад 414,

етап С, 1,5 г, 2,253 ммоль) у ТГФ обробляли гідридом натрію (60 % дисперсією в мінеральному  
маслі, 6,76 ммоль) і йодметаном (0,280 мл, 4,51 ммоль) при кімнатній температурі протягом 3  
годин. Реакційну суміш погасили HCl (1 н.) і розбавили ДХМ. Органічний екстракт промили  
насиченим розчином NaCl і висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчин відфільтрували і концентрували in  
vacio для одержання неочищеного матеріалу у вигляді маслянистої речовини. Продукт  
очистили хроматографією через попередньо упаковану силікагелеву колонку Redisep®  
(Teledyne Isco, Лінкольн, штат Небраска) (4 г), елюючи градієнтом від 0 % до 80 % EtOAc у  
гексані, для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді маслянистої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-0.06-0.03 (m, 9 H) 0.54 (t, J=6.9 Hz, 3 H) 0.80-1.03  
(m, 5 H) 1.13 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 1.14-1.23 (m, 2 H) 1.56-1.65 (m, 2 H) 1.75-1.93 (m, 2 H) 2.28 (t,  
J=4.5 Hz, 1 H) 2.51 (t, J=13.8 Hz, 1 H) 2.60 (d, J=7.4 Hz, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.20 (ddd, J=13.9, 10.8,  
3.1 Hz, 1 H) 3.31-3.40 (m, 1 H) 3.40-3.49 (m, 1 H) 3.49-3.60 (m, 1 H) 3.79 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 4.71 (d,  
J=10.8 Hz, 1 H) 5.11-5.24 (m, 2 H) 5.83-6.00 (m, 1 H) 6.84-6.91 (m, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.01 (d, J=7.8  
Hz, 2 H) 7.07-7.16 (m, 2 H) 7.21 (d, J=8.2 Hz, 2 H).

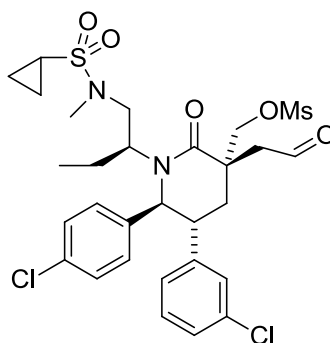
Етап Е. ((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)метилметансульфонат



Розчин N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-3-((2-  
(триметилсиліл)етокси)метил)піперидин-1-іл)бутил)-N-метилциклопропансульфонаміду  
(Приклад 414, етап D, 1,85 г, 2,72 ммоль) у ДХМ обробляли трифторидом бору  
(диетилетератом, очищеним, бідистильованим, 0,672 мл, 5,44 ммоль) протягом 2 годин.  
Реакційну суміш розбавили ДХМ і промили насиченим розчином NaCl. Органічний екстракт  
висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували in vacuo для одержання неочищеного  
матеріалу у вигляді маслянистої речовини. Продукт очистили хроматографією на попередньо  
упакованій силікагелевій колонці Redisep® (Teledyne Isco, Лінкольн, штат Небраска) (12 г),  
елуючи градієнтом від 0 % до 80 % EtOAc у гексані, для одержання проміжного N-((S)-2-((3S,  
5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(гідроксиметил)-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-  
метилциклопропансульфонаміду (1,55 г, 2,67 ммоль, вихід 98 %) у вигляді маслянистої  
речовини, яку використовували прямо для наступної реакції.

Метансульфонілхлорид (0,200 мл, 2,59 ммоль) додали до розчину N-((S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-  
аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(гідроксиметил)-2-оксопіперидин-1-іл)бутил)-N-  
метилциклопропансульфонаміду (1,0 г, 1,725 ммоль) і триетиламіну (0,480 мл, 3,45 ммоль) у  
ДХМ. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавили ДХМ і  
промили HCl (1 н.) і насиченим розчином NaCl, і висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчин відфільтрували і  
концентрували in vacuo для одержання неочищеного матеріалу у вигляді маслянистої речовини.  
Продукт очистили хроматографією через попередньо упаковану силікагелеву колонку Redisep®  
(Teledyne Isco, Лінкольн, штат Небраска) (12 г), елюючи градієнтом від 0 % до 80 % EtOAc у  
гексані, для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді маслянистої речовини. Мас  
Спектр (ESI) m/z=657.2 (M+1).

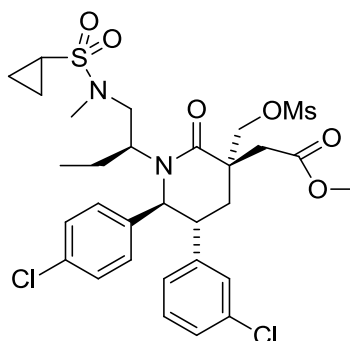
Етап F. ((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксо-3-(2-оксоетил)піперидин-3-іл)метилметансульфонат



Озон продували через розчин ((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)метилметансульфонату (Приклад 414, етап Е, 1,12 г, 1,703 ммоль) в 10 % MeOH-Дхм при -78 °С до одержання блакитного забарвлення. Реакційну суміш продули азотом, а потім додали додаткову кількість диметилсульфіду (1,251 мл, 17,03 ммоль). Реакційну суміш нагріли до кімнатної температури. Неочищений матеріал очистили хроматографією на попередньо упакованій силікагелевій колонці Redisep® (Teledyne Isco, Лінкольн, штат Небраска) (12 г), елюючи градієнтом від 0 % до 80 % EtOAc у гексані, для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді маслянистої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.35-0.59 (m, 3 H) 0.95 (dt, J=5.0, 2.5 Hz, 2 H) 1.05-1.17 (m, 2 H) 1.43-1.69 (m, 1 H) 1.69-1.90 (m, 2 H) 2.04-2.18 (m, 1 H) 2.17-2.32 (m, 2 H) 2.32-2.53 (m, 1 H) 2.58-2.94 (m, 5 H) 2.94-3.11 (m, 4 H) 3.49 (s, 1 H) 3.53-3.72 (m, 2 H) 4.34-4.82 (m, 3 H) 5.02-5.52 (m, 1 H) 7.01-7.15 (m, 2 H) 7.15-7.23 (m, 2 H), 9.89 (s, 1H).

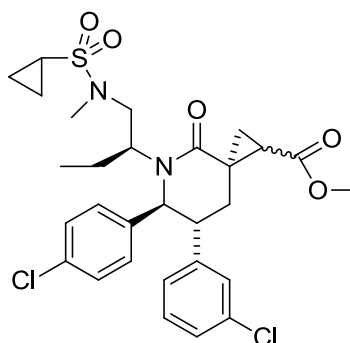
Етап G: Метил 2-(((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-(((метилсульфоніл)окси)метил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетат



Розчин ((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксо-3-(2-оксоетил)піперидин-3-іл)метилметансульфонату (Приклад 414, етап F, 1,0 г, 1,516 ммоль) в MeOH обробляли реагентом Охоне (0,932 г, 1,516 ммоль) протягом вихідних днів. Реакційну суміш розбавили ДХМ і водою. Органічний екстракт промили насиченим розчином NaCl (5 мл) і висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчин відфільтрували і концентрували in vacuo для одержання неочищеного продукту у вигляді твердої білої речовини. Продукт очистили хроматографією через попередньо упаковану силікагелеву колонку Redisep® (Teledyne Isco, Лінкольн, штат Небраска) (12 г), елюючи градієнтом від 0 % до 80 % EtOAc у гексані, для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді маслянистої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.46-0.63 (m, 5 H) 1.01 (dd, J=7.7, 2.3 Hz, 4 H) 1.15-1.26 (m, 4 H) 1.79-1.98 (m, 2 H) 2.05 (dd, J=13.9, 3.1 Hz, 1 H) 2.19 (dd, J=13.5, 5.1 Hz, 1 H) 2.28-2.40 (m, 2 H) 2.47-2.61 (m, 1 H) 2.76-2.91 (m, 5 H) 2.91-3.02 (m, 6 H) 3.03-3.12 (m, 5 H) 3.12-3.26 (m, 2 H) 3.42 (d, J=0.8 Hz, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 4.05-4.28 (m, 1 H) 4.50-4.62 (m, 2 H) 4.64-4.75 (m, 2 H) 4.81 (d, J=10.6 Hz, 1 H) 6.87-7.01 (m, 3 H) 7.01-7.12 (m, 2 H) 7.13-7.21 (m, 3 H) 7.27 (d, J=7.6 Hz, 2 H).

Етап H. (1S, 3S, 6S, 7R)-метил 7-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-5-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-4-оксо-5-азаспіро[2.5]октан-1-карбоксилат і (1R, 3S, 6S, 7R)-метил 7-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-5-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-4-оксо-5-азаспіро[2.5]октан-1-карбоксилат



Розчин літію біс(триметилсиліл)аміду (1,0 М у толуолі, 290 мкл, 0,290 ммоль) додали до розчину метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-(((метилсульфоніл)окси)метил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (Приклад 414, етап G, 200 мг, 0,290 ммоль) у ТГФ при 0 °С за 10 хвилин. Реакційну суміш погасили 1 н. НСІ і екстрагували ДХМ. Органічний екстракт промили насиченим водним розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  і висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Розчин відфільтрували і концентрували in vacuo для одержання неочищеного матеріалу у вигляді білої склоподібної речовини. Продукт очистили хроматографією на попередньо упакованій силікагелевій колонці Redisep (4 г), елюючи градієнтом від 0 % до 80 % EtOAc у гексані, для одержання зазначених у заголовку сполук у вигляді суміші диастереомерів.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 0.40 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 0.69-0.86 (m, 3 H) 0.86-0.95 (m, 2 H) 1.01-1.14 (m, 3 H) 1.14-1.23 (m, 2 H) 1.25 (dd, J=6.5, 4.3 Hz, 2 H) 1.43 (br. s., 3 H) 1.77 (dt, J=14.7, 7.4 Hz, 1 H) 1.89-2.02 (m, 2 H) 2.14-2.26 (m, 2 H) 2.51 (t, J=11.7 Hz, 1 H) 2.70-2.82 (m, 2 H) 2.84 (s, 3 H) 3.57-3.73 (m, 3 H) 4.67 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 6.74-6.88 (m, 2 H) 6.98 (d, J=8.0 Hz, 2 H) 7.06 (d, J=5.1 Hz, 2 H) 7.17 (s, 2 H). Мас Спектр (ESI)  $m/z$ =593.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

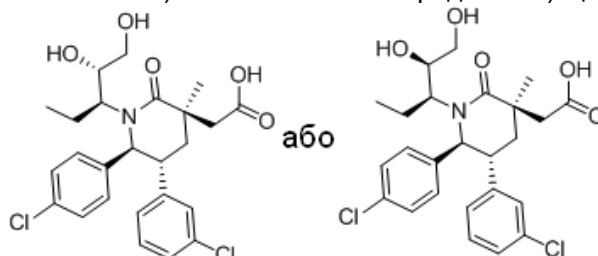
Етап I: (1R, 3S, 6S, 7R)-7-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-5-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-4-оксо-5-азаспіро[2.5]октан-1-карбонова кислота і (1S, 3S, 6S, 7R)-7-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-5-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-4-оксо-5-азаспіро[2.5]октан-1-карбонова кислота

Суміш диастереомерних складних ефірів із Прикладу 414, етап H, обробляли NaOH (3 н. в MeOH) протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш підкислили 1 н. НСІ (1 н.) і екстрагували в ДХМ. Органічний екстракт промили насиченим розчином NaCl і висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Продукт очистили хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи градієнтом 40 % EtOAc у гексані, для одержання зазначених у заголовку сполук як суміші диастереомерів у вигляді білої склоподібної речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 0.39 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 0.81 (s, 1 H) 0.89-1.02 (m, 2 H) 1.16-1.21 (m, 2 H) 1.21-1.30 (m, 1 H) 1.37 (dd, J=9.2, 5.7 Hz, 1 H) 1.47 (ddd, J=14.5, 7.6, 4.1 Hz, 1 H) 1.84 (ddd, J=14.5, 8.7, 7.3 Hz, 1 H) 1.95-2.05 (m, 1 H) 2.18 (dd, J=7.0, 5.7 Hz, 1 H) 2.22-2.32 (m, 1 H) 2.66-2.85 (m, 3 H) 2.87 (s, 3 H) 3.11 (ddd, J=13.1, 10.4, 2.9 Hz, 1 H) 3.42 (s, 1 H) 4.05 (d, J=7.0 Hz, 1 H) 4.71 (d, J=10.4 Hz, 1 H) 6.74 (dt, J=6.9, 1.6 Hz, 1 H) 6.82-6.95 (m, 3 H) 6.98-7.11 (m, 2 H) 7.18 (d, J=8.4 Hz, 2 H); Мас Спектр (ESI)  $m/z$ =579.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### ПРИКЛАД 415

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-1,2-дигідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2R, 3S)-1,2-дигідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

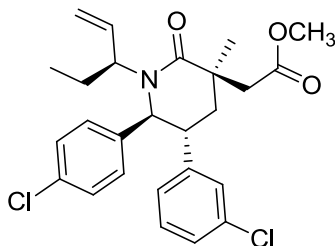


Етап А. Метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-оксобутан-2-іл)піперидин-3-іл)ацетат

До перемішаного розчину метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксипентан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (Приклад 186, етап А, 360 мг, 0,752 ммоль) у ДХМ (3,76 мл) додали періодинан Десс-Мартіна (393 мг, 0,903 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Після цього реакційну суміш

обробили  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (30 мл, насичений водний розчин) і ДХМ (40 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Органічний шар відокремили і промили  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (20 мл, насичений водний розчин) і  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл, насичений водний розчин), висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували і концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки. МС (ESI)  $m/z=476.0$  ( $M+1$ ).

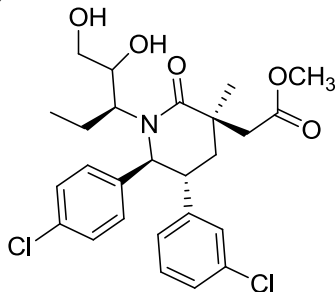
Етап В. Метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-пент-1-ен-3-іл)піперидин-3-іл)ацетат



Реагент Теббе (біс(циклопентадиєніл)- $\mu$ -хлор(диметилалюміній)- $\mu$ -метилентитан, (0,5 М розчин у толуолі, 1,7 мл, 0,85 ммоль) за 5 хвилин по краплях додали до перемішаного розчину метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-оксобутан-2-іл)піперидин-3-іл)ацетату (Приклад 415, етап А, 360 мг, 0,756 ммоль) у толуолі (4,7 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 20 хвилин і при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш повторно остудили до 0 °С і додали додаткову кількість реагента Теббе (0,5 М розчин у толуолі, 1 мл, 0,5 ммоль). Реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури на 20 хвилин. Реакційну суміш повторно остудили до 0 °С і обробили насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (40 мл) і  $\text{EtOAc}$  (100 мл). Відділений водний шар екстрагували  $\text{EtOAc}$  (2  $\times$  60 мл) і об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином (80 мл), висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. У результаті колонкової хроматографії на силікагелі (24 г,  $\text{SiO}_2$ , елюент: гексани: $\text{EtOAc}$ , від 1:0 до 3:1, градієнтне елюювання) одержали зазначену в заголовку сполуку.

МС (ESI)  $m/z=474.0$  ( $M+1$ ).

Етап С. Метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-1,2-дигідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетат



До перемішаного розчину метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-пент-1-ен-3-іл)піперидин-3-іл)ацетату (Приклад 415, етап В, 85 мг, 0,18 ммоль) у ТГФ (1 мл), трет-бутанолі (1 мл) і воді (1,5 мл) додали 4-метилморфолін-4-оксид (63,0 мг, 0,54 ммоль) і  $\text{OsO}_4$  (1,1 мг, 4,5 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавили  $\text{EtOAc}$  (40 мл) і  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (20 мл, насичений водний розчин). Відділений водний шар екстрагували  $\text{EtOAc}$  (20 мл), а об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином (20 мл), висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували і випарили in vacuo для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді суміші диастереомерів 5:1.

Мас Спектр (ESI)  $m/e=508.0$  ( $M+1$ ).

Етап D. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-1,2-дигідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2R, 3S)-1,2-дигідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Розчин  $\text{LiOH}$  у воді (1 М, 502 мкл, 0,502 ммоль) додали до перемішаного розчину метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-1,2-дигідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (Приклад 415, етап С; 85 мг, 0,167 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (1,67 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після цього реакцію погасили насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 мл) і обробили  $\text{EtOAc}$  (40 мл). Відділений водний шар екстрагували  $\text{EtOAc}$  (2  $\times$  20 мл) і об'єднані органічні екстракти висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Продукт очистили

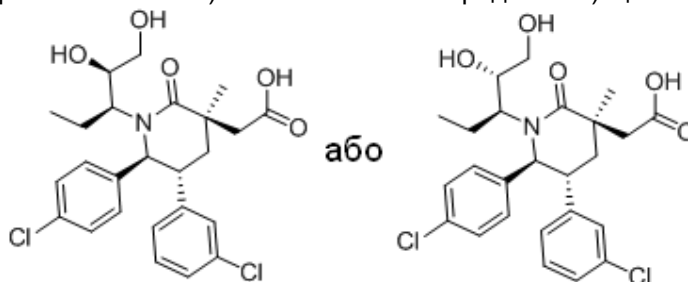


обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (колонка Gemini<sup>TM</sup> Prep C<sub>18</sub> 10 мкм; Phenomenex, Торранс, штат Каліфорнія, використовуючи в якості елюента від 25 до 75 % ацетонітрилу у воді з 0,1 % ТФОК) для одержання однієї із зазначених у заголовку сполук як неосновного диастереомера у вигляді першого елюйованого компонента.

- 5 <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.26 (4 H, br s), 7.11-7.17 (2 H, m), 7.07 (1 H, s), 6.93-6.98 (1 H, m), 4.75 (1 H, d, J=10.8 Hz), 3.78 (1H, br s), 3.56-3.66 (2 H, m), 3.43 (1 H, td, J=11.3, 4.8 Hz), 2.92-3.01 (2 H, m), 2.60 (1 H, d, J=13.7 Hz), 2.14-2.22 (2 H, m), 1.94-2.05 (1 H, m), 1.72 (1 H, ddd, J=14.6, 7.6, 5.2 Hz), 1.38 (3H, s), 0.51 (3 H, t, J=7.5 Hz); Мас Спектр (ESI) m/z=494.0 (M+1).

ПРИКЛАД 416

- 10 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2R, 3S)-1,2-дигідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-1,2-дигідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

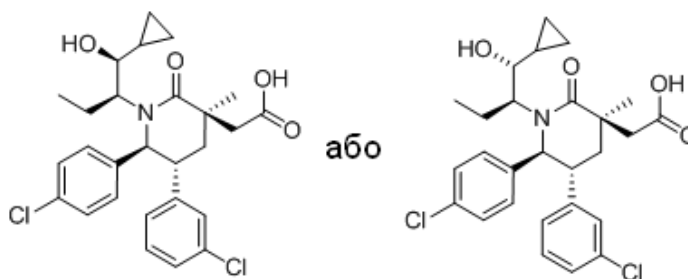


- 15 При очищенні, описаному у Прикладі 415, етап D, виділили іншу із зазначених у заголовку сполук, основний диастереомер, як другий елюйований компонент.

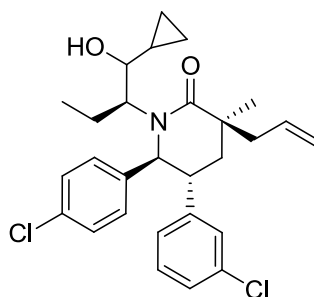
- <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.18-7.25 (3 H, br s), 7.05-7.17 (4 H, m), 6.88-6.98 (1 H, m), 4.83 (1 H, d, J=10.8 Hz), 3.96 (1 H, br s), 3.59 (1 H, dd, J=11.2, 5.4 Hz), 3.51 (1 H, dd, J=11.2, 5.1 Hz), 3.39-3.46 (1 H, m), 2.81-2.99 (2 H, m), 2.61 (1 H, d, J=13.7 Hz), 2.12-2.27 (2 H, m), 1.84-1.96 (1 H, m), 1.60 (1 H, ddd, J=14.2, 7.8, 4.6 Hz), 1.41 (3 H, m), 0.43 (3 H, t, J=7.3 Hz); Мас Спектр (ESI) m/z=494.0 (M+1).

ПРИКЛАД 417

- 25 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 2S)-1-циклопропіл-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1R, 2S)-1-циклопропіл-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Етап А. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S)-1-циклопропіл-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он

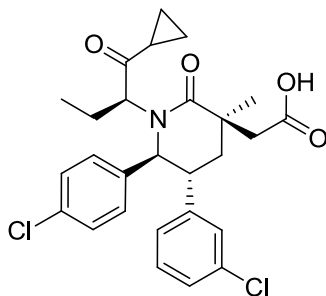


- 30 Циклопропілмагнію бромід (0,5 М розчин у ТГФ, 2,0 мл, 1,013 ммоль) через шприц по краплях за період 1 хвилина додали до перемішаного розчину (S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаналю (Приклад 91, етап С; 150 мг, 0,338 ммоль) у ТГФ (1,7 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, а потім погасили NH<sub>4</sub>Cl (30 мл, насичений водний розчин) і розбавили EtOAc (50 мл). Органічний шар висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували і

випарили in vacuo. У результаті очищення колонковою хроматографією (24 г SiO<sub>2</sub>, гексани:EtOAc, від 1:0 до 4:1) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді суміші диастереомерів.

МС (ESI)  $m/z=486.2$  (M+1).

- 5      Етап В. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-1-оксобутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



- 10      До перемішаного розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S)-1-циклопропіл-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (Приклад 417, етап А; 60 мг, 0,123 ммоль) в EtOAc (1 мл), ацетонітрилі (1 мл) і воді (1,5 мл) додали рутенію хлорид гідрат (2,8 мг, 0,012 ммоль) і мета-періодат натрію (6,83 мкл, 0,123 ммоль) (частинами за 5 хвилин). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, а потім розділили між EtOAc (60 мл) і водою (20 мл). Відділений водний шар екстрагували EtOAc (2 × 20 мл), а об'єднані органічні екстракти висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували і випарили in vacuo. У результаті очищення колонковою хроматографією (12 г, SiO<sub>2</sub>, гексани/IPA, від 1:0 до 9:1) одержали зазначену в заголовку сполуку.

МС (ESI)  $m/z=502.1$  (M+1).

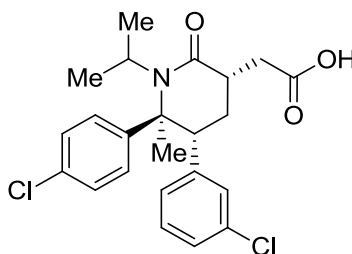
- 20      Етап С. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S, 2S)-1-циклопропіл-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота або 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1R, 2S)-1-циклопропіл-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

- 25      До перемішаного розчину 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-1-оксобутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 417, етап В, 33 мг, 0,066 ммоль) у ТГФ (657 мкл) при -78 °С по краплях додали розчин L-Selectride (144 мкл, 0,144 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 20 хвилин, а потім залишили нагріватися до кімнатної температури на 30 хвилин. Після цього реакцію погасили розчином оксону (121 мг, 0,197 ммоль) у воді (3 мл). Реакційну суміш розбавили EtOAc (30 мл), а відділений водний шар екстрагували EtOAc (2 × 10 мл), висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували і випарили in vacuo. У результаті колонкової хроматографії (4 г, SiO<sub>2</sub>, гексани:IPA, від 1:0 до 4:1) одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді одного стереоізомера.

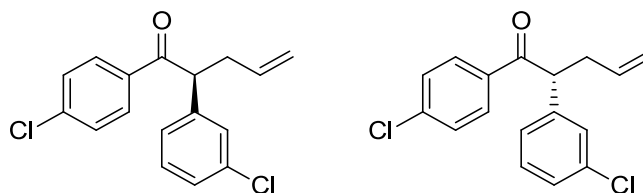
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.95-7.27 (7 H, m), 6.72 (1 H, dt, J=7.6, 1.6 Hz), 4.58-4.70 (1 H, m), 3.07-3.34 (1 H, m), 2.80-2.93 (2 H, m), 2.09-2.25 (4 H, m), 1.47 (3H, s), 0.28-1.47 (10 H, m); Мас Спектр (ESI)  $m/z=504.0$  (M+1).

ПРИКЛАД 418

- 35      2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-6-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



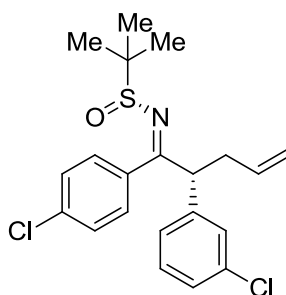
Етап А. (S)-2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)пент-4-ен-1-он і (R)-2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)пент-4-ен-1-он



До розчину КОН (57,1 г, 1,02 моль) у воді (113 мл) додали N-бензил-N, N-диетилетанамінію хлорид (1,289 г, 5,66 ммоль). Додали розчин 2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)етанону (Приклад 1, етап А) (30 г, 113 ммоль) у толуолі (113 мл), а потім 3-бромпроп-1-ен (10,77 мл, 124 ммоль).  
 5 Отриману двофазну суміш енергійно перемішували при кімнатній температурі протягом двадцяти однієї години, потім розділили. Органічний шар промили водним розчином лимонної кислоти, а потім насиченим сольовим розчином, потім висушили над безводним  $\text{MgSO}_4$  і концентрували для одержання зазначених у заголовку сполук у вигляді блідо-жовтої маслянистої речовини.

10  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CHLOROFORM-d}$ )  $\delta$  ppm 2.49-2.67 (m, 1 H) 2.86-3.04 (m, 1 H) 4.57 (t,  $J=7.3$  Hz, 1 H) 4.95-5.15 (m, 2 H) 5.75 (ddt,  $J=17.1, 10.2, 6.9$  Hz, 1 H) 7.14-7.35 (m, 4 H) 7.36-7.47 (m, 2 H) 7.83-7.98 (m, 2 H).

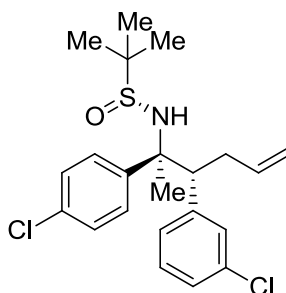
Етап В. (R)-N-((R)-2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)пент-4-ен-1-іліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід



15 2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)пент-4-ен-1-он (Приклад 418, етап А, 48 г, 157 ммоль), етоксид титану (IV), технічної марки (65,9 мл, 315 ммоль), і (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфінамід (Combi-Blocks, Сан-Дієго, штат Каліфорнія, 33,1 г, 267 ммоль) розчинили в 400 мл ТГФ. Суміш нагрівали при перемішуванні з дефлегматором протягом вісімнадцяти годин. Реакційну суміш  
 20 остудили і вилили в насичений сольовий розчин. Отриману тверду білу речовину вилучили фільтрацією, промивши етилацетатом. До двофазного фільтрату додали етилацетат і розділили шари. Органічний шар промили насиченим соєвим розчином, потім висушили над безводним сульфатом магнію і концентрували. Неочищений продукт очистили трьома  
 25 хроматографіями (330 г попередньо упакована силікагелева колонка Redisep® (Teledyne Isco, Лінкольн, штат Небраска), елюючи гексаном: етилацетатом, від 95:5 до 85:5) для одержання зазначеної в заголовку сполуки, елюючи другий раз на силікагелевій ТСХ у гексані/етилацетаті, диастереомера (R)-N-((S)-2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)пент-4-ен-1-іліден)-2-метилпропан-2-сульфонаміду, елюючи третій раз на силікагелевій ТСХ у гексані/етилацетаті, і деякої кількості вихідного кетону, елюючи перший раз на силікагелевій  
 30 ТСХ у гексані/етилацетаті.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CHLOROFORM-d}$ )  $\delta$  ppm 1.28 (s, 9 H) 2.58-2.75 (m, 1 H) 2.85-3.02 (m, 1 H) 3.80-4.12 (m, 1 H) 5.01-5.16 (m, 2 H) 5.76 (ddt,  $J=17.0, 10.2, 6.8$  Hz, 1 H) 6.94-7.11 (m, 2 H) 7.11-7.20 (m, 1 H) 7.20-7.38 (m, 5 H).

Етап С. (R)-N-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)гекс-5-ен-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід

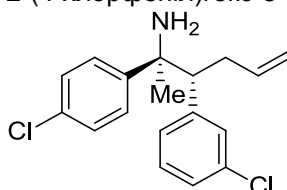


Розчин (R)-N-((R)-2-(3-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)пент-4-еніліден)-2-метилпропан-2-сульфінаміду (Приклад 418, етап В, 9,97 г, 24,41 ммоль) у ТГФ (98 мл) остудили до  $-78^\circ\text{C}$ . За

шість хвилин додали метиллітій (1,6 М у ефірі, 16,78 мл, 26,9 ммоль). Реакційну суміш зняли з охолодної бані і розбавили 500 мл ефіру, і погасили 150 мл насиченого водного розчину хлориду амонію. Органічний шар відокремили і промили насиченим сольовим розчином, потім висушили над безводним сульфатом магнію і концентрували для одержання безбарвної маслянистої речовини. Неочищений матеріал адсорбували на шар силікагелю та очистили хроматографією через (3 × 80 г) попередньо упаковану силікагелеву колонку Redisep® (Teledyne Isco, Лінкольн, штат Небраска), елюючи 30 % етилацетату в гексані. Фракції, які містять заданий продукт, елюйовані як нижня пляма на силікагелевій ТСХ у гексані/етилацетаті, об'єднали і концентрували під зниженим тиском для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді склоподібної речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.06 (s, 9 H) 1.80 (s, 3 H) 2.23 (td, J=13.3, 7.5 Hz, 1 H) 2.62-2.76 (m, 1 H) 3.30 (d, J=3.3 Hz, 1 H) 4.81 (d, J=10.4 Hz, 1 H) 4.85-4.97 (m, 1 H) 5.10 (s, 1 H) 5.31-5.52 (m, 1 H) 6.79 (d, J=7.2 Hz, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.05-7.23 (m, 4 H) 7.28 (d, J=8.8 Hz, 2 H).

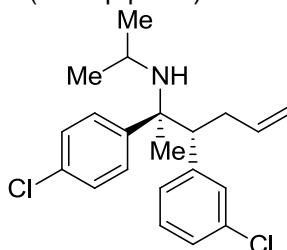
Етап D. (2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)гекс-5-ен-2-амін



Розчин (R)-N-((2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)гекс-5-ен-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (Приклад 418, етап C, 5,96 г, 14,04 ммоль) у ТГФ (56,2 мл) обробляли розчином хлороводневої кислоти у воді (36-38 % за вагою, 6,40 мл, 211 ммоль) протягом трьох годин. Реакційну суміш розбавили 300 мл ефіру, а кислий водний шар підлужили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар промили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, висушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної склоподібної речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1.29 (s, 3 H) 1.46 (br s, 2 H) 2.09-2.25 (m, 1 H) 2.41 (ddd, J=13.6, 12.7, 6.9 Hz, 1 H) 2.99 (dd, J=11.9, 3.3 Hz, 1 H) 4.71-4.88 (m, 2 H) 5.39 (ddt, J=17.0, 10.2, 6.8 Hz, 1 H) 6.99-7.13 (m, 1 H) 7.17-7.31 (m, 3 H) 7.31-7.38 (m, 2 H) 7.38-7.48 (m, 2 H).

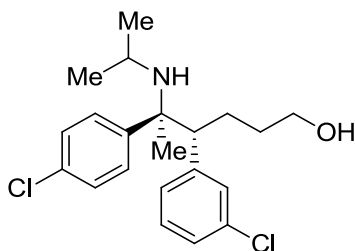
Етап E. (2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-N-ізопропілгекс-5-ен-2-амін



Суміш (2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)гекс-5-ен-2-аміну (Приклад 418, етап D) (270 мг, 0,843 ммоль), оцтової кислоти (0,243 мл, 4,22 ммоль), ацетону (3,10 мл, 42,2 ммоль) і цианоборгідриду натрію (0,442 мл, 8,43 ммоль) у метанолі (4 мл) нагрівали до 65 °C протягом ночі. Через шістнадцять годин додали ще десять еквівалентів цианоборгідриду натрію і продовжували нагрівання ще п'ять годин, потім зрівноважили до кімнатної температури і концентрували під зниженим тиском. Концентрат розділили між водним розчином гідроксиду натрію та етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували для одержання жовтої маслянистої речовини. Неочищений продукт адсорбували на діоксид кремнію та очистили хроматографією (24 г попередньо упакована силікагелева колонка Redisep® (Teledyne Isco, Лінкольн, штат Небраска)), елюючи градієнтом від 30 до 100 % етилацетату в гексані. Фракції, які містять продукт, об'єднали і концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної склоподібної речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.95 (d, J=6.1 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.1 Hz, 3 H) 1.38 (br s, 1 H) 1.51 (s, 3 H) 2.32-2.50 (m, 1 H) 2.59-2.81 (m, 3 H) 4.78-4.86 (m, 1 H) 4.86-4.98 (m, 1 H) 5.46 (ddt, J=17, 10.2, 6.7 Hz, 1 H) 6.78 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 6.96 (t, J=1.8 Hz, 1 H) 7.03-7.11 (m, 1 H) 7.11-7.21 (m, 3 H) 7.21-7.29 (m, 2 H).

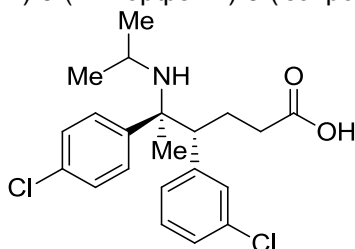
Етап F. (4R, 5S)-4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-5-(ізопропіламіно)гексан-1-ол



До розчину (2S, 3R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-N-ізопропілгекс-5-ен-2-аміну (Приклад 418, етап E, 160 мг, 0,442 ммоль) у ТГФ (4 мл), охолодженого на крижаній бані, додали боран-тетрагідрофурановий комплекс (1,0 М у ТГФ, 2,21 мл, 2,21 ммоль). Через 90 хвилин додали ще 5 еквівалентів боран-тгф і забрали охолодну баню. Через 30 хвилин реакційну суміш остудили на крижаному охолоднику і погасили додаванням 0,5 мл води, а потім 4 н. водного розчину гідроксиду натрію (1,1 мл, 4,42 ммоль) і водного розчину перекису водню (30 % вага/вагу), 0,45 мл, 4,42 ммоль). Двофазну суміш швидко перемішували при 0-5 °С протягом 15 хвилин, потім розділили між водою та етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, потім висушили над безводним сульфатом магнію і концентрували для одержання безбарвної маслянистої речовини. Продукт виділили хроматографією на діоксиді кремнію (24 г попередньо упакована силікагелева колонка Redisep® (Teledyne Isco, Лінкольн, штат Небраска)), елюючи градієнтом від 50 до 100 % етилацетату в гексані, для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0.91 (d, J=6.3 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.3 Hz, 3 H) 1.13-1.37 (m, 2 H) 1.48 (s, 3 H) 1.56-1.86 (m, 3 H) 1.89-2.04 (m, 1 H) 2.50-2.75 (m, 2 H) 3.52 (t, J=6.4 Hz, 2 H) 6.76 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 6.89-6.98 (m, 1 H) 7.01-7.08 (m, 1 H) 7.08-7.17 (m, 3 H) 7.17-7.26 (m, 2 H).

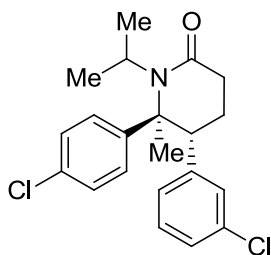
Етап G. (4R, 5S)-4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-5-(ізопропіламіно)гексанова кислота



До розчину (4R, 5S)-4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-5-(ізопропіламіно)гексан-1-олу (Приклад 418, етап F, 185 мг, 0,486 ммоль) у вологому ацетонітрилі (0,75 % води, об'єм/ об'єм) (3 мл) при кімнатній температурі протягом трьох хвилин додали розчин йодної кислоти (0,44 М в ацетонітрилі (0,75 % води, об'єм/ об'єм), 2,76 мл, 1,216 ммоль) із триоксидом хрому (2,43 мг, 0,024 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом п'ятнадцяти хвилин. До реакційної суміші додали розчин 0,6 г гідрофосфату динатрію в 10 мл води. Водну суміш екстрагували толуолом. Органічний шар промили водою/насиченим сольовим розчином, потім розчином 0,2 г гідросульфату натрію в 5 мл води. Потім органічний шар висушили за допомогою безводного сульфату магнію і концентрували для одержання пінистої речовини персикового кольору. Продукт виділили хроматографією на діоксиді кремнію (24 г попередньо упакована силікагелева колонка Redisep® (Teledyne Isco, Лінкольн, штат Небраска)), елюючи градієнтом 50-100 % етилацетату в гексані, для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної пінистої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1.16 (d, J=6.7 Hz, 4 H) 1.32 (d, J=6.7 Hz, 4 H) 1.43 (s, 3 H) 1.76-1.88 (m, 1 H) 2.22-2.38 (m, 1 H) 2.55-2.67 (m, 2 H) 2.79 (quin, J=6.65 Hz, 1 H) 3.11 (dd, J=13.1, 2.4 Hz, 1 H) 6.21 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 6.91 (dd, J=7.9, 7.9 Hz, 1 H) 6.96-7.17 (m, 3 H) 7.23 (d, J=8.2 Hz, 2 H).

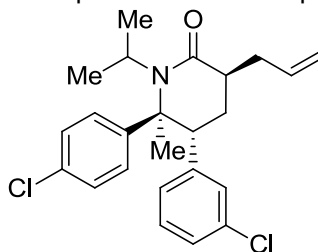
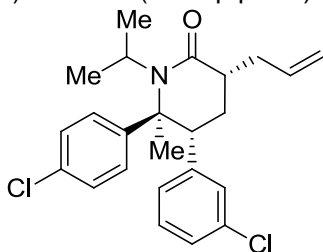
Етап H. (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-6-метилпіперидин-2-он



Оксалілхлорид (~0,38 М у бензолі, 0,617 мл, 0,234 ммоль) додали до розчину (4R, 5S)-4-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-5-(ізопропіламіно)гексанової кислоти (Приклад 418, етап G, 84 мг, 0,213 ммоль) у бензолі (3 мл) при кімнатній температурі, а потім додали краплю ДМФ. Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 25 хвилин, потім нагріли до 80 °С. Через 3,5 години реакційну суміш забрали з нагрівання і додали насичений водний розчин бікарбонату натрію. Органічну фазу розбавили етилацетатом. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, потім висушили над безводним сульфатом магнію і концентрували для одержання червоно-жовтогарячої маслянистої речовини. Продукт виділили хроматографією на диоксиді кремнію (12 г картридж Redisep Rf), елюючи градієнтом 20-40 % етилацетату в гексані для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої плівки.  $[\alpha]_D = +89,33^\circ$  ( $T=24,0^\circ\text{C}$ ;  $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ppm 1.25 (d,  $J=6.7$  Hz, 3 H) 1.41 (d,  $J=6.7$  Hz, 3 H) 1.52 (s, 3 H) 1.84-1.98 (m, 1 H) 2.30-2.50 (m, 1 H) 2.64-2.75 (m, 2 H) 2.88 (quin,  $J=6.7$  Hz, 1 H) 3.20 (dd,  $J=13.2$ , 2.5 Hz, 1 H) 6.31 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H) 6.58 (dd,  $J=1.8$ , 1.8 Hz, 1 H) 7.00 (dd,  $J=7.9$ , 7.9 Hz, 1 H) 7.05-7.27 (m, 3 H) 7.27-7.42 (m, 2 H); Мас Спектр (ESI)  $m/z=376.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Етап I. (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-6-метилпіперидин-2-он і (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-6-метилпіперидин-2-он



втор-бутиллітій (0,8 н. у циклогексані, 0,274 мл, 0,219 ммоль) додали за одну хвилину до дегазованого розчину (через розчин продували аргон протягом 10 хвилин при кімнатній температурі) (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-6-метилпіперидин-2-ону (Приклад 418, етап H, 75 мг, 0,199 ммоль) у ТГФ (6 мл), охолодженого на бані з ацетону і сухого льоду. Холодну баню забрали, а реакційну суміш зрівноважили до кімнатної температури протягом п'ятнадцяти хвилин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. За одну хвилину додали алілбромід (1 М у ТГФ, 0,219 мл, 0,219 ммоль) при кімнатній температурі. Через дві години реакцію погасили додаванням насиченого водного розчину хлориду амонію. Органічний шар розбавили етилацетатом і відокремили. Водний шар знову екстрагували етилацетатом. Потім об'єднані органічні шари висушили над безводним сульфатом магнію і концентрували для одержання блідо-жовтогарячої склоподібної речовини. Диастереомерні продукти виділили хроматографією на силікагелі (12 г попередньо упакована силікагелева колонка Redisep® (Teledyne Isco, Лінкольн, штат Небраска)), елюючи градієнтом від 20 до 80 % етилацетату в гексані, для одержання 25 мг (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-6-метилпіперидин-2-ону як продукта, елюйованого першим на силікагелевій ТСХ-пластині ( $R_f=0,52$  в елюєнті 3:1 гексан:етилацетат), і 25 мг (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-6-метилпіперидин-2-ону як продукта, елюйованого другим на силікагелевій ТСХ-пластині ( $R_f=0,28$  в елюєнті 3:1 гексан:етилацетат).

Диастереомер 1: (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-6-метилпіперидин-2-он

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ppm 1.17 (d,  $J=6.7$  Hz, 3 H) 1.31 (d,  $J=6.7$  Hz, 3 H) 1.41 (s, 3 H) 1.84 (ddd,  $J=13.3$ , 5.8, 2.5 Hz, 1 H) 2.03-2.21 (m, 1 H) 2.41-2.54 (m, 1 H) 2.54-2.69 (m, 2 H) 2.78 (quin,  $J=6.7$  Hz, 1 H) 3.18 (dd,  $J=13.4$ , 2.3 Hz, 1 H) 4.92-5.18 (m, 2 H) 5.56-5.84 (m, 1 H) 6.20 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 6.90 (dd,  $J=7.8$ , 7.8 Hz, 1 H) 7.00-7.08 (m, 1 H) 7.08-7.37 (m, 4 H); МС (ESI) 416.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Диастереомер 2: (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-6-

метилпіперидин-2-он

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1.16 (d, J=6.7 Hz, 3 H) 1.35 (d, J=6.7 Hz, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 1.75-1.80 (m, 1 H) 2.25-2.48 (m, 2 H) 2.56-2.68 (m, 1 H) 2.69-2.89 (m, 2 H) 3.23 (dd, J=13.6, 2.6 Hz, 1 H) 4.91-5.06 (m, 2 H) 5.76 (dddd, J=17.6, 9.5, 8.3, 5.9 Hz, 1 H) 6.25 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.51 (dd, J=1.8, 1.8 Hz, 1 H) 6.87-6.97 (m, 1 H) 6.97-7.12 (m, 3 H) 7.19-7.32 (m, 2 H); МС (ESI) 416.2 [M+H]<sup>+</sup>

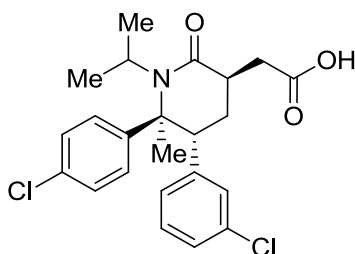
Етап J. 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-6-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3R, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-6-метилпіперидин-2-ону (Приклад 418, етап I, диастереомер 1) таким же способом, як описано в Прикладі 1, етап H.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1.16 (d, J=6.7 Hz, 3 H) 1.33 (d, J=6.7 Hz, 3 H) 1.46 (s, 3 H) 1.87-2.01 (m, 1 H) 2.27 (q, J=13 Hz, 1 H) 2.62 (dd, J=15.8, 3.2 Hz, 1 H) 2.76-3.06 (m, 3 H) 3.24 (dd, J=13.3, 2.2 Hz, 1 H) 6.19 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.40-6.52 (m, 1 H) 6.92 (dd, J=7.9, 7.9 Hz, 1 H) 7.07 (ddd, J=8.0, 2, 0.98 Hz, 1 H) 7.10-7.40 (m, 4 H); МС (ESI) 432.0 [M-H]<sup>-</sup>.

#### ПРИКЛАД 419

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-6-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

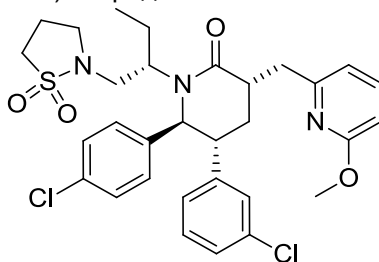


Зазначену в заголовку сполуку одержали з (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-6-метилпіперидин-2-ону (Приклад 418, етап I, диастереомер 2) таким же способом, як описано в Прикладі 1, етап H.

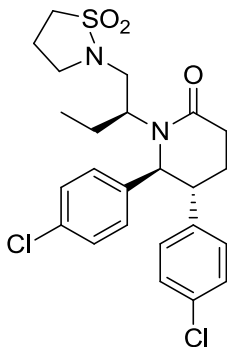
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МНз, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1.18 (d, J=6.7 Hz, 3 H) 1.34 (d, J=6.7 Hz, 3 H) 1.47 (s, 3 H) 1.75 (d, J=13.9 Hz, 1 H) 2.46-2.65 (m, 2 H) 2.92 (quin, J=6.7 Hz, 1 H) 2.99-3.22 (m, 3 H) 6.26 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 6.94 (dd, J=7.9, 7.9 Hz, 1 H) 6.98-7.12 (m, 3 H) 7.28 (d, J=8.6 Hz, 2 H); Мас Спектр (ESI) m/z=432.0 [M-H]<sup>-</sup>.

#### ПРИКЛАД 420

(3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидізотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-метоксипіридин-2-іл)метил)піперидин-2-он.



Етап А: (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидізотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)піперидин-2-он.

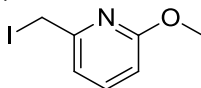


Цю сполуку одержали способом Прикладу 174, етап А, використовуючи пропансульфатам

(J. Org. Chem., 1963, 28 3537, 4,63 г, 38,2 ммоль) і (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)піперидин-2-он (Приклад 185, етап В, 6,0 г, 15,29 ммоль). Зазначену в заголовку сполуку кристалізували з етилацетату і гексанів.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.24 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H), 6.99-7.09 (m, 3H), 6.86 (d, J=7.1 Hz, 1H), 4.74 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.36-3.46 (m, 1H), 2.96-3.33 (m, 5H), 2.93 (ddd, J=3.2, 9.3, 12 Hz, 1H), 2.63-2.71 (m, 2H), 2.32-2.50 (m, 2H), 2.12-2.26 (m, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 1.91 (quind, J=7.5, 14.8 Hz, 1H), 1.44-1.61 (m, 1H), 0.53 (t, J=7.5 Hz, 3H). Мас Спектр (ESI) m/z=495.1 (M+1).

Етап В. 2-(йодметил)-6-метоксипіридин.



До охолодженого до 0 °С розчину йоду (1,094 г, 4,31 ммоль) та імідазолу (0,294 г, 4,31 ммоль) у дихлорметані (10,27 мл) частинами додали трифенілфосфін (1,131 г, 4,31 ммоль). Через 20 хвилин перемішування до розчину додали (6-метоксипіридин-2-іл)метанол (Adesis, Нью-Касл, штат Делавер, 0,5 г, 3,59 ммоль). Реакційну суміш залишили перемішуватися на 1 годину при 0 °С, погасили водою (50 мл) та екстрагували Et<sub>2</sub>O. Об'єднані органічні шари висушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували in vacuo. У результаті силікагелевої хроматографії (градієнтне елюювання від 1 до 5 % Et<sub>2</sub>O у пентані) одержали 2-(йодметил)-6-метоксипіридин. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.49 (dd, J=7.3, 8.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.94 (s, 3H). Мас Спектр (ESI) m/z=249.9 (M+1).

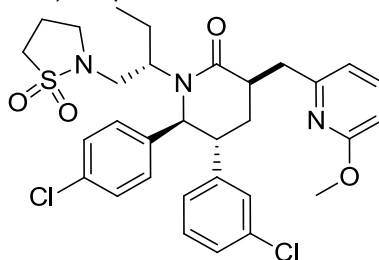
Етап С. (3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидізоціазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-метоксипіридин-2-іл)метил)піперидин-2-он.

До розчину (5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидізоціазолідин-2-іл)бутан-2-іл)піперидин-2-ону (Приклад 420, етап А, 0,7 г, 1,413 ммоль) у ТГФ (5,65 мл) при -78 °С по краплях додали втор-бутиллітій (1,4 М у циклогексані, 1,06 мл, 1,483 ммоль). Реакційну суміш нагріли до -10 °С. Приблизно через 5 хвилин реакційну суміш повернули на баню при -78 °С. До охолодженої реакційної суміші по краплях додали розчин 2-(йодметил)-6-метоксипіридину (Приклад 420, етап В, 0,387 г, 1,554 ммоль) у ТГФ (1 мл). Реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. Компоненти реакції вилили в насичений розчин бікарбонату натрію і екстрагували водний шар дихлорметаном (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари висушили за допомогою сульфату натрію і концентрували in vacuo. У результаті силікагелевої хроматографії (поетапне градієнтне елюювання від 5 до 50 % диетилового ефіру в дихлорметані) одержали зазначену в заголовку сполуку як більш полярний диастереомер.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.50 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.09-7.18 (m, 3H), 7.03 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.92-6.99 (m, 1H), 6.82 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.58 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.87 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.36-3.46 (m, 2H), 2.99-3.32 (m, 7H), 2.26-2.50 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 1H), 1.90-2.03 (m, 2H), 1.43-1.73 (m, 2H), 0.56 (t, J=7.6 Hz, 3H). Мас Спектр (ESI) m/z=616.1 (M+1).

ПРИКЛАД 421

(3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидізоціазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-метоксипіридин-2-іл)метил)піперидин-2-он



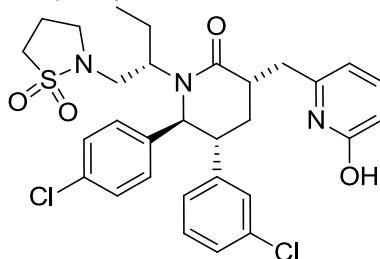
У результаті очищення, описаного в Прикладі 420, етап С, виділили (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидізоціазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-метоксипіридин-2-іл)метил)піперидин-2-он як менш полярний диастереомер.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.46 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.31 Hz, 2H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 3H), 6.79 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.68 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (dd, J=3.8, 14.1 Hz, 1H), 3.30 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.09-3.26 (m, 4H), 3.00-3.08 (m, J=14.4 Hz, 1H), 2.95 (ddd, J=3.2, 10.2, 13.0 Hz, 2H), 2.68 (dd, J=10.0, 14.2 Hz, 1H), 2.30-2.53 (m, 2H), 2.10 (q, J=12.9 Hz, 1H), 1.85-2.01 (m, 2H), 1.57-1.63 (m, J=2.2, 7.1 Hz, 1H), 0.53 (t, J=7.6 Hz, 3H). Мас Спектр (ESI) m/z=616.1 (M+1).



## ПРИКЛАД 422

(3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидізоціазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-гідроксипіридин-2-іл)метил)піперидин-2-он

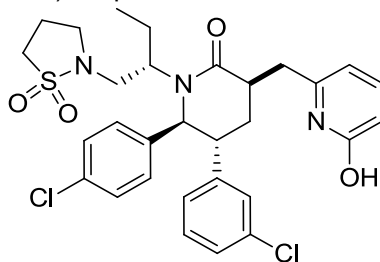


- 5 До продукту Прикладу 420, етап С (0,05 г, 0,081 ммоль) у хлороформі (1,622 мл) додали йодтриметилсилан (0,046 мол, 0,324 ммоль). Реакційну суміш нагріли до 50 °С. Через 4 години реакцію погасили насиченим розчином бікарбонату (10 мл) та екстрагували дихлорметаном (2 × 15 мл) і 5 % MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 × 15 мл). Об'єднані органічні шари висушили за допомогою сульфату натрію і концентрували in vacuo. У результаті силікагелевої хроматографії (від 0,5 до 10 7,5 % MeOH у дихлорметані) одержали зазначену в заголовку сполуку.

- <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.36 (dd, J=6.7, 9.2 Hz, 2H), 7.28 (br s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.12-7.20 (m, J=7.1 Hz, 3H), 7.05 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.46 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.03 (d, J=6.6 Hz, 1H), 5.01 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.64-4.03 (m, 1H), 3.40-3.57 (m, 1H), 2.85-3.34 (m, 8H), 2.74 (quin, J=6.4 Hz, 1H), 2.25-2.50 (m, 2H), 1.91-2.17 (m, J=6.8 Hz, 3H), 1.39-1.55 (m, 1H), 15 0.61 (t, J=7.5 Hz, 3H). Мас Спектр (ESI) m/z=602.2 (M+1).

## ПРИКЛАД 423

(3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидізоціазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-гідроксипіридин-2-іл)метил)піперидин-2-он

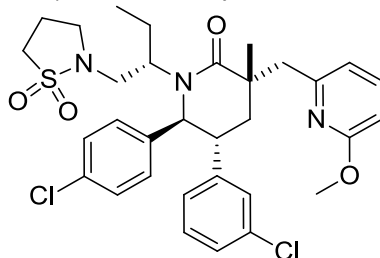


- 20 Способом Прикладу 422, використовуючи продукт Прикладу 421, одержали (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидізоціазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-гідроксипіридин-2-іл)метил)піперидин-2-он.

- <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.22 (dd, J=6.6, 9.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.00-7.06 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.07 Hz, 2H), 6.70 (d, J=7.6 Hz, 1H), 25 6.36 (d, J=9.1 Hz, 1H), 5.87 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.29 (td, J=6.7, 9.60 Hz, 1H), 3.18 (td, J=6.7, 9.6 Hz, 1H), 3.11 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.87-3.04 (m, 3H), 2.76-2.86 (m, 1H), 2.71 (dd, J=2.7, 14.4 Hz, 1H), 2.32 (quin, J=7.0 Hz, 2H), 2.17 (q, J=13 Hz, 1H), 1.84-1.99 (m, 2H), 1.37-1.58 (m, 2H), 0.43 (t, J=7.6 Hz, 3H).

## ПРИКЛАД 424

- 30 (3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидізоціазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-метоксипіридин-2-іл)метил)-3-метилпіперидин-2-он



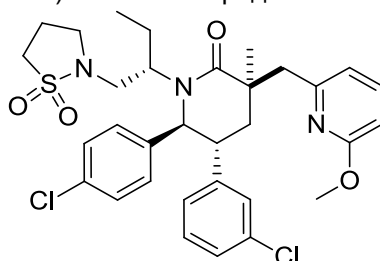
- втор-бутиллітій (1,4 М у циклогексані, 0,59 мл, 0,824 ммоль) додали до розчину (3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидізоціазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-метоксипіридин-2-іл)метил)піперидин-2-ону (Приклад 420, етап С, 0,484 г, 0,785 ммоль) у ТГФ (3,92 мл) при -78 °С. Через 15 хвилин додали йодметан (0,098 мл, 1,57 ммоль) і залишили реакційну суміш нагріватися до кімнатної температури. Компоненти реакції вилили в насичений 35

розчин бікарбонату натрію (20 мл) і екстрагували дихлорметаном (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари висушили за допомогою сульфату натрію і концентрували *in vacuo*. У результаті силікагелевої хроматографії (10 % поетапне градієнтне елювання від 30 до 90 % EtOAc у гексанах) одержали зазначену в заголовку сполуку як перший елюований диастереомер.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.48 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.92-7.15 (m, 5H), 6.88 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.64 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.04-3.25 (m, 7H), 2.98 (d, J=14.7 Hz, 2H), 2.69 (t, J=13.8 Hz, 1H), 2.21-2.44 (m, 2H), 1.89 (td, J=7.4, 14.6 Hz, 1H), 1.75 (dd, J=2.8, 13.6 Hz, 1H), 0.50 (t, J=7.6 Hz, 3H). Мас Спектр (ESI) m/z=630.2 (M+1).

#### ПРИКЛАД 425

(3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидіотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-метоксипіридин-2-іл)метил)-3-метилпіперидин-2-он

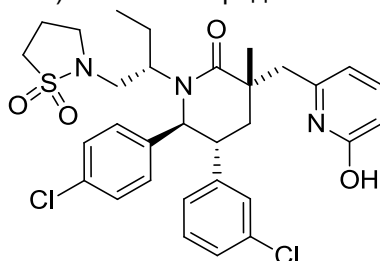


Зазначена в заголовку сполука є другим елюованим диастереомером у процесі очищення, описаного у Прикладі 424.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.53 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.03-7.13 (m, 2H), 6.87-7.03 (m, 3H), 6.84 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.72 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.86-4.00 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.43 (d, J=12.7 Hz, 1H), 3.26-3.39 (m, 2H), 3.14-3.26 (m, 3H), 2.96-3.05 (m, 2H), 2.91 (br. s., 1H), 2.31-2.51 (m, 2H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 1.95 (quind, J=7.6, 14.8 Hz, 1H), 1.39-1.64 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 0.51 (t, J=7.6 Hz, 3H). Мас Спектр (ESI) m/z=630.2 (M+1).

#### ПРИКЛАД 426

(3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидіотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-гідроксипіридин-2-іл)метил)-3-метилпіперидин-2-он

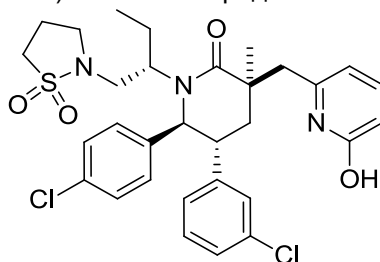


Способом Прикладу 422, використовуючи продукт Прикладу 424, одержали (3S, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидіотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-гідроксипіридин-2-іл)метил)-3-метилпіперидин-2-он.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.33 (dd, J=6.7, 9.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.08-7.19 (m, 2H), 6.87-7.05 (m, 4H), 6.81 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.49 (d, J=9.1 Hz, 1H), 5.95 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.74 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.75-4.14 (m, 1H), 3.30-3.42 (m, 1H), 3.10-3.28 (m, 4H), 2.68-3.09 (m, J=4.2 Hz, 4H), 2.26-2.50 (m, 3H), 1.89-2.06 (m, 1H), 1.53-1.70 (m, J=3.2, 13.2 Hz, 2H), 1.49 (s, 3H), 0.52 (t, J=7.5 Hz, 3H). Мас Спектр (ESI) m/z=616.1 (M+1).

#### ПРИКЛАД 427

(3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидіотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-гідроксипіридин-2-іл)метил)-3-метилпіперидин-2-он

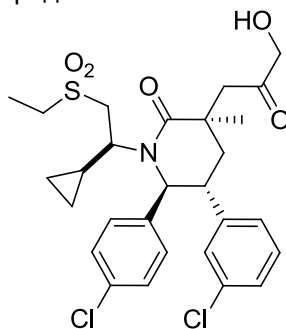


Способом Прикладу 422, використовуючи продукт Прикладу 425, одержали (3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-диоксидізоціазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-гідроксипіридин-2-іл)метил)-3-метилпіперидин-2-он.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.36-7.44 (m, 1H), 7.10-7.23 (m, 2H), 6.77-7.07 (m, 5H), 6.66 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.11 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.74 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.93 (dd, J=9.8, 13.9 Hz, 1H), 3.29 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.20 (dt, J=0.9, 7.5 Hz, 2H), 3.15 (d, J=13.9 Hz, 1H), 2.75-2.99 (m, 4H), 2.32-2.48 (m, 1H), 2.24 (t, J=13.8 Hz, 1H), 1.98-2.10 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, J=2.9 Hz, 1H), 1.44-1.59 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 0.48 (t, J=7.6 Hz, 3H). Мас Спектр (ESI) m/z=616.1 (M+1).

#### ПРИКЛАД 428

(3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(етилсульфоніл)етил)-3-(3-гідрокси-2-оксипропіл)-3-метилпіперидин-2-он.

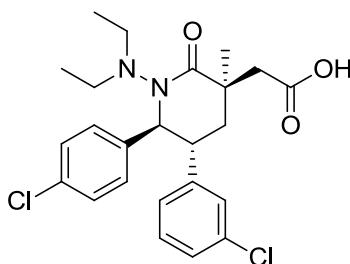


Оксалілхлорид (0,063 мл, 0,715 ммоль) додали до розчину 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(етилсульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (Приклад 349, 0,316 г, 0,572 ммоль) у дихлорметані (1,9 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Розчинники вилучили in vacuo. До твердої речовини додали тріс(триметилсілокси)етилєн (0,42 мл, 1,26 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 90 °C. Через 2 години реакційну суміш остудили, додали ТГФ (1 мл) і HCl (1,4 M, 0,982 мл, 1,375 ммоль) і нагрівали з дефлегматором протягом 30 хвилин. Після охолодження реакційну суміш вилили у воду (20 мл) і екстрагували дихлорметаном (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом натрію і концентрували in vacuo. У результаті силікагелевої хроматографії (поетапне елювання від 1 до 5 % 2 M аміаку в MeOH у дихлорметані) одержали зазначену в заголовку сполуку.

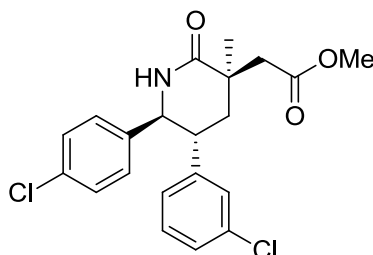
<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.11-7.30 (m, 3H), 6.96-7.10 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.70-6.85 (m, 1H), 4.82 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.13-4.45 (m, J=1.7 Hz, 3H), 3.15 (ddd, J=2.9, 10.6, 13.6 Hz, 1H), 2.74-3.10 (m, 6H), 2.60 (br s, 1H), 2.28 (t, J=13.8 Hz, 1H), 1.96 (dd, J=3.1, 13.8 Hz, 1H), 1.77 (br s, 1H), 1.27-1.42 (m, 6H), 0.10-0.41 (m, 2H), -0.33 (br s, 1H), -1.01 (br s, 1H). Мас Спектр (ESI) m/z=566.2 (M+1).

#### ПРИКЛАД 429

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(диетиламіно)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

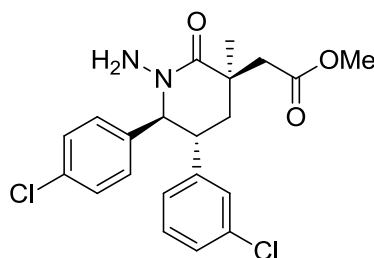


Етап А. Метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетат



Періодат натрію (21,03 г, 98 ммоль) повільно додали до розчину, який містить рутенію (III) хлорид гідрат (0,277 г, 1,229 ммоль) і (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперидин-2-он (4,6 г, 12,29 ммоль; Приклад 71, етап D) в ацетонітрилі (35,1 мл), етилацетаті (35,1 мл) і воді (52,7 мл), підтримуючи температуру нижче 20 °С. Отриману суміш потім перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш відфільтрували і концентрували, а отриманий залишок додатково обробили розчиненням в етилацетаті. Органічні шари промили водою і насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували і концентрували. Потім залишок розчинили в невеликій кількості суміші ефіру і метанолу (1:1) і додали 2 М розчин (триметилсиліл)діазометану в диетиловому ефірі (12,29 мл, 24,58 ммоль). Потім цей розчин залишили перемішуватися при кімнатній температурі на ніч. Розчин концентрували, а отриманий залишок очистили на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат, від 0 до 100 %, градієнтне елюювання) для одержання зазначеної в заголовку сполуки. Мас Спектр (ESI)  $m/z=406$  ( $M+1$ ).

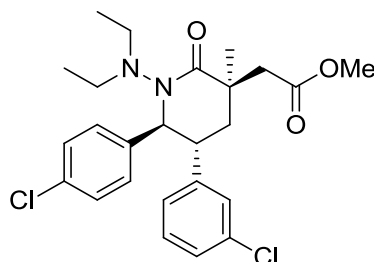
Етап В. Метил 2-((3R, 5R, 6S)-1-аміно-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетат



Суспензію 60 % гідриду натрію в мінеральному маслі (0,953 г, 23,82 ммоль) додали до розчину метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (Приклад 429, етап А, 4,84 г, 11,9 ммоль) у ДМФ (25 мл). Отриману суміш перемішували протягом 15 хвилин при 23 °С. Додали О-(2,4-динітрофеніл)гідроксиамін (4,74 г, 23,82 ммоль) при кімнатній температурі. Розчин перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі, потім погасили  $\text{MeOH}$  (1 мл). Надлишок розчинника вилучили під зниженим тиском, а залишок очистили хроматографією на силікагелі (елюент: від 0 до 5 %  $\text{MeOH}$  у ДХМ; поетапний градієнт) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Мас Спектр (ESI)  $m/z=421$  ( $M+1$ ), 443 ( $M+23$ ).

Етап С. Метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(диетиламіно)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетат



Етилийодид (67,1 мкл, 0,831 ммоль) додали до розчину метил 2-((3R, 5R, 6S)-1-аміно-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (Приклад 429, етап В, 35 мг, 0,083 ммоль) і ДІЕА (145 мкл, 0,831 ммоль) у ДМФ. Отриману суміш перемішували при 80 °С протягом 12 годин. Суміш концентрували і очистили обернено-фазовою ВЕРХ (колонка Sunfire™ Prep  $\text{C}_{18}$  OBD 10 мкм; Waters, Мілфорд, штат Массачусетс; градієнт 40-90 % вода/ацетонітрил з 0,1 % ТФОК). Задані фракції об'єднали і концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

Мас Спектр (ESI)  $m/z=477$  ( $M+1$ ).

Етап D. 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(диетиламіно)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

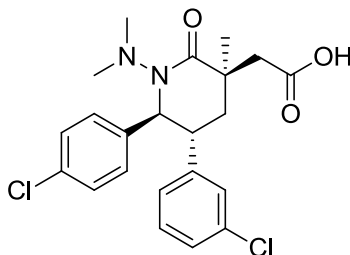
Розчин метил 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(диетиламіно)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату (Приклад 429, етап С) у воді/метанолі (1:1) обробляли гідроксидом літію (1 н., 5 екв.) при кімнатній температурі протягом 15 годин. Суміш концентрували і очистили обернено-фазовою ВЕРХ (колонка Sunfire™ Prep  $\text{C}_{18}$  OBD 10 мкм; Waters, Мілфорд, штат Массачусетс; градієнт 40-90 % вода/ацетонітрил з 0,1 % ТФОК). Потім задані фракції об'єднали і концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 MHz, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  ppm 0.222 (t,  $J=7$  Hz, 3 H) 1.179 (t,  $J=7$  Hz, 3 H) 1.389 (s, 3 H)

2.143 (dd, J=14, 3.5 Hz, 1H) 2.200 (t, J=13.5 Hz, 1H) 2.570 (d, J=13.5 Hz, 1H) 2.713 (m, 1 H) 2.967 (d, J=13.5 Hz, 1 H) 3.116 (m, 1 H) 3.251 (m, 1 H) 3.519 (ddd, J=13, 11, 3.5 Hz, 1 H) 4.598 (d, J=11 Hz, 1 H) 6.972 (d, J=7 Hz, 1 H) 7.070 (m, 1 H) 7.099-7.16 (m, 2 H) 7.229 (m, 4 H); Мас Спектр (ESI) m/z=463 (M+1), 485 (M+23).

5 ПРИКЛАД 430

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(диметиламіно)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

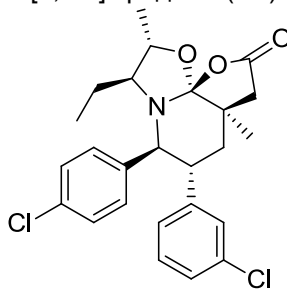


10 Метил 2-((3R, 5R, 6S)-1-аміно-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетат (Приклад 429, етап С) обробили таким же способом, як описано в Прикладі 429, використовуючи метилйодид замість етилйодиду на етапі С.

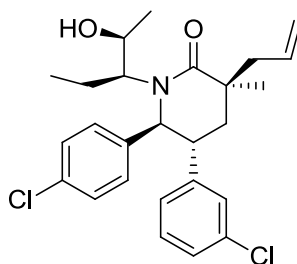
<sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm 1.356 (s, 3 H) 2.088 (dd, J=14, 3.5 Hz, 1H) 2.166 (t, J=13.5 Hz, 1H) 2.599 (br s, 6H) 2.601 (d, J=13.5, 1H) (m, 7 H) 2.933 (d, J=13.5 Hz, 1 H) 3.429 (ddd, J=13, 10.5, 3.5 Hz, 1 H) 4.672 (d, J=10.5 Hz, 1 H) 6.965 (m, 1 H) 7.10-7.16 (m, 5 H) 7.206 (d, J=8.5 Hz, 2 H); Мас Спектр (ESI) m/z=435 (M+1).

15 ПРИКЛАД 431

(2S, 3S, 5S, 6R, 7aR, 10aS)-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-етил-2,7a-диметилгексагідрофууро[2,3-b]оксазоло[3,2-a]піридин-9(5H)-он



20 Етап А: (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-он

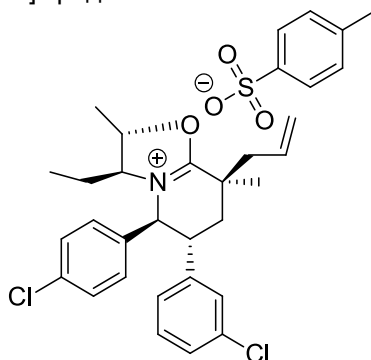


L-Selectride™ (1 M у ТГФ, 5,24 мл, 5,24 ммоль) обережно додали до охолодженого до -10 °C розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-2-оксопентан-3-іл)піперидин-2-ону (Приклад 149, етап А, 2 г, 4,36 ммоль) у ТГФ (29,1 мл), підтримуючи температуру нижче -7 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 40 хвилин, потім погасили у водному розчині реагента Охоне™ (10,73 г, 17,45 ммоль) в 60 мл води. Було відзначено, що під час додавання температура різко збільшилася до 40 °C. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури, використовуючи водно-крижану баню, і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім розбавили етилацетатом. Шари розділили, а водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином і висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували. Неочищений матеріал висушили під високим вакуумом протягом ночі. У результаті очищення колонковою хроматографією з використанням 10-20 % ацетону в гексанах одержали зазначену в заголовку сполуку.

35 <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7.21-7.27 (m, 2 H), 7.16 (ddd, J=8, 2, 1.2 Hz, 1 H), 7.10 (t, J=7.7 Hz, 1 H), 6.95-7.07 (m, 2 H), 6.93 (t, J=1.8 Hz, 1 H), 6.70 (dt, J=7.5, 1.2 Hz, 1 H), 5.80-5.92 (m, 1 H), 5.13-5.25 (m, 2 H), 4.66 (br s, 1 H), 4.37 (d, J=10.6 Hz, 1 H), 3.52-4.11 (m, 1 H), 3.20

(ddd,  $J=13.4, 10.5, 3.2$  Hz, 1 H), 2.61 (d,  $J=7.4$  Hz, 3 H), 2.11-2.30 (m, 1 H), 2.06 (t,  $J=13.7$  Hz, 1 H), 1.95 (dd,  $J=13.7, 3.3$  Hz, 1 H), 1.32-1.42 (m, 1 H), 1.22 (d,  $J=6.3$  Hz, 3 H), 0.59 (br s, 3 H). PX/MC (M+H)  $m/z=460.2$ .

Етап В: (2S, 3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-етил-2,8-диметил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію 4-метилбензолсульфонат



Розчин (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S, 3S)-2-гідроксипентан-3-іл)-3-метилпіридин-2-ону (Приклад 431, етап А, 600 мг, 1,303 ммоль) у толуолі (43 мл) з піридинію п-толуолсульфонатом (PPTS, 327 мг, 1,30 ммоль) обробляли в умовах Діна-Старка протягом 1 години. Коли дані ЯМР показали близько 95-97 % завершення реакції, реакційну суміш обробили додатково 3 % (10 мг) PPTS і повернули на дефлегмацію на 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували під високим вакуумом і використовували в цьому вигляді для наступних реакцій.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.15-7.10 (серії m, 12H), 5.89 (ddt,  $J=17.4, 10.3, 7.3$  Hz, 1 H), 5.38 (d,  $J=11.0$  Hz, 1 H), 5.36 (dd,  $J=16.9, 1.7$  Hz, 1 H), 5.27 (dd,  $J=10.1, 2.1$  Hz, 1 H), 5.17 (quin,  $J=6.3$  Hz, 1 H), 4.12 (td,  $J=6.5, 2.6$  Hz, 1 H), 3.97 (ddd,  $J=13.7, 11.0, 3.4$  Hz, 1 H), 2.81 (ABX,  $J_{AB}=13.7$  Hz,  $J_{AX}=7.1$  Hz, 1H), 2.72 (ABX,  $J_{AB}=13.7$  Hz,  $J_{BX}=7.8$  Hz, 1H), 2.43 (t,  $J=13.2$  Hz, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 1.99 (dd,  $J=13.3, 3.3$  Hz, 1 H), 1.57 (d,  $J=6.1$  Hz, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 0.95 (dq,  $J=14.7, 7.3, 3.4$  Hz, 1 H), 0.58 (t,  $J=7.2$  Hz, 3 H), 0.45 (dquin,  $J=14.7, 7.2$  Hz, 1 H). PX/MC  $m/z=442.2$  (M+).

Етап С: (2S, 3S, 5S, 6R, 7aR, 10aS)-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-етил-2,7a-диметилгексагідрофуоро[2,3-b]оксазоло[3,2-a]піридин-9(5H)-он

Розчин (2S, 3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-етил-2,8-диметил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-a]піридин-4-ію 4-метилбензолсульфонату (Приклад 431, етап В, 775 мг, 1,261 ммоль) у дихлорметані (12 мл) при 0 °C з оцтовою кислотою (2,89 мл, 50,4 ммоль) і тетра-н-бутиламонію хлоридом (35,0 мг, 0,126 ммоль) обробили додаванням розчину  $\text{KMnO}_4$  (797 мг, 5,04 ммоль) у воді (12 мл), а потім промили водою (12 мл).

Через 20 хвилин при 0 °C реакцію погасили додаванням 15 мл насиченого розчину  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Реакційну суміш розбавили 150 мл етилацетату і розділили шари. Органічну фазу промили водою і насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували через Целіт® (J.T. Baker, Філіпсберг, штат Нью-Джерсі, діатомова земля) і концентрували. Зразок помістили під високим вакуумом на ніч для одержання продукту із захопленою оцтовою кислотою (близько 4 екв.). Аліквоту очистили, використовуючи 60-80 % етилацетату в гексанах, для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 7.18-7.26 (m, 5 H), 7.07-7.16 (m, 2 H), 7.05 (dt,  $J=7.0, 1.7$  Hz, 1 H), 3.92 (quin,  $J=6.1$  Hz, 1 H), 3.84 (d,  $J=10.8$  Hz, 1 H), 3.48 (d,  $J=17.4$  Hz, 1 H), 3.34-3.42 (m, 1 H), 2.52-2.56 (m, 1 H), 2.34 (d,  $J=17.6$  Hz, 1 H), 1.92 (ABX,  $J_{AB}=13.9$  Hz,  $J_{AX}=13.2$  Hz, 1 H), 1.82 (ABX,  $J_{AB}=13.9$  Hz,  $J_{BX}=2.9$  Hz, 1 H), 1.43 (d,  $J=6.3$  Hz, 3 H), 1.22 (s, 5 H), 0.41 (t,  $J=7.5$  Hz, 3 H). PX/MC (M+H)  $m/z=460.2$ .

Сполуки даного винаходу демонструють інгібування взаємодії між HDM2 і p53 у наступних аналізах.

Гомогенний флуоресцентний аналіз із тимчасовою роздільною здатністю (аналіз HTRF1)

Стандартні умови аналізу для аналізу HTRF in vitro склалися із 50 мкл загального реакційного об'єму в чорних 384-лункових поліпропіленових планшетах Costar в 1X PBS буфері із pH 7,4, 1 mM DTT, 0,1 % BSA, 2,5 nM Gst-hmdm2 (aa 1-188), 5 nM біотинільованого p53 (aa 1-83), 1,8 nM Sa-xlent (Cisbio; Бедфорд, штат Массачусетс), 0,6 nM моноклонального антитіла криптану анти-GST (Cisbio; Бедфорд, штат Массачусетс) і 200 mM KF. Амінокислотні залишки 1-188 MDM2 людини експресували як аміно-кінцевий гібридний білок глутатіон-s-трансферази (GST) (Gst-hmdm2) в *Escherichia coli*. Залишки 1-83 p53 людини експресували як аміно-кінцевий гібридний білок (біотинільований p53) Avitag<sup>tm</sup>-trxa-6xhis в *E. coli*. Кожен білок очистили від клітинної суспензії афінною хроматографією.

Зокрема, 10 мкл GST-hMDM2 інкубували з 10 мкл розведеної сполуки (різні концентрації, розведені серійно) в 10 % ДМСО протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. 20 мкл біотинільованого p53 додали до GST-hMDM2 + суміш сполуки, а потім інкубували при кімнатній температурі протягом 60 хвилин. 10 мкл буфера для виявлення, яке складається з Sa-xlent, антитіла криптану анти-GST і KF додали до GST-hMDM2, біотинільованого p53, і реакційну суміш сполуки і залишили зрівноважуватися при кімнатній температурі на > 4 годин. Кінцева концентрація ДМСО в реакційній суміші склала 2 %. Показання флуоресценції з тимчасовою роздільною здатністю виміряли на багатофункціональному мікропланшет-рідері. Відсоток інгібування розраховували відносно нутліну-3.

Оскільки сила інгібіторів HDM2 збільшилася, розробили поліпшений аналіз HTRF (аналіз HTRF2). Усі умови аналізу залишилися такими ж, як описано вище, окрім наступних змін у концентраціях реагентів: 0,2 нм GST-hMDM2 (1-188), 0,5 нм біотинільованого p53 (1-83), 0,18 нм Sa-xlent і 100 нм KF.

Результати представлені в таблиці нижче.

Таблиця 1

Приклад	IC <sub>50</sub> HTRF1 (мкМ)	IC <sub>50</sub> HTRF2 (мкМ)
1	0,04	0,004
2	0,20	
3	0,06	0,01
4	0,19	
5	0,27	
6	0,04	
7	0,05	
8	0,04	
9	0,03	
10	0,07	
11	0,09	
12	0,04	
13	0,11	
14	0,29	
15	0,24	
16	0,07	
17	0,24	
18	0,11	
19	0,01	
20	0,07	
21	0,07	
22	0,49	
23	0,17	
24	0,57	
25	0,14	
26	0,13	
27	0,10	
28	0,18	
29	0,03	
30	0,03	0,004
31	0,05	
32	0,09	
33	0,41	
34	0,71	
35	0,15	0,03
36	4,3	
37	0,06	
38	0,19	
39	0,30	
40	0,17	
41	0,32	

Таблица 1

Приклад	IC <sub>50</sub> HTRF1 (мкМ)	IC <sub>50</sub> HTRF2 (мкМ)
42	0,41	
43	1,97	
44	0,45	
45	0,55	
46	0,27	
47	3,63	
48	1,37	
49	2,38	
50	0,83	
51	3,06	
52	1,70	
53	0,13	
54	2,09	
55	0,09	
56	1,89	
57	1,60	
58	0,70	
59	0,87	
60	0,16	
61	0,31	
62	0,09	
63	0,43	
64	0,22	
65	0,02	0,003
66	0,31	
67	0,02	0,002
68	0,03	0,002
69	0,06	
70	0,13	
71	0,02	0,003
72	0,06	
73	0,03	0,006
74	0,07	
75	0,03	0,005
76	0,22	
77	0,26	
78	0,53	
79	0,58	
80	0,08	
81	0,49	
82	0,02	
83	0,03	
84	1,76	
85	1,98	
86	0,01	
87	0,02	
88	0,84	
89	0,08	
90	0,04	
91	0,01	0,004
92	0,04	
93	0,01	0,003
94	0,01	
95	0,03	0,009
96	0,02	0,008



Таблиця 1

Приклад	IC <sub>50</sub> HTRF1 (мкМ)	IC <sub>50</sub> HTRF2 (мкМ)
97	0,01	0,002
98	0,01	0,004
99	0,01	0,002
100	0,02	
101	0,02	0,006
102	0,05	
103	0,28	
104	0,04	
105	1,09	
106	0,19	
107	0,21	
108	0,11	
109	0,30	
110	0,34	
111	0,61	
112	0,23	
113	0,03	
114	0,03	
115	<0,01	0,001
116	0,39	
117	0,71	
118	0,65	
119	0,12	
120	0,56	
121	0,05	
122	0,05	0,011
123	0,92	
124	0,02	
125	0,02	0,005

Таблиця 2

Приклад	IC <sub>50</sub> HTRF1 (мкМ)	IC <sub>50</sub> HTRF2 (мкМ)
126		0,012
127		0,02
128	0,01	0,001
129	0,01	0,001
130	0,01	0,003
131	0,07	
132	0,12	0,070
133	0,01	0,002
134	0,01	0,002
135	0,01	
136	0,01	0,001
137	0,01	0,002
138	0,01	0,002
139	<0,01	0,001
140	0,01	0,004
141	<0,01	0,001
142	0,01	0,001
143	0,03	0,019
144	0,04	0,014
145	0,01	0,004
146	0,01	0,004
147	0,01	0,002

Таблиця 2

Приклад	IC <sub>50</sub> HTRF1 (мкМ)	IC <sub>50</sub> HTRF2 (мкМ)
148	<0,01	0,001
149	0,04	0,006
150	0,01	0,002
151	0,02	0,006
152	0,01	0,001
153		0,002
154	0,01	0,002
155		0,011
156		
157	0,01	0,002
158	0,01	
159	0,01	0,002
160	0,01	
161	0,10	
162		0,006
163		0,053
164		0,049
165		0,026
166		0,044
167		0,064
168		0,058
169		0,002
170		0,106
171		0,028
172		0,001
173		0,015
174		0,002
175		0,001
176		0,003
177		0,053
178	0,02	0,006
179	0,04	
180	0,03	0,008
181		0,002
182		0,004
183		0,003
184		0,013
185	0,02	0,002
186		0,007
187		0,003
188		0,001
189		0,003
190		0,005
191		0,001
192		0,001
193		0,001
194		0,005
195		0,002
196		<0,001
197		<0,001
198		<0,001
199		0,001
200		0,001
201		0,044
202		0,002

Таблиця 2

Приклад	IC <sub>50</sub> HTRF1 (мкМ)	IC <sub>50</sub> HTRF2 (мкМ)
203		0,001
204		0,002
205	0,01	0,001
206	0,01	0,003
207	0,04	0,009
208	0,02	0,007
209	0,07	0,009
210	0,01	0,002
211	0,02	0,004
212	0,03	0,005
213	0,03	
214	0,02	0,003
215	0,04	0,006
216	0,03	0,003
217	0,03	0,005
218	0,08	0,019
219	0,03	0,012
220	0,03	
221	0,02	0,003
222	0,01	0,001
223	0,02	0,004
224		0,001
225		0,002
226	0,09	
227	0,07	
228	0,04	
229		0,001
230	0,03	0,010
231	0,08	
232	0,08	
233	0,08	
234	0,05	0,011
235	0,06	
236	0,01	
237	0,04	0,009
238		0,001
239		
240	0,05	
241	0,02	0,003
242	0,03	
243	0,03	
244	0,04	
245	0,03	0,009
246	0,02	0,003
247-A		0,100
247-B		0,371
248		0,100
249	0,03	0,006
250	0,01	0,001
251	0,01	0,001
252	0,06	
253		0,001
254		<0,001
255		<0,001
256	<0,01	<0,001

Таблиця 2

Приклад	IC <sub>50</sub> HTRF1 (мкМ)	IC <sub>50</sub> HTRF2 (мкМ)
257		0,001
258	0,08	0,002
259		0,002
260		0,007
261		0,001
262	0,02	0,003

Таблиця 3

Приклад	IC <sub>50</sub> HTRF1 (мкМ)	IC <sub>50</sub> HTRF2 (мкМ)
263		0,0002
264		0,0003
265		0,0005
266		0,0005
267		0,0003
268		0,0001
269		0,0001
270		0,0055
272		0,0001
273		0,0002
274		0,0002
275		0,0003
276		0,0005
277		0,0002
278		0,0002
279		0,0005
280		0,0006
281		0,0003
282		0,0002
283		0,0007
284		0,0015
285		0,0008
286		0,0006
287		0,0003
288		0,0135
289		0,0003
290		
291		
292		0,0009
293		0,0008
294		0,0007
295		0,0018
296		0,0044
297		0,0161
298		0,0013
299		0,0100
300		
301		0,0003
302		0,0004
303		0,0005
304		0,0003
305		0,0005
306		0,0003
307		0,0003
308		0,0001

Таблиця 3

Приклад	IC <sub>50</sub> HTRF1 (мкМ)	IC <sub>50</sub> HTRF2 (мкМ)
309		0,0002
310		0,0002
311		0,0001
312		0,0112
313		0,0002
314		0,0001
315		0,0014
316		0,0029
317		0,0012
318		0,0029
319		0,0024
320		0,0005
321		0,0013
322		0,0001
323		0,0002
324		0,0003
325		0,0016
326		0,0004
327		0,0004
328		0,0014
329		0,0016
330		0,0002
331		0,0002
332		0,0003
333		0,0002
334		0,0001
335		0,0003
336		0,0018
337		0,0006
338		0,0003
339		0,0003
340		0,0002
341		0,0002
342		0,0001
343		0,0002
344		0,0004
345		0,0002
346		0,0001
347		0,0003
348		0,0003
349		0,0001
350		0,0001
351		0,0001
352		0,0002
353		0,0001
354		0,0001
355		0,0006
356		0,0009
357		0,0002
358		0,0001
359		0,0002
360		0,0003
361		0,0005
362		0,0010
363		0,0002

Таблиця 3

Приклад	IC <sub>50</sub> HTRF1 (мкМ)	IC <sub>50</sub> HTRF2 (мкМ)
364		0,0003
365		0,0008
366		0,0001
367		0,0026
368		0,0019
369		0,0006
370		0,0004
371		0,0001
372		0,0002
373		0,0002
374		0,0002
375		0,0001
376		0,0010
377		0,0002
378		0,0001
379		0,0001
380		0,0006
381		0,0001
382		0,0002
383		0,0005
384		0,0005
385		
386		0,0018
387		0,0070
388		
389		0,0014
390		
391		0,0050
392		0,1230
393		0,0007
394		0,0004
395		0,0005
396		0,0002
397		0,0002
398		0,0001
399		0,0001
400		0,0038
401		0,0015
402		0,0046
403		0,0040
404		0,0009
405		
406		
407		
408		0,0035
409		
410		0,0026
411		
412		
413		0,0010
414		0,0238
415		0,0010
416		0,0027
417		0,0013
418		0,0183

Таблиця 3

Приклад	IC <sub>50</sub> HTRF1 (мкМ)	IC <sub>50</sub> HTRF2 (мкМ)
419		0,0034
420		0,1230
421		0,1940
422		0,1040
423		0,0231
424		0,1300
425		0,2750
426		0,0526
427		0,1190
428		0,0041
429	0,01	0,0024
430	0,02	
431		0,0018

Сполуки в даному винаході демонструють активацію інгібітора циклін-залежної кінази p21<sup>WAF1/CIP1</sup>.

Аналіз p21 Taqman®

- 5 Інгібування взаємодії між hMDM2 і p53 приводить до активації шляху p53 за рахунок стабілізації і нагромадження p53. p53 активує транскрипцію багатьох генів, одним з яких є p21<sup>WAF1/CIP1</sup>. Для оцінки сили інгібіторів hMDM2 використовувалася кількісна полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскриптазою (qrt-pcr або TaqMan®) для вимірювання рівнів транскрипта p21 у клітинах, оброблених сполукою, у порівнянні з контрольними клітинами, обробленими диметилсульфоксидом (ДМСО).

- 10 На 1 день клітини SJSA-1 помістили в планшети при щільності  $3 \times 10^4$  клітин на лунку в 96-лункових клітинних культуральних планшетах в 100 мкл середовища для вирощування (RPMI 1640; 10 мМ HEPES; 1 мМ пірувату натрію; 1X пеніцилін-стрептоміцин-глутаміну (PSQ); і 10 % бичачої плодової сироватки (усі реагенти закуплені у компанії Invitrogen; Карлсбад, штат Каліфорнія)). Клітини культивували протягом ночі при 37 °C і 5 % CO<sub>2</sub>.

- 15 На 2 день інгібітори hMDM2 серійно розбавили в ДМСО (Sigma-Aldrich; Сент-Луїс, штат Міссурі). 5 мкл кожного розведення сполуки додали до 245 мкл відфільтрованого аналітичного середовища (RPMI 1640, 10 мМ HEPES, 1 мМ пірувату натрію і 1X PSQ), що містить 10 % FBS. Альтернативно аналіз також виконували за присутності 10 % сироватки людини або 10 % сироватки мишей, або без будь-якої сироватки. Середовище для вирощування вилучили із клітин SJSA-1, поміщених у планшет, і замінили аналітичним середовищем, 100 мкл/лунку. Потім 100 мкл середовища, яке містить розведений інгібітор, додали в кожен лунку, до кінцевого об'єму 200 мкл. Титрування дози сполуки дало кінцеві концентрації у діапазоні від 0,049 мкМ - 50 мкМ, плюс контрольний зразок ДМСО. Клітини інкубували за присутності інгібітора при 37 °C і 5 % CO<sub>2</sub> протягом 7 годин. Наприкінці інкубаційного періоду середовище вилучили із клітин, а планшети зберігали при -80 °C.

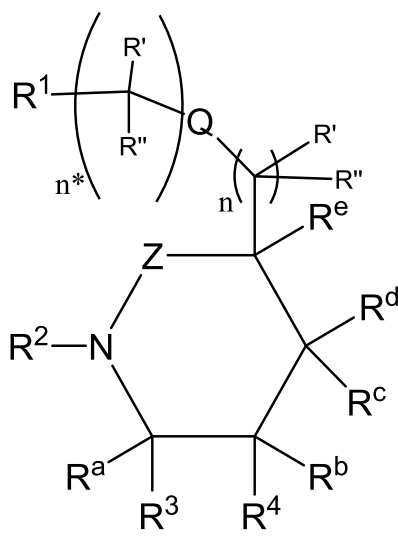
- 20 На 3 день загальну РНК очистили від клітин SJSA-1, оброблених інгібітором і ДМСО, використовуючи універсальну робочу станцію Qiagen Biorobot, а потім протокол набору Rneasy 96 Biorobot 8000 від виробника (Qiagen; Валенсія, штат Каліфорнія), окрім наступного: протокол почали з додавання лізисного буфера RLT, пропустивши обробку ДНКаз, пропустивши додавання верхньої елююючої рідини і змінивши кінцевий об'єм елювання на 120 мкл. Після завершення приладом Biorobot Universal процедури екстракції РНК збірний планшет, який містить загальну РНК із кожної лунки, швидко центрифугували для збору елюату в нижній частині пробірок.

- 35 Для вимірювання рівнів присутнього транскрипта p21 використовували qRT-PCR. Рівні p21 і конститутивного гена, гліцеральдегід 3-фосфат дегідрогенази (GAPDH) аналізували за загальною РНК із кожної лунки, обробленої інгібітором або ДМСО, у технічних копіях. Кожна аналітична лунка qRT-PCR містила наступні компоненти з набору реагентів TaqMan® One-Step RT-PCR Master Mix (Invitrogen): 10 мкл 2X TaqMan® Universal PCR Master Mix, 0,5 мкл 40X Multiscribe™ суміші інгібіторів зворотної транскриптази/РНКаз, 1 мкл p21 аналізу генної експресії 20X TaqMan® (Invitrogen) або 1 мкл GAPDH аналізу генної експресії 20X TaqMan® (Invitrogen), плюс 5 мкл загальної РНК і 3,5 мкл DEPC-H<sub>2</sub>O (EMD Chemicals; Гібстаун, штат Нью-Джерсі). Реакції qRT-PCR оцінили на приладі Applied Biosystems Prism 7900HT, використовуючи спосіб відносного кількісного вираження (дельта дельта Ct) за наступних умов, які чергуються:

30 хвилин 48 °C, потім 10 хвилин при 95 °C, потім 40 раз по 15 секунд при 95 °C і 1 хвилині при 60 °C. Дані аналізували за допомогою програмного забезпечення Applied Biosystems SDS2.2, використовуючи GAPDH у якості ендogenous контролю, а зразки, оброблені ДМСО, - у якості калібратора. За допомогою програмного забезпечення SDS2.2 розраховували відносне кількісне вираження (RQ) або кратність збільшення рівнів p21 у порівнянні з контрольним зразком із ДМСО для кожного обробленого зразка. Максимальну (100 %) кратну індукцію p21 визначили за максимумом побудованої кривої довідкової сполуки. Кратну індукцію p21 у кожному досліджуваному дозуванні інгібітора перетворили на значення, що представляє відсоток від максимуму. Дозозалежні криві були побудовані з використанням програмного забезпечення Xlfit (ID Business Solutions, Аламеда, штат Каліфорнія) для розрахунків перехідних значень IC<sub>50</sub> для кожного досліджуваного інгібітора.

# ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

## 1. Сполука Формули I



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

Q є зв'язком або, необов'язково, вибраний із O, NR<sup>7</sup> або S(O)<sub>v</sub>, якщо n\* є цілим числом від 1 до 6;

Z є C=O або S(=O)<sub>2</sub>;

R<sup>a</sup>, у кожному випадку незалежно, вибраний із H, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, (галоген)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, (гідроксі)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, (алкокси)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу або ціано;

R<sup>b</sup> є H, галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілом, (галоген)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілом, (гідроксі)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілом, (алкокси)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілом або ціано;

R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup>, незалежно, вибрані із H, галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, (галоген)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, (галоген)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, (алкокси)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу або (гідроксі)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу,

або R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням спіроциклоалкілової або гетероциклопільцевої системи;

R<sup>e</sup> є

(а) H або галогеном; або

(б) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкілом, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілом, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)гетероцикло-, ціано, галогеном, гідроксилом, -OR<sup>5</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> або гетероциклоалкілом, будь-який з яких може бути, необов'язково, заміщений 1

або декількома групами R<sup>x</sup>, як допускається валентністю, або R<sup>e</sup> і будь-яка із груп R' або R" можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням спіроциклоалкілової або гетероциклопільцевої системи, або R<sup>d</sup> і будь-яка із груп R' або R" можуть, необов'язково,

зв'язуватися з утворенням конденсованої циклоалкілової або гетероциклопільцевої системи, або R<sup>d</sup> і R<sup>e</sup> можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням конденсованої циклоалкілової або гетероциклопільцевої системи;

R' і R", в кожному випадку, відповідно, незалежно, є H, галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, (галоген)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілом, (галоген)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, (алкокси)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілом, (гідроксі)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілом, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілом, C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілом, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> або гідроксилом, або R' і



R", зв'язані з одним атомом вуглецю, можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням =O, або R' і R", зв'язані з одним атомом вуглецю, можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням спіроконденсованої циклоалкілової або гетероциклокільцевої системи;

R<sup>1</sup> є

- 5 (а) -COOH, -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)NHOH, -C(O)NH-NH<sub>2</sub>, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>v</sub>R<sup>10</sup>, гідроксіалкілом, -циклопропіл-COOH або CN; або

(б) гетероарилом або гетероцикло-, будь-який з яких може бути, необов'язково, незалежно, заміщений однією або декількома групами R<sup>x</sup>, як допускається валентністю;

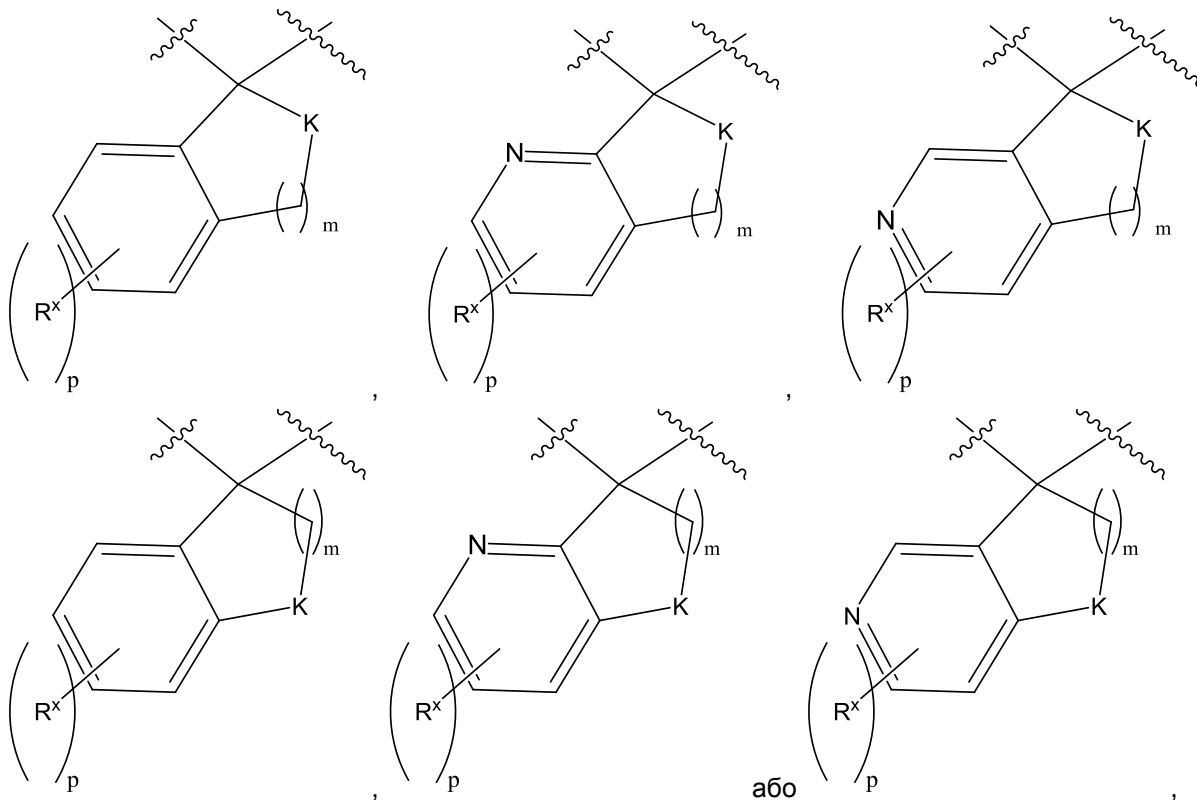
10 R<sup>2</sup> є

(а) -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>10</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>10</sup> або -C(R<sup>a</sup>)R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; або

(б) арилом, гетероарилом, циклоалкілом або гетероцикло-, будь-який з яких може бути, необов'язково, незалежно, заміщений однією або декількома групами R<sup>x</sup>, як допускається валентністю;

- 15 R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup>, незалежно, є арилом або гетероарилом, будь-який з яких може бути, необов'язково, незалежно, заміщений однією або декількома групами R<sup>x</sup>, як допускає валентність, або будь-який R<sup>3</sup> і R<sup>a</sup>, разом з кільцевим атомом вуглецю, з яким обидва вони зв'язані, або R<sup>4</sup> і R<sup>b</sup>, разом з кільцевим атомом вуглецю, з яким обидва вони зв'язані, можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням спіроконденсованої біциклічної кільцевої системи, вибраної із:

20



де K є -O-, -NR<sup>7</sup>- або -C(=O)NR<sup>7</sup>-;

R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup>, в кожному випадку, відповідно, незалежно, вибрані із:

- 25 (а) H або CN;

(б) -(алкілен)<sub>t</sub>-OH, -(алкілен)<sub>t</sub>-OR<sup>9</sup>, -(алкілен)<sub>t</sub>-SR<sup>9</sup>, -(алкілен)<sub>t</sub>-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -(алкілен)<sub>t</sub>-C(O)R<sup>9</sup>, -(алкілен)<sub>t</sub>-C(O)OR<sup>9</sup>, -(алкілен)<sub>t</sub>-OC(O)R<sup>9</sup>, -(алкілен)<sub>t</sub>-S(O)<sub>v</sub>R<sup>9</sup>, -(алкілен)<sub>t</sub>-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -(алкілен)<sub>t</sub>-N(R<sup>11</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -(алкілен)<sub>t</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -(алкілен)<sub>t</sub>-N(R<sup>11</sup>)S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup> або NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>; або

- 30 (в) галогеналкілу, галогеналкокси, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>2-6</sub>-алкенілу, C<sub>2-6</sub>-алкінілу, C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу, (C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл)(C<sub>1-3</sub>-алкілу), C<sub>4-8</sub>-циклоалкенілу, арилу, арил(C<sub>1-3</sub>-алкілу), гетероарилу, гетероарил(C<sub>1-3</sub>-алкілу), гетероцикло і гетероцикло(C<sub>1-3</sub>-алкілу), будь-який з яких може бути, необов'язково, незалежно, заміщений однією або декількома групами R<sup>x</sup>, як допускає валентність;

- 35 R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup>, в кожному випадку, відповідно, незалежно, вибрані із H, ціано, -OC<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-алкілу, галоген(C<sub>1-6</sub>)-алкілу, циклоалкілу, C<sub>2-6</sub>-алкенілу, C<sub>2-6</sub>-алкінілу, арилу, гетероарилу, гетероцикло-,

арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероцикло( $C_{1-10}$ алкілу) або ( $C_{3-8}$ -циклоалкіл)( $C_{1-3}$ алкілу), будь-який з яких може бути, необов'язково, заміщений, як допускає валентність, однією або декількома  $R^x$ , або  $R^7$  і  $R^8$  можуть зв'язуватися з утворенням  $C_4$ - $C_8$ -гетероциклокільця, необов'язково заміщеного однією або декількома  $R^x$ ;

5  $R^9$  є галогеналкілом, галогеналкокси,  $C_{1-6}$ -алкілом,  $C_{2-6}$ алкенілом,  $C_{2-6}$ -алкінілом,  $C_{3-8}$ -циклоалкілом, ( $C_{3-8}$ -циклоалкіл)( $C_{1-3}$ алкілом),  $C_{4-8}$ -циклоалкенілом, арилом, гетероарилом, гетероцикло або гетероциклоалкілом, будь-який з яких може бути, необов'язково, незалежно, заміщений однією або декількома групами  $R^x$ , як допускає валентність;

10  $R^{10}$  і  $R^{11}$ , в кожному випадку, відповідно, незалежно, вибрані із H, алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарилу, гетероцикло-, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклоалкілу або циклоалкілалкілу, будь-який з яких може бути, необов'язково, заміщений, як допускає валентність, однією або декількома  $R^x$ , або  $R^{10}$  і  $R^{11}$  можуть зв'язуватися з утворенням гетероциклокільця, необов'язково заміщеного однією або декількома  $R^x$ ;

15  $R^x$ , в кожному випадку незалежно, є дейтерієм, галогеном, ціано, нітро, оксо, алкілом, галогеналкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, циклоалкенілом, гетероцикло-, арилом, гетероарилом, арилалкілом, гетероарилалкілом, циклоалкілалкілом, гетероциклоалкілом, - (алкілен) $_t$ -OR\*, -(алкілен) $_t$ -S(O) $_v$ R\*, -(алкілен) $_t$ -NR $^{+}R^{++}$ , -(алкілен) $_t$ -C(=O)R\*, -(алкілен) $_t$ -C(=S)R\*, - (алкілен) $_t$ -C(=O)OR\*, -(алкілен) $_t$ -OC(=O)R\*, -(алкілен) $_t$ -C(=S)OR\*, -(алкілен) $_t$ -C(=O)NR $^{+}R^{++}$ , - (алкілен) $_t$ -C(=S)NR $^{+}R^{++}$ , -(алкілен) $_t$ -N(R $^{+}$ )C(=O)NR $^{+}R^{++}$ , - (алкілен) $_t$ -N(R $^{+}$ )C(=S)NR $^{+}R^{++}$ , - (алкілен) $_t$ -N(R $^{+}$ )C(=O)R\*, -(алкілен) $_t$ -N(R $^{+}$ )C(=S)R\*, -(алкілен) $_t$ -OC(=O)NR $^{+}R^{++}$ , -(алкілен) $_t$ -OC(=S)NR $^{+}R^{++}$ , -(алкілен) $_t$ -SO $_2$ NR $^{+}R^{++}$ , -(алкілен) $_t$ -N(R $^{+}$ )SO $_2$ R\*, - (алкілен) $_t$ -N(R $^{+}$ )SO $_2$ NR $^{+}R^{++}$ , -(алкілен) $_t$ -N(R $^{+}$ )C(=O)OR\*, -(алкілен) $_t$ -N(R $^{+}$ )C(=S)OR\* або -(алкілен) $_t$ -N(R $^{+}$ )SO $_2$ R\*, де зазначені групи алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероцикло-, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу і гетероциклоалкілу можуть бути додатково, незалежно, заміщені одним або декількома галогенами, ціано, оксо, -(алкілен) $_t$ -OR\*, -(алкілен) $_t$ -S(O) $_v$ R\*, -(алкілен) $_t$ -NR $^{+}R^{++}$ , - (алкілен) $_t$ -C(=O)R\*, -(алкілен) $_t$ -C(=S)R\*, -(алкілен) $_t$ -C(=O)OR\*, -(алкілен) $_t$ -OC(=O)R\*, -(алкілен) $_t$ -C(=S)OR\*, -(алкілен) $_t$ -C(=O)NR $^{+}R^{++}$ , -(алкілен) $_t$ -C(=S)NR $^{+}R^{++}$ , -(алкілен) $_t$ -N(R $^{+}$ )C(=O)NR $^{+}R^{++}$ , - (алкілен) $_t$ -N(R $^{+}$ )C(=S)NR $^{+}R^{++}$ , -(алкілен) $_t$ -N(R $^{+}$ )C(=O)R\*, -(алкілен) $_t$ -N(R $^{+}$ )C(=S)R\*, -(алкілен) $_t$ -OC(=O)NR $^{+}R^{++}$ , -(алкілен) $_t$ -OC(=S)NR $^{+}R^{++}$ , -(алкілен) $_t$ -SO $_2$ NR $^{+}R^{++}$ , -(алкілен) $_t$ -N(R $^{+}$ )SO $_2$ R\*, - (алкілен) $_t$ -N(R $^{+}$ )SO $_2$ NR $^{+}R^{++}$ , -(алкілен) $_t$ -N(R $^{+}$ )C(=O)OR\*, -(алкілен) $_t$ -N(R $^{+}$ )C(=S)OR\* або -(алкілен) $_t$ -N(R $^{+}$ )SO $_2$ R\*;

35  $R^*$  є H, галогеналкілом, галогеналкокси,  $C_{1-6}$ -алкілом,  $C_{2-6}$ алкенілом,  $C_{2-6}$ -алкінілом,  $C_{3-8}$ -циклоалкілом,  $C_{4-8}$ -циклоалкенілом, арилом, гетероарилом або гетероцикло-;

$R^+$  і  $R^{++}$ , незалежно, є H, алкілом, галогеналкілом, циклоалкілом, алкенілом, алкінілом, арилом, гетероарилом, гетероцикло-, арилалкілом, гетероарилалкілом, гетероциклоалкілом або циклоалкілалкілом, або  $R^+$  і  $R^{++}$ , зв'язані з одним атомом азоту, можуть, необов'язково, зв'язуватися з утворенням гетероциклокільцевої системи;

40  $m$  дорівнює 1, 2 або 3;

$n$  і  $n^*$ , кожен незалежно, вибрані із 0 і цілих чисел від 1 до 6;

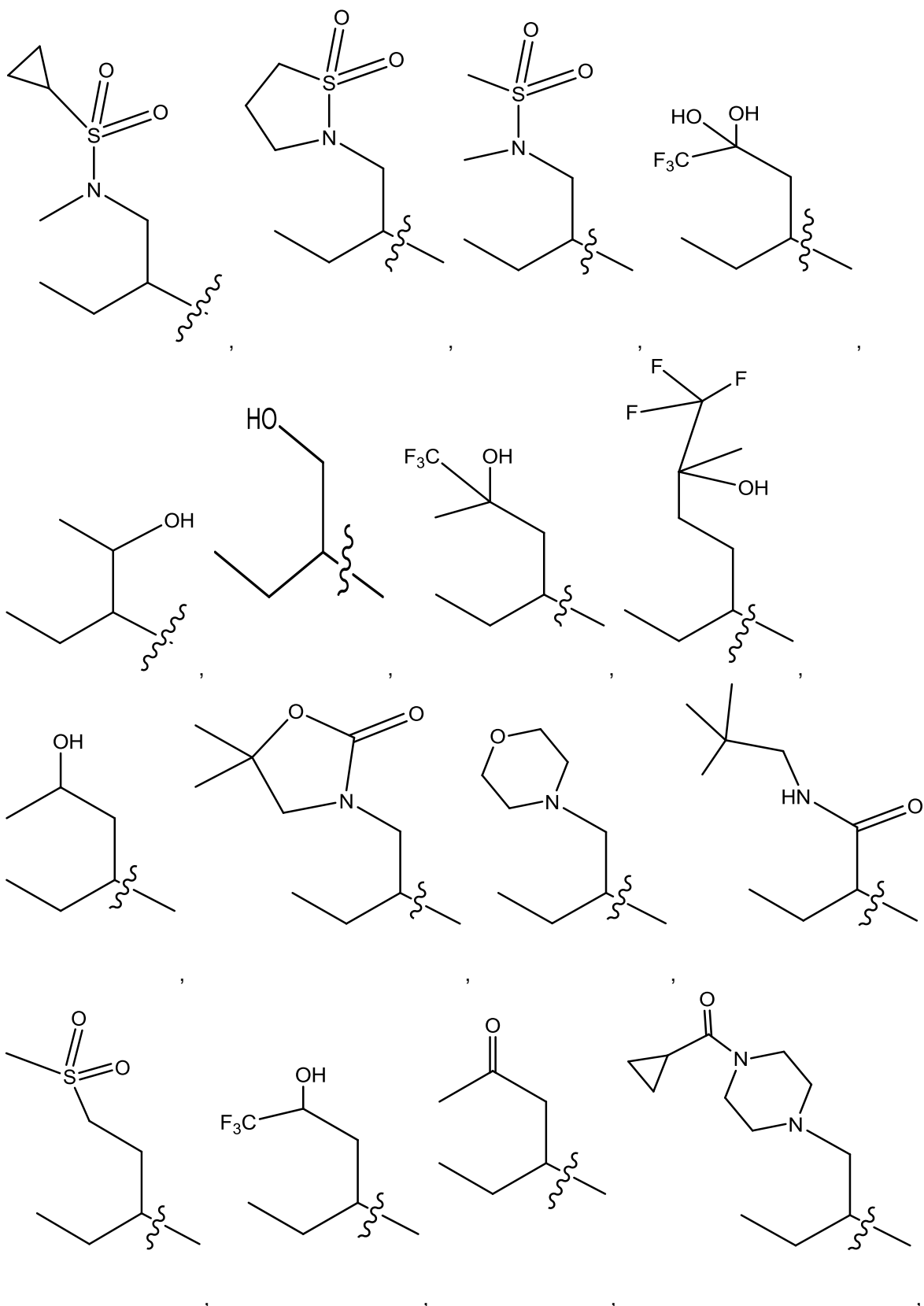
$r$  дорівнює 0, 1, 2 або 3;

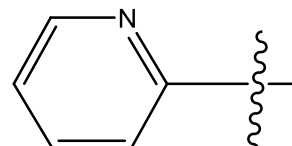
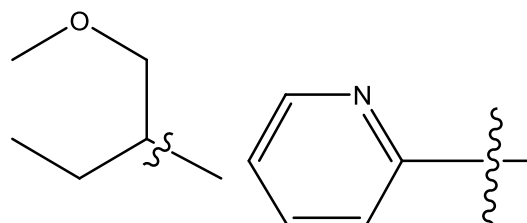
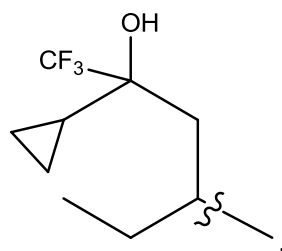
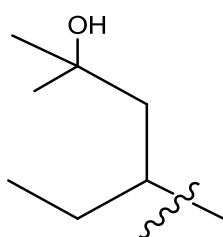
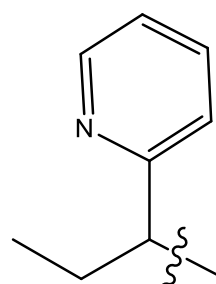
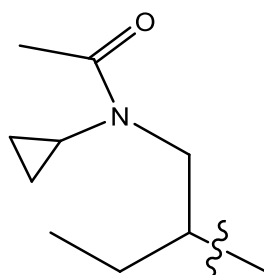
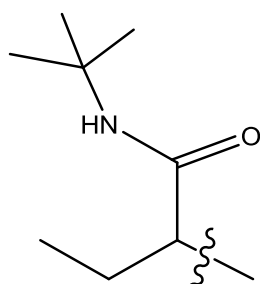
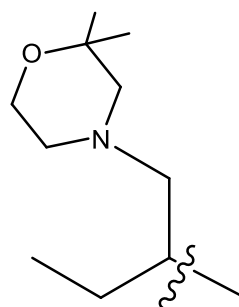
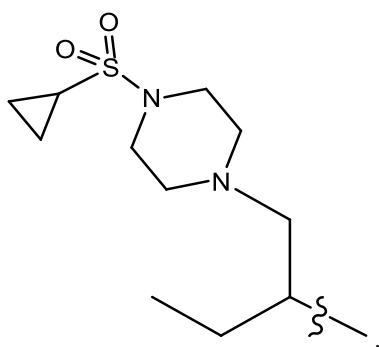
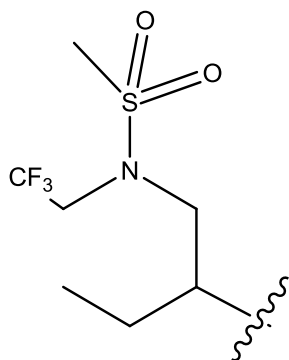
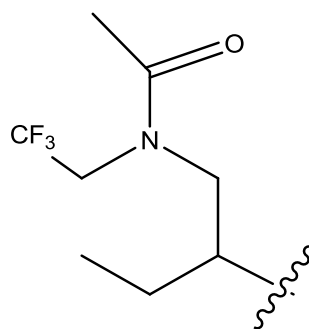
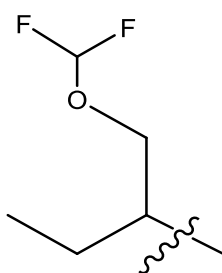
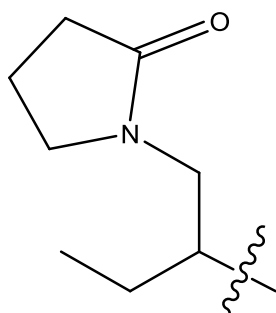
$t$ , у кожному випадку незалежно, дорівнює 0 або цілому числу від 1 до 6; і

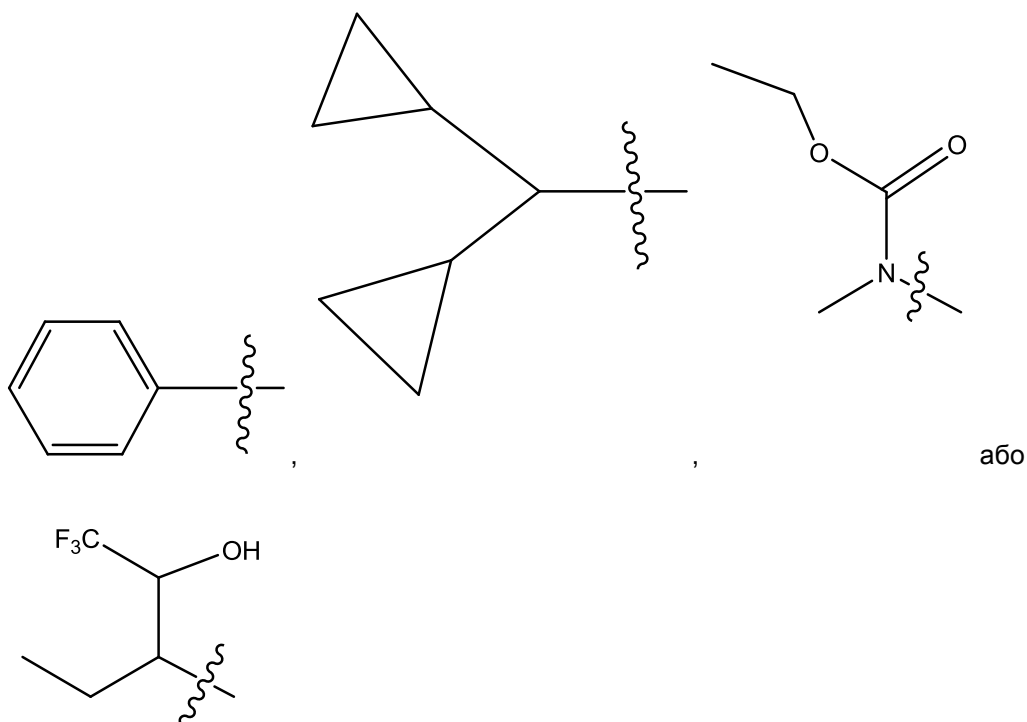
$v$ , у кожному випадку незалежно, дорівнює 0, 1 або 2.

45 2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $R^2$  є -C(H)R $^5$ R $^6$ , -NR $^7$ R $^8$ , фенілом або піридином, де феніл або піридил заміщені одним або декількома  $R^x$ , як допускається валентністю.

3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $R^2$  вибраний із групи:

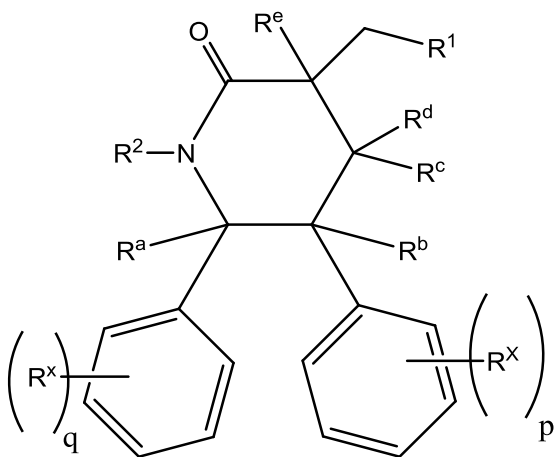






будь-який з яких може бути, необов'язково, заміщений однією або декількома групами  $R^x$ , як допускається валентністю.

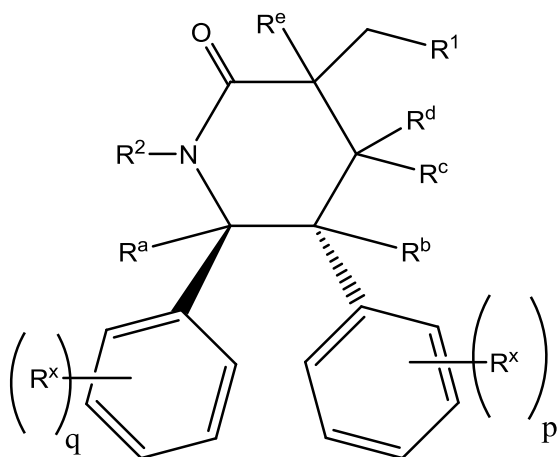
5 4. Сполука за п. 1, яка має структуру Формули IA



, IA

або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $q$  і  $p$ , кожен незалежно, дорівнюють 0, 1, 2 або 3.

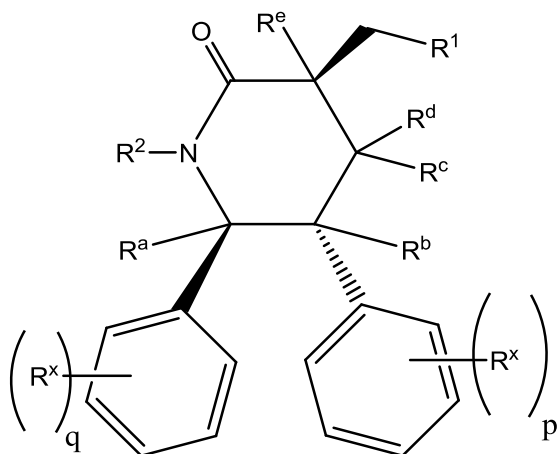
10 5. Сполука за п. 1, яка має структуру Формули IB



, IB

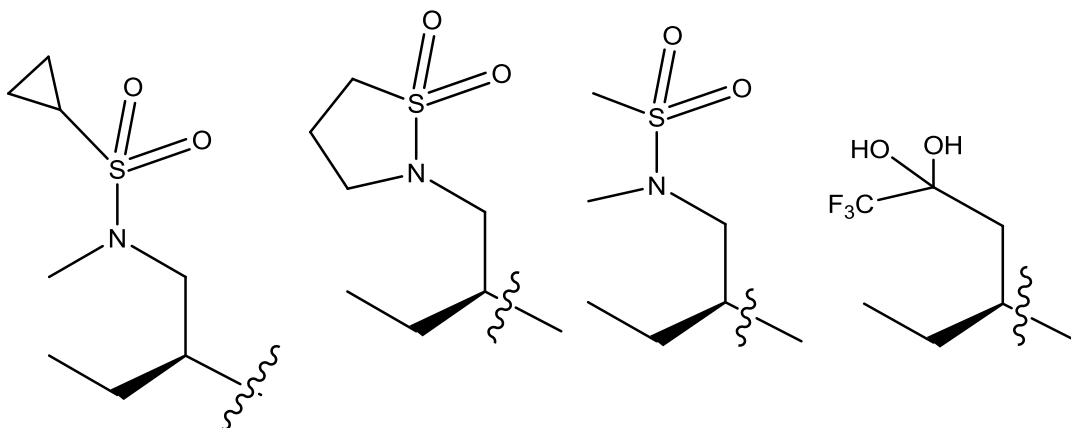
або її фармацевтично прийнятна сіль, де q і p, кожен незалежно, дорівнюють 0, 1, 2 або 3.  
6. Сполука за п. 1, яка має структуру Формули IC

5

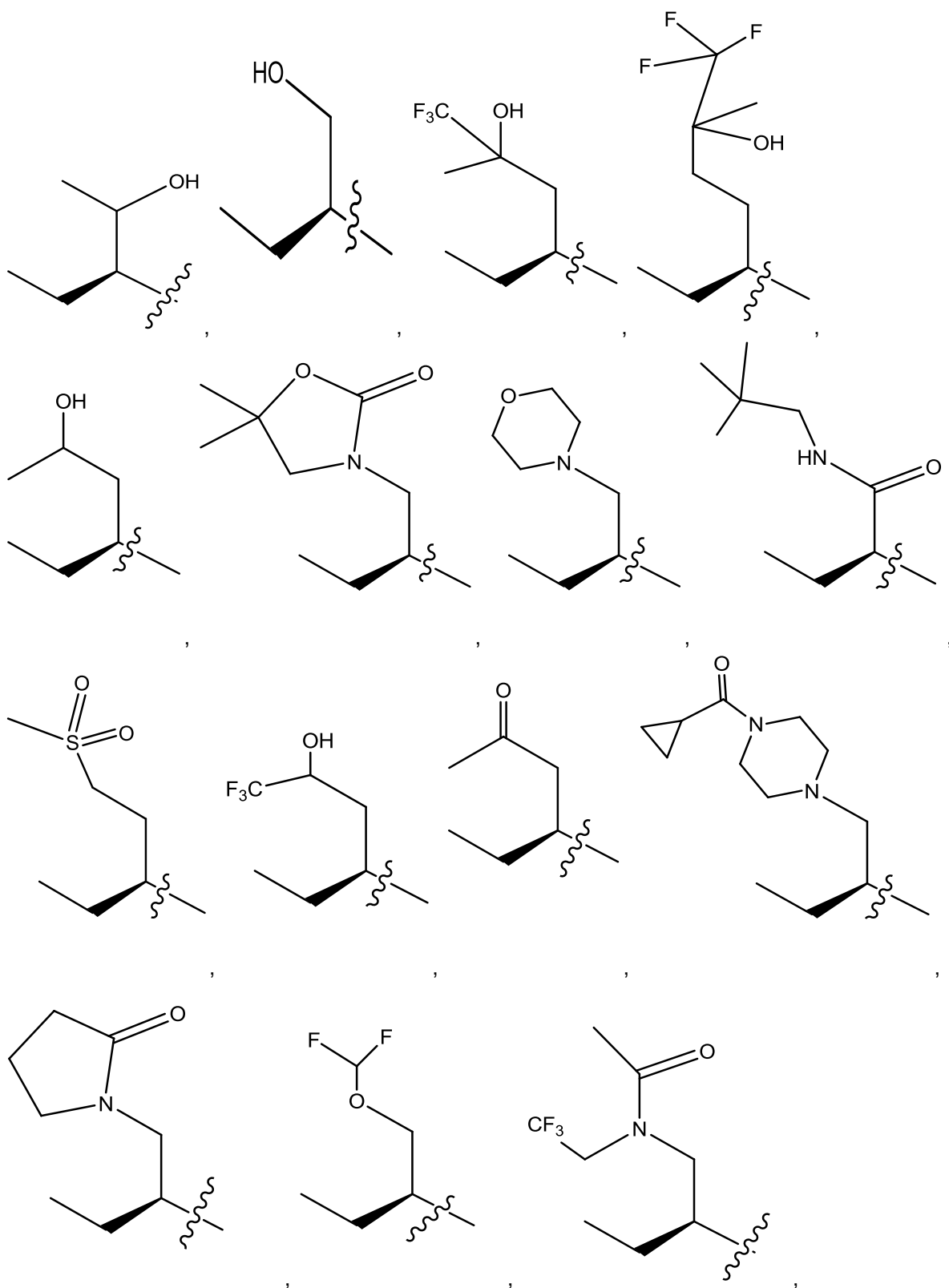


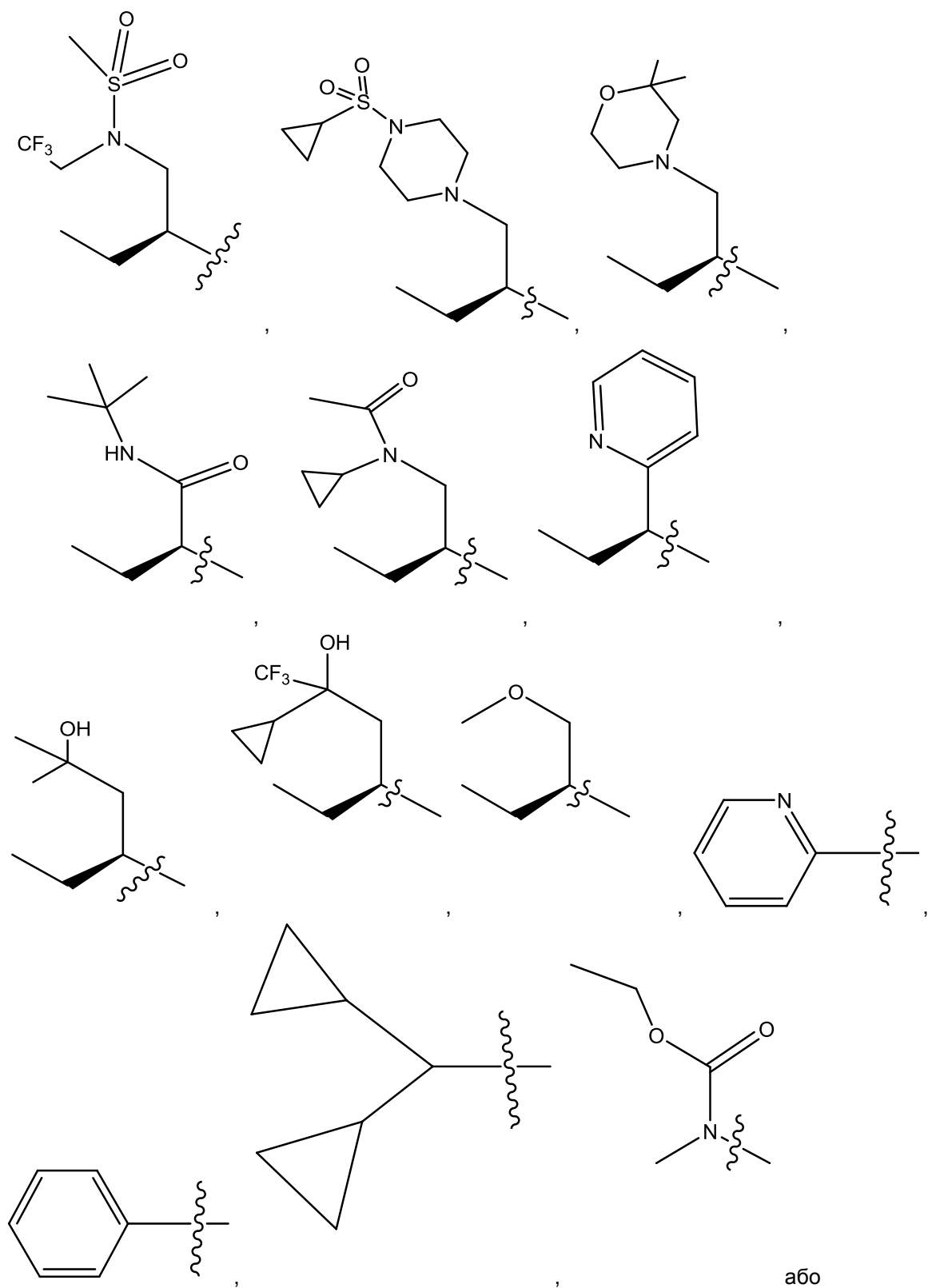
, IC

або її фармацевтично прийнятна сіль, де q і p, кожен незалежно, дорівнюють 0, 1, 2 або 3.  
7. Сполука за п. 6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R² вибраний із групи:



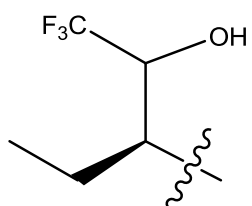
10





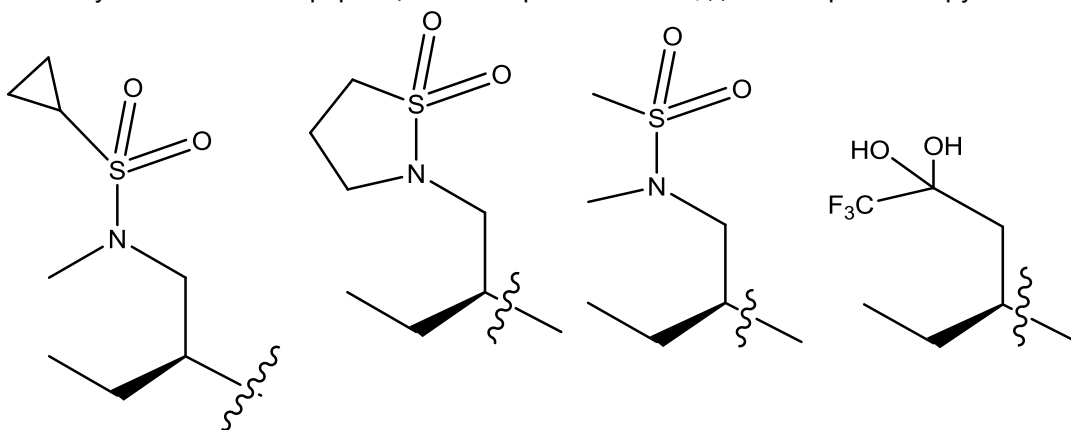
a60



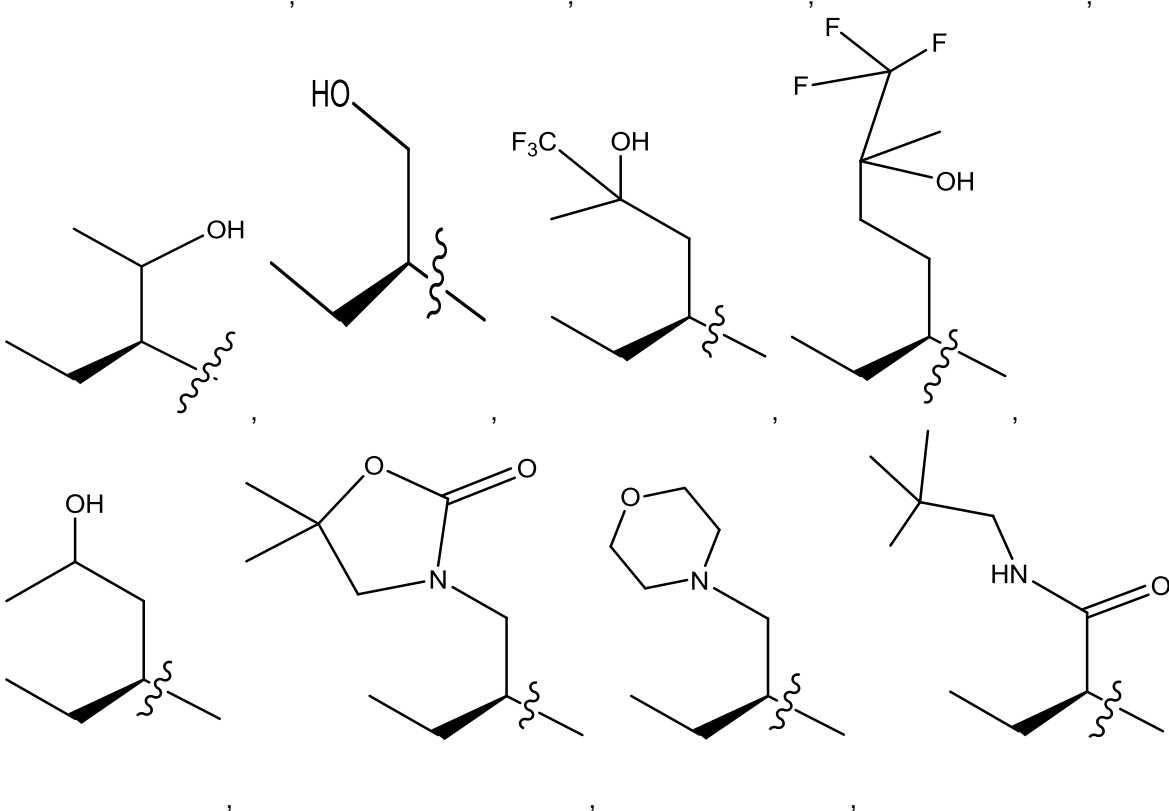


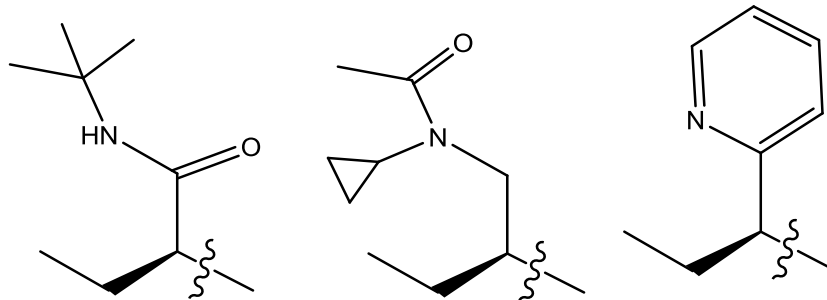
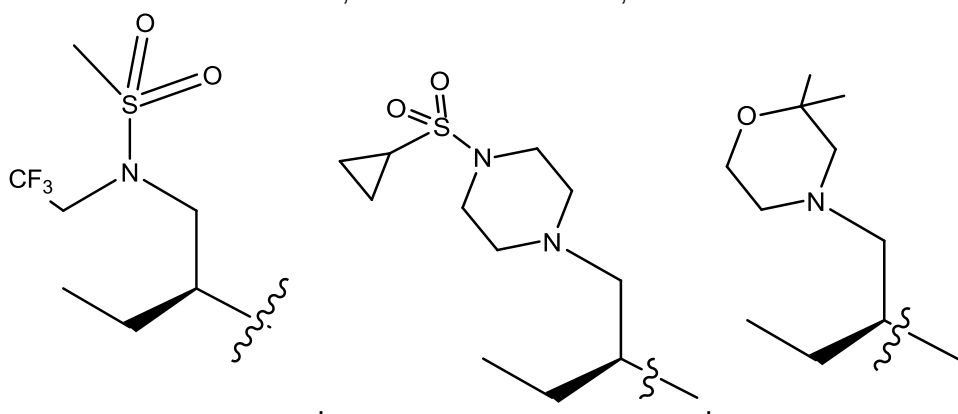
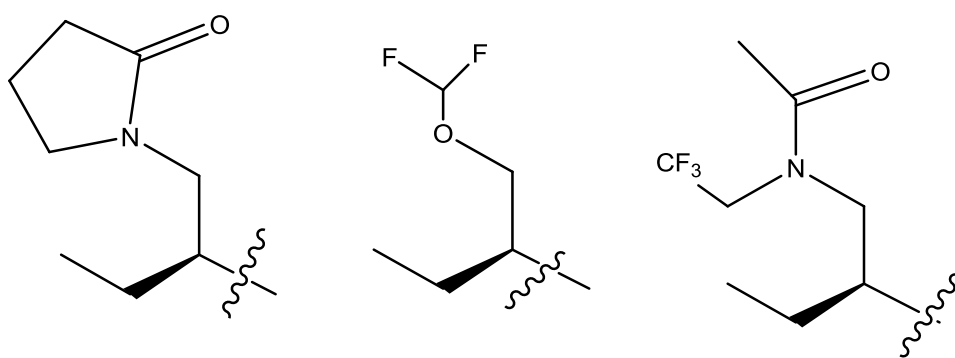
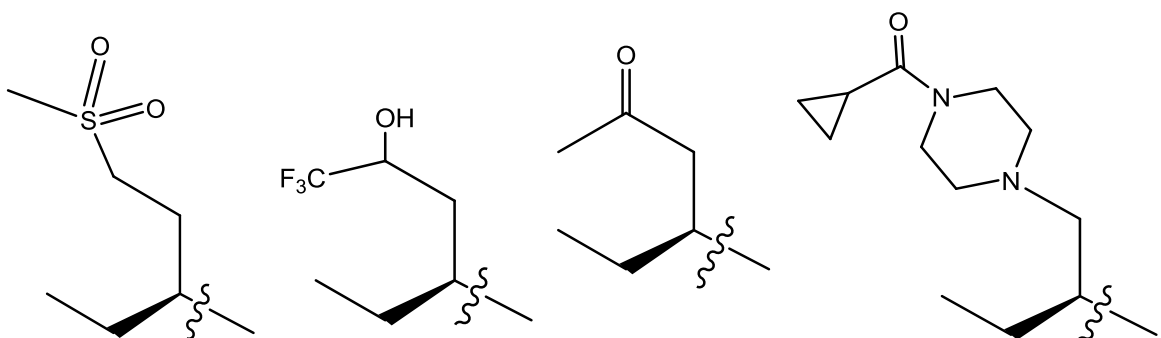
будь-який з яких може бути, необов'язково, заміщений однією або декількома групами  $R^x$ , як допускається валентністю.

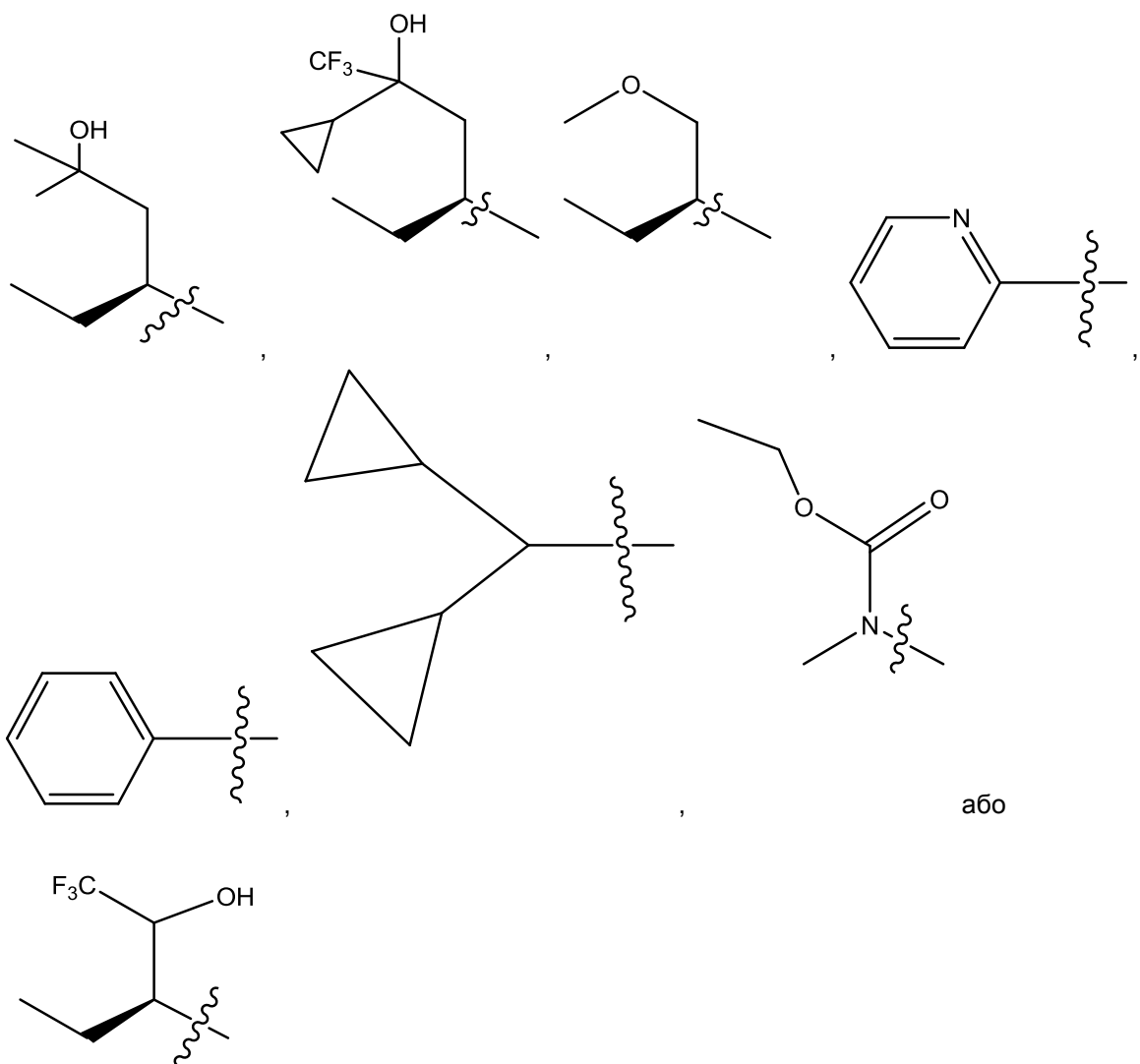
8. Сполука за п. 6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $R^2$  вибраний із групи:



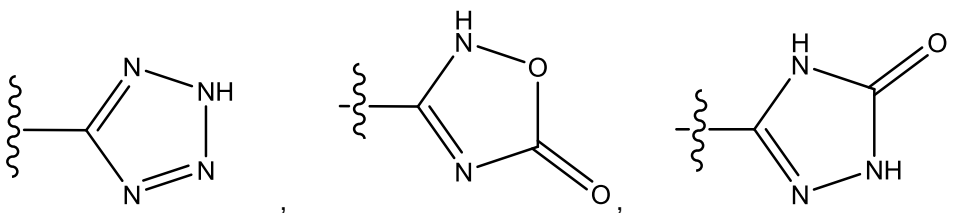
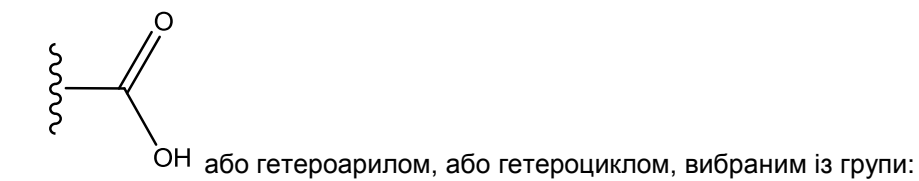
5



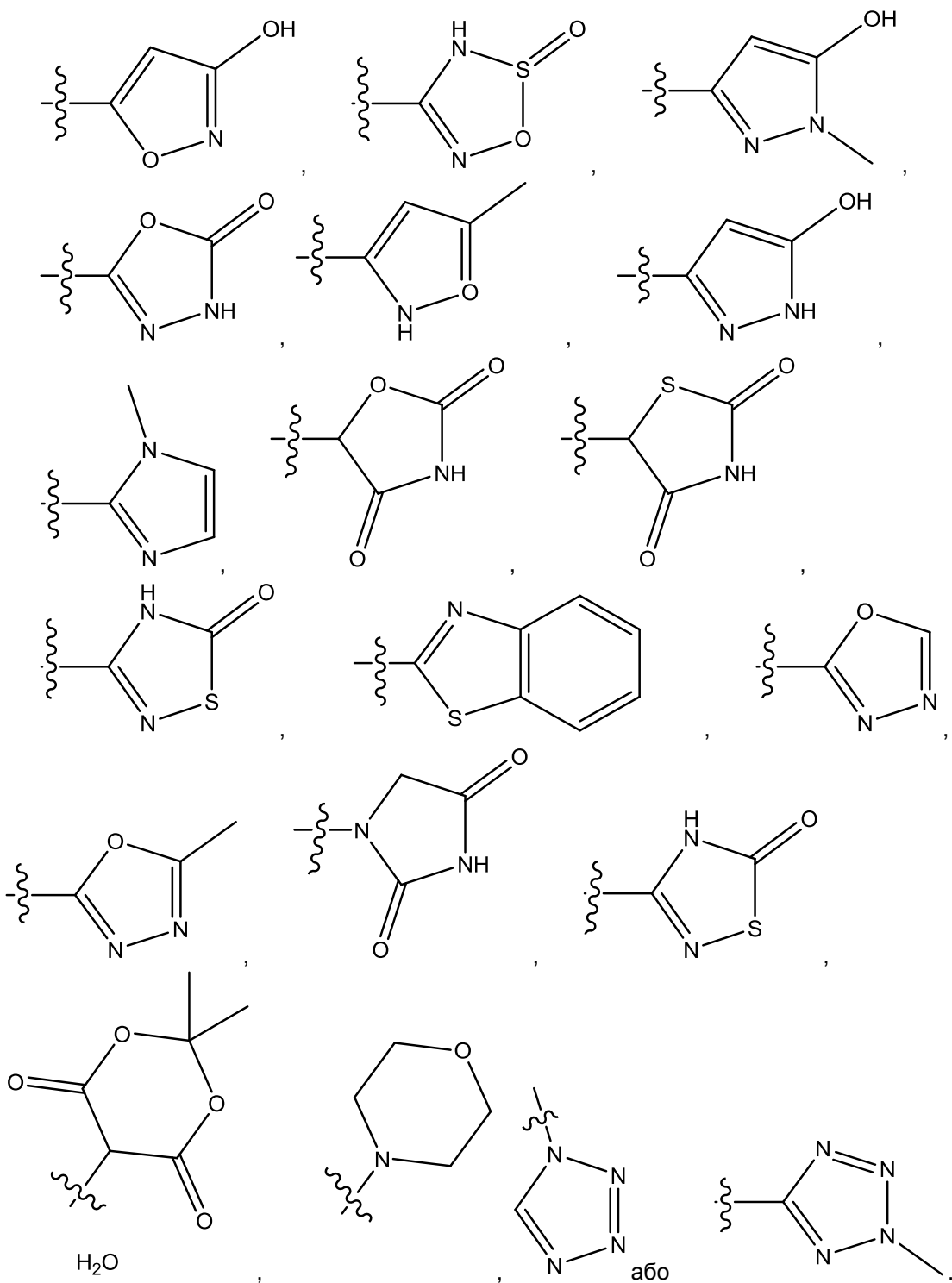




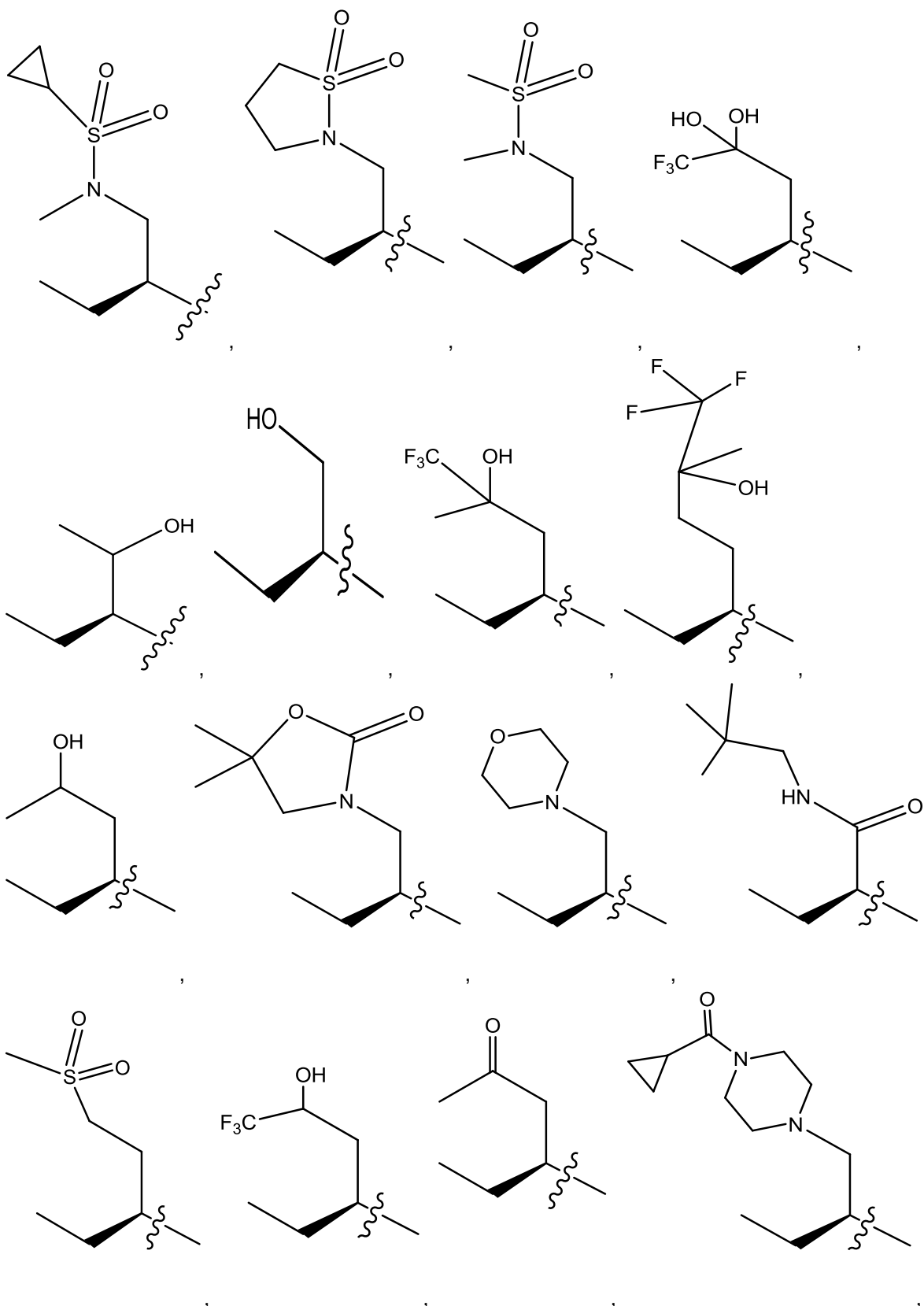
5 будь-який з яких може бути, необов'язково, заміщений однією або декількома групами R<sup>x</sup>, як допускає валентність; і R<sup>1</sup> є

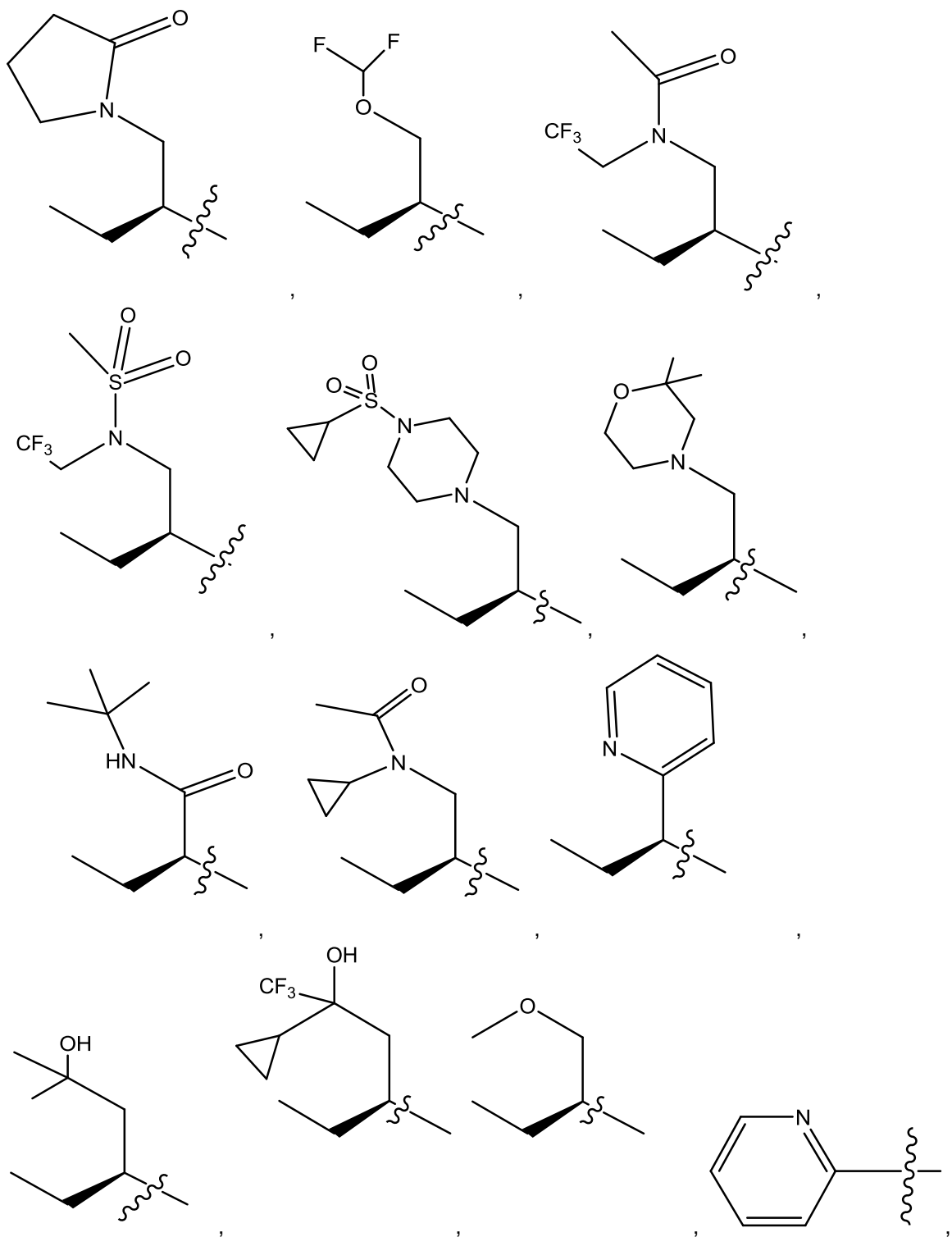


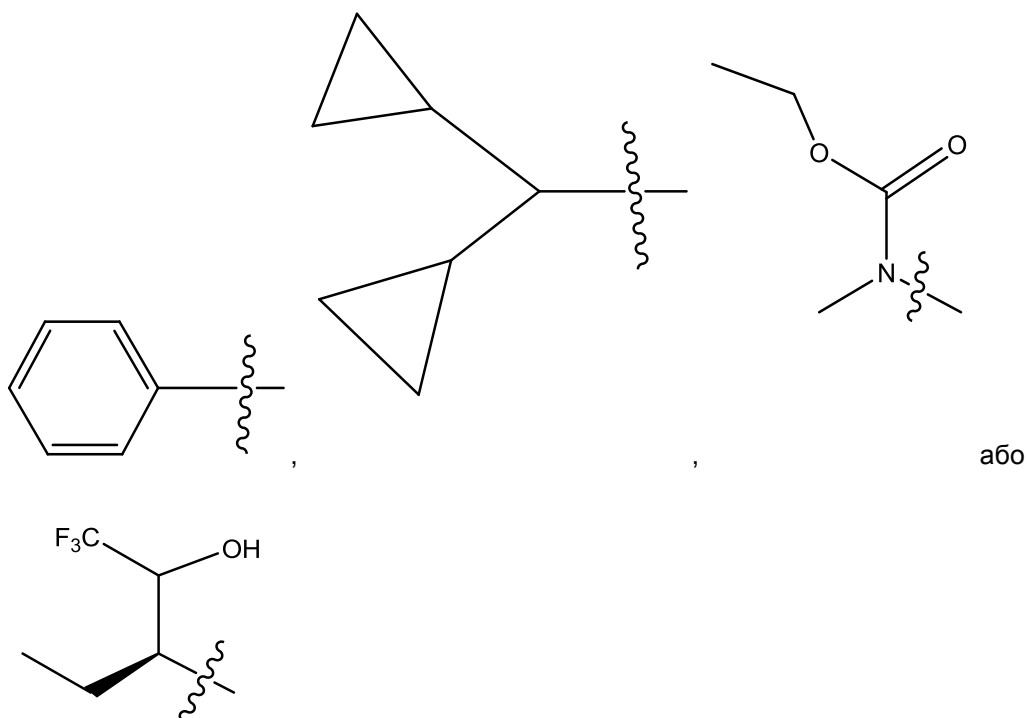
5



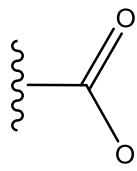
9. Сполука за п. 6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R<sup>2</sup> вибраний із групи:



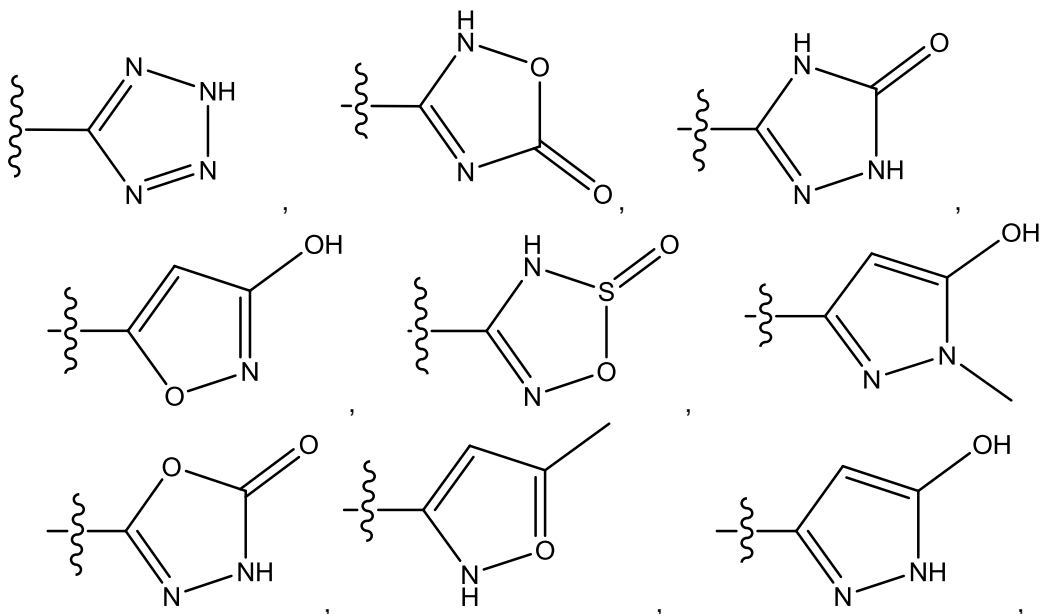




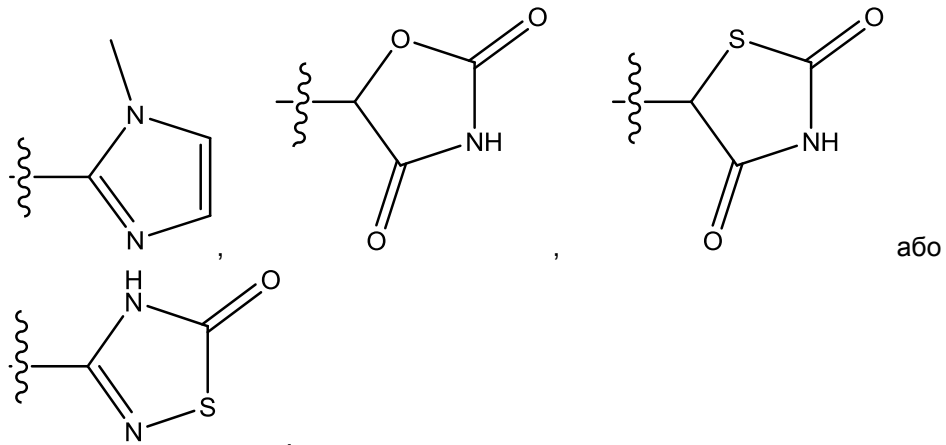
5 будь-який з яких може бути, необов'язково, заміщений однією або декількома групами  $R^x$ , як допускається валентністю; і  $R^1$  є



або гетероарилом, або гетероциклом, вибраним із групи:

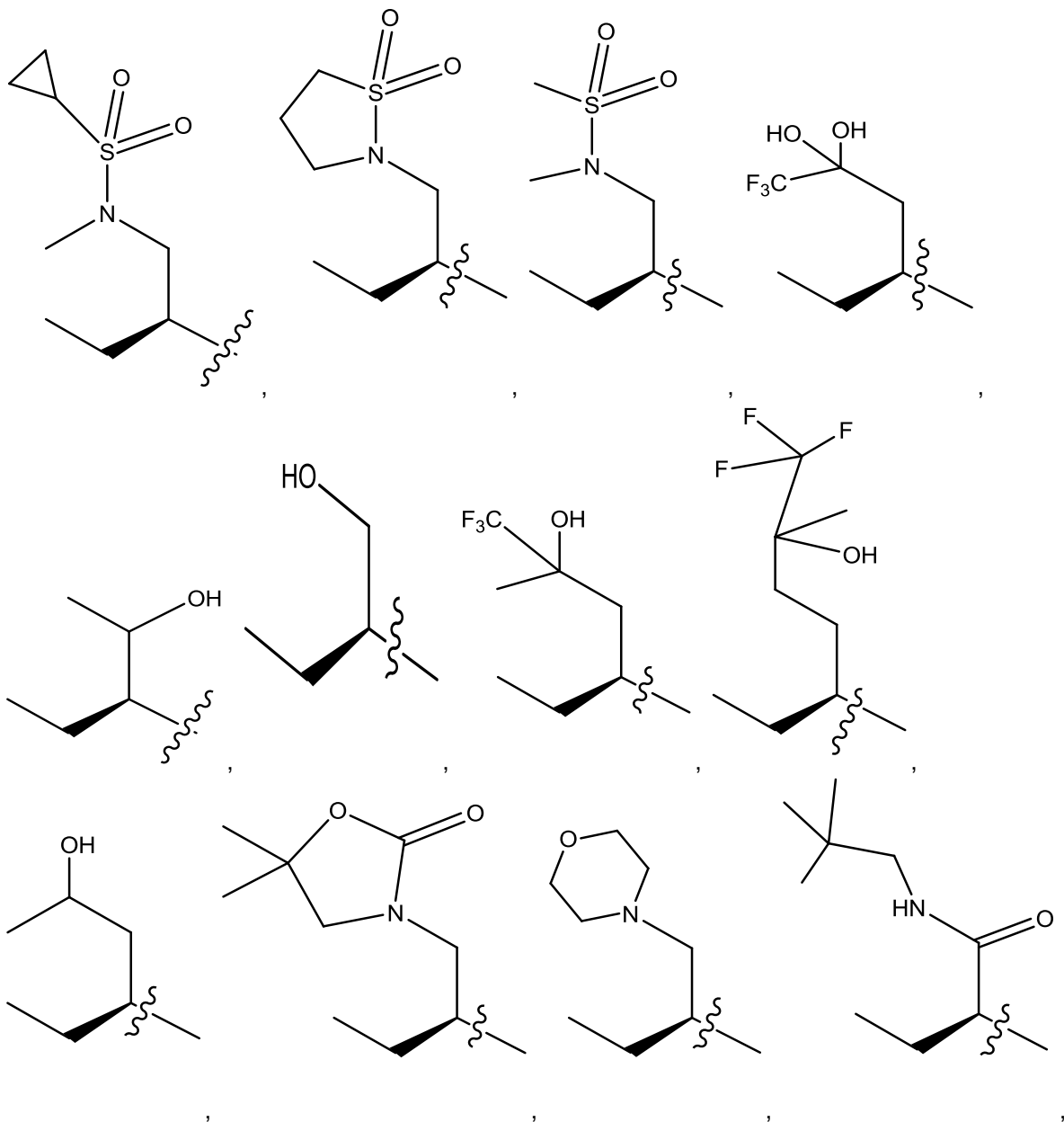


10

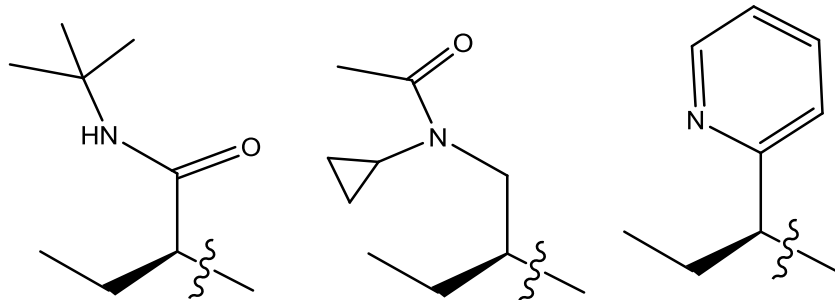
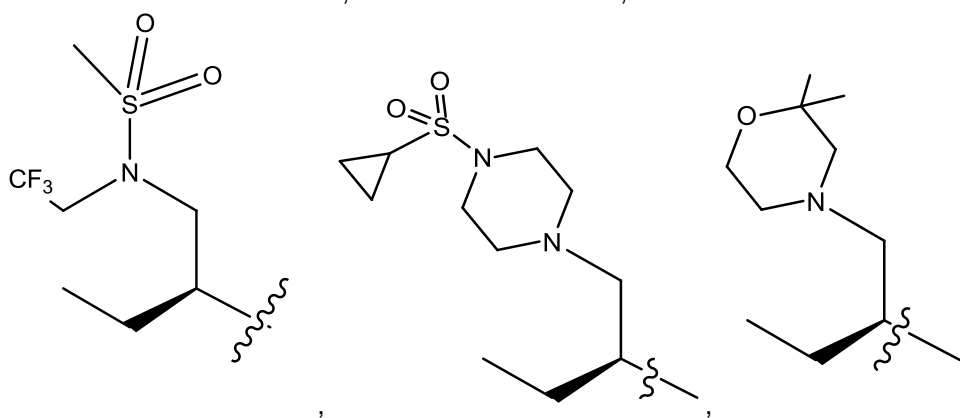
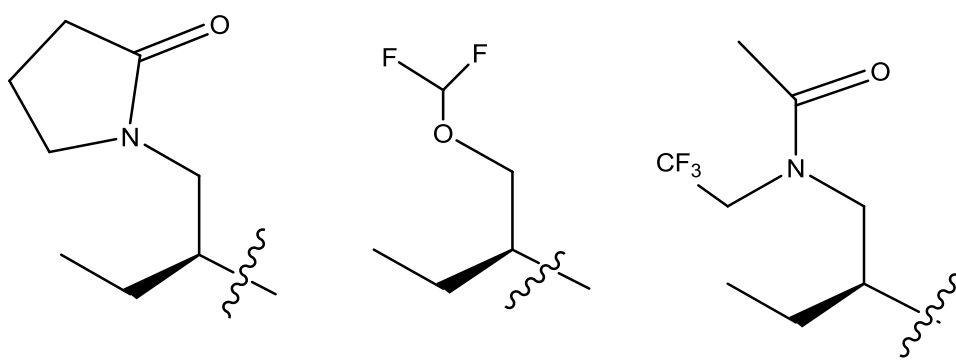
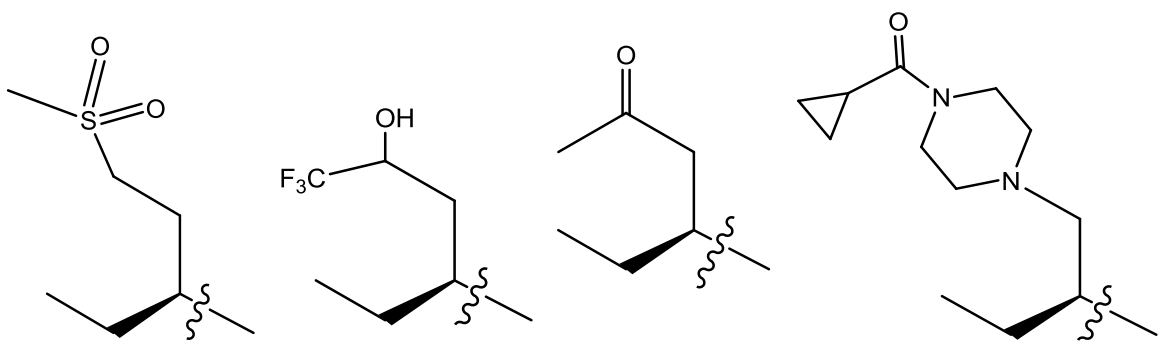


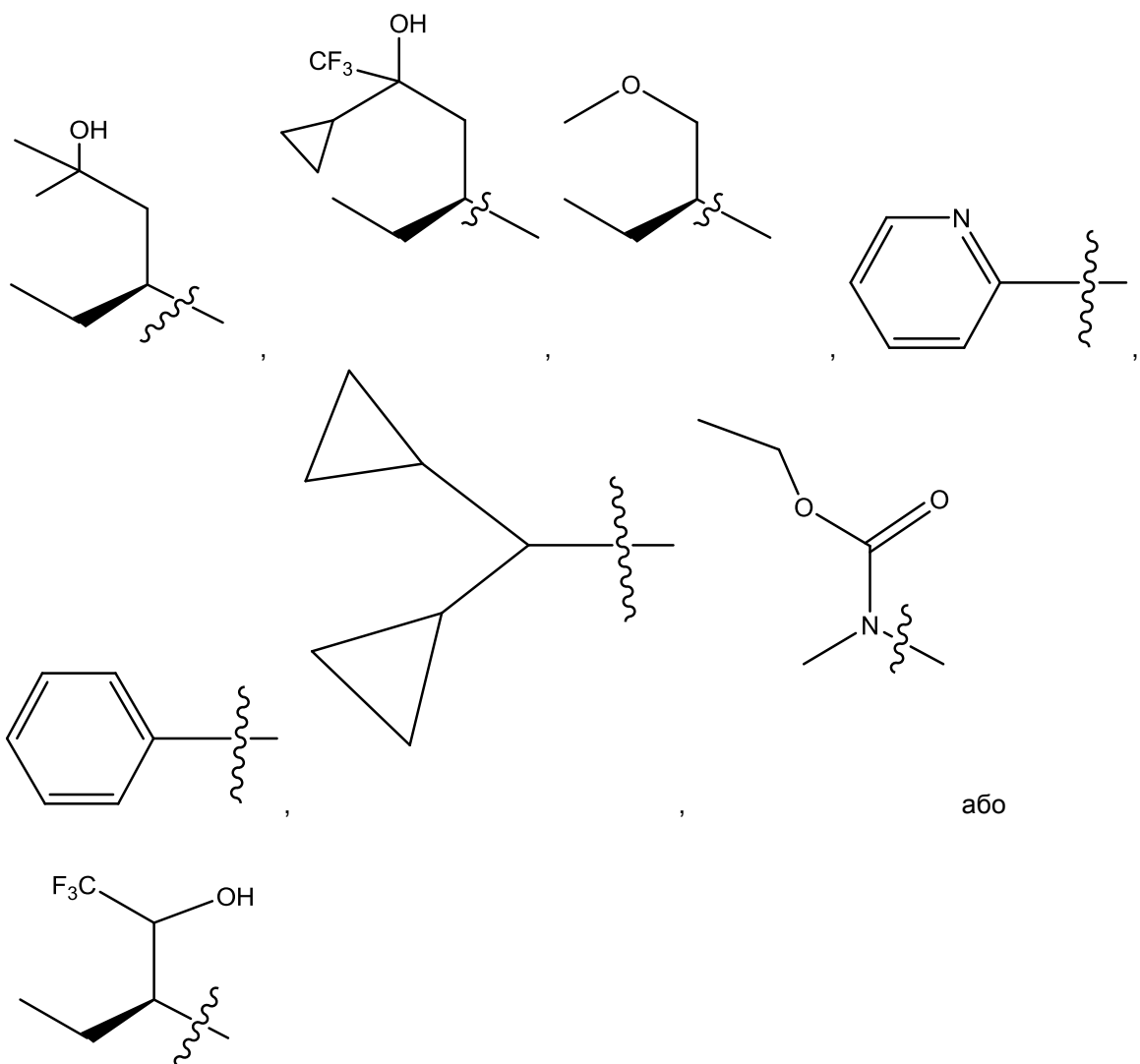
10. Сполука за п. 6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R<sup>2</sup> вибраний із групи:

5

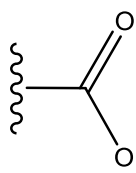




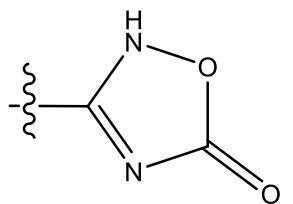
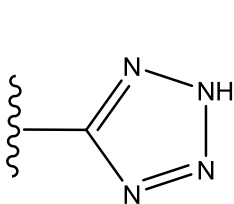




- 5 будь-який з яких може бути, необов'язково, заміщений однією або декількома групами  $R^x$ , як допускається валентністю; і  $R^1$  є



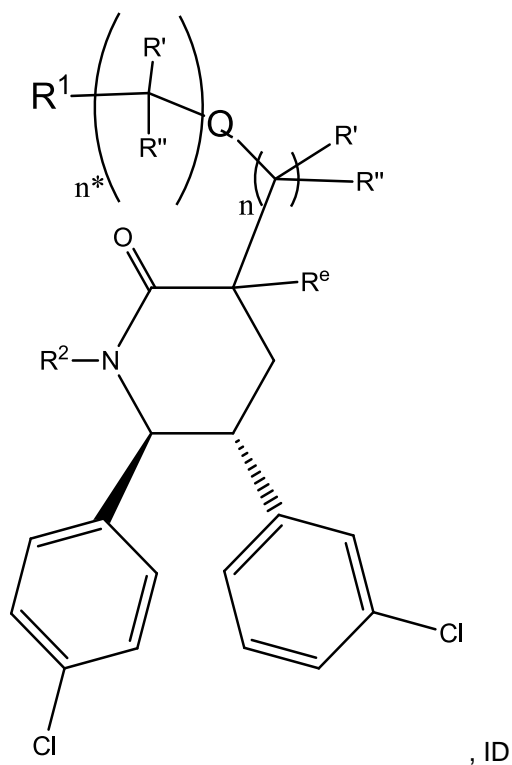
або гетероарилем, або гетероциклом, вибраним із



10

або

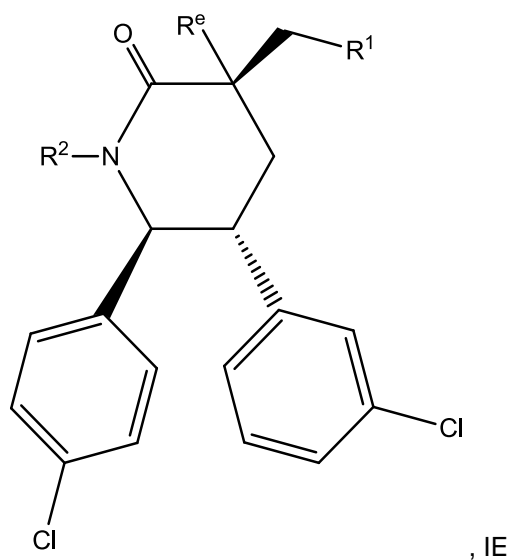
11. Сполука за п. 1, яка має структуру Формули ID



або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука за п. 11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R<sup>е</sup> є H або метилом, або етилом.

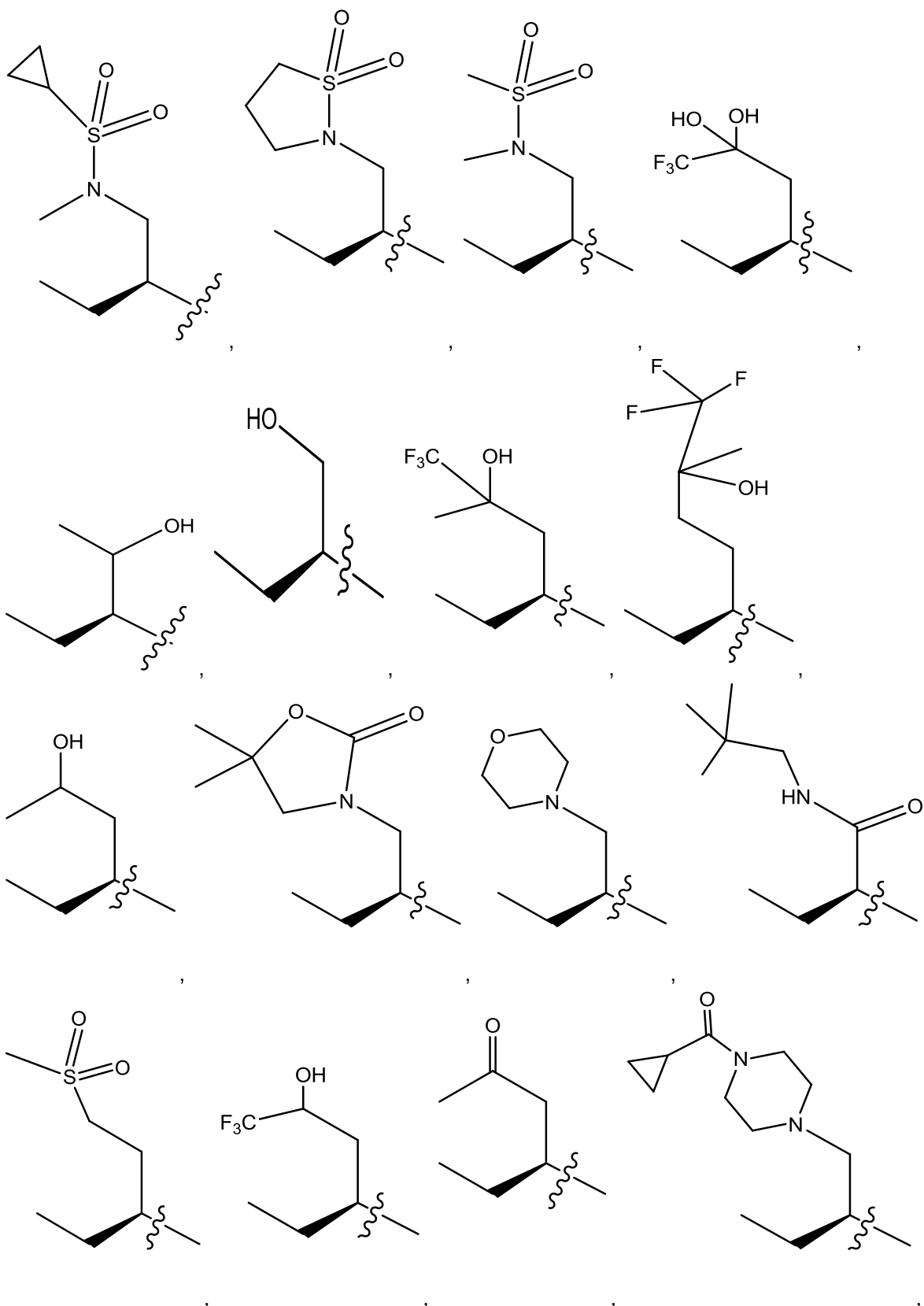
5 13. Сполука за п. 1, яка має структуру Формули IE

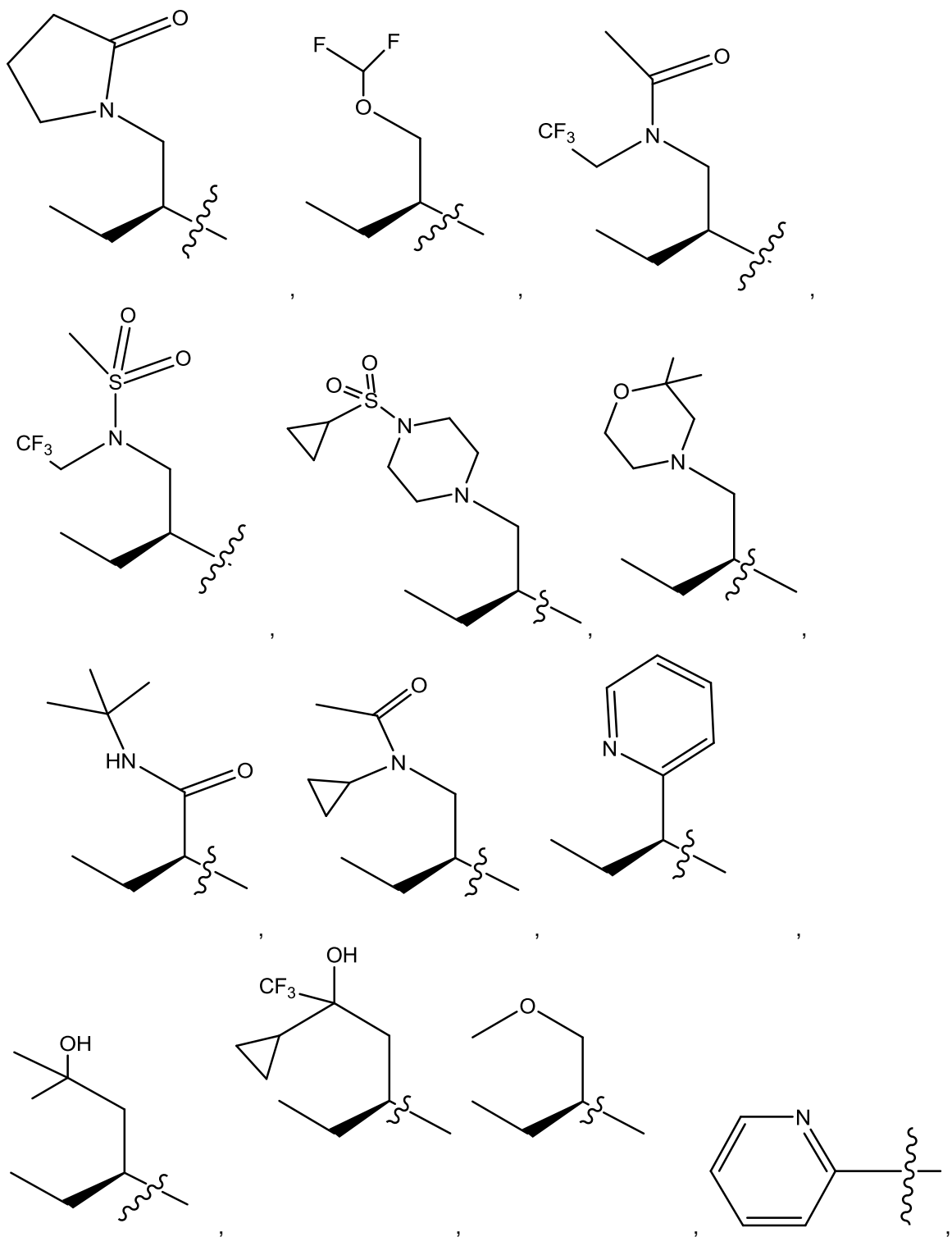


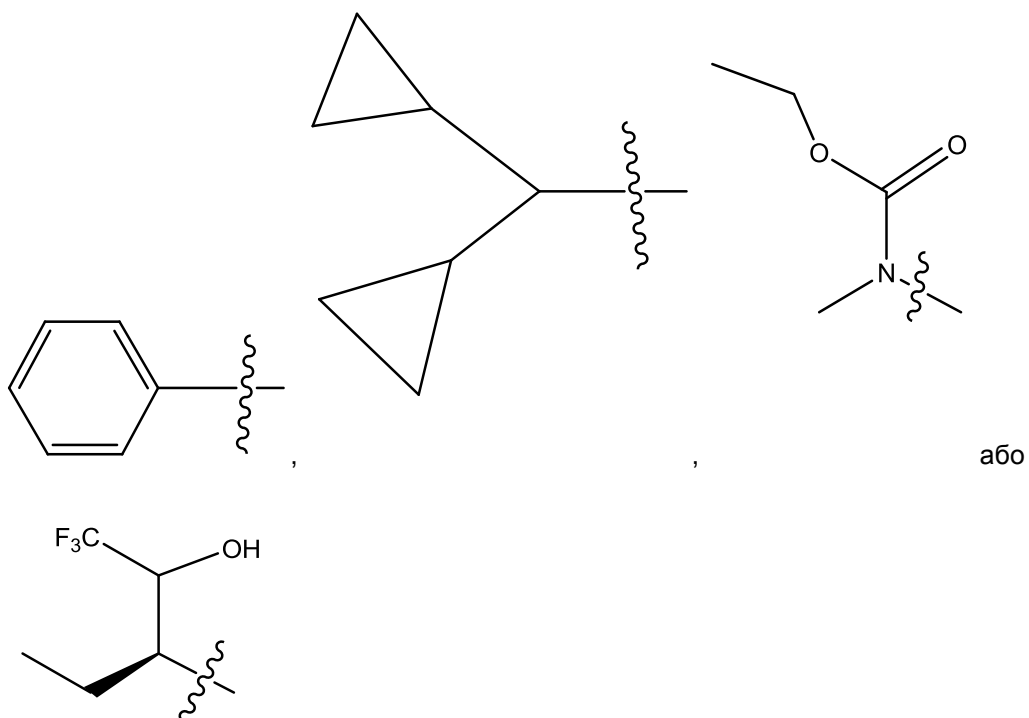
або її фармацевтично прийнятна сіль.

10 14. Сполука за п. 13 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R<sup>е</sup> є H або метилом, або етилом.

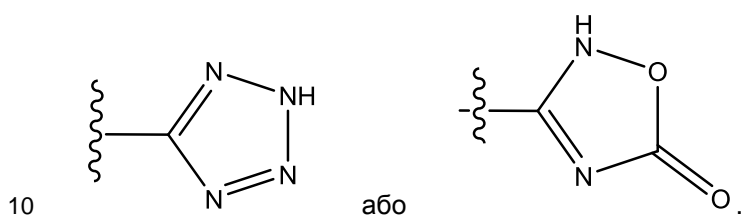
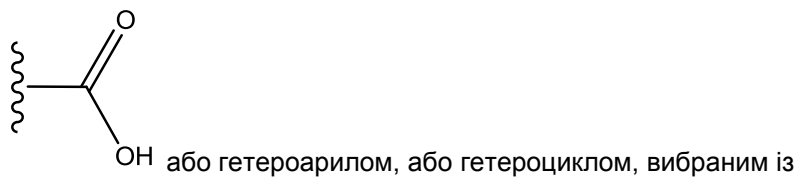
15. Сполука за п. 13 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R<sup>2</sup> вибраний із групи:



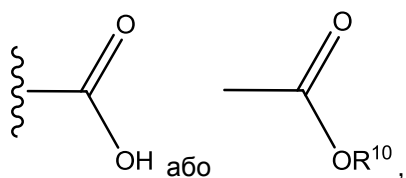




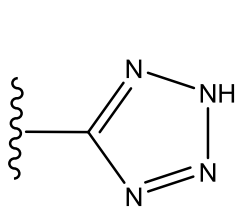
- 5 будь-який з яких може бути, необов'язково, заміщений однією або декількома групами  $R^x$ , як допускається валентністю; і  $R^1$  є



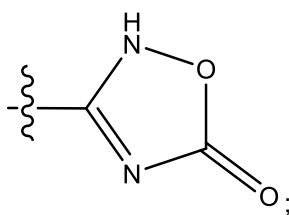
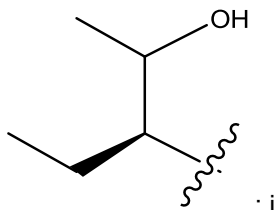
16. Сполука за п. 13 або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $R^1$  є



- 15 або гетероарилом, або гетероциклом, вибраним із



або

 $R^2$  є

5

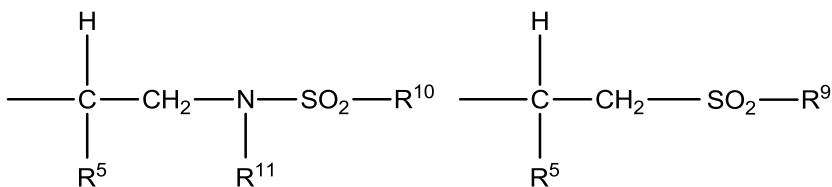
; i

 $R^e$  є метилом.

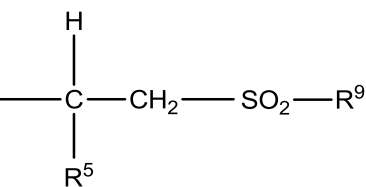
17. Сполука за п. 13 або її фармацевтично прийнятна сіль, де

 $R^2$  є

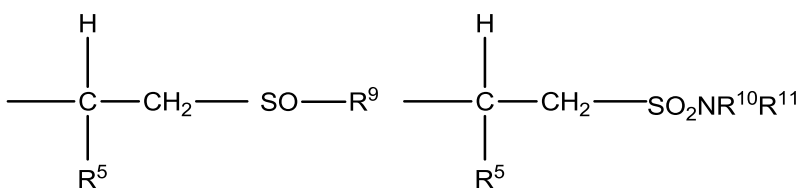
10



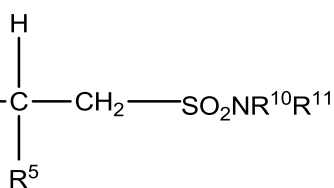
,



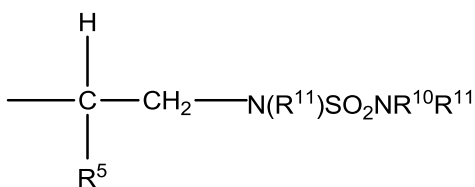
,



,



або



15

;

 $R^5$  є циклопропілом або  $C_{1-6}$ алкілом;

$R^9$  є галогеналкілом, галогеналкокси,  $C_{1-6}$ -алкілом,  $C_{2-6}$ алкенілом,  $C_{2-6}$ -алкінілом,  $C_{3-8}$ -циклоалкілом,  $(C_{3-8}$ -циклоалкіл) $(C_{1-3}$ алкілом),  $C_{4-8}$ -циклоалкенілом, арилом, гетероарилом або гетероциклоалкілом, або  $R^9$  є галогеналкілом, галогеналкокси,  $C_{1-6}$ -алкілом,  $C_{2-6}$ алкенілом,  $C_{2-6}$ -алкінілом,  $C_{3-8}$ -циклоалкілом,  $(C_{3-8}$ -циклоалкіл) $(C_{1-3}$ алкілом),  $C_{4-8}$ -циклоалкенілом, арилом, гетероарилом або гетероцикло, будь-який з яких може бути, необов'язково, незалежно, заміщений однією або декількома групами  $R^x$ , як допускається валентністю; i

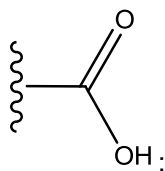
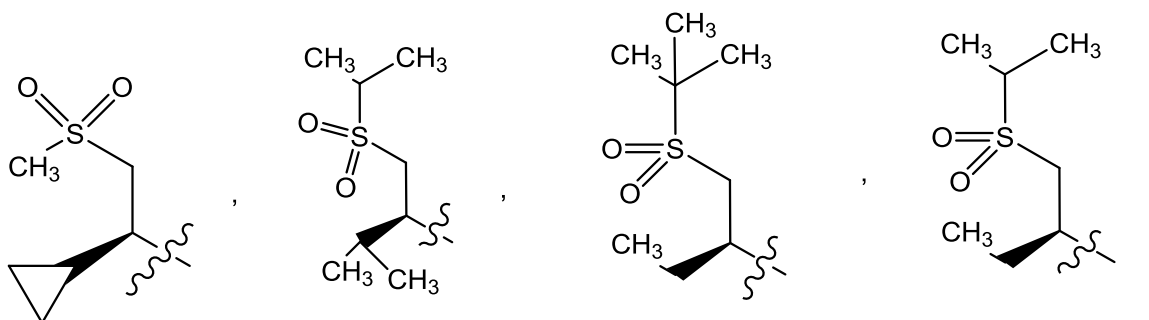
20

$R^{10}$  і  $R^{11}$ , у кожному випадку, відповідно, незалежно, вибрані із H, алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарилу, гетероцикло-, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклоалкілу або циклоалкілалкілу, будь-який з яких може бути, необов'язково, заміщений, як допускається валентністю, однією або декількома  $R^x$ , або  $R^{10}$  і  $R^{11}$  можуть зв'язуватися з утворенням гетероциклопільця, необов'язково заміщеного однією або декількома  $R^x$ .

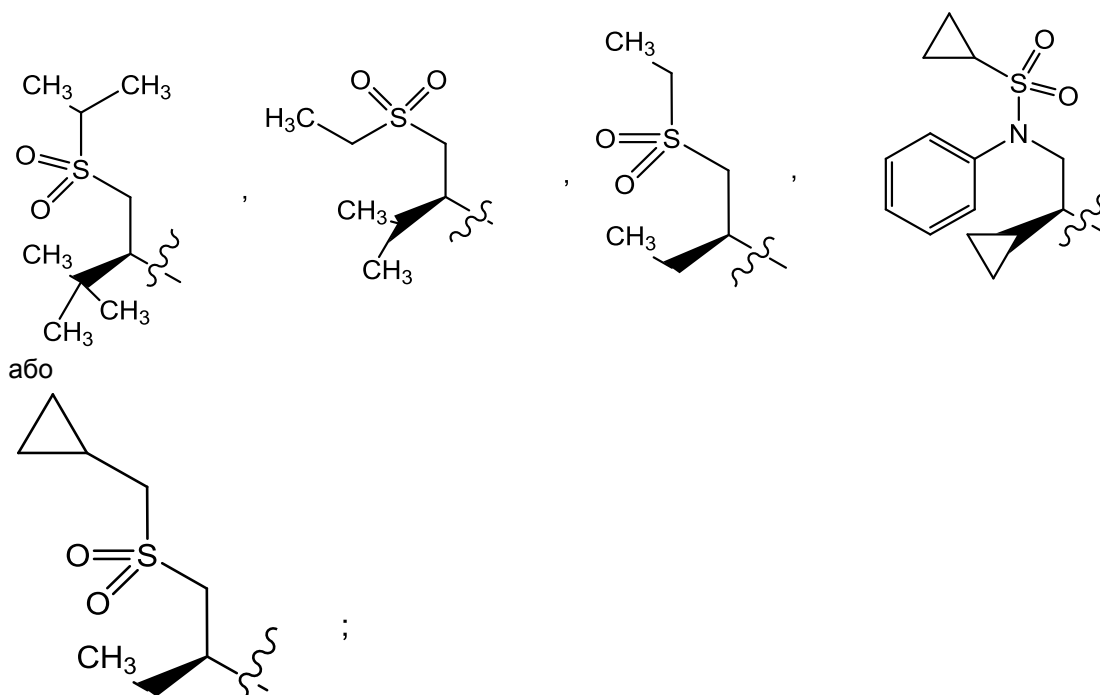
25

30

18. Сполука за п. 13 або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $R^1$  є


 $R^2 \in$ 


5



10

і  $R^e$  є метилом.

19. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана із групи:

2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-трет-бутоксі-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

15 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-трет-бутоксі-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-етоксі-1-оксобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

20 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-етоксі-4-метил-1-оксопентан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-етоксі-1-оксопентан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

2-((3S,5S,6R)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-етоксі-1-оксопентан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

25 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-трет-бутоксі-1-циклопропіл-2-оксоетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;



- 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксietил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 5 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілметокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-метоксибутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(2-метоксіетокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 10 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-((1-ціаноциклопропіл)метокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілметокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 15 2-((3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-метоксибутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(2-метоксіетокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((1-карбамоїлциклопропіл)метокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 1);  
 20 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-((1-карбамоїлциклопропіл)метокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 2);  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 25 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-((3S)-1,1,1-трифтор-2-гідроксипентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 1);  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-((3S)-1,1,1-трифтор-2-гідроксипентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 2);  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 30 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етиламіно)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-((S)-1-(2,2,2-трифторетиламіно)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 35 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-((S)-1-(піролідін-1-іл)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-((S)-1-(2-оксопіролідін-1-іл)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-діоксидотіоморфоліно)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 40 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-((S)-1-(тіазол-2-іламіно)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-ацетамідобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 45 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(метилсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-ціанопентан-3-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(метилсульфоніл)пентан-3-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 50 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-((S)-1-(піридин-2-іл)пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етиламіно)-1-оксобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 55 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(етиламіно)-1-оксобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 60

- 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклобутилметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 5 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-етилбутил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопентилметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 10 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2,2-диметилциклопентил)метил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклогексилметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 15 2-((3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-пропілпіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклобутилметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізобутил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопентилметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 20 2-((3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 метил-2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату;  
 25 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетаміду;  
 етил-2-(2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)ацетату;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)оцтової кислоти;  
 30 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетогідрозиду;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)-N-гідроксіяцетаміду;  
 35 (S)-етил-2-((2S,3R,5R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-5-(2-(метилсульфонамідо)-2-оксоетил)-6-оксопіперидин-1-іл)бутаноату;  
 (S)-етил-2-((2S,3R,5R)-3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-5-(2-((3-морфолінопропіл)аміно)-2-оксоетил)-6-оксопіперидин-1-іл)бутаноату;  
 (3R,5R,6S)-3-((1H-тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-  
 40 (циклопропілметил)піперидин-2-ону;  
 (3R,5R,6S)-3-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-  
 (циклопропілметил)піперидин-2-ону;  
 (3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-((5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)піперидин-2-ону;  
 45 2-((3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)-N-(метилсульфоніл)ацетаміду;  
 2-((3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетаміду;  
 (3S,5R,6S)-3-((1H-тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-  
 50 (циклопропілметил)піперидин-2-ону;  
 (3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-((5-метилізоксазол-3-іл)метил)піперидин-2-ону;  
 2-((2'S,3'R,5'R)-6-хлор-3'-(3-хлорфеніл)-1'-(циклопропілметил)-2,6'-діоксоспіро[індолін-3,2'-піперидин]-5'-іл)оцтової кислоти;  
 55 2-((2'R,3'S,5'S)-6-хлор-3'-(3-хлорфеніл)-1'-(циклопропілметил)-2,6'-діоксоспіро[індолін-3,2'-піперидин]-5'-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлортіофен-2-іл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлортіофен-2-іл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 60

- 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-етокси-1-оксобутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-трет-бутоксі-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 5 2-((3R,5R,6S)-1-((R)-1-трет-бутоксі-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілметокси)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 10 2-((3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксо-3-(2-(піролідин-1-іл)етил)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-(2-морфоліноетил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 15 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-циклобутил-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 20 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-циклопентил-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 (3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-3-((5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-ону;  
 25 5-(((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2(3H)-ону;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)-N-(трифторметилсульфоніл)ацетаміду;  
 (3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((3-гідрокси-1H-піразол-5-іл)метил)-3-метил-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-ону;  
 30 (3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((3-гідроксіізоксазол-5-іл)метил)-3-метил-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-ону;  
 5-(((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)метил)оксазолідин-2,4-діону;  
 35 3-(((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-ону;  
 3-(((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-ону;  
 3-(((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)метил)-1,2,4-тіадіазол-5(4H)-ону;  
 40 3-(((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)метил)-1,2,4-тіадіазол-5(4H)-ону;  
 (3R,5R,6S)-3-((1H-тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метилпіперидин-2-ону;  
 45 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 (3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-3-(метилсульфонілметил)-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-ону;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 50 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 55 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(2,2,2-трифторетиламіно)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(2,2-диметилморфоліно)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S)-1-(2,6-диметилморфоліно)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 60

- 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(4-(циклопропілсульфоніл)піперазин-1-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 5 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(4-ацетилпіперазин-1-іл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(4-(циклопропанкарбоніл)піперазин-1-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 10 3-(((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-ону;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(5,5-диметил-2-оксооксазолідин-3-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(трет-бутиламіно)-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 15 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S,2R,3S)-2,3-дигідроксициклопентил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1R,2R,3S)-2,3-дигідроксициклопентил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,3'S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1'-(2,2,2-трифторетил)-1,3'-біпіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 20 2-((3R,3'R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1'-(2,2,2-трифторетил)-1,3'-біпіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S,3S)-3-гідроксициклопентил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 25 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S,3R)-3-гідроксициклопентил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-тетрагідро-2H-піран-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((R)-тетрагідро-2H-піран-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 30 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(піразин-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 35 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(піримідин-4-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-хлорпіримідин-4-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(піримідин-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 40 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(3-метилпіридин-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(4-метилпіридин-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 45 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(дициклопропілметил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(дициклопропілметил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 50 ((3S,4R,6R)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-1,1-діоксидо-2-(2-пропаніл)-1,2-тіазинан-6-іл)оцтової кислоти;  
 ((3S,4R,6S)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-1,1-діоксидо-2-(2-пропаніл)-1,2-тіазинан-6-іл)оцтової кислоти;  
 ((3S,4R,6R)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-6-метил-1,1-діоксидо-2-(2-пропаніл)-1,2-тіазинан-6-іл)оцтової кислоти;  
 55 ((3S,4R,6S)-4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-6-метил-1,1-діоксидо-2-(2-пропаніл)-1,2-тіазинан-6-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-1-((S)-1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 60

- 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 5 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-трет-бутоксі-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти або  
 2-((3R,5S,6S)-1-((S)-1-трет-бутоксі-1-оксобутан-2-іл)-6-(4-хлорфеніл)-5-(4-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти.
20. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана із групи:
- 10 2-((3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)пропанової кислоти;  
 (S)-трет-бутил-2-((3R,5R,6S)-3-((1H-тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)бутаноату;
- 15 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(метилсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-5-оксогексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 20 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-5-гідрокси-5-метилгексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((3S,5S)-6,6,6-трифтор-5-гідрокси-5-метилгексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 1);  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((3S,5R)-6,6,6-трифтор-5-гідрокси-5-метилгексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 2);
- 25 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилметилсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-5-циклопропіл-6,6,6-трифтор-5-гідроксигексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 30 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-6-гідрокси-6-метилгептан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-6,6,6-трифтор-5,5-дигідроксигексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((3S)-7,7,7-трифтор-6-гідрокси-6-метилгептан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 1);
- 35 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((3S)-7,7,7-трифтор-6-гідрокси-6-метилгептан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 2);  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-7-гідрокси-7-метилоктан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 40 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-циклопропілметилсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 45 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((3S)-6,6,6-трифтор-5-гідроксигексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 1);  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((3S)-6,6,6-трифтор-5-гідроксигексан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 2);  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-5-гідроксигексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 1);
- 50 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S)-5-гідроксигексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 2);  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(N-(2,2,2-трифторетил)метилсульфонамідо)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 55 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-діоксидіозотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S,4R)-5-гідрокси-4,5-диметилгексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((3S,4S)-5-гідрокси-4,5-диметилгексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 60 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-5-ціано-5-метилгексан-3-іл)-3-метил-2-

- [illegible]

[illegible]

- оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)пентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(циклопропілметилсульфоніл)пентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 5 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(2-оксопіролідін-1-іл)бутан-2-іл)піридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((1R,4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 10 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-((S)-3-метилморфоліно)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-((R)-3-метилморфоліно)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(тіоморфоліно-1,1-діоксид)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 15 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(3,3-дифторазетидин-1-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-1-((2S)-1-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 20 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(3,3-диметилморфоліно)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(3-гідрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(метил(оксетан-3-іл)аміно)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 25 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(2-оксооксазолідін-3-іл)бутан-2-іл)піридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(2-оксопіридин-1(2H)-іл)бутан-2-іл)піридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 30 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(2-оксо-5-(трифторметил)піридин-1(2H)-іл)бутан-2-іл)піридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 (3S,5R,6S)-3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(піридин-3-ілокси)бутан-2-іл)піридин-2-ону;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((1S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)пропіл)піридин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 1);  
 35 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((1S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)пропіл)піридин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 2);  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((1S)-1-(5-оксотетрагідрофуран-2-іл)пропіл)піридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 40 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((1S)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)пропіл)піридин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 1);  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((1S)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)пропіл)піридин-3-іл)оцтової кислоти (ізомер 2);  
 2-((3R,5R,6S)-1-((R)-1-(бензо[d]тіазол-2-іл)пропіл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 45 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(бензо[d]тіазол-2-іл)пропіл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((S)-1-(3-метилізоксазол-5-іл)пропіл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 50 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((R)-1-(3-метилізоксазол-5-іл)пропіл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(6-хлорпіридин-2-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-(6-хлорпіридин-2-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 55 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(піридин-2-іл)пропіл)піридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((R)-1-(піридин-2-іл)пропіл)піридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 60 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-((S)-1-(піридин-2-



- [illegible]

- гідроксипентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)циклопропанкарбонової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(трет-бутокс)-1-циклопропіл-2-оксоетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-етоксі-2-оксоетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксіетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S,2S)-1-циклопропіл-2-гідроксибутил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S,2R)-1-циклопропіл-2-гідроксибутил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-метилциклопропансульфонамідо)етил)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-2-(циклопропансульфонамідо)-1-циклопропілетил)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(етилсульфонамідо)етил)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-метилциклопропансульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S,2R)-1-циклопропіл-2-гідроксипропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S,2S)-1-циклопропіл-2-гідроксипропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(1-метилетилсульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-1-циклопропіл-2-(N-метилциклопропансульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S,3S)-2-гідрокси-4-метилпентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-циклопропіл(піридин-2-іл)метил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти або  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((R)-циклопропіл(піридин-2-іл)метил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти.  
 21. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана із групи:  
 2-(1-(1-трет-бутоксі-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-етоксі-1-оксобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-етокси-4-метил-1-оксопентан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-етоксі-1-оксопентан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(1-(2-трет-бутокс)-1-циклопропіл-2-оксоетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-гідроксибутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-гідроксіетил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(циклопропілметокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-метоксибутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(2-метоксіетокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-((1-ціаноциклопропіл)метокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(циклопропілметокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;

- 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-метоксибутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(2-метоксіетокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 5 2-(1-(1-((1-карбамоїлциклопропіл)метокси)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 10 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-(1,1,1-трифтор-2-гідроксипентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(етиламіно)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 15 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-(1-(2,2,2-трифторетиламіно)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-(1-(піролідин-1-іл)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-(1-(2-оксопіролідин-1-іл)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 20 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(1,1-діоксидотіоморфоліно)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-(1-(тіазол-2-іламіно)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 25 2-(1-(1-ацетамідобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(метилсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 30 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-ціанопентан-3-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(метилсульфоніл)пентан-3-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-(1-(піридин-2-іл)пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 35 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(етиламіно)-1-оксобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 40 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклобутилметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-етилбутил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопентилметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2,2-диметилциклопентил)метил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 45 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклогексилметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксо-1-пропілпіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклобутилметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізобутил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 50 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопентилметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
метил-2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетату;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетаміду;  
етил-2-(2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)ацетату;
- 55 2-(2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетогідразиду;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)-N-гідроксіяцетаміду;
- 60 етил-2-(3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-5-(2-(метилсульфонамідо)-2-оксоетил)-6-

- оксопіперидин-1-іл)бутаноату;  
 етил-2-(3-(3-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-5-(2-((3-морфолінопропіл)аміно)-2-оксоетил)-6-  
 оксопіперидин-1-іл)бутаноату;  
 3-((1H-тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)піперидин-2-  
 5 ону;  
 3-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-  
 (циклопропілметил)піперидин-2-ону;  
 5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-((5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-  
 іл)метил)піперидин-2-ону;  
 10 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)-N-  
 (метилсульфоніл)ацетаміду;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетаміду;  
 3-((1H-тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)піперидин-2-  
 ону;  
 15 5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-((5-метилізоксазол-3-  
 іл)метил)піперидин-2-ону;  
 2-(6-хлор-3'-(3-хлорфеніл)-1'-(циклопропілметил)-2,6'-діоксоспіро[індолін-3,2'-піперидин]-5'-  
 іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлортіофен-2-іл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової  
 20 кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлортіофен-2-іл)-1-(циклопропілметил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової  
 кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-етоксі-1-оксобутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-  
 іл)оцтової кислоти;  
 25 2-(1-(1-трет-бутоксі-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-  
 3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(циклопропілметокси)бутан-2-іл)-3-метил-2-  
 оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-2-оксо-3-(2-(піролідін-1-  
 іл)етил)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 30 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-(2-морфоліноетил)-2-оксопіперидин-  
 3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової  
 кислоти;  
 35 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової  
 кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-циклобутил-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-циклопентил-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової  
 40 кислоти;  
 5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-3-((5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)-1-  
 (пентан-3-іл)піперидин-2-ону;  
 5-((5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)метил)-1,3,4-  
 оксадіазол-2(3H)-ону;  
 45 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)-N-  
 (трифторметилсульфоніл)ацетаміду;  
 5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((3-гідрокси-1H-піразол-5-іл)метил)-3-метил-1-(пентан-3-  
 іл)піперидин-2-ону;  
 5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-((3-гідроксіізоксазол-5-іл)метил)-3-метил-1-(пентан-3-  
 50 іл)піперидин-2-ону;  
 5-((5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-  
 іл)метил)оксазолідин-2,4-діону;  
 3-((5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)метил)-1,2,4-  
 оксадіазол-5(4H)-ону;  
 55 3-((5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)метил)-1,2,4-  
 оксадіазол-5(4H)-ону;  
 3-((5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)метил)-1,2,4-  
 тіадіазол-5(4H)-ону;  
 3-((5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)метил)-1,2,4-  
 60 тіадіазол-5(4H)-ону;

- 3-((1H-тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метилпіперидин-2-ону;
- 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 5 5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-3-(метилсульфонілметил)-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-ону;
- 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 10 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(2,2,2-трифторетиламіно)бутан-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(2,2-диметилморфоліно)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(2,6-диметилморфоліно)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 15 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(4-(циклопропілсульфоніл)піперазин-1-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 20 2-(1-(1-(4-ацетилпіперазин-1-іл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(4-(циклопропанкарбоніл)піперазин-1-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 25 3-((5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-ону;
- 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(5,5-диметил-2-оксооксазолідин-3-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(1-(1-(трет-бутиламіно)-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 30 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2,3-дигідроксициклопентил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1'-(2,2,2-трифторетил)-1,3'-біпіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(3-гідроксициклопентил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 35 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(піразин-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 40 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(піримідин-4-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-хлорпіримідин-4-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 45 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(піримідин-2-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(3-метилпіридин-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 50 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(4-метилпіридин-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(дициклопропілметил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- (4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-1,1-діоксидо-2-(2-пропаніл)-1,2-тіазинан-6-іл)оцтової кислоти;
- 55 (4-(3-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-6-метил-1,1-діоксидо-2-(2-пропаніл)-1,2-тіазинан-6-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-1-(1-морфолінобутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксо-1-(пентан-3-іл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;
- 60

- 2-(1-(1-трет-бутоксі-1-оксобутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти або  
2-(1-(1-трет-бутоксі-1-оксобутан-2-іл)-6-(4-хлорфеніл)-5-(4-хлорпіридин-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти.
- 5 22. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана із групи:  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)пропанової кислоти;
- 10 трет-бутил-2-(3-((1H-тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-1-іл)бутаноату;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(метилсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(5-оксогексан-3-іл)піридин-3-іл)оцтової
- 15 кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(5-гідрокси-5-метилгексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(6,6,6-трифтор-5-гідрокси-5-метилгексан-3-іл)піридин-3-іл)оцтової кислоти;
- 20 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(N-метилметилсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(5-циклопропіл-6,6,6-трифтор-5-гідроксигексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(6-гідрокси-6-метилгептан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-
- 25 3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(6,6,6-трифтор-5,5-дигідроксигексан-3-іл)піридин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(7,7,7-трифтор-6-гідрокси-6-метилгептан-3-іл)піридин-3-іл)оцтової кислоти;
- 30 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(7-гідрокси-7-метилоктан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(N-циклопропілметилсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-
- 35 2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(6,6,6-трифтор-5-гідроксигексан-3-іл)піридин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(5-гідроксигексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;
- 40 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(N-(2,2,2-трифторетил)метилсульфонамідо)бутан-2-іл)піридин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(1,1-діоксидоізотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(5-гідрокси-4,5-диметилгексан-3-іл)-3-метил-2-
- 45 оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(5-ціано-5-метилгексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(2-оксопентан-3-іл)піридин-3-іл)оцтової
- 50 кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-гідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-метоксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;
- 55 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-гідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-гідрокси-2-метилпентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(4-гідроксигексан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;
- 60 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-метоксибутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-

- [illegible]

- оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(4-метоксифенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(фенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-  
 5 оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(1-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(1,1-діоксидобензо[d]ізотіазол-2(3H)-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 10 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(3,3-диметил-1,1-діоксидобензо[d]ізотіазол-2(3H)-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(піридин-3-сульфонамідо)бутан-2-іл)піридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(4-ціанофенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-  
 15 оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(3-ціанофенілсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(піридин-2-сульфонамідо)бутан-2-іл)піридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 20 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(N,1-диметилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 3-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)пропанової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-етил-1-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 25 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метокси-1-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(6-метил-4-оксогептан-3-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 30 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(етилсульфоніл)пентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(ізопропілсульфоніл)пентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(циклопропілметилсульфоніл)пентан-3-іл)-3-метил-2-  
 35 оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(2-оксопіролідін-1-іл)бутан-2-іл)піридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(1-(1-(2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 40 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(3-метилморфоліно)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(тіоморфоліно-1,1-діоксид)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(3,3-дифторазетидин-1-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-  
 45 оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(1-(1-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(3,3-диметилморфоліно)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 50 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(3-гідрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-іл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(метил(оксетан-3-іл)аміно)бутан-2-іл)-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(2-оксооксазолідін-3-іл)бутан-2-іл)піридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 55 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(2-оксопіридин-1(2H)-іл)бутан-2-іл)піридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(2-оксо-5-(трифторметил)піридин-1(2H)-іл)бутан-2-іл)піридин-3-іл)оцтової кислоти;  
 60 3-аліл-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(піридин-3-ілокси)бутан-2-іл)піридин-2-



- ону;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(тетрагідрофуран-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(5-оксотетрагідрофуран-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 5 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(1-(1-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)пропіл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 10 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(3-метилізоксазол-5-іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(6-хлорпіридин-2-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(піридин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 15 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(піридин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(піридин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-циклопропіл-1-(піридин-2-іл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 20 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(піридин-3-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(піразин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(піримідин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 25 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(6-метилпіридин-2-іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(піридин-4-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 30 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(1-(1-(6-бромпіридин-2-іл)пропіл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(1-(тіазол-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 35 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-2-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(6-циклопропілпіридин-2-іл)пропіл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 40 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксо-1-(3,3,3-трифтор-1-(піридин-2-іл)пропіл)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(2-метил-1-(піридин-2-іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 3-((1Н-тетразол-5-іл)метил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(пентан-3-іл)піперидин-2-ону;  
 45 5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-1-(2-гідроксипентан-3-іл)-3-метилпіперидин-2-ону;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-гідроксибутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)циклопропанкарбонової кислоти;  
 50 2-(1-(2-(трет-бутокс)-1-циклопропіл-2-оксоетил)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-етоксі-2-оксоетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-гідроксіетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 55 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-гідроксибутил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(N-метилциклопропансульфонамідо)етил)-3-етил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 60 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-(циклопропансульфонамідо)-1-циклопропілетил)-3-етил-

- [illegible]

- [illegible]

[illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2-(диметиламіно)етил)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-(2-морфоліноетил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетаміду;  
 2-((3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-(2-морфоліноетил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетаміду;  
 (1R,3S,6S,7R)-7-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-5-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-4-оксо-5-азаспіро[2.5]октан-1-карбонової кислоти;  
 (3S,6S,7R)-7-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-5-((S)-1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-4-оксо-5-азаспіро[2.5]октан-1-карбонової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S,3S)-1,2-дигідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2R,3S)-1,2-дигідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2R,3S)-1,2-дигідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((2S,3S)-1,2-дигідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1S,2S)-1-циклопропіл-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((1R,2S)-1-циклопропіл-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-6-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-6-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 (3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-діоксидізоотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-метоксипіридин-2-іл)метил)піперидин-2-ону;  
 (3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-діоксидізоотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-метоксипіридин-2-іл)метил)піперидин-2-ону;  
 (3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-діоксидізоотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-гідроксипіридин-2-іл)метил)піперидин-2-ону;  
 (3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-діоксидізоотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-гідроксипіридин-2-іл)метил)піперидин-2-ону;  
 (3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-діоксидізоотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-метоксипіридин-2-іл)метил)-3-метилпіперидин-2-ону;  
 (3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-діоксидізоотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-метоксипіридин-2-іл)метил)-3-метилпіперидин-2-ону;  
 (3S,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-діоксидізоотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-гідроксипіридин-2-іл)метил)-3-метилпіперидин-2-ону;  
 (3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(1,1-діоксидізоотіазолідин-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-гідроксипіридин-2-іл)метил)-3-метилпіперидин-2-ону;  
 (3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(етилсульфоніл)етил)-3-(3-гідроксі-2-оксопропіл)-3-метилпіперидин-2-ону;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(діетиламіно)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(диметиламіно)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти або  
 (2S,3S,5S,6R,7aR,10aS)-6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-етил-2,7a-диметилгексагідрофуоро[2,3-b]оксазоло[3,2-a]піридин-9(5H)-ону.  
 26. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана із групи:  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(тіофен-2-сульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(N-метилтіофен-2-сульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(2-(5-хлортіофен-2-сульфонамідо)-1-циклопропілетил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;



- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- 2-(5-(3-хлор-4-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 5 2-(5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(етилсульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(N-метилетилсульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 10 2-(5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(метилсульфоніл)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(етилсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(циклопропілсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 15 2-(1-(1-(трет-бутилсульфоніл)бутан-2-іл)-5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлор-5-фторфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(ізопропілсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-(циклопропілсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 20 2-(1-(1-(трет-бутилсульфоніл)бутан-2-іл)-6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-(циклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 25 2-(6-(4-хлорфеніл)-5-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-метил-1-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-(1-(етилсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-(1-(морфолін-2-іл)пропіл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 30 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-(2-морфоліноетил)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2-(1,1-діоксидотіоморфоліно)етил)-1-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 35 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксо-3-(2-(піролідін-1-іл)етил)піперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-(2-(диметиламіно)етил)-1-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-3-(2-морфоліноетил)-2-оксопіперидин-3-іл)ацетаміду;  
 40 7-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-5-(1-(N-метилциклопропансульфонамідо)бутан-2-іл)-4-оксо-5-азаспіро[2.5]октан-1-карбонової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1,2-дигідроксипентан-3-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 45 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-1-гідроксибутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-ізопропіл-6-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(1,1-діоксидоізотіазолідін-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-метоксипіридин-2-іл)метил)піперидин-2-ону;  
 50 5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(1,1-діоксидоізотіазолідін-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-гідроксипіридин-2-іл)метил)піперидин-2-ону;  
 5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(1,1-діоксидоізотіазолідін-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-метоксипіридин-2-іл)метил)-3-метилпіперидин-2-ону;  
 5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(1,1-діоксидоізотіазолідін-2-іл)бутан-2-іл)-3-((6-гідроксипіридин-2-іл)метил)-3-метилпіперидин-2-ону;  
 55 5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(етилсульфоніл)етил)-3-(3-гідроксі-2-оксопропіл)-3-метилпіперидин-2-ону;  
 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(діетиламіно)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
 60 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(диметиламіно)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової

кислоти або

6-(3-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-3-етил-2,7а-диметилгексагідрофурано[2,3-б]оксазоло[3,2-а]піридин-9(5H)-ону.

27. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана із групи:

- 5 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(метилсульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
10 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(трет-бутилсульфоніл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3,3-диметилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
15 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етилсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(етилсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-(N-фенілциклопропансульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти або  
20 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-((циклопропілметил)сульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти.

28. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана із групи:

- 25 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(метилсульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(1-(1-(трет-бутилсульфоніл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
30 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(ізопропілсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(ізопропілсульфоніл)-3,3-диметилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(етилсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
35 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(етилсульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(N-фенілциклопропансульфонамідо)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
40 2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-((циклопропілметил)сульфоніл)бутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-циклопропіл-2-(метилсульфоніл)етил)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти;  
2-(5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-(1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти або  
45 2-(1-(1-(трет-бутилсульфоніл)бутан-2-іл)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти.

29. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку згідно з будь-яким із пп. 1-28 або її фармацевтично прийнятну сіль разом з фармацевтично прийнятим ексципієнтом, розріджувачем або носієм.

30. Спосіб лікування раку у пацієнта, який потребує такого лікування, який включає введення цьому пацієнту ефективної кількості дози сполуки за будь-яким із пп. 1-28 або її фармацевтично прийнятної солі.

31. Сполука 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти.

32. Сполука 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти або її фармацевтично прийнятна сіль.

33. Фармацевтична композиція, яка містить 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтову кислоту

разом з фармацевтично прийнятним ексципієнтом, розріджувачем або носієм.

34. Фармацевтична композиція, яка містить 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль разом з фармацевтично прийнятним ексципієнтом, розріджувачем або носієм.
- 5

---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

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