



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58529 (13) C2

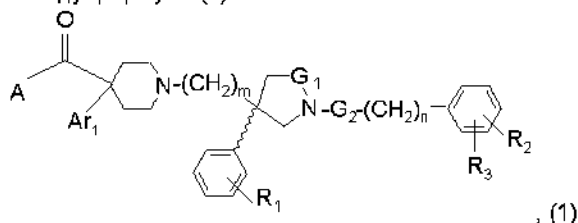
(51) 7 C07D211/08, 207/04,
401/06, 401/14, 413/14, 405/14, A61K31/44МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КАРБОКСИЗАМІЩЕНІ ЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ КАРБОКСАМІДУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ КАШЛЮ, АСТМИ ТА БРОНХІТУ

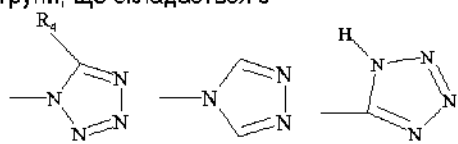
1

2

(21) 99074152
(22) 21 11 1997
(24) 15 08 2003
(86) PCT/US97/21586, 21 11 1997
(31) 08/794,157
(32) 19 12 1996
(33) US
(31) 08/971,891
(32) 17 11 1997
(33) GB
(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.
(72) Буркхольдер Тімоті П., US, Мейнард Джордж Д., US, Кудлач Елізабет М., US
(73) АВЕНТІС ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ, ІНК., US
(56) WO 9426735 A, 24 11 94
(57) 1 Карбоксизаміщена циклічна похідна карбоксаміду формули (1)

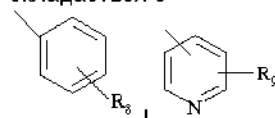


де G₁ представляє CH₂ або C(O),
G₂ представляє CH₂ або C(O),
m дорівнює 2 або 3,
n дорівнює 0 або 1,
R₁ представляє від 1 до 3 замісників, кожний із яких незалежно вибирають із групи, що складається з водню, галогену, CF₃, C₁-C₆ алкілу і C₁-C₆ алкокси,
R₂ представляє від 1 до 3 замісників, кожний із яких незалежно вибирають із групи, що складається з водню, галогену, ціано, -CF₃, C₁-C₆ алкілу і C₁-C₆ алкокси,
R₃ представляє водень або радикал, вибраний із групи, що складається з

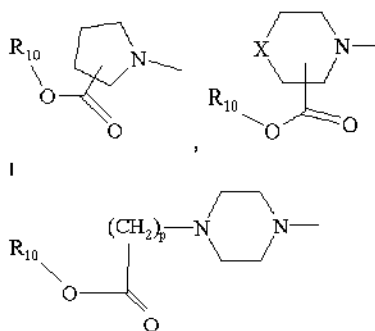


де R₄ вибирають із групи, що складається з водню, C₁-C₄ алкілу і -CF₃,

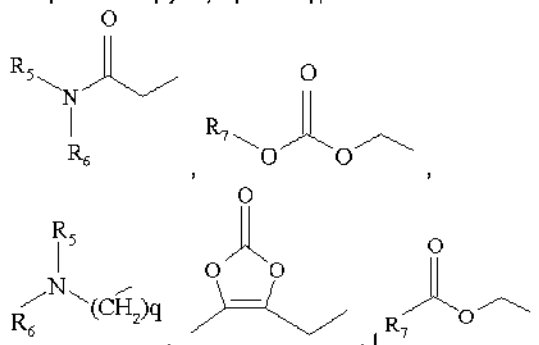
Ag₁ представляє радикал, вибраний із групи, що складається з



де R₈ представляє від 1 до 3 замісників, кожний із яких незалежно вибирають із групи, що складається з водню, галогену, -CF₃, C₁-C₆ алкілу і C₁-C₆ алкокси,
R₉ представляє від 1 до 2 замісників, кожний із яких незалежно вибирають із групи, що складається з водню, галогену, -CF₃, C₁-C₆ алкілу і C₁-C₆ алкокси,
A представляє радикал, вибраний із групи, що складається з



де r дорівнює 1, 2, 3 або 4,
X представляє -O-, -S(O)_k- або -CH₂-,
у яких k дорівнює 0, 1 або 2,
R₁₀ представляє водень, C₁-C₆ алкіл або радикал, вибраний із групи, що складається з



(13) C2

(11) 58529

(19) UA

де q дорівнює 2 або 3,

R_5 представляє C_1 - C_4 алкіл або $-(CH_2)_2OH$,

R_6 представляє C_1 - C_4 алкіл, $-(CH_2)_2OH$ або $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$,

R_5' представляє C_1 - C_4 алкіл,

R_6' представляє C_1 - C_4 алкіл,

R_7 представляє C_1 - C_6 алкіл,

за умови, що, коли G_1 є $-C(O)-$, то G_2 є $-CH_2-$, і, крім того, коли G_2 є $-C(O)-$, то G_1 є $-CH_2-$,

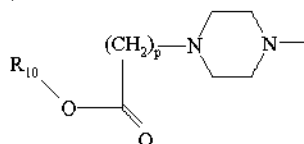
і його стереоізмери і фармацевтично прийнятні солі

2 Сполука згідно з пунктом 1, де n дорівнює 0

3 Сполука згідно з пунктом 2, де m дорівнює 2

4 Сполука згідно з пунктом 3, де G_1 представляє $-CH_2-$, і G_2 представляє $-C(O)-$

5 Сполука згідно з пунктом 4, де A представляє радикал



де p дорівнює 1, і R_{10} вибирають із групи, що складається з водню і C_1 - C_6 алкілу

6 Сполука згідно з пунктом 5, де R_{10} представляє водень

7 Сполука згідно з пунктом 5, де R_{10} представляє етил

8 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((R)- або (S)-2-карбоксипіролідін-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіном або їхньою сумішшю

9 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((R)- або (S)-2-карбометоксипіролідін-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіном або їхньою сумішшю

10 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-(пирід-3-іл)-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіном або їхньою сумішшю

11 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-(пирід-3-іл)-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіном або їхньою сумішшю

12 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіном або їхньою сумішшю

13 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіном або їхньою сумішшю

14 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є (R)- або (S)-1-(2-метокси-5-(1H-тетразол-1-іл)бензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіном або їхньою сумішшю

15 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є (R)- або (S)-1-(2-метокси-5-(1H-тетразол-1-іл)бензоїл)-

3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіном або їхньою сумішшю

16 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіном або їхньою сумішшю

17 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіном або їхньою сумішшю

18 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є сіллю (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіну і щавлевої кислоти або їхньою сумішшю

19 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є сіллю (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіну і соляної кислоти або їхньою сумішшю

20 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є сіллю (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіну і малеїнової кислоти або їхньою сумішшю

21 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є сіллю (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіну і фумарової кислоти або їхньою сумішшю

22 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є сіллю (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіну і лимонної кислоти або їхньою сумішшю

23 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є сіллю (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіну і метансульфонової кислоти або їхньою сумішшю

24 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є сіллю (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіну і 2-гідроксиетансульфонової кислоти або їхньою сумішшю

25 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є сіллю (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіну і бромистоводневої кислоти або їхньою сумішшю

26 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є сіллю (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-

4-((4-карбо(N,N-діетилкарбоксамідометокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіном або їхньою сумішшю

50 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є сіллю (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(N,N-діетилкарбоксамідометокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і фумарової кислоти або їх сумішшю

51 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(метилкарбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіном або їхньою сумішшю

52 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є сіллю (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(метилкарбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і фумарової кислоти або їхньою сумішшю

53 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(пропілкарбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіном або їхньою сумішшю

54 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є сіллю (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(пропілкарбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і фумарової кислоти або їх сумішшю

55 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(N,N-ди-(2-гідроксіетил)карбоксамідометокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіном або їхньою сумішшю

56 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є сіллю (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(N,N-ди-(2-гідроксіетил)карбоксамідометокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіну і фумарової кислоти або їхньою сумішшю

57 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(N-метил-N-(2-диметиламіноетил)карбоксамідометокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіном або їхньою сумішшю

58 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є сіллю (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(N-метил-N-(2-диметиламіноетил)карбоксамідометокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-

дихлорфеніл)піролідину і фумарової кислоти або їхньою сумішшю

59 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-ілметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіном або їхньою сумішшю

60 Сполука згідно з пунктом 1, де сполука є сіллю (R)- або (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-ілметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і фумарової кислоти або їх сумішшю

61 Фармацевтична композиція, яка виявляє антагоністичну активність по відношенню до рецепторів NK1 та NK2, що включає активний компонент і фармацевтично прийнятний носій, яка **відрізняється** тим, що як активний компонент включає сполуку за п 1

62 Спосіб лікування астми у пацієнта, який включає введення пацієнту, якому це потрібно, ефективної кількості активного компонента, який **відрізняється** тим, що як вказаний активний компонент використовують сполуку за п 1

63 Спосіб лікування кашлю у пацієнта, який включає введення пацієнту, якому це потрібно, ефективної кількості активного компонента, який **відрізняється** тим, що як вказаний активний компонент використовують сполуку за п 1

64 Спосіб лікування бронхіту у пацієнта, який включає введення пацієнту, якому це потрібно, ефективної кількості активного компонента, який **відрізняється** тим, що як вказаний активний компонент використовують сполуку за п 1

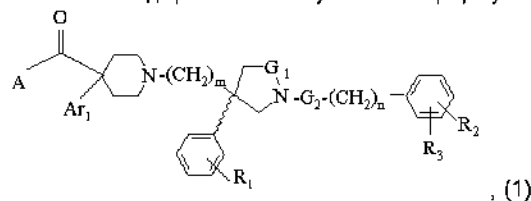
65 Сполука за п 1 як активний компонент фармкомпозиції, корисної при станах, які вимагають пригнічення активності NK1 та NK2 рецепторів

66 Сполука за п 65, де вказаним станом є астма

67 Сполука за п 65, де вказаним станом є кашель

68 Сполука за п 65, де вказаним станом є бронхіт

69 Спосіб одержання сполуки за п 1 формули (1)



де G₁ представляє CH₂ або C(O),

G₂ представляє CH₂ або C(O),

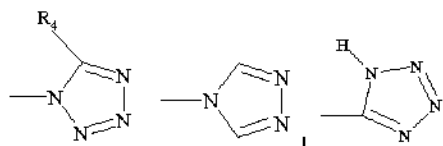
m дорівнює 2 або 3,

n дорівнює 0 або 1,

R₁ представляє від 1 до 3 замісників, кожний із яких незалежно вибирають із групи, що складається з водню, галогену, -CF₃, C₁-C₆ алкілу і C₁-C₆ алкокси,

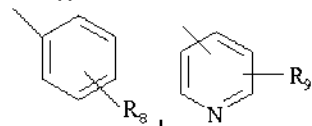
R₂ представляє від 1 до 3 замісників, кожний із яких незалежно вибирають із групи, що складається з водню, галогену, ціано групи, -CF₃, C₁-C₆ алкілу і C₁-C₆ алкокси,

R₃ представляє водень або радикал, вибраний із групи, що складається з



де R_4 вибирають із групи, що складається з водню, C_1 - C_4 алкилу і $-CF_3$,

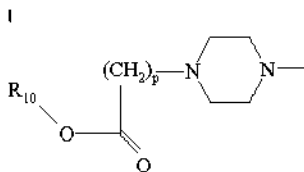
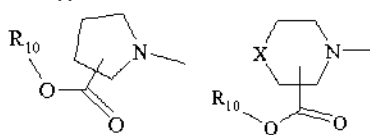
Ar_1 представляє радикал, вибраний із групи, що складається із



де R_8 представляє від 1 до 3 замісників, кожний із яких незалежно вибирають із групи, що складається з водню, галогену, $-CF_3$, C_1 - C_6 алкилу і C_1 - C_6 алкокси,

R_9 представляє від 1 до 2 замісників, кожний із яких незалежно вибирають із групи, що складається з водню, галогену, $-CF_3$, C_1 - C_6 алкилу і C_1 - C_6 алкокси,

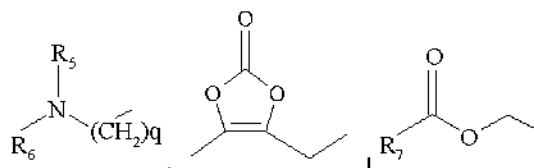
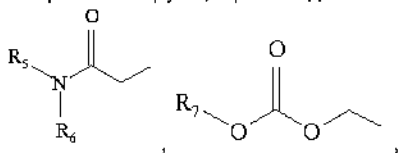
A представляє радикал, вибраний із групи, що складається з



де p дорівнює 1, 2, 3 або 4,

X представляє $-O-$, $-S(O)_k-$ або $-CH_2-$, у яких k дорівнює 0, 1 або 2,

R_{10} представляє водень, C_1 - C_6 алкіл або радикал, вибраний із групи, що складається з



де q дорівнює 2 або 3,

R_5 представляє C_1 - C_4 алкіл або $-(CH_2)_2OH$,

R_6 представляє C_1 - C_4 алкіл, $-(CH_2)_2OH$ або $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$,

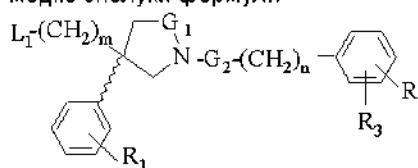
R_5' представляє C_1 - C_4 алкіл,

R_6' представляє C_1 - C_4 алкіл,

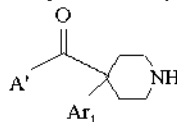
R_7 представляє C_1 - C_6 алкіл,

за умови, що, коли G_1 є $-C(O)-$, то G_2 є $-CH_2-$, і, крім того, коли G_2 є $-C(O)-$, то G_1 є $-CH_2-$,

і II стереоізомерів і фармацевтично прийнятних солей, який відрізняється тим, що включає взаємодію сполуки формули



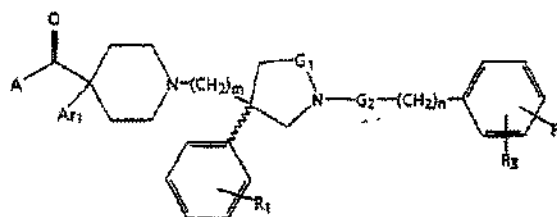
де m , n , G_1 , G_2 , R_1 , R_2 і R_3 такі, як описано вище, а L_1 представляє групу, що відходить, яка вибрана з групи, яка складається з хлору, бром, йоду, мезитату і тозилату, із сполукою формули



де Ar_1 такий, як описано вище, і A' або представляє A , як потрібно для кінцевого продукту формули (1), або після зняття захисту дає A , як потрібно для кінцевого продукту формули (1), або після амідування дає A , як потрібно в кінцевому продукті формули (1), необов'язкове зняття захисту або амідування і необов'язкове утворення фармацевтично придатної солі

Даний винахід стосується нових карбоксизаміщених циклічних похідних карбоксаміду (тут значені як сполуки або сполуки формули (1)) і їхніх стереоізомерів і фармацевтичне придатних солей, а також їхнього застосування в якості антагоністів рецепторів тахікініну. Такі антагоністи корисні при лікуванні тахікінін-опосередкованих захворювань і розкритих тут симптомів, включаючи астму, кашель і бронхіт.

Даний винахід стосується нових карбоксизаміщених циклічних похідних карбоксаміду формули (1)



де G_1 представляє CH_2 або $C(O)$,

G_2 представляє CH_2 або $C(O)$,

m дорівнює 2 або 3,

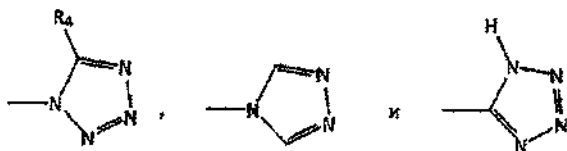
n дорівнює 0 або 1,

R_1 представляє від 1 до 3 замісників, кожний із яких незалежно вибирають із групи, що складається

ся з водню, галогену, CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу і $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси,

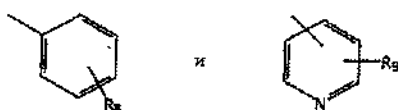
R_2 представляє від 1 до 3 заміників, кожний із яких незалежно вибирають із групи, що складається з водню, галогену, ціано, CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу і $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси,

R_3 представляє водень або радикал, обраний із групи, що складається з



де R_4 вибирають із групи, що складається з водню, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкілу і $-\text{CF}_3$,

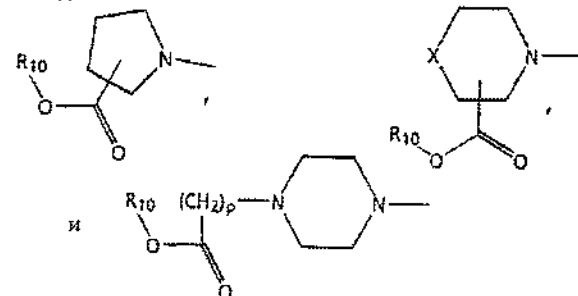
Ar_1 представляє радикал, обраний із групи, що складається з



де R_8 представляє від 1 до 3 заміників, кожний із яких незалежно вибирають із групи, що складається з водню, галогену, CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу і $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси,

R_9 представляє від 1 до 2 заміників, кожний із яких незалежно вибирають із групи, що складається з водню, галогену, CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу і $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси,

A представляє радикал, обраний із групи, що складається з

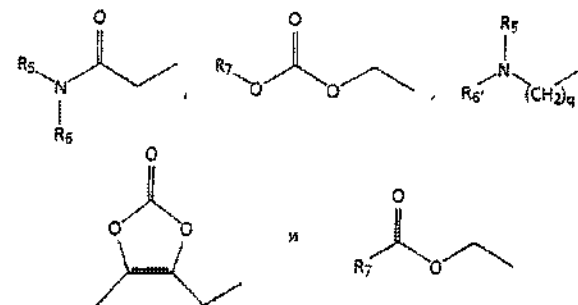


де g дорівнює 1, 2, 3 або 4,

X представляє $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_k-$ або $-\text{CH}_2-$,

у яких k дорівнює 0, 1 або 2,

R_{10} представляє водень, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл або радикал, обраний із групи, що складається з



де q дорівнює 2 або 3,

R_5 представляє $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл або $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$,

R_6 представляє $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ або $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,

R_5 - представляє $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкіл,

R_6 представляє $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкіл,

R_7 представляє $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл,

за умови, що, коли G_1 є $-\text{C}(\text{O})-$, то G_2 є $-\text{CH}_2-$, і коли G_2 є $-\text{C}(\text{O})-$, то G_1 є $-\text{CH}_2-$, і їхніх стереоізомерів і фармацевтичне прийнятних солей

Фахівцю ясно, що сполуки формули (1) існують у вигляді стереоізомерів. Вважають, що будь-яке нагадування в даній заявці однієї з сполук формули (1) припускає або специфічні стереоізомери, або суміш стереоізомерів. Зазначено, що сполуки забезпечені позначеннями (+) - і (-) - або позначеннями за Каном-Інголодом-Прелогом (R)- і (S) - для стереохімії сполук, поданих формулою (1) і їхніх проміжних сполук. Спеціально відзначено, що нові карбоксизаміщені циклічні похідні карбоксаміду даного винаходу є асиметричними за 3-положенням 3,3-дизаміщеного піролідину і можуть існувати в (R) - або (S)-конфігурації або можуть являти собою їхню суміш. Також спеціально відзначено, що нові заміщені циклічні похідні карбоксаміду даного винаходу можуть бути асиметричними по місцю приєднання карбоксильного замітника до циклічного карбоксаміду, і що, при асиметричності за місцем приєднання карбоксильний замітник може бути в (R)- або (S)-конфігурації або являти собою їхню суміш.

Специфічні стереоізомери можна одержати шляхом стереоспецифічного синтезу, використовуючи енантіомерно чисті або енантіомерно збагачені вихідні матеріали. Специфічні стереоізомери вихідних матеріалів або продуктів можна розділити і виділити відомими фахівцям способами, такими як хроматографія на хіральній стаціонарній фазі, ферментативне розчинення або фракційна перекристалізація солей приєднання, утворених використовуваними для цієї мети реагентами. Корисні способи поділу і виділення специфічних стереоізомерів відомі у практиці й описані в *Stereochemistry of Organic Compounds*, E. L. Eliel і S. H. Wilen, Wiley (1994) і *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, J. Jacques, A. Collet і S. H. Wilen, Wiley (1981).

Як уже ясно фахівцям, деякі сполуки формули (1) можуть існувати у вигляді таутомерів. Вважають, що будь-які нагадування в цій заявці одного з таутомерних сполук формули (1) припускає кожен таутомерну форму і їхні суміші.

У даній заявці використані наступні позначення

а) термін «галоген» відноситься до атому фтору, атому хлору, атому броду або атому йоду,


б) термін « $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл» відноситься до розгалуженого або лінійного алкільного радикала, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, такого як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил і ін.,


в) термін « $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл» відноситься до розгалуженого або лінійного алкільного радикала, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, такого як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил і ін.,


г) термін « $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси» відноситься до лінійної або розгалуженої алкоксигрупи, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, такої як метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, гексокси й ін.,

д) позначення «-C(O)-» або «C(O)» відноситься до карбонільної групи формули

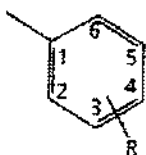


е) позначення «» відноситься до зв'язку, для якого стереохімія не визначена,

ж) позначення «» відноситься до зв'язку, що спрямований уперед від площини сторінки,

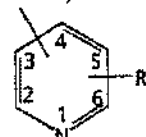
з) позначення «» відноситься до зв'язку, що спрямований назад від площини сторінки,

і) використані в одержаннях і прикладах терміни мають зазначені значення «нг» позначає нанограми, «мкг» позначає мікрограми, «мг» позначає міліграми, «г» позначає грами, «кг» позначає кілограми, «нмоль» позначає наномолі, «ммоль» позначає мілімолі, «моль» позначає молі, «мкл» позначає мікролітри, «мл» позначає мілілітри, «л» позначає літри, «R_r» позначає чинник утримування, «°C» позначає градуси Цельсія, «тому що» позначає температуру кипіння, «мм рт.ст.» позначає тиск у мм ртутного стовпа, «т.пл.» позначає температуру плавлення, «розкл.» позначає розкладання, «[α]_D²⁰» позначає специфічне обертання D лінії натрію при 20°C, отримане в 1 дециметровій кюветі, «к» позначає концентрацію в г/мл, «нМ» позначає наномольярний, «μМ» позначає мікромольярний, «мМ» позначає мілімольярний, «М» позначає мольярний, «кг/см²» позначає кг на квадратний см, «HPLC» позначає вискоєфективну рідинну хроматографію, «HRMS» позначає мас-спектрометрію високого дозволу, «ТГФ» позначає тетрагідрофуран, «розсіп» позначає насичений водяний розчин хлориду натрію, «В.С.» позначає втрати при сушінні, «AlBN» позначає 2,2'-азобіс(ізобутиронітрил), «μкюри» позначає мікрокюри, «в.б.» позначає внутрішньобрюшинний, «в.в.» позначає внутрішньовенний, і «розпадів/хв» позначає кількість розпадів у хвилину, к) під позначенням



розуміють, що радикал приєднаний по 1-положенню, і замітник або замітники подані як R, можуть бути приєднані за будь-яким з 2, 3, 4, 5 або 6 положень,

л) позначення



відноситься до піридилу або заміщеному піридилу, і розуміють, що радикал може бути приєднаний за 2-положенням, 3-положенням або 4-положенням, крім цього, розуміють, що коли радикал приєднаний за 2-положенням, замітник або замітники, подані як R, можуть бути приєднані за будь-яким з 3, 4, 5 або 6 положень, або коли радикал приєднаний за 3-положенням, замітник або

замінники, подані як R, можуть бути приєднані по будь-якому з 2, 4, 5 або 6 положень, і коли радикал приєднаний за 4-положенням, замітник або замітники, подані як R, можуть бути приєднані за будь-яким з 2, 3, 5 або 6 положень,

м) термін «енантиомірний надлишок» або «eі» позначає відсоток, що відповідає надлишку одного енантіомеру (E1) у суміші двох енантіомерів (E1 плюс E2), розрахований як $\{(E1-E2)/(E1+E2)\} \times 100\% = e_i$,

н) термін «іх фармацевтичне прийнятні солі» позначає або солі приєднання кислот, або основні солі приєднання

Вираження «фармацевтичне прийнятні солі приєднання кислот» призначено для позначення будь-якої нетоксичної органічної або неорганічної солі приєднання кислоти основними сполуками, поданими формулою (1). Ілюстративні неорганічні кислоти, що утворюють солі, які підходять, включають соляну, бромистоводневу, сірчану і фосфорну кислоти, і кислоти металів, такі як моногідрофосфат натрію і підросульфат калію. Ілюстративні органічні кислоти, що утворюють відповідні солі, включають моно-, ди- і трикарбонові кислоти. Прикладами таких кислот є, наприклад, оцтова, гліколева, молочна, півовиноградна, малінова, бурштинова, глутарова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, малеїнова, оксималеїнова, бензойна, оксibenзойна, фенілоцтова, корична, саліцилова, 2-феноксibenзойна, паратолуолсульфонова кислота і сульфонові кислоти, такі як бензолсульфонова, метансульфонова, етансульфонова і 2-гідроксietансульфонова кислота. Такі солі можуть існувати у вигляді пдратів або власне кажучи безводних форм. В основному, солі приєднання кислот таких сполук розчинні у воді і різних гідрофільних органічних розчинниках і в порівнянні з відповідними вільними основами звичайно мають більш високі температури плавлення.

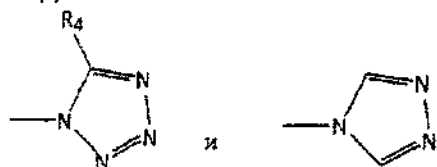
Вираження «фармацевтичне прийнятні основні солі приєднання» призначено для позначення будь-яких нетоксичних органічних або неорганічних основних солей приєднання сполук, поданих формулою (1). Ілюстративні основи, що утворюють відповідні солі, включають гідроксиди лужних або лужноземельних металів, такі як гідроксиди натрію, калію, кальцію, магнію або барію, аміак і аліфатичні, аліциклічні або ароматичні органічні аміни, такі як метиламін, диметиламін, триметиламін і піколін. Ці сполуки можуть утворювати моно- або діосновні солі.

Що стосується груп особливо корисних структурно родинних сполук, то для кінцевого застосування сполуки формули (1) кращими є визначені групи і конфігурації. Нижче приведені кращі варіанти сполук формули (1).

- 1) кращі сполуки, у яких m дорівнює 2,
- 2) кращі сполуки, у яких n дорівнює 0,
- 3) кращі сполуки, у яких G₁ представляє -CH₂-, і G₂ представляє -C(O)-,
- 4) кращі сполуки, у яких m дорівнює 2, n дорівнює 0, G₁ представляє -CH₂-, і G₂ представляє -C(O)-,
- 5) кращі сполуки, у яких R₁ представляє 3,4-дихлор-групу,

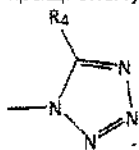
6) кращі сполуки, у яких R_3 представляє водень, і R_2 представляє 3,4,5-триметоксигрупу,

7) для сполуки, у якій R_3 не є воднем, кращі сполуки, у яких R_3 представляє радикал, обраний із групи



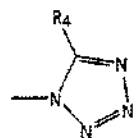
де R_4 такий, як визначено вище,

8) для сполуки, у якій R_3 не є воднем, більш кращі сполуки, у яких R_3 представляє радикал



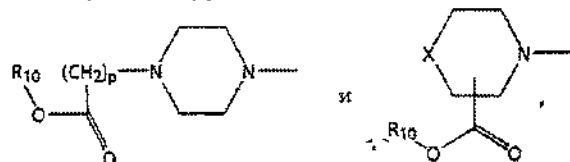
де R_4 такий, як визначено вище,

9) для сполуки, у якій R_3 не є воднем, більш кращі сполуки, у яких R_2 представляє 2-метокси, і R_3 знаходиться в 5-положенні і представляє радикал



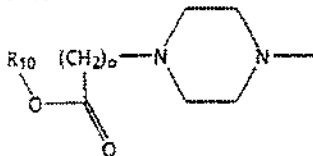
де R_4 такий, як визначено вище,

10) кращі сполуки, у яких А представляє радикал, обраний із групи



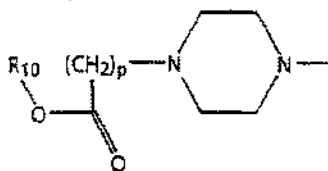
де R_{10} , p і X такі, як визначено вище,

11) більш кращі сполуки, у яких А представляє радикал



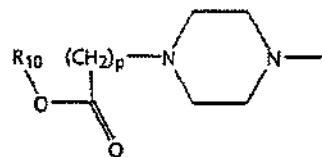
де R_{10} і p такі, як визначено вище,

12) ще більш кращі сполуки, у яких А представляє радикал



де p дорівнює 1, і R_{10} представляє водень або C_1 - C_6 алкіл,

13) найбільш кращі сполуки, у яких А представляє радикал



де p дорівнює 1, і R_{10} представляє водень або етил

Зрозуміло, що при вимозі одного (або більш) із кращих варіантів із 1 по 13 формули (1) або, розглядаючи приведені тут приклади, можна ще вибрати кращі варіанти формули (1)

Далі приведені приклади сполук, включених у даний винахід. Зрозуміло, що приклади охоплюють (R)-ізомери і (S)-ізомери сполуки за 3-положенням 3,3-дизаміщеного піролідину і, де можливо, по місцю приєднання карбоксильного замітника до циклічного карбоксаміду, і їхньої суміші. Вважають, що цей список приведений тільки як приклад і ніяким способом не обмежує область даного винаходу.

1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-фенілпіролідин,

1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3-хлорфеніл)піролідин,

1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дифторфеніл)піролідин,

1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3-фторфеніл)піролідин,

1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(4-фторфеніл)піролідин,

1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин,

1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(4-трифторметилфеніл)піролідин,

1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-диметилфеніл)піролідин,

1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-диметоксифеніл)піролідин,

1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3-метоксифеніл)піролідин,

1-бензоїл-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)-піролідин,

[illegible][illegible]

1-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-5-іл)бензол)-3-(2-
(4-феніл-4-((3-карбоксипіперидин-1-

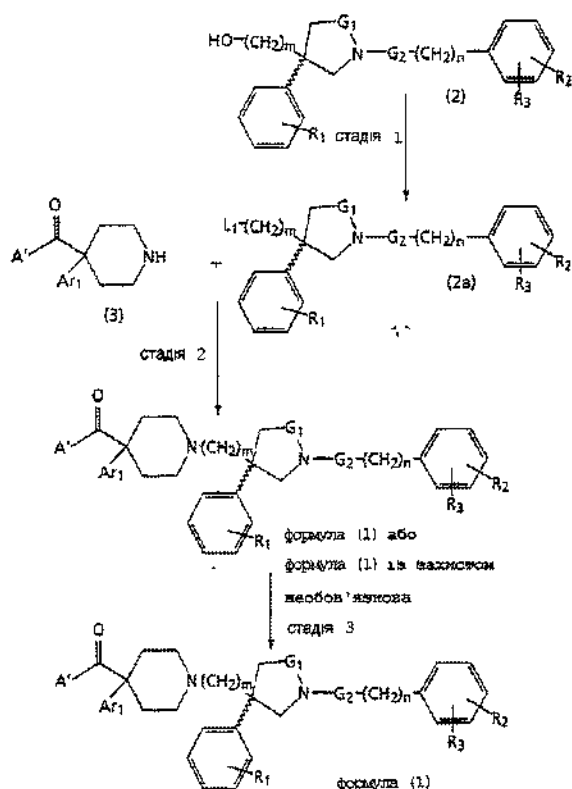
[illegible]

[illegible]

[illegible]

іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін,
1-бензоіл-3-(2-(4-феніл-4-((2-карбоксиморфолін-4-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-фенілпіролідін,
1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-(пірид-4-ил)-4-((2-карбоксиморфолін-4-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін,
1-(2-метокси-5-(4Н-триазол-4-іл)бензоіл)-3-(2-(4-(пірид-4-ил)-4-((2-карбоксиморфолін-4-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін,
1-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-1-іл)бензоіл)-3-(2-(4-(пірид-4-ил)-4-((2-карбоксиморфолін-4-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін,
1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-(пірид-3-ил)-4-((2-карбоксиморфолін-4-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін,
1-(2-метокси-5-(4Н-триазол-4-іл)бензоіл)-3-(2-(4-(пірид-3-ил)-4-((2-карбоксиморфолін-4-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін,
1-(2-метокси-5-(1Н-триазол-1-іл)бензоіл)-3-(2-(4-(пірид-3-ил)-4-((2-карбоксиморфолін-4-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін,
1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-(пірид-2-ил)-4-((2-карбоксиморфолін-4-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін,
1-(2-метокси-5-(4Н-триазол-4-іл)бензоіл)-3-(2-(4-(пірид-2-ил)-4-((2-карбоксиморфолін-4-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін,
1-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-1-іл)бензоіл)-3-(2-(4-(пірид-2-ил)-4-((2-карбоксиморфолін-4-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін

На Реакційній Схемі А показана основна синтетична процедура для одержання таких сполук формул (1) Реагенти і вихідні матеріали легко доступні для фахівців Усі речовини в Реакційній Схемі А попередньо ідентифіковані, якщо не зазначено інше



На стадії 1 Реакційної Схеми А гідроксильну групи відповідного 3-(ω-гідроксialkil) піролідину формули 2 перетворюють у відповідну групу L_1 що видаляється. Відповідний 3-(ω-гідроксialkil)піролідину формули 2 є речовиною, у якій m , n , G_1 , G_2 , R_1 , R_2 і R_3 такі, як потрібно для кінцевого продукту формули (1). Відповідний 3-(ω-гідроксialkil)піролідину формули 2 також може мати стереохімію, як потрібно для кінцевого продукту формули (1). Відповідні сполуки формули 2 можна одержати так, як описано тут і в Патентах США №5340822 і 5635510 і в РСТ WO 94/26735 і WO 96/06094. Відповідна група L_1 , що видаляється, є групою, що можна видалити піридином формули 3, отримавши сполуку формули (1) або захищену сполуку формули (1). Відповідні групи L_1 , що видаляються, включають (але не обмежені цим) хлор, бром, йод, мезилат, тозилат і подібні, при цьому кращий мезилат. Перетворення гідроксильних груп у групи, що видаляються, такі як хлор, бром, йод, мезилат і тозилат, добре відомо і високо оцінене на практиці.

Наприклад, сполуки, у яких L_1 представляє бром, утворюються при взаємодії відповідного 3-(ω-гідроксialkil)піролідину формули 2 із 1,0-1,5 молярними еквівалентами чотирибромистого вуглецю і 1,0-1,75 молярними еквівалентами трифенілфосфіну (P J Koscienski і ін J Org Chem 42, 353-355 (1977)). Реакцію проводять, з'єднуючи 3-(ω-гідроксialkil)піролідин формули 2 із чотирибромистим вуглецем у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан або хлороформ, і додаючи потім розчин трифенілфосфіну у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан або хлороформ. Звичайно проводять реакцію при температурах від -10°C до кімнатної.

Реакція звичайно займає від 5 хвилин до 24 годин. Продукт можна виділити й очистити відомими в практиці способами, такими як екстракція, випарювання, розтирання, хроматографія і перекристалізація.

Сполуки, у яких L_1 представляє бром, утворюються також при взаємодії відповідного 3-(ω-гідроксialkil)піролідину формули 2 із невеликим молярним надлишком дибромиду трифенілфосфіну (R F Borch і ін J Org Chem 99, 1612-1619 (1977)). Реакцію проводять у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран або діетиловий ефір. Реакцію здійснюють у присутності відповідної основи, такої як піридин. Звичайно проводять реакцію при температурі від 0 до 50°C . Реакція звичайно займає від 5 хвилин до 24 годин. Продукт можна виділити й очистити відомими в практиці способами, такими як екстракція, випарювання, розтирання, хроматографія і перекристалізація.

Інакше утворюються, наприклад, сполуки, у яких L_1 представляє мезилат, шляхом взаємодії відповідного 3-(ω-гідроксialkil)піролідину формули 2 із 1-2 молярними еквівалентами метансульфоніхлориду. Реакцію проводять у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан, хлороформ, толуол, бензол або піридин. Реакцію проводять у присутності відповідної основи, такої як триетиламін, N,N -діізопропілетиламін, N -метилморфолін або піридин. Звичайно проводять реакцію при температурі від -20 до 50°C . Реакція звичайно займає від 1 години до 24 годин. Продукт можна виділити й очистити відомими в практиці способами, такими як екстракція, випарювання, розтирання, хроматографія і перекристалізація.

Сполуки формули 2a, у яких L_1 представляє йод, можна одержати зі сполуки формули 2a, у яких L_1 представляє мезилат, хлор або бром, по реакції обміну, такої як реакція Фінкельштейну.

Наприклад, сполуки формули 2a, у яких L_1 представляє мезилат, хлор або бром, взаємодіють із 1,0-10,0 молярними еквівалентами йодиду, такого як йодид натрію або калію. Реакцію проводять у відповідному розчиннику, такому як ацетон або бутанон. Звичайно проводять реакцію при температурі від кімнатної до температури кипіння розчинника зі зворотним холодильником. Реакція звичайно займає від 1 години до 24 годин. Продукт можна виділити й очистити відомими в практиці способами, такими як екстракція, випарювання, розтирання, хроматографія і перекристалізація.

На стадії 2 Реакційної Схеми А відповідний 3-(ω- L_1 -алкіл)піролідин формули 2a реагує з відповідною піперидиновою сполукою формули 3 або її сіллю. Відповідна піперидинова сполука формули 3 є речовиною, у якій ap такий, як потрібно в кінцевому продукті формули (1), а A або представляє A , як потрібно в кінцевому продукті формули (1), або після зняття захисту дає A , як потрібно в кінцевому продукті формули (1), або після амідування дає A , як потрібно в кінцевому продукті формули (1).

Наприклад, 3-(ω- L_1 -алкіл)піролідин формули 2a, який підходить, реагує з відповідною піперидиновою сполукою формули 3 або її сіллю, даючи сполуки формули (1) або сполуки формули (1) із захистом. Реакцію проводять у відповідному влас-

не кажучи безводному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, піридин, ацетонітрил, толуол або диметилформамід, використовуючи від 1,0 до 6,0 молярних еквівалентів відповідної основи, такої як триетиламін, піридин або N-діізопропілетиламін. Якщо використовують сіль відповідного піперидину формули 3, то застосовують додатковий молярний надлишок відповідної основи. Протіканню реакції можна сприяти, додаючи каталітичну кількість (від 0,1 до 0,5 молярних еквівалентів) йодиду, такого як йодид натрію або калію. Звичайно проводять реакцію при температурі від кімнатної до температури кипіння розчинника зі зворотним холодильником. Реакція звичайно займає від 1 до 72 годин. Продукт можна виділити й очистити відомими в практиці способами, такими як екстракція, випарювання, розтирання, хроматографія і перекристалізація.

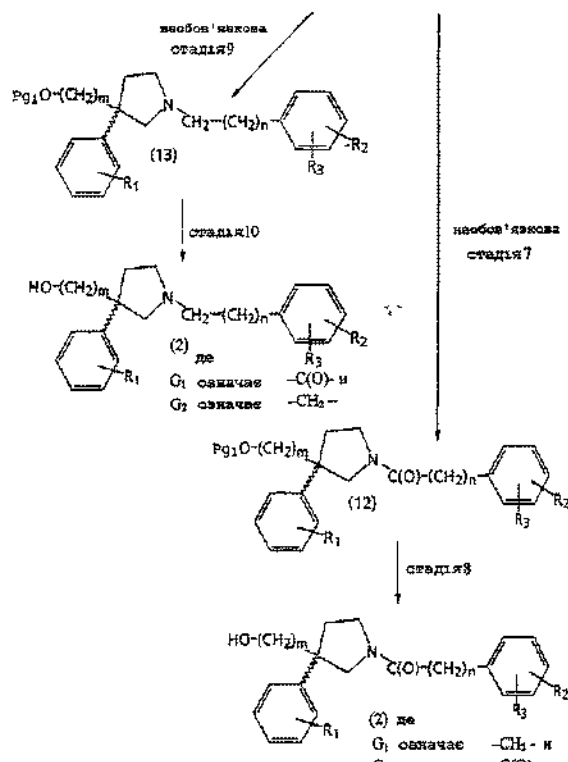
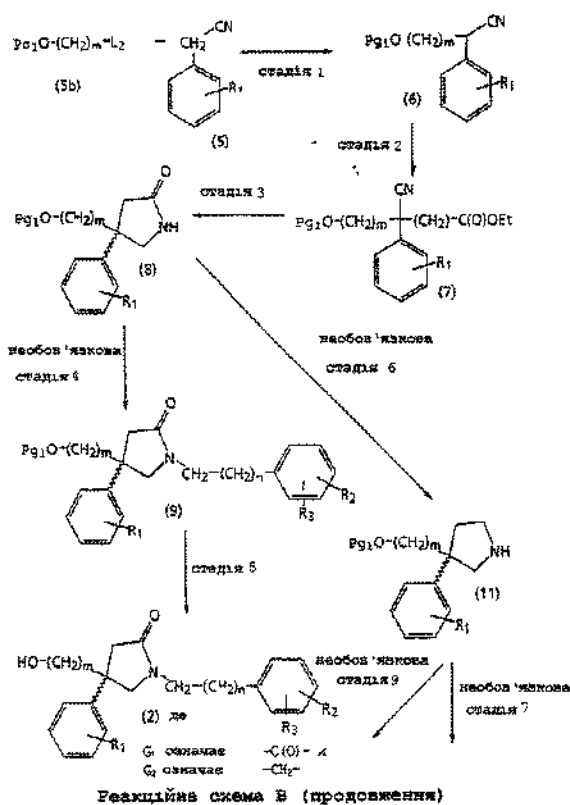
Інакше, проводять реакцію у відповідному змішаному розчиннику, такому як суміш толуол /вода, суміш етилацетат /вода або суміш тетрагідрофуран /вода, із використанням від 1,0 до 6,0 молярних еквівалентів відповідної основи, такої як гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат калію або бікарбонат калію. Як зазначено вище, якщо використовують сіль відповідного піперидину формули 3, то беруть додатковий молярний надлишок відповідної основи. Протіканню реакції можна сприяти, додаючи каталітичну кількість (від 0,1 до 0,5 молярних еквівалентів) йодиду, такого як йодид натрію або калію. Звичайно проводять реакцію при температурі від кімнатної до температури кипіння змішаного розчинника зі зворотним холодильником. Реакція звичайно займає від 1 до 150 годин. Продукт можна виділити й очистити відомими в практиці способами, такими як екстракція, випарювання, розтирання, хроматографія і перекристалізація.

На необов'язковій стадії 3 Реакційної Схеми А знімають захист із захищеної сполуки формули (1), одержуючи сполуки формули (1). Реакція видалення захисту, така як, видалення захисту з карбоксильної групи при використанні відповідних захисних груп, таких як описані в роботі T Greene *Protecting Groups in Organic Synthesis*, добре відома й оцінена на практиці.

Крім того, добре відомими й оціненими фахівцями способами із сполуки формули (1) легко одержати фармацевтичне прийнятні солі сполуки формули (1).

Реакційна Схеми В є основною схемою одержання спиртів структури 2, використовуваних у якості вихідних матеріалів у Реакційній Схемі А. Реагенти і вихідних матеріалів легко доступні для фахівців. Усі речовини в Реакційній Схемі В попередньо ідентифіковані, якщо не зазначено інакше.

Реакційна схема В



На стадії 1 Реакційної Схеми У відповідний нітрил структури 5 алкілюють відповідним захищеним спиртом структури 5b, одержуючи ω -(захищений гідрокси) алкілнітрил структури 6.

Відповідний нітрил структури 5 є речовиною, у якій R_1 такий, як потрібно в кінцевому продукті фо-

рмули (1) Відповідний захищений спирт структури 5b є речовиною, у якій, m таке, як потрібно в кінцевому продукті формули (1), і група L₁, що видаляється, така, яку можна замінити аніоном, похідним відповідного нїтрилу структури 6 Відповідні групи, що видаляються, включають (але не обмежені цим) хлор, бром, йод і мезилат, при цьому кращий йод і бром Фахівці добре знають і цінують вибірці застосування відповідних для захисту гідроксильних груп (Pg₁), таких як описані в роботі T Greene Protecting Groups in Organic Synthesis На стадії 1 Реакційної Схеми В звичайно віддають перевагу застосуванню захисних груп тетрагідропран-2-іл і трет-бутилдиметилсиліл

Наприклад, відповідний нїтрил структури 5 взаємодіє з 1,0-1,2 молярними еквівалентами відповідного захищеного спирту структури 5b Реакцію проводять у присутності приблизно еквімолярної кількості відповідної основи, такої як гідрид натрію, натрій біс-(триметилсиліл)амід, трет-бутилат калію або літій діізопропіламід, при цьому кращі гідрид натрію, натрій біс-(триметилсиліл)амід Реакцію проводять у розчиннику, такому як диметилформамід або тетрагідрофуран Звичайно проводять реакцію при температурі від -78 до 0°C Реакція звичайно займає від 1 до 72 годин Продукт можна виділити й очистити відомими в практиці способами, такими як екстракція, випарювання, розтирання, хроматографія і перекристалізація

На стадії 2 Реакційної Схеми В ω-(захищений гідрокси)алкілнїтрил структури 6 алкілюють етилбром-ацетатом, одержуючи складноефірні сполуки нїтрилу структури 7

Наприклад, ω-(захищений гідрокси)алкілнїтрил структури 6 реагує з приблизно молярним еквівалентом етилбром-ацетату Реакцію проводять у присутності приблизно молярного еквіваленту відповідної основи, такої як натрій біс-(триметилсиліл)амід або літій діізопропіламід Реакцію проводять у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран Звичайно проводять реакцію при температурі від -78 до 0°C Реакція звичайно займає від 1 до 72 годин Продукт можна виділити й очистити відомими в практиці способами, такими як екстракція, випарювання, розтирання, хроматографія і перекристалізація

На стадії 3 Реакційної Схеми В складноефірні сполуки нїтрилу структури 7 відновлюють і циклізують, одержуючи 3-(ω-(захищений гідрокси)алкіл)-5-оксопіролідинову сполуку структури 8 Циклізація може відбуватися спонтанно після відновлення або її можна проводити на окремій стадії після виділення проміжного аміну

Наприклад, складноефірна сполука нїтрилу структури 7 взаємодіє з надлишком відповідного відновника, такого як боргідрид натрію в присутності гексагідрату хлориду кобальту (II) або водню в присутності відповідного каталізатора, такого як нікель Ренею або оксид платини

Якщо використовують боргідрид натрію в присутності гексагідрату хлориду кобальту, реакцію проводять у відповідному розчиннику, такому як метанол або етанол Звичайно проводять реакцію при температурі від 0 до 50°C Реакція звичайно займає від 1 до 72 годин Як правило, кристаліза-

ція в цих умовах відбувається спонтанно Продукт можна виділити й очистити відомими в практиці способами, такими як екстракція, випарювання, розтирання, хроматографія і перекристалізація

Якщо використовують нікель Ренею, реакцію проводять у відповідному розчиннику, що містить аміак, такому як етанол/водяний гідроксид амонію або метанол/водяний гідроксид амонію Звичайно проводять реакцію при температурі від кімнатної до 70°C Реакцію з воднем здійснюють при тиску від 1,055кг/см² (15 psi) до 8,44кг/см² (120 psi) в апараті, призначеному для проведення реакції під тиском Як правило, у цих умовах відбувається спонтанна циклізація Продукт можна виділити шляхом ретельного видалення каталізатора фільтруванням і випарюванням Очистити продукт можна відомими в практиці способами, такими як екстракція, випарювання, розтирання, хроматографія і перекристалізація

Якщо використовують оксид платини, реакцію проводять у відповідному розчиннику, такому як етанол, метанол, хлороформ, суміші етанол/хлороформ або суміші метанол/хлороформ Звичайно проводять реакцію при температурі від кімнатної до 50°C Реакцію з воднем здійснюють при тиску від 1,055кг/см² (15 psi) до 8,44кг/см² (120 psi) в апараті, призначеному для проведення реакції під тиском, такому як апарат Парра (Parr) Звичайно в цих умовах одержують проміжний продукт амін і виділяють його шляхом ретельного видалення каталізатора фільтруванням і випарюванням Проміжний амін циклізують при нагріванні у відповідному розчиннику, такому як етанол, метанол, толуол або хлорбензол Звичайно проводять реакцію при температурі від 50°C до температури кипіння розчинника зі зворотним холодильником Реакція звичайно займає від 8 до 48 годин Продукт можна очистити за допомогою екстракції, випарювання, розтирання, хроматографії і перекристалізації

На необов'язковій стадії 4 Реакційної Схеми В 3-(із-(захищений гідрокси)алкіл)-5-оксопіролідинову сполуку структури 8 алкілюють відповідним агентом, що алкілює, одержуючи сполуки структури 9 Відповідний агент, що алкілює, X₁-CH₂-(CH₂)_n-Ph₁ є речовиною, у якій X₁ представляє метансульфоніл, хлор, бром або йод, n таке, як потрібно в кінцевому продукті формули (1), і Ph₁ представляє феніл або заміщений феніл, що має R₁ і R₃ такі, як потрібно в кінцевому продукті формули (1)

Наприклад, 3-(ω-(захищений гідрокси) алкіл)-5-оксопіролідинова сполука структури 8 взаємодіє з 1-5 молярними еквівалентами відповідного агента, що алкілює Реакцію проводять у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, диметилсульфоксид або диметилформамід Реакцію проводять у присутності основи, такої як гідрид натрію, трет-бутилат калію, калій біс-(триметилсиліл)амід або літій діізопропіламід, при цьому кращі гідрид натрію і калій біс-(триметилсиліл)амід Звичайно проводять реакцію при температурі від 0 до 50°C Реакція звичайно займає від 1 до 72 годин Продукт можна виділити й очистити добре відомими в практиці

способами, такими як екстракція, випарювання, розтирання, хроматографія і перекристалізація

На стадії 5 Реакційної Схеми В знімають захист із сполуки структури 9, одержуючи спирт структури 2, у якій G_1 представляє $-C(O)-$, і G_2 представляє $-CH_2-$. Реакція видалення захисту, така як видалення груп, що захищають гідроксил, із використанням відповідних захисних груп, таких як описані в роботі T Greene Protecting Groups in Organic Synthesis, добре відома й оцінена на практиці

На необов'язковій стадії 6 Реакційної Схеми В 3-(ω -(захищений гідрокси)алкіл)-5-оксипіролідинову сполуку структури 8 відновлюють, одержуючи 3-(ω -(захищений гідрокси)алкіл)піролідинову сполуку структури 11

Наприклад, 3-(3-(ω -(захищений гідрокси)алкіл)-5-оксипіролідинова сполука 8 взаємодіє з надлишком відповідного відновника, такого як літійалюмінійгідрид, алюмінійгідрид або диметилсульфоксидний комплекс бора. Реакцію проводять у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран. Звичайно проводять реакцію при температурі від 0°C до температури кипіння розчинника зі зворотним холодильником. Реакція звичайно займає від 1 до 72 годин. Продукт можна виділити й очистити добре відомими в практиці способами, такими як різке охолодження комплексів бору або алюмінію, екстракція, випарювання, розтирання, хроматографія і перекристалізація

На необов'язковій стадії 7 Реакційної Схеми В 3-(ω -(захищений гідрокси)алкіл)піролідинову сполуку структури 11 обробляють відповідною ароїловою (агоуї) кислотою, ароїловим ефіром, галогенідом ароїлової кислоти, ароїловим ангідридом або ароїловим змішаним ангідридом, $X_2-C(O)-(CH_2)_n-Ph_2$, одержуючи сполуки структури 12. Відповідна ароїлова кислота, ароїловий ефір, галогенід ароїлової кислоти, ароїловий ангідрид або ароїловий змішаний ангідрид, $X_2-C(O)-(CH_2)_n-Ph_2$, є речовиною, у якій X_2 представляє гідроксил, активований ефір, такий як О-гідроксисукцинімід, О-гідроксибензотриазол, активовану групу, що видалється, таку як хлор, бром, або групу, що утворює ангідрид, або змішаний ангідрид, n таке, як потрібно в кінцевому продукті формули (1), і Ph_2 представляє феніл або заміщений феніл, що має R_1 і R_3 такі, як потрібно у формулі (1)

Наприклад, 3-(ω -(захищений гідрокси) алкіл) піролідинова сполука структури 11 взаємодіє з 1-1,5 молярними еквівалентами відповідної ароїлової кислоти, ароїлового ефіру, галогеніду ароїлової кислоти, ароїлового ангідриду або ароїлового змішаного ангідриду. Реакцію проводять у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан, тетрагідрофуран, ацетонітрил, диметилформамід або піридин. Реакцію проводять у присутності основи, такої як триетиламін, N-метилморфолін, N,N-діізопропілетиламін або піридин. Звичайно проводять реакцію при температурі від -20 до 50°C . Звичайно реакція займає від 1 до 6 годин. Продукт можна виділити й очистити добре відомими в практиці способами, такими як екстракція, випарювання, розтирання, хроматографія і перекристалізація

Інакше, 3-(ω -(захищений гідрокси) алкіл) піролідинова сполука структури 11 взаємодіє, наприклад, із 1-1,5 молярними еквівалентами відповідної ароїлової кислоти, ароїлового ефіру, галогеніду ароїлової кислоти, ароїлового ангідриду або грошового змішаного ангідриду. Реакцію проводять у відповідному змішаному розчиннику, такому як тетрагідрофуран/вода, ацетон/вода або етилацетат/вода. Реакцію проводять у присутності основи, такої як карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат калію, бікарбонат калію, гідроксид натрію або гідроксид калію. Реакцію можна проводити в присутності відповідного катализатора, такого як йодид натрію або йодид калію. Звичайно проводять реакцію при температурі від -20 до 50°C . Реакція звичайно займає від 1 до 24 годин. Продукт можна виділити й очистити добре відомими в практиці способами, такими як екстракція, випарювання, розтирання, хроматографія і перекристалізація

На стадії 8 Реакційної Схеми В знімають захист із сполуки структури 12, одержуючи спирт структури 2, у якій G_1 представляє $-CH_2-$, і G_2 представляє $-C(O)-$. Реакція видалення захисту, така як видалення груп, що захищають гідроксил, із використанням відповідних захисних груп, таких як описані в роботі T Greene Protecting Groups in Organic Synthesis, добре відома й оцінена на практиці

На необов'язковій стадії 9 Реакційної Схеми В 3-(ω -(захищений гідрокси)алкіл)піролідинову сполуку структури 11 алкілюють відповідним алкілгалогенідом $X_3-CH_2-CH_2)_n-Ph_3$, одержуючи сполуки структури 13. Відповідний алкілгалогенід представляє сполуку, у якій X_3 є хлором, бромом або мезилатом, n таке, як потрібно в кінцевому продукті формули (1), і Ph_3 є фенілом або заміщеним фенілом, що має R_2 і R_3 , як потрібно у формулі (1)

Наприклад, 3-(ω -(захищений гідрокси)алкіл)піролідинова сполука структури 11 взаємодіє з 1,0-1,2 молярними еквівалентами відповідного алкілгалогеніду. Реакцію проводять у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, диметилсульфоксид, ацетонітрил, толуол або диметилформамід. Реакцію звичайно проводять у присутності основи, такої як карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат калію, триетиламін, N,N-діізопропілетиламін або піридин. Звичайно реакцію проводять при температурі від 0°C до температури кипіння розчинника зі зворотним холодильником. Реакція звичайно займає від 1 до 72 годин. Продукт можна виділити й очистити добре відомими в практиці способами, такими як екстракція, випарювання, розтирання, хроматографія і перекристалізація

Інакше, наприклад, 3-(ω -(захищений гідрокси)алкіл)піролідинова сполука структури 11 взаємодіє з 1-1,2 молярними еквівалентами відповідного алкілгалогеніду. Реакцію проводять у відповідному змішаному розчиннику, такому як тетрагідрофуран/вода, толуол/вода або етилацетат/вода. Реакцію проводять у присутності основи, такої як карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат калію або бікарбонат калію

Звичайно проводять реакцію при температурі від 0°C до температури кипіння розчинника зі зво-

ймає від 1 до 72 годин. Продукт можна виділити й очистити добре відомими в практиці способами, такими як швидке охолодження, екстракція, випарювання, розтирання, перегонка, хроматографія і перекристалізація.

На необов'язковій стадії 3 Реакційної Схеми С 5-оксо-3-оцтовокислий ефір піролідін структури 15 гідролізують, одержуючи 5-оксо-3-оцтовокислий піролідін структури 16.

Наприклад, 5-оксо-3-оцтовокислий ефір піролідін структури 15 взаємодіє з відповідним агентом, що гідролізує, таким як гідроксид натрію, гідроксид калію або гідроксид літію. Реакцію проводять у відповідному розчиннику, такому як вода, суміші тетрагідрофуран/вода, метанол, суміші метанол/вода або суміші етанол/вода. Звичайно проводять реакцію при температурі від 0°C до температури кипіння розчинника зі зворотним холодильником. Реакція звичайно займає від 1 до 72 годин. Продукт можна виділити й очистити добре відомими в практиці способами, такими як екстракція, випарювання, розтирання, хроматографія і перекристалізація.

На стадії 4 Реакційної Схеми С 5-оксо-3-оцтовокислий піролідін структури 16 відновлюють, одержуючи 3-(ω-гідроксietил)-5-оксопіролідін структури 17.

Наприклад, 5-оксо-3-оцтовокислий піролідін структури 16 взаємодіє з відповідним борановим реагентом, таким як диметилсульфоксидний комплекс борану. Реакцію проводять у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран або діетиловий ефір. Звичайно проводять реакцію при температурі від 0°C до температури кипіння розчинника зі зворотним холодильником. По завершенні реакції її гасять, обережно додаючи відповідний водяний розчин кислоти, такий як 1М розчин соляної кислоти. Продукт можна виділити й очистити добре відомими в практиці способами, такими як екстракція, випарювання, розтирання, хроматографія і перекристалізація.

Інакше, 5-оксо-5-оцтовокислий піролідін структури 16 можна відновити через утворення проміжного змішаного ангідриду, що піддають взаємодії із відповідним м'яким відновлювачем, таким як боргідрид натрію.

Наприклад, 5-оксо-3-оцтова кислота піролідін структури 16 взаємодіє з 1,2-1,7 еквівалентами відповідної основи, такої як N-метилморфолін, у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран або діетиловий ефір. Реакційну суміш прохолоджують до температури в інтервалі від (-50°C) до 0°C (переважно від (-25°C) до (-20°C) перед додаванням 1,2-1,7 еквівалентів ізобутилхлорформату. Реакцію залишають перемішуватися протягом періоду від 30 хвилин до 3 годин для утворення змішаного ангідриду. По завершенні утворення змішаного ангідриду додають боргідрид натрію. Продукт можна виділити й очистити добре відомими в практиці способами, такими як екстракція, випарювання, хроматографія і перекристалізація.

На стадії 5 Реакційної Схеми С у 3-(ω-гідроксietил)-5-оксопіролідін структури 17 уводять захист, одержуючи 3-(ω-(захиснений гідроксietил))-5-оксопіролідін структури 8, використовуваний у

Реакційній Схемі В. Спеціалісти добре знають і цінують вибір і застосування відповідних захисних груп, таких як описані в роботі T. Greene *Protecting Groups in Organic Synthesis*.

На необов'язковій стадії 6 Реакційної Схеми С 5-оксо-3-оцтовокислий ефір піролідін структури 15 відновлюють, одержуючи 3-(ω-гідроксietил)піролідін структури 18, як показано на необов'язковій стадії 6 Реакційної Схеми В, використовуючи відновлювач, що підходить для відновлення амідної і ефірної груп.

На стадії 7 Реакційної Схеми С 3-(ω-гідроксietил)піролідін структури 18 взаємодіє з відповідним ароілгалогенідом, ароїловим ангідридом або ароїловим змішаним ангідридом, даючи спирт структури 2. Відповідний ароілгалогенід, ароїловий ангідрид або ароїловий змішаний ангідрид є сполукою, описаною на необов'язковій стадії 7 Реакційної Схеми В.

Наприклад, 3-(ω-гідроксietил)піролідін структури 18 взаємодіє з 1-1,1 молярними еквівалентами відповідного ароілгалогеніду, ароїлового ангідриду або ароїлового змішаного ангідриду. Реакцію проводять у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, дихлорметан, ацетон, етилацетат, толуол або діетиловий ефір. Реакцію проводять у присутності основи, такої як N-метилморфолін, карбонат натрію, триетиламін, N,N-діізопропілетиламін, карбонат калію або бікарбонат натрію. Звичайно проводять реакцію при температурі від -78°C до кімнатної температури. Реакція звичайно займає від 1 до 24 годин. Продукт можна виділити й очистити добре відомими в практиці способами, такими як екстракція, випарювання, розтирання, хроматографія і перекристалізація.

Інакше, наприклад, 3-(ω-гідроксietил)піролідін структури 18 взаємодіє з 1-1,1 молярними еквівалентами відповідного ароілгалогеніду, ароїлового ангідриду або ароїлового змішаного ангідриду в умовах Schotten-Baumann. Реакцію проводять у відповідній суміші розчинників, такий як толуол/вода, ацетон/вода, тетрагідрофуран/вода або етилацетат/вода. Реакцію проводять у присутності основи, такої як карбонат калію, бікарбонат калію, бікарбонат натрію, карбонат натрію, гідроксид натрію або гідроксид калію. Звичайно проводять реакцію при температурі від -20 до 50°C. Реакція звичайно займає від 15 хвилин до 24 годин. Продукт можна виділити й очистити добре відомими в практиці способами, такими як екстракція, випарювання, розтирання, хроматографія і перекристалізація.

На необов'язковій стадії 8 Реакційної Схеми С 5-оксо-3-оцтовокислий ефір піролідіну структури 15 алкілюють відповідним алкілгалогенідом, одержуючи 1-арипалкіл-5-оксо-3-оцтовокислий ефір піролідін структури 19. Відповідний алкілгалогенід є сполукою, описаною на необов'язковій стадії 4 Реакційної Схеми В.

Наприклад, 5-оксо-3-оцтовокислий ефір піролідін структури 15 взаємодіє з 1,0-1,2 молярними еквівалентами відповідного алкілгалогеніду. Реакцію проводять у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, диметилсульфоксид, ацетонітрил або диметилформамід. Реакцію проводять у

присутності основи, такої як гідрид натрію, натрій біс(триметилсиліл)амід, трет-бутилат калію. Звичайно проводять реакцію при температурі від 0 до 50°C. Реакція звичайно займає від 1 до 72 годин. Продукт можна виділити й очистити добре відомими в практиці способами, такими як екстракція, випарювання, розтирання, хроматографія і перекристалізація.

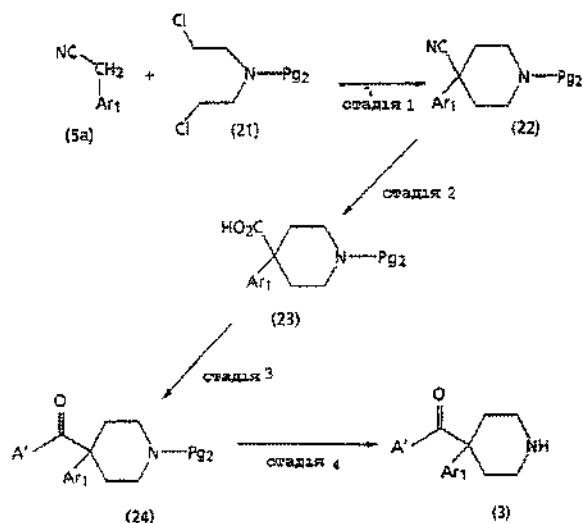
На стадії 9 Реакційної Схеми С 1-арилалкіл-5-оксо-3-оцтовокислий ефір піролідін структури 19 гідролізують, одержуючи 1-арилалкіл-5-оксо-3-оцтову кислоту піролідін структури 20.

Наприклад, 1-арилалкіл-5-оксо-3-оцтовокислий ефір піролідін структури 19 взаємодіє з відповідним агентом, що гідролізує, таким як гідроксид натрію, гідроксид калію або гідроксид літію. Реакцію проводять у відповідному розчиннику, такому як вода, суміші тетрагідрофурану/води, метанол, суміші метанолу/води або суміші етанолу/води. Звичайно реакцію проводять при температурі від 0°C до температури кипіння розчинника зі зворотним холодильником. Реакція звичайно займає від 1 до 72 годин. Продукт можна виділити й очистити добре відомими в практиці способами, такими як екстракція, випарювання, розтирання, хроматографія і перекристалізація.

На стадії 10 Реакційної Схеми С 1-арилалкіл-5-оксо-3-оцтову кислоту піролідін структури 20 відновлюють, як показано на стадії 4 Реакційної Схеми С, одержуючи спирт структури 2, у який m дорівнює 2, G_1 представляє $-C(O)-$, і G_2 представляє $-CH_2-$.

Далі на Реакційній схемі D показана синтетична процедура для одержання піперидинових сполук структур 3 і 3a, використовуваних у якості вихідних матеріалів у Реакційних Схемах A 1 і A 2.

Реакційна схема D



На стадії 1 Реакційної схеми D відповідний біс-(2-хлоретил) амін із захистом формули 21 алкілюють підходящим арилацетонтрилом формули 5a, одержуючи 4-арил-4-ціанопіперидин із захистом формули 22. Відповідний біс-(2-хлоретил)амін із захистом формули 21 є сполукою, у якій захисна

група (Pg_2) може бути C_1 - C_4 алкілом, бензилом, замщеним бензилом, пара-толуолсульфонілом, бензолсульфонілом або карбаматом, таким як трет-бутоксикарбоніл або етоксикарбоніл. Відповідний арилацетонтрил формули 5a є сполукою, у якій Ar_1 , такий, як потрібно в кінцевому продукті формули (1). Алкілювання такого типу добре відомо й оцінено на практиці, деякі приклади такого типу реакцій знайдені серед інших у роботах T Cammack і P C Reeves, J Heterocyclic Chem 23, 73-75 (1986) і C V Bercz і R D Ice, J Pharmaceutical Sci 21, 1316-1317 (1972).

Наприклад, біс-(2-хлоретил)амін, що підходить, із захистом формули 21 взаємодіє з відповідним арилацетонтрилом формули 5a. Реакцію проводять у присутності основи, такої як амід натрію, гідрид натрію, натрій гексаметилдисилазид, трет-бутилат калію і літій діізопропіламід. Реакцію проводять у розчиннику, такому як диметилсульфоксид і тетрагідрофуран. Можна проводити реакцію в присутності 0,01-0,5 молярних еквівалентів відповідного каталізатора, такого як йодид натрію або йодид калію. Звичайно проводять реакцію при температурі від 0 до 80°C. Реакція звичайно займає від 1 до 72 годин. Продукт можна виділити й очистити добре відомими в практиці способами, такими як екстракція, випарювання, розтирання, хроматографія і перекристалізація.

Інакше, наприклад, біс-(2-хлоретил) амін із захистом формули 21 взаємодіє з відповідним арилацетонтрилом формули 5a в умовах фазового переносу. Реакцію можна проводити у воді або розчиннику, що складається з органічної і водяної фаз. Реакцію проводять у присутності гідроксиду, такого як гідроксид натрію або гідроксид калію. Реакцію проводять у присутності відповідного каталізатора, що включає солі четвертинного амонію і фосфонію, такі як тетрабутиламоній бромід, тетрабутиламоній гідросульфат, гексадецилтрибутилфосфоній бромід, бензилтриметиламоній хлорид і подібні. Реакцію інтенсивно перемішують і проводять звичайно при температурі від 0 до 100°C. Реакція звичайно займає від 1 до 24 годин. Продукт можна виділити й очистити добре відомими в практиці способами, такими як екстракція, випарювання, розтирання, хроматографія і перекристалізація.

На стадії 2 Реакційної Схеми D 4-арил-4-ціанопіперидин формули 22 гідролізують до 4-арил-4-піперидин-4-карбонової кислоти формули 23. Гідроліз нітрилів до кислот можна проводити в кислих або лужних умовах, що добре знають і розуміють фахівці. Фахівці добре знають і розуміють вибір і застосування умов гідролізу, що підходять для визначеної захисної групи (Pg_2).

Фахівцям зрозуміло, що видалення групи Pg_2 , яка захищає амін, може знадобитися до або після стадії 2. Наприклад, якщо Pg_2 представляє бензил, то захисну групу можна видалити, що буде сприяти гідролізу нітрилу, і потім знову ввести після гідролізу. Якщо захист знятий, то повторне введення захисної групи Pg_2 (будь-то бензильна або інша захисна група) після гідролізу дає 4-арил-піперидин-4-карбонову кислоту формули 23. Інакше, захисну групу, використану на стадіях 1 і 2 Реакційної Схеми D, можна видалити і замінити

формули 3 Видалення групи, що захищає амін, добре відомо, оцінене на практиці й описано в роботі T Greene Protecting Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience (1981)

Крім того, фахівцям зрозуміло, що 4-арил-піперидин-4-карбонову кислоту формули 23 можна одержати з 4-арил-4-ціанопіридину формули 22 подальшим гідролізом аміду 4-арилпіперидин-4-карбонової кислоти, отриманого за допомогою гідролізу 4-арил-4-ціанопіридину формули 22

Наприклад, підходящий 4-арил-4-ціанопіперидин формули 22 взаємодіє з основним пероксидом водню, даючи 4-арил-4-карбокислотний амід-піперидин або 4-арил-4-карбокислотний амід-піперидин N-оксид Застосування основного пероксиду водню для гідролізу нтрпів до карбоксамідів добре відомо й оцінено на практиці Reagents for Organic Synthesis, Fieser i Fieser, John Wiley & Sons, Inc (1967) Відповідними основами для цієї реакції є гідроксиди лужних металів, такі як гідроксиди натрію і калію Реакцію проводять у відповідному розчиннику, такому як вода, етанол, метанол, суміші вода/етанол або суміші вода/метанол Реакцію проводять при температурі від 0°C до температури кипіння відповідного розчинника зі зворотним холодильником Звичайно реакція займає приблизно від 4 годин до 4 днів Продукт можна виділити й очистити добре відомими в практиці способами, такими як екстракція, випарювання, розтирання, хроматографія і перекристалізація

Якщо одержують 4-арил-4-карбокислотний амід-піперидин, із нього видаляють захист, одержуючи амід 4-арил-піперидин-4-карбонової кислоти Якщо одержують 4-арил-4-карбокислотний амідпіперидин N-оксид, його відновлюють і видаляють захист, одержуючи амід 4-арил-піперидин-4-карбонової кислоти Зрозуміло, що зняття захисту з аміну і відновлення оксиду аміну можна проводити одночасно або послідовно Відновлення оксидів амінів також добре відомо фахівцям Після відновлення N-оксиду видаляють групу, що захищає амін, Pg_2

Видалення групи, що захищає амін, такої як бензил і заміщений бензил, добре відомо, оцінено на практиці й описано в роботі T Greene Protecting Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience (1981) Продукт можна виділити й очистити добре відомими в практиці способами, такими як фільтрація, екстракція, випарювання, розтирання, хроматографія і перекристалізація

Перевірено на практиці, що амід 4-арил-піперидин-4-карбонової кислоти можна далі гідролізувати у кислих або основних умовах, одержуючи 4-арил-піперидин-4-карбонову кислоту формули 23

Наступні далі приклади й одержання представляють типовий синтез сполук формули (1) Варто розуміти, що ці приклади є лише ілюстративними і зовсім не покликані обмежувати область даного винаходу

ОДЕРЖАННЯ 1

сіть 4-феніл-4-((4-карбоетоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо) піперидину і соляної кислоти

Об'єднують 4-фенілпіперидин-4-карбонову кислоту-паратолуолсульфонову кислоту (97,5г, 0,258

моль), N,N-діізопропілетиламін (55мл, 0,316 моль) і диметилформамід (900мл) Додають краплями розчин ди-трет-бутилд и карбонату (85,0г, 0,30 моль) у диметилформаміді Через 20 годин розбавляють реакційну суміш діетиловим ефіром і тричі екстрагують водою, а потім розсолем Сушать органічний шар над MgSO_4 , фільтрують, промивають MgSO_4 , дихлорметаном Упарюють у вакуумі, одержуючи 1-трет-бутоксикарбоніл-4-фенілпіперидин-4-карбонову кислоту

Об'єднують 1-трет-бутоксикарбоніл-4-фенілпіперидин-4-карбонову кислоту (18,7г, 97,5 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (34,0мл, 0,195 моль) у дихлорметані (400мл) Додають підрат 1-гідроксибензотриазолу (13,2г, 97,7 ммоль) і етилпепекотат (4-карбоетоксипіперидин) (14,0г, 88,8 ммоль) Додають гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіміду Через 18 годин розбавляють реакційну суміш дихлорметаном і двічі екстрагують водою Сушать органічний шар над MgSO_4 , фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи 1-трет-бутоксикарбоніл-4-феніл-4-((4-карбоетоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидин

Об'єднують 1-трет-бутоксикарбоніл-4-феніл-4-((4-карбоетоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидин (25,0г, 56,6 ммоль) і дихлорметан (200мл) Додають розчин соляної кислоти в діоксані (50мл, 4М, 200 ммоль) Через 3 години додають діетиловий ефір (400мл) і фільтрують, одержуючи після сушіння зазначену у заголовку сполуку Способом Одержання 1 синтезують також

а) сіть 4-феніл-4-((3-карбоетоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидину і соляної кислоти, використовуючи етилпепекотат(3-карбоетоксипіперидин),

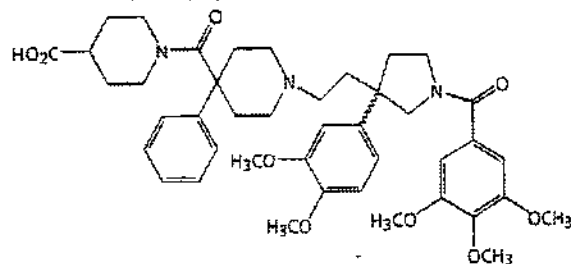
б) сіть 4-феніл-4-((2-карбометоксипіролідін-1-іл)карбоксамідо)піперидину і соляної кислоти, використовуючи гідрохлорид DL-пролінметилового ефіру (гідрохлорид 2-карбометоксипіролідіну),

в) сіть 4-феніл-4-((2-карбоетоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидину і соляної кислоти, використовуючи етилпепекотат (2-карбоетоксипіперидин),

г) сіть 4-феніл-4-((2-карбоетоксиморфолін-4-іл)карбоксамідо) піперидину і соляної кислоти, використовуючи 2-карбоетоксиморфолін)

ПРИКЛАД 1

1-(3,4 5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-диметоксифеніл)піролідін



1.1 Синтез діетипового ефіру 3-ціано-3-(3,4-диметоксифеніл)пентандіоевої кислоти Об'єдну-

ють 3,4-диметоксифенілацетонітрил (20г, 113 ммоль) і безводний тетрагідрофуран (100мл). Прохолоджують на ланні із сухим льодом/ацетоном. Додають краплями розчин натрій біс-(триметилсиліл)аміду (226мл, 1М у тетрагідрофурані, 226 ммоль). Коли додавання закінчене, нагрівають реакційну суміш до 10°C і залишають перемішуватися на 15 хвилин. Прохолоджують на ланні із сухим льодом/ацетоном, додають краплями етилбромацетат (37,7г, 226 ммоль). Коли додавання етилбромацетату закінчене, нагрівають реакційну суміш до кімнатної температури. Через 18 годин розподіляють реакційну суміш між діетиловим ефіром і водою. Екстрагують органічний шар водою і насиченим водняним розчином хлориду амонію. Органічний шар відокремлюють, сушать над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи залишок. Хроматографують залишок на силікагелі, елюючи сумішшю 33% етилацетат-гексан. Видаляють розчинник, що залишився, у вакуумі при 82°C, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

$R_f=0,37$ (силікагель, 33% етилацетат-гексан)

Елементний аналіз

Розраховано для $C_{18}H_{23}NO_6$ С 61,88, Н 6,64, N 4,01,

знайдено С 61,79, Н 6,62, N 3,91

1.2 Синтез етилового ефіру 3-(3,4-диметоксифеніл)-5-оксопіролідін-3-іл)оцтової кислоти

Об'єднують діетиловий ефір 3-ціано-3-(3,4-диметоксифеніл)пентандіоевої кислоти (1,3г, 3,24 ммоль) і гексагідрат хлориду кобальту (II) (1,54г, 6,48 ммоль) у метанолі (50мл). Підтримуючи температуру при 20°C або нижче за допомогою ланні з льодом, додають порціями боргидрид натрію (2,17г, 57 ммоль). Коли додавання закінчене, залишають реакційну суміш стояти при кімнатній температурі на 18 годин. Упарюють реакційну суміш у вакуумі, одержуючи залишок. Розділяють залишок між дихлорметаном і 1М розчином соляної кислоти. Декілька разів екстрагують водняний шар дихлорметаном, сушать над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи залишок. Хроматографують залишок на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/метанол=20/1. Видаляють розчинник, що залишився, у вакуумі при 82°C, одержуючи зазначену в заголовку сполуку $R_f=0,74$ (силікагель, етилацетат/метанол=5/1), т.пл. 116-118°C.

Елементний аналіз

Розраховано для $C_{16}H_{21}NO_5$ С 62,53, Н 6,89, N 4,56,

знайдено С 62,52, Н 6,85, N 4,50

1.3 3-(3-(3,4-диметоксифеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідін-3-іл)оцтової кислоти

Об'єднують літіалюмінійгидрид (0,99г, 26,0 ммоль) і безводний тетрагідрофуран (20мл). Повільно додають етиловий ефір 3-(3,4-диметоксифеніл)-5-оксопіролідін-3-іл)оцтової кислоти (2,0г, 6,5 ммоль) у вигляді розчину в безводному тетрагідрофурані (40мл). Коли додавання закінчене, нагрівають суміш до кипіння зі зворотним холодильником. Через 18 годин прохолоджують на ланні з льодом. Додають краплями воду (1мл) із такою швидкістю, щоб температура реак-

ційної суміші не піднімалася вище 20°C. Охолюють до 10°C, додають 15% розчин гідроксиду натрію (1,0мл). Додають воду (3мл). Через 15 хвилин фільтрують реакційну суміш і концентрують фільтрат у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку $R_f=0,68$ (силікагель, етилацетат/метанол=5/1).

Готують аналітичний зразок у такий спосіб об'єднують

3-(3,4-диметоксифеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідін (0,51г, 2,02 ммоль) і щавлеву кислоту (0,18г, 2,00 ммоль) у тетрагідрофурані (70мл). Через 18 годин фільтрують і сушать. Розтирають із діетиловим ефіром (100мл), фільтрують і сушать у вакуумі при 82°C, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді його солі-оксалату т.пл. 140-142°C.

Елементний аналіз

Розраховано для $C_{14}H_{21}NO_3 \cdot C_2H_2O_4$ С 56,30, Н 6,79, N 4,10,

знайдено С 56,15, Н 6,76, N 4,13

1.4.1 Синтез 1-(3,4,5-триметоксифеніл)-3-(3,4-диметоксифеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину

Об'єднують 3-(3,4-диметоксифеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідін (2,27г, 9,03 ммоль) і N-метилморфолін (2,48мл, 22,6 ммоль) у безводному дихлорметані (100мл). Прохолоджують реакційну суміш до 5°C на ланні з льодом. Повільно додають 3,4,5-триметоксифенілхлорид (2,2г, 9,5 ммоль) у вигляді розчину в дихлорметані (30мл). Нагрівають суміш до кімнатної температури. Через 18 годин екстрагують реакційну суміш насиченим розчином карбонату калію. Сушать органічний шар над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи залишок. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю 95% дихлорметан-метанол, одержуючи залишок. Об'єднують залишок із дихлорметаном (100мл) і екстрагують тричі 1М розчином соляної кислоти і насиченим розчином карбонату калію. Сушать органічний шар над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи залишок. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/метанол=20/1 і одержуючи масло $R_f=0,14$ (силікагель, етилацетат/метанол=20/1). Сушать у вакуумі при 110°C, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді скла т.пл. 60-62°C.

Елементний аналіз

Розраховано для $C_{24}H_{31}NO_7$ С 64,70, Н 7,01, N 3,14,

знайдено С 64,40, Н 7,21, N 2,85

1.4.2 Синтез 1-(3,4,5-триметоксифеніл)-3-(3,4-диметоксифеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину

Об'єднують 3-(3,4-диметоксифеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідін (5,34г, 21,2 ммоль) і карбонат натрію (1,24г, 11,7 ммоль) у суміші етилацетат/вода=4/1 (120мл). Прохолоджують реакційну суміш до -5°C на ланні із слью і льодом. Повільно додають 3,4,5-триметоксифенілхлорид (5,14г, 22,3 ммоль) у вигляді розчину в етилацетаті (60мл) із такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не піднімалася вище 0°C. Підтримують температуру реакції біля 0°C. Через 18 годин відокремлюють органічний шар. Органічний шар екстрагують двічі 1М водняним розчином соляної кислоти, насиченим розчином карбонату калію, водою і насиченим розчином хлориду натрію. Су-

шать органічний шар над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи залишок Об'єднують водянні шари і нейтралізують насиченим розчином бікарбонату натрію. Екстрагують нейтралізований водяний шар дихлорметаном. Сушать органічний шар над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи інший залишок. Залишки об'єднують і хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол=10/1 і одержуючи залишок. Об'єднують залишок із дихлорметаном (100мл) і екстрагують тричі 1М розчином соляної кислоти і насиченого розчину карбонату калію. Сушать органічний шар над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

$R_f=0,23$ (силікагель, етил ацетат/метанол=10/1)

1.5 Синтез 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(3,4-диметоксифеніл)-3-(2-метансульфонілоксиетил)піролідину

Об'єднують 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(3,4-диметоксифеніл)-3-(2-гідроксietил)піролідин (0,43г, 0,97 ммоль), триетиламін (3,3мл, 2,4 ммоль) і безводний дихлорметан (30мл). Прохолоджують реакційну суміш до -5°C на ланзі із силією і льодом. Повільно додають метансульфоніл хлорид (0,082мл, 1,06 ммоль) із такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не піднімалася вище 2°C . Нагрівають суміш до кімнатної температури. Через 18 годин гасять реакцію, додаючи під. Органічний шар відокремлюють і екстрагують тричі 1М розчином соляної кислоти і двічі насиченим розчином бікарбонату натрію. Сушать органічний шар над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. $R_f=0,48$ (силікагель, етилацетат/метанол=20/1).

1.6 Синтез 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-диметоксифеніл)піролідину

Об'єднують 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(3,4-диметоксифеніл)-3-(2-метансульфонілоксиетил)піролідин (0,86г, 1,64 ммоль), сіль 4-феніл-4-((4-карбоетоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидину і соляної кислоти (0,57г, 1,97 ммоль), йодид натрію (0,25г, 1,64 ммоль) і N,N-діізопропілетиламід (0,84г, 6,6 ммоль) в ацетонітрилі (12мл). Нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником. Через 10 годин реакційну суміш прохолоджують і розбавляють етилацетатом. Екстрагують тричі насиченим водяним розчином хлориду амонію, двічі насиченим водяним розчином бікарбонату натрію і потім розсолем. Сушать органічний шар над Na_2SO_4 , фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

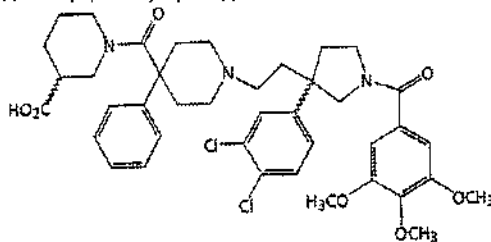
1.7 Синтез 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-диметоксифеніл)піролідину

Об'єднують 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-диметоксифеніл)піролідин (0,3г, 0,4 ммоль) і гідроксид літію (60мг, 2/4 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/вода (6мл/6мл). Через 3 години реакційну

суміш концентрують у вакуумі, видаляючи велику частину тетрагідрофурану, і розбавляють водою. Доводять pH приблизно до 7, застосовуючи 1М водяний розчин соляної кислоти. Екстрагують тричі дихлорметаном, регулюють pH таким чином, щоб підтримувати pH 7 у водяному шарі. Сушать органічний шар над MgSO_4 , фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 2

1-(3,4,5-Триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((3-карбоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин



2.1.1 Синтез діетилового ефіру 3-ціано-3-(3,4-дихлорфеніл)пентадіоевої кислоти

Одержують способом Прикладу 1.1, використовуючи 3,4-дихлорфенілацетонітрил (30,0г, 0,161 моль). Очищення виконують способом перекристалізації з діетилового ефіру, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. $R_f=0,28$ (силікагель, 20% етилацетат-гексан), т.пл. $68-69^\circ\text{C}$.

Елементний аналіз

Розраховане для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_4$: C 53,65, H 4,78, N 3,91,

знайдено: C 53,69, H 4,79, N 3,93.

2.1.2 Синтез діетилового ефіру 3-ціано-3-(3,4-дихлорфеніл)пентадіоевої кислоти

Прохолоджують розчин натрій біс(триметилсиліл)аміду (480 фунтів=217,72кг, 1М у ТГФ) приблизно до -10°C і перемішують. Додають розчин 3,4-дихлорфенілацетонітрилу у метил-трет-бутиловому ефірі (34,5% за вагою, 125 фунтів=56,7кг розчину) із такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не піднімалася вище приблизно 10°C . Об'єднують етилбромацетат (94 фунтів=42,64кг) і метил-трет-бутиловий ефір (приблизно 125 фунтів=56,7кг) і прохолоджують приблизно до -18°C , а потім додають розчин, отриманий вище, за 60-90 хвилин. По завершенні реакції, яке визначають хроматографічне, додають воду (18 галонів=68,136л). Додають 12М водяний розчин соляної кислоти по pH приблизно 4. Якщо pH падає нижче 3, застосовують 20% водяний розчин гідроксиду натрію, підвищуючи pH приблизно до 4. Розділяють шари і екстрагують органічний шар розсолем. Упарюють у вакуумі при температурі біля 40°C , одержуючи залишок. Об'єднують залишок і ізопропанол (приблизно 45 фунтів=20,4кг) і упарюють у вакуумі при температурі біля 40°C , одержуючи залишок. Додають ізопропанол (190 фунтів=86,18кг), нагрівають приблизно до 35°C і потім прохолоджують приблизно до -10°C , одержуючи тверду речовину. Цю тверду речовину збирають фільтруванням, промивають холодним ізопропанолом і центрифугують, одержуючи

зазначену в заголовку сполуку у вигляді вологого осаду, що містить ізопропанол

2 1 1 Синтез етилового ефіру (3-(3,4-дихлорфеніл)-5-оксопіролідін-3-іл)оцтової кислоти

Одержують способом Прикладу 1 2, використовуючи діетиловий ефір 3-ціано-3-(3,4-дихлорфеніл)пентадієвої кислоти (10г, 28 ммоль) Обчищення проводять способом хроматографії на силікагелі, елюючи послідовно сумішшю 3% метанол/дихлорметан і потім 6% метанол/дихлорметан, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

2 2 2 Синтез етилового ефіру (3-(3,4-диплорфеніл)-5-оксопіролідін-3-іл)оцтової кислоти

Об'єднують діетиловий ефір 3-ціано-3-(3,4-дихлорфеніл) пентадієвої кислоти (32г, 89 ммоль) і етанол (150мл) у склянці Парра (Parr) Додають нікель Ренею (100г) і водяний концентрований розчин аміаку (40мл), Проводять підрування при $3,515 \text{ kg/cm}^2$ (50 psi) протягом 24 годин Фільтрують через, шари целіту і промивають тверду речовину етанолом Упарюють фільтрат у вакуумі, одержуючи залишок Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи 6% метанол, дихлорметан і одержуючи зазначену в заголовку сполуку

$R_f=0,34$ (силікагель, 6% метанол/дихлорметан), т пл 87-90°C

Елементний аналіз

Розраховано для $C_{14}H_{15}Cl_2O_3$ С 53,18, Н 4,78, N 4,43,

знайдено С 53,34, Н 4,71, N 4,51

2 2 3 Синтез етилового ефіру (3-(3,4-дихлорфеніл)-5-оксопіролідін-3-іл)оцтової кислоти

Об'єднують нікель Ренею (24 фунта=10,89кг) і водяний-концентрований розчин аміаку (19 фунтів=8,62кг), У реактор для проведення процесів під тиском додають розчин діетилового ефіру 3-ціано-3-(3,4-дихлорфеніл)пентадієвої кислоти (15 фунтів=6,80кг) і етанол (117 фунтів=53,07кг) Проводять підрування при $14,06 \text{ kg/cm}^2$ (200 psi) і температури 35°C Через 20 годин реактор прохолоджують, відчиняють, промивають азотом і фільтрують реакційну суміш

Промивають тверду речовину етанолом Фільтрат упарюють у вакуумі, одержуючи залишок Залишок кристалізують, розчиняючи його в етилацетаті і розтираючи розчин із гептаном, одержують тверду речовину Збирають тверду речовину, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

Елементний аналіз

Розраховане для $C_{14}H_{15}Cl_2NO_3$ С 53, 18, Н 4,78, N 4,43,

знайдено С 53,18, Н 4,72, N 4,46

2 2 4 Синтез етилового ефіру (3-(3,4-дихлорфент)-5-оксопіролідін-3-іл)оцтової кислоти

Об'єднують діетиловий ефір 3-ціано-3-(3,4-дихлорфеніл) пентадієвої кислоти (6,7кг, вологий осад, що містить ізопропанол, приблизно 3% П С) і 3С етанол (52кг) у реакторі для роботи під тиском Додають нікель Ренею у воді (17,5кг, приблизно 11кг активного каталізатора) і водяний концентрований розчин аміаку (8,7кг) Проводять підрування при $14,06 \text{ kg/cm}^2$ (200 psi) і 35°C По завершенні реакції реактор прохолоджують, відчиняють і промивають азотом Фільтрують через мішечний фільтр, промивають етанолом і потім

фільтрують через фільтр щільністю 0,2 мікрони і промивають тверду речовину етанолом Фільтрат упарюють у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

2 2 5 Синтез етилового ефіру (3-(3,4-дихлорфеніл)-5-оксопіролідін-3-іл)оцтової кислоти

Об'єднують нікель Ренею (промийтий двічі водою і двічі етанолом, 3,6кг), діетиловий ефір 3-ціано-3-(3,4-дихлорфеніл)пентадієвої кислоти (1260г, 3,51 моль), етанол (9л) і водяний концентрований розчин аміаку (1,6л) у автоклаві на 18,9л (5 галонів) Гідрування проводять при $3,867 \text{ kg/cm}^2$ (55 psi) Через 20 годин реактор відчиняють, промивають азотом і фільтрують реакційну суміш Тверду речовину промивають етанолом (приблизно 1л) Упарюють фільтрат у вакуумі, одержуючи залишок Об'єднують залишок і етилацетат (10л) і екстрагують двічі водою (1л) і потім розсолем Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи залишок Залишок кристалізують із етилацетату (приблизно 1,8л) і гептану (приблизно 7,2л), одержуючи тверду речовину Збирають цю тверду речовину, одержуючи зазначену в заголовку сполуку т пл 98-99°C

2 3 Синтез 3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину

Проходожджують розчин літйалюмінійпдриди (450мл, 1М у тетрагідрофурані (45 ммоль) до-10°C на лазні лід/ацетон Додають краплями розчин сірчаної кислоти (12мл, 99,999%, 225,3 ммоль) у тетрагідрофурані (35мл) (Сірчану кислоту обережно-додають до тетрагідрофурану і також обережно-додають розчин сірчана кислота/тетрагідрофуран до розчину літйалюмінійпдриди) Копи додавання завершено, перемішують реакційну суміш 1 годину Нагрівають до кімнатної температури і перемішують 2 години Додають краплями розчин етилового ефіру (3-(3,4-дихлорфеніл)-5-оксопіролідін-3-іл)оцтової кислоти (23,2г, 73,4 ммоль) у тетрагідрофурані (70мл) Нагрівають до 45-50°C протягом 36 годин Проходожджують на лазні з льодом Додають краплями розчин тетрагідрофуран/вода (1/1, 70мл) Фільтрують і промивають залишок на фільтрі тетрагідрофураном і дихлорметаном, фільтрат зберігають Об'єднують залишок із фільтра із сумішшю тетрагідрофуран/вода/15% розчин гідроксиду натрію (1л, 70мл/20мл) і енергійно перемішують протягом 2 годин Фільтрують і об'єднують цей фільтрат із фільтратом, отриманим вище Концентрують об'єднані фільтрати у вакуумі, одержуючи залишок Залишок розчиняють у дихлорметані і сушать над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи інший залишок Перекристалізують залишок із діетилового ефіру, одержуючи зазначену в заголовку сполуку

$R_f=0,27$ (силікагель, дихлорметан/метанол/гідроксид амонію=9 1 0,2), т пл 91-94°C

Елементний аналіз

Розраховано для $C_{12}H_{15}Cl_2NO$ С 55,40, Н 5,81, N 5,38,

знайдено С 55,64, Н 5,88, N 5,20

2 4 Синтез 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(3,4-дихлорсреніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину

Об'єднують 3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксietил)піролідін (288мг, 1,1 ммоль) і N-метилморфолін (0,25мл, 2,27 ммоль) у дихлорметані (10мл). Прохолоджують до -78°C на ланзі сухий лід/ацетон. Додають розчин 3,4,5-триметоксибензоїлхлориду (250мг, 1,1 ммоль) у дихлорметані (3мл). Нагрівають суміш до 0°C. Через 1 годину екстрагують реакційну суміш 1М розчином соляної кислоти і 5% розчином бікарбонату натрію. Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи залишок. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи послідовно сумішшю 50% етилацетат/гексан і 6% метанол дихлорметан, одержуючи зазначену в заголовку сполуку $R_f=0,38$ (силікагель, 6% метанол дихлорметан).

251 Синтез 1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-метансульфонілоксietил)піролідину

Одержують способом Прикладу 15, використовуючи для одержання зазначеної в заголовку сполуки 1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксietил)піролідін.

252 Синтез 1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-метансульфонілоксietил)піролідину

Об'єднують 1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксietил) піролідін (200мг, 0,44 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (0,17мл, 0,97 ммоль) у дихлорметані (25мл). Прохолоджують на ланзі сухий лід/ацетон. Додають краплями метансульфонілхлорид (0,066г, 0,57 ммоль). Через 2 години екстрагують реакційну суміш 1М розчином соляної кислоти і 5% розчином бікарбонату натрію. Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку $R_f=0,42$ (силікагель, 6% метанол/дихлорметан), т.пл. 64,0-66,0°C.

253 Синтез 1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-метансульфонілоксietил)піролідину

Об'єднують 1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксietил) піролідін (200 мг, 0,44 ммоль) і N-метилморфолін (0,97 ммоль) у толуолі (10мл). Додають краплями метансульфонілхлорид (0,066г, 0,57 ммоль). Через 12 годин розбавляють толуолом (20мл) і екстрагують 1М розчином соляної кислоти і 5% розчином бікарбонату натрію. Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

26 Синтез 1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((3-карбоетоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину

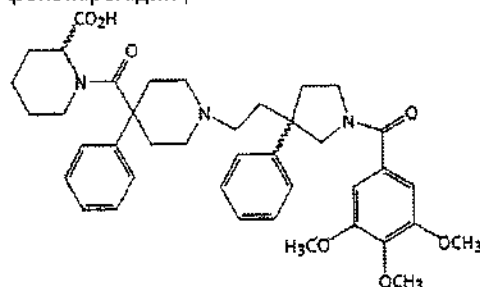
Одержують способом Прикладу 16, використовуючи для одержання зазначеної в заголовку сполуки 1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-метансульфонілоксietил)піролідін і сіль 4-феніл-4-((3-карбоетоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидину і соляної кислоти.

27 Синтез 1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((3-карбоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину

Одержують способом Прикладу 17, використовуючи для одержання зазначеної в заголовку сполуки 1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((3-карбоетоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін.

ПРИКЛАД 3

1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((2-карбоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-фенілпіролідін



311 Синтез діетилового ефіру 3-ціано-3-фенілпентандіоевої кислоти. Одержують способом Прикладу 11, використовуючи фенолацетонітрил (5,85г, 50,0 ммоль). Очищення виконують способом хроматографії на силікагелі, елюючи 20% етилацетатом у гексані й одержуючи зазначену в заголовку сполуку $R_f=0,23$ (силікагель, 20% етилацетат/гексан).

312 Синтез діетилового ефіру 3-ціано-3-фенілпентандіоевої кислоти. Об'єднують фенолацетонітрил (5,85г, 50,0 ммоль) і тетрагідрофуран (140мл). Прохолоджують реакційну суміш приблизно до 5°C. Додають краплями розчин натрій біс(триметилсиліл)аміду (800мл, 1М у тетрагідрофурані, 800 ммоль). По завершенні додавання нагрівають реакційну суміш до кімнатної температури і залишають перемішуватися на 1 годину. Отриманий розчин переносять через трубку в охолоджений (-8°C) розчин етилбромацетату (64,5мл, 762 ммоль) у тетрагідрофурані (500мл) із такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не піднімалася вище приблизно 20°C. Залишають перемішуватися при кімнатній температурі. Через 18 годин розбавляють реакційну суміш діетиловим ефіром (1,5л) і екстрагують насиченим водяним розчином хлориду амонію, потім водою і насиченим водяним розчином хлориду натрію. Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи залишок. Залишок переганяють способом «bulb-to-bulb distillation», одержуючи зазначену в заголовку сполуку т.кип. 140-150°C при 0,2мм рт.ст.

313 Синтез діетилового ефіру 3-ціано-3-фенілпентандіоевої кислоти

Об'єднують фенолацетонітрил (175,5г, 1,5 моль) і тетрагідрофуран (1,95л). Прохолоджують реакційну суміш приблизно до 0°C. Додають краплями приблизно за 15 хвилин розчин натрій біс(триметилсиліл)аміду (3,2л, 1М у тетрагідрофурані, 3,2 моль). По завершенні додавання нагрівають реакційну суміш до кімнатної температури і залишають перемішуватися на 1 годину. Отриманий вище розчин переносять приблизно за 45 хвилин в охолоджений (приблизно -20°C) розчин етилбромацетату (510г, 3,05 моль) у тетрагідрофурані.

(1,95л) Нагрівають до кімнатної температури і залишають перемішуватися. Через 18 годин розбавляють реакційну суміш діетиловим ефіром (3л) і водою (1,5л). Екстрагують двічі насиченим водяним розчином хлориду амонію (2,25л) і потім розсолом. Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи залишок. Залишок переганяють способом «bulb-to-bulb distillation», одержуючи зазначену в заголовку сполуку т кип 180-190°C при 30мм рт ст.

Елементний аналіз

Розраховане для $C_{16}H_{19}NO_4$ С 66,43, Н 6,62, N 4,84,

знайдено С 66,34, Н 6,57, N 4,82

3 2 1 Синтез етилового ефіру (3-феніл-5-окспіролідин-3-іл)оцтової кислоти. Одержують способом Прикладу 2 2 2, використовуючи для одержання зазначеної в заголовку сполуки діетиловий ефір 3-ціано-3-фенілпентадіоевої кислоти $R_f=0,60$ (силікагель, 6% метанол/дихлорметан).

3 2 2 Синтез етилового ефіру (3-феніл-5-окспіролідин-3-іл)оцтової кислоти.

Об'єднують діетиловий ефір 3-ціано-3-фенілпентадіоевої кислоти (93г, 321 ммоль) і етанол (400мл) в автоклаві на 7,5л (2 галони). Додають нікель Ренею (280г). Нагрівають до 50°C і закачують водень при 14,6кг/см² (200 p s i). Через 15хв реактор відчиняють і додають водяний концентрований розчин аміаку (120мл). Закачують реактор воднем при 14,6кг/см² (200 p s i). Через 7 годин реактор відчиняють і витримують протягом 18 годин. Фільтрують реакційну суміш через шар целіту і промивають тверду речовину етанолом. Фільтрат упарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Об'єднують залишок і суміш діетиловий ефір/гексан 1/5 (500мл) і прохолоджують до (-20°C). Через 18 годин, суміш декантують і додають суміш діетиловий ефір/гексан 1/5 (500мл) і прохолоджують до (-20°C), одержуючи тверду речовину.

Збирають отриману тверду речовину фільтрацією і розтирають із сумішшю діетиловий ефір/гексан 1/5 (500мл). Фільтрують і розчиняють у діетиловому ефірі (300мл) і додають гексан (700мл), одержуючи тверду речовину. Збирають отриману тверду речовину і сушать, одержуючи названу в заголовку сполуку.

Елементний аналіз

Розраховано для $C_{14}H_{17}NO_3$ С 68,00, Н 6,93, N 5,66,

знайдено С 67,63, Н 6,99, N 5,81,

3 2 3 Синтез етилового ефіру (3-феніл-5-окспіролідин-3-іл)оцтової кислоти.

Об'єднують діетиловий ефір 3-ціано-3-фенілпентадіоевої кислоти (396,6г, 1,37 ммоль), етанол (4л) і концентрований водяний аміак (530мл) в автоклаві на 7,5л (2 галони).

Додають нікель Ренею (410г). Нагрівають до 24°C і закачують водень при 14,96кг/см² (205 p s i) - через 26 годин, реактор відчиняють і промивають азотом. Реакційну суміш фільтрують через шар целіту і промивають отриману тверду речовину етанолом (1,5л).

Упарюють фільтрат у вакуумі одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

3 2 4 Синтез етилового ефіру (3-феніл-5-окспіролідин-3-іл)оцтової кислоти.

Об'єднують діетиловий ефір 3-ціано-3-фенілпентадіоевої кислоти (243г, 0,84 моль) і етанол (2,5л), концентрований водяний розчин аміаку (325мл) і нікель Ренею (250г, попередньо тричі промитий водою) в автоклаві на 7,57л (2 галони). Закачують водень, до 14,06кг/см² (200 psi). Нагрівають до 50°C. Через 24 години відчиняють реактор і промивають азотом. Фільтрують реакційну суміш через шар целіту і промивають тверду речовину етанолом (1л). Упарюють фільтрат у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

3 3 1 Синтез

3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідину

Одержують способом Прикладу 1 3, використовуючи етиловий ефір (піролідин-3-іл)оцтової кислоти (8,7г, 35 ммоль) для одержання після перекристалізації із суміші дихлорметан/діетиловий ефір зазначеної в заголовку сполуки т пл 115,0-117,0°C, $R_f=0,03$ (силікагель, 6% метанол/дихлорметан).

Елементний аналіз

Розраховане для $C_{12}H_{17}NO$ С 75,36, Н 8,96, N 7,32,

знайдено С 75,78, Н 8,96, N 7,45

3 3 2 Синтез

3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідину

Об'єднують етиловий ефір (3-феніл-5-окспіролідин-3-іл)оцтової кислоти (301г, 1,25 моль) і тетрагідрофуран (3,5л). Прохолоджують приблизно до 5°C. Повільно краплями додають за 45 хвилин розчин літійалюмінійгидриду в тетрагідрофурані (3,9л, 1М, 3,9 моль). Коли додавання завершено, нагрівають до 60°C. Через 18 годин прохолоджують на лязні з льодом. Додають краплями суміш вода/тетрагідрофуран=1/1 (1,95л) із такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не підвищувалася вище 20°C. Розбавляють реакційну суміш тетрагідрофураном (2,25л) і перемішують. Через 1,5 години реакційну суміш фільтрують. Тверду речовину суспендують у діетиловому ефірі (3л) і фільтрують. Фільтрати об'єднують і концентрують у вакуумі, одержуючи залишок. Залишок об'єднують із дихлорметаном (4л) і екстрагують тричі водою (1л). Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи тверду речовину. Цю тверду речовину розтирають із діетиловим ефіром (0,3л), збирають фільтруванням, промивають діетиловим ефіром і сушать, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. $R_f=0,12$ (силікагель, дихлорметан/метанол/концентрований водяний аміак=9 1 0,1).

3 3 3 Синтез

3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідину

Об'єднують етиловий ефір (3-феніл-5-окспіролідин-3-іл)оцтової кислоти (171г, 0,69 моль) і тетрагідрофуран (2л). Прохолоджують приблизно до 5°C. Повільно краплями додають за 15 хвилин розчин літійалюмінійгидриду в тетрагідрофурані (2,24л, 1М, 2,24 моль). Коли додавання завершено нагрівають до 60°C. Через 18 годин прохолоджують на лязні з льодом. Повільно гасять реакційну суміш, додаючи насичений водяний розчин тартрату натрію-калію (208мл). По завершенні гасіння додають Na_2SO_4 (100г) і целіт (150г) і перемішують. Через 3 години реакційну суміш роз-

бавляють тетрагідрофураном (2л) і фільтрують Тверду речовину суспендують у діетиловому ефірі (2л) і фільтрують Фільтрати об'єднують і концентрують у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку т пл 106-110°C, R_f=0,12 (силікагель, дихлорметан/метанол/концентрований водяний аміак=9 1 0,1)

3 4 1 Синтез 1-(3,4 5-триметоксибензоіл)-3-феніл-3-(2-пдроксіетил)піролідину

Одержують способом Прикладу 1 4 1, використовуючи 3-феніл-3-(2-пдроксіетил)піролідін для одержання зазначеної в заголовку сполуки R_f=0,38 (силікагель, 6% метанол/дихлорметан)

3 4 2 Синтез 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-феніл-3-(2-пдроксіетил)піролідину

Одержують способом Прикладу 1 4 2, використовуючи 3-феніл-3-(2-пдроксіетил)піролідін для одержання зазначеної в заголовку сполуки R_f=0,05 (силікагель, етилацетат)

3 5 Синтез 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-феніл-3-(2-метансульфонілоксіетил)піролідину

Об'єднують 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-феніл-3-(2-пдроксіетил) піролідін (0,5г, 1,3 ммоль), N,N-дизопропілетиламін (0,5мл, 2,9 ммоль) і безводний дихлорметан (10мл) Охолоджують на ланзі з льодом Додають метансульфонілхлорид (201мг, 1,36 ммоль) Через 2 години розбавляють реакційну суміш дихлорметаном і екстрагують насиченим розчином бікарбонату натрію Сушать органічний шар над MgSO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку R_f=0,26 (силікагель, етилацетат)

3 6 Синтез 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((2-карбоетоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-фенілпіролідину

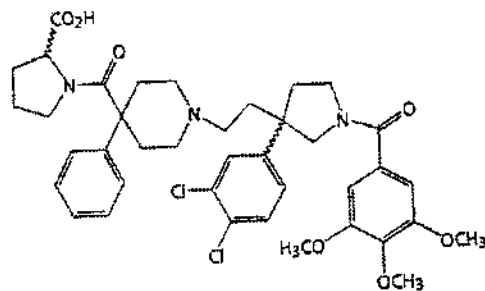
Одержують способом Прикладу 1 6, використовуючи для одержання зазначеної в заголовку сполуки 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-феніл-3-(2-метансульфо-нілоксіетил)піролідін і сіль 4-феніл-4-((2-карбоетоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидину і соляної кислоти

3 7 Синтез 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((2-карбоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-фенілпіролідину

Одержують способом Прикладу 1 7, використовуючи для одержання зазначеної в заголовку сполуки 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((2-карбоетоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-фенілпіролідін

ПРИКЛАД 4

1-(3,4,5-Триметоксибензоіл)-3- (2-(4-феніл-4-((2-карбоксипіролідін-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін



4 1 Синтез 1-(3,4,5-Триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((2-карбометоксипіролідін-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину

Одержують способом Прикладу 1 6, використовуючи для одержання зазначеної в заголовку сполуки 1-(3,4,5-триметокси-бензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-метансульфонілоксіетил)піролідін і сіль 4-феніл-4-((2-карбометоксипіролідін-1-іл)карбоксамідо)піперидину і соляної кислоти

4 2 Синтез 1-(3,4,5-Триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((2-карбоксипіролідін-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину

Одержують способом Прикладу 1 7, використовуючи для одержання зазначеної в заголовку сполуки 1-(3,4,5-триметокси-бензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((2-карбоетоксипіролідін-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін

ОДЕРЖАННЯ 2

4-(Пірид-3-іл)-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидін

Об'єднують N-бензил-N-біс-(2-хлоретил)амін гідрохлорид (72,0г, 269 ммоль), пірид-3-илацетонітрил (31,8г, 269 ммоль) і гексадецилтрибутилфосфонійбромід (6г) у водяному розчині пдроксиду натрію (50% за вагою, 400мл) Нагрівають на паровій ланзі й інтенсивно перемішують Через 1,5 години прохолоджують реакційну суміш до кімнатної температури Тричі екстрагують реакційну суміш дихлорметаном Об'єднують органічні шари і двічі екстрагують водяним 10% розчином соляної кислоти Об'єднують водяні шари і доводять рН до основного водяним розчином пдроксиду натрію (50% за вагою) Водяний шар після підлогування екстрагують тричі діетиловим ефіром Сушать об'єднані ефірні шари над MgSO₄ і фільтрують, одержуючи фільтрат Провівають фільтрат газоподібним хлористим воднем, одержуючи тверду речовину Збирають тверду речовину фільтруванням і сушать у вакуумі при 65°C, одержуючи 1-бензил-4-(піридил-3-іл)-4-ціанопіперидін гідрохлорид

Об'єднують 1-бензил-4-(пірид-3-іл)-4-ціанопіперидін гідрохлорид (10,0г, 28 ммоль), гідроксид натрію (7,6г, 190 ммоль) і воду (2мл) у етиленгліколі (120мл) Нагрівають до кипіння зі зворотним хоподильником Через 15 годин упарюють у вакуумі, одержуючи залишок Об'єднують залишок із метанолом (20мл) і етанолом (20мл) і перемішують, одержуючи тверду речовину Видаляють тверду речовину фільтруванням Додають до фільтрату етанол (50мл) і перемішують протягом 1

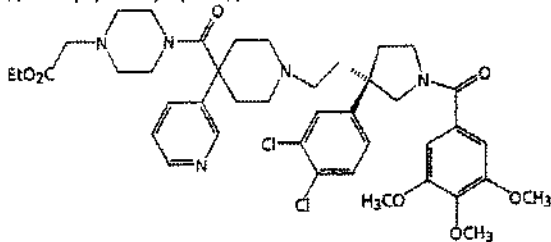
години, одержуючи другу тверду речовину. Видаляють другу тверду речовину фільтруванням і підкислюють фільтрат водняним 12М розчином соляної кислоти. Упарюють підкислений фільтрат, одержуючи залишок. Об'єднують залишок із дихлорметаном. Екстрагують водою. Доводять рН водяного шару до 7, використовуючи бікарбонат натрію. Упарюють водяний шар у вакуумі, одержуючи залишок, об'єднують залишок із етанолом і знову упарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Об'єднують залишок із метанолом і нагрівають приблизно до 50°C, одержуючи суспензію. Суспензію фільтрують, додають до фільтрату ацетон (30мл), одержуючи тверду речовину. Збирають тверду речовину фільтруванням, промивають ацетоном і сушать, одержуючи 1-бензил-4-(пірид-3-ил)піперидин-4-карбонову кислоту.

Об'єднують 1-бензил-4-(пірид-3-ил)піперидин-4-карбонову кислоту (5,1г), 4-карбоетоксиметилпіперазин (5,8г), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлорид (5,0г) і 1-гідроксибензотриазол гідрат (3,6г) у диметилформаміді (130мл). Через 60 годин розбавляють реакційну суміш етилацетатом (1л). Екстрагують розведену реакційну суміш насиченим водняним розчином бікарбонату натрію. Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Розтирають залишок із діетиловим ефіром, фільтрують і сушать, одержуючи 1-бензил-4-(пірид-3-ил)-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-ил)карбоксамідо)піперидин. $R=0,52$ (силікагель, дихлорметан/метанол/концентрований водяний аміак=90/10/1).

Об'єднують 1-бензил-4-(пірид-3-ил)-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-ил)карбоксамідо)піперидин (1,9г) і етанол (200мл). Додають 5% паладій на вугліці (1/2г). Підрують в апараті для роботи під тиском при 4,57кг/см² (65 psi). Через 17 годин фільтрують через целіт, видаляючи каталізатор, і упарюють фільтрат у вакуумі, одержуючи залишок. Залишок хроматографують на силікагелі, елююючи послідовно сумішшю дихлорметан/метанол=98/2, дихлорметан/метанол=96/4, дихлорметан/метанол/концентрований водяний аміак=94/6/0,6 і дихлорметан/метанол/концентрований водяний аміак=94/8/0,6, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 5

(R)-1-(3,4,5-Триметоксибензоіл)-3-(2-(4-(пірид-3-ил)-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-ил)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин



5 1 1 Поділ солі (S)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти і солі (R)-3-(3,4-

дихлорфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти

Об'єднують 3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідин (1,0г, 38,5 ммоль) і бутаном. Додають розчин

(R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти (1,6г, 38,0 ммоль) у бутаноні (80мл). Нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником. Через 15 хвилин прохолоджують до кімнатної температури і потім прохолоджують далі на ланзі сіль із льодом. Відфільтровують тверду речовину, що утворилася, і промивають бутаном. Перекристалізують цю тверду речовину із суміші вода/метанол, одержуючи сіль (S)-(-)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідин (R/R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти т пл 201-204°C (розкладання) $[\alpha]_D^{25} = -18,9^\circ$ (с=0,60, диметилсульфоксид). Дослідження рентгенівської дифракції окремого кристала підтверджує (S)-конфігурацію. Аналіз способом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕЖХ) аналітичного зразка вільного аміну, отриманого екстракцією з використанням колонки CHIRAL-PAK AD 25смх0,46см при елюванні сумішшю пентан/метанол/триетиламін=80/10/0,1 і швидкості потоку 1,0мл/хв, показує 96% енантіомірний надлишок (96% еі), час утримування (3)-ізомеру 11,2 хвилини, час утримування (R)-ізомеру 14,5 хвилини.

5 1 2 Поділ солі (S)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти і солі (R)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти

Об'єднують (R,R)-ди-пара-анізоілвинну кислоту (0,8г, 19 ммоль) і водяний 12М розчин соляної кислоти (0,16мл, 19 ммоль) у суміші вода/метанол (10мл/10мл). Нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником. Додають краплями розчин

3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину (1,0г, 38,5 ммоль) у метанолі (10мл). Через 15 хвилин повільно прохолоджують реакційну суміш до кімнатної температури.

Відфільтровують тверду речовину, що утворилася, і промивають водою, одержуючи сіль (S)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти т пл 201-204°C (розкладання). Аналіз ВЕЖХ, описаний у Прикладі 5 1 1, показує 97% енантіомірний надлишок (97% еі).

5 1 3 Синтез і поділ солі (S)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти

Об'єднують етиловий ефір (3-(3,4-дихлорфеніл)-5-оксопіролідин-3-іл)оцтової кислоти (18,14кг=40фунтів) і тетрагідрофуран

(117,93кг=260 фунтів). Провівають посуд азотом. Додають розчин диметилсульфоксидного комплексу борану (17,24кг=38фунтів, 2М розчин у тетрагідрофурани). Нагрівають до температури дефлегмації. Через 60 годин переганяють доти, поки внутрішня температура не підніметься приблизно до 70°C, і тоді повільно гасять реакцію метанолом (294,83кг=650фунтів). Додають воду (294,83кг=650фунтів). Додають метансульфонову кислоту (7,26кг=16фунтів). Нагрівають до темпера-

тури дефлегмації і видаляють дистилат із метою видалення основної кількості тетра-гідрофурану, що залишився. Об'єднують метанол (приблизно 68,14л=18галонів) і (R,R)-ди-пара-анізошвинну кислоту (14,52кг=32фунта). Нагрівають до температури дефлегмації і переносять у посуд, що містить зазначений вище залишок. Додають затравочні кристали і повільно прохолоджують до 10°C, одержуючи тверду речовину. Збирають тверду речовину й об'єднують із метанолом (548,88л=145галонів) і водою (548,88л=145галонів). Нагрівають до температури дефлегмації. Через 1 годину повільно прохолоджують до 10°C, одержуючи тверду речовину. Збирають цю тверду речовину і після сушіння одержують зазначену в заголовку сполуку.

5.1.4. Поділ із метою одержання (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину

Об'єднують 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксіетил) піролідин (4,5г, 9,9,9 ммоль) і суміш дихлорметан/піридин (70мл, 8/1). Додають оцтовий ангідрид (1,04мл, 11,0 ммоль) і 4-диметиламінопіридин (50мг, 0,41 ммоль). Через 2 години концентрують реакційну суміш у вакуумі, одержуючи залишок. Розчиняють цей залишок у етилацетаті і екстрагують 1М розчином соляної кислоти (2x200мл), насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченого розчину хлориду натрію. Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи залишок. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи етилацетатом і одержуючи 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-ацетоксіетил)піролідин $R_f=0,38$ (силікагель, етилацетат).

Елементний аналіз

Розраховано для $C_{24}H_{27}Cl_2NO_6$ C 58,07, H 5,48, N 2,82,

знайдено C 57,67, H 5,46, N 2,84

Об'єднують 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-ацетоксіетил)піролідин (6,6г, 13,3 ммоль) і дихлорметан (100мл). Додають силікагель (32г). Концентрують суспензію у вакуумі, одержуючи залишок. Суспендують залишок у фосфатному буфері (800мл, 0,1 М, pH=7,5, буфер готують із 11,5г H_3PO_4 (85%), розведеною до 1л деіонізованою водою, і доводячи pH до 7,5 гранулами твердого гідроксиду калію), одержують суспензію. Обробляють пасту за допомогою Lipase (13г, EC 3.1.1.3, Типу VII, від *Candida cylindracea*). Контролюють реакцію ВЕЖХ на колонці CHIRALPAK AD 25CMx0,46см, елюючи сумішшю пентан/етанол/метанол (80/15/5) при швидкості потоку 1,0 мл/хв. Аліквоту для аналізу одержують наступним способом: центрифугують розчин 10 хвилин при 14000см⁻¹, видаляють супернатант і концентрують у струмі азоту, одержуючи залишок, розчиняють його в дихлорметані (приблизно 1мл) і вводять у колонку для аналізу. Якщо енантіомірний надлишок задовільний (>95% еі) для (+)-ацетату, реакційну суміш фільтрують. Промивають тверду речовину дихлорметаном (8x500мл). Екстрагують фільтрат дихлорметаном (8x500мл). Хроматографують тверді речовини на силікагелі, елюючи сумішшю 8% метанол/дихлорметан. Кон-

центрують об'єднані змиви й екстракти у вакуумі, одержуючи залишок. Розчиняють цей залишок у дихлорметані, сушать над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи залишок. Хроматографують цей залишок на силікагелі, елюючи етилацетатом і одержуючи (+)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-ацетоксіетил)піролідин $R_f=0,38$ (силікагель, етилацетат).

Елементний аналіз

Розраховано для $C_{24}H_{27}Cl_2NO_6 \cdot 0,5H_2O$ C 57,14, H 5,59, N 2,78,

знайдено C 57,37, H 5,45, N 2,87

$[\alpha]_D^{20}=+36,4^\circ$ (c=0,894, хлороформ)

Об'єднують (+)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-ацетоксіетил)піролідин (670мг, 1,35 ммоль) і водяний розчин гідроксиду літію (4,2мл 1М) у метанолі (15мл). Через 3,5 години концентрують у вакуумі, одержуючи залишок. Розчиняють залишок у дихлорметані і екстрагують 1М розчином соляної кислоти і насиченого розчину бікарбонату натрію. Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи залишок. Цей залишок сушать при високому вакуумі протягом 18 годин, одержуючи (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідин $R_f=0,11$ (силікагель, етилацетат).

5.2.1

Синтез

(S)-(+)-1-(3,4,5-

триметоксибензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину

Об'єднують сіль (S)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізошвинної кислоти (0,14г, 0,21 ммоль), етилацетат (15мл), ацетонітрил (6мл), воду (6мл) і бікарбонат натрію (0,09г, 1/03 ммоль). Прохолоджують до 0°C на ланзі сіль із льодом. Додають 3,4,5-триметоксибензоілхлорид (0/048г, 0,21 ммоль). Через 30 хвилин при кімнатній температурі розділяють реакційну суміш між етилацетатом і розсолом. Екстрагують органічний шар 1М розчином соляної кислоти, потім насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку $R_f=0,11$ (силікагель, етилацетат) $[\alpha]_D^{20}=+61,7^\circ$ (c=1,01, метанол).

5.2.2

Синтез

(S)-(+)-1-(3,4,5-

триметоксибензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину

Об'єднують сіль (S)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізошвинної кислоти (6,0г, 8/84 ммоль), ацетон (40мл), воду (40мл), гідроксид натрію (0,335г, 8,87 ммоль) і бікарбонат натрію (3,73г, 8,87 ммоль). Прохолоджують приблизно до 0°C. Додають приблизно за 15 хвилин розчин 3,4,5-триметоксибензоілхлориду (2,2г, 9,7 ммоль) в ацетоні (12мл). Через 3 години розподіляють реакційну суміш між етилацетатом і розсолом. Екстрагують органічний шар 1М розчином гідроксиду натрію, насиченим розчином бікарбонату натрію, 1М розчином соляної кислоти і потім розсолом. Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

$R=0,11$ (силікагель, етилацетат)

5 3 Синтез (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-метансульфонілоксіетил)піролідину

Одержують способом Прикладу 2 5 2, використовуючи (S)-(+)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідин (1,351 ммоль) і метансульфонілхлорид (0,14 мл, 1,81 ммоль) для одержання зазначеної в заголовку сполуки $R=0,11$ (силікагель, етилацетат)

5 4 1 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-пірид-3-іл)-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбокса-мидо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3 4-дихлорфеніл)піролідину

Об'єднують (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-метансульфонілоксіетил)піролідин (2г), 4-(пірид-3-іл)-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбокса-мидо)піперидин (5,9г) і N,N-діізопропілетиламін (1,53г) в ацетонтрипі (40мл). Нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником. Через 12 годин упарюють реакційну суміш у вакуумі, одержуючи залишок. Залишок Хроматографують на силікагелі, елюючи поспідовно етилацетатом, сумішшю дихлорметан/метанол=98/2, дихлорметан/метанол=96,5/3,5, дихлорметан/метанол=95/5 і потім дихлорметан/метанол=94/6, одержуючи зазначену в заголовку сполуку $R=0,11$ (силікагель, дихлорметан/метанол=9/1)

5 4 2 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-пірид-3-іл)-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбокса-мидо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3 4-дихлорфеніл)піролідину

Об'єднують 3,4,5-триметоксибензойну кислоту (3/5кг, 16,5 моль), 1,2-диметоксietан (14,2кг) і диметилформамід (4г). Прохолоджують на лані з льодом. Додають оксалілхлорид (2,99кг, 23,5 ммоль) протягом приблизно 50 хвилин, не даючи температурі реакції підвищуватися вище приблизно 19°C. Через 20 годин концентрують у вакуумі при 25°C, видаляючи приблизно 3,7кг дистилату й одержуючи розчин 3,4,5-триметоксибензоїлхлориду

Об'єднують сіль (S)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти (9,05кг, 13,3 моль), карбонат калію (6,42кг) в ацетоні (27,2кг). Прохолоджують приблизно до 5°C і додають воду (31,42л=8,3гал). Прохолоджують приблизно до 3°C і повільно додають розчин 3,4,5-триметоксибензоїлхлориду (14,0кг, 26,9% у 1,2-диметоксietані, 16,3 моль) приблизно за 25 хвилин. По завершенні реакції нагрівають реакційну суміш до 25°C. Розбавляють реакційну суміш толуолом (36,35кг). Розділяють шари і екстрагують органічний шар водою (7,57л=2гал), 3М водняним розчином соляної кислоти і потім розсолем. Концентрують органічний шар у вакуумі доти, поки не залишиться приблизно (18,93л=5гал). Додають толуол (18,2кг) і знову концентрують у вакуумі доти, поки не залишиться приблизно (18,93л=5гал). Додають толуол (36,15кг) і прохолоджують приблизно до -3°C. Додають N-метилморфолін (6,85кг, 67,7 моль) і потім метансульфоніл-хлорид (3,40кг, 29,7 моль). По завершенні реакції додають

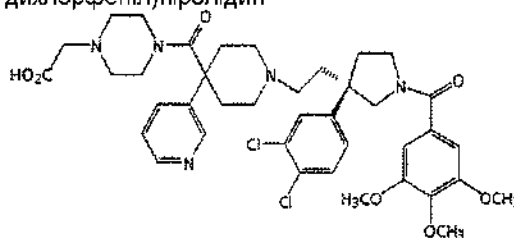
воду (18,17л=4,8галони) і нагрівають приблизно до 25°C. Розділяють шари і екстрагують органічний шар 3М водняним розчином соляної кислоти (18,1кг). Розділяють шари, одержуючи розчин (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-метансульфонілоксіетил)піролідину

Об'єднують отриманий вище розчин (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-метансульфонілоксіетил)піролідину, карбонат калію (4,07кг, 29,5 моль), 4-(пірид-3-іл)-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбокса-мидо)піперидин (12,0 моль) і воду (12,49л=3,3гал). Нагрівають приблизно до 70°C. Коли реакція завершена, розбавляють реакційну суміш метилетилкетон (18,1кг) і через 15 хвилин перемішування розділяють шари. Екстрагують органічний шар водою (12,87л=3,4гал), і потім концентрують у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

5 5 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-пірид-3-іл)-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбокса-мидо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і соляної кислоти. Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-пірид-3-іл)-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбокса-мидо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (1,1г) і дихлорметан (50мл). Провівають газоподібним хлористим воднем (біля 1,6г) приблизно за 10 хвилин. Упарюють у вакуумі, одержують залишок, двічі додають етанол (50мл) і упарюють у вакуумі, одержуючи після сушіння зазначену у заголовку сполуку

ПРИКЛАД 6

(R)-1-(3,4,5-Триметоксибензоїл)-3-(2-(4-пірид-3-іл)-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-іл)карбокса-мидо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3 4-дихлорфеніл)піролідин



6 1 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-пірид-3-іл)-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-іл)карбокса-мидо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл) піролідину і соляної кислоти

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-пірид-3-іл)-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбокса-мидо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (0,3г, 0,4 ммоль) і гідроксид літій (59мг, 2,34 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/вода (6мл/6мл). Прохолоджують на лані з льодом. Через 2 години упарюють у вакуумі для видалення тетрагідрофурану, прохолоджують на лані з льодом і підкислюють водяну реакційну суміш (рН приблизно 5), використовуючи водняний 1М розчин соляної кислоти. Доводять рН водяної реакційної суміші приблизно до 7, використовуючи бікарбонат натрію, і екстрагують дихлорметаном

Сушать органічний шар над $MgSO_4$ і фільтрують. Провівають фільтрат газоподібним хлористим воднем і потім упарюють у вакуумі, одержуючи після сушіння зазначену в заголовку сполуку $R_f=0,11$ (силікагель, дихлорметан/метанол/концентрований водяний розчин аміаку=80/20/1).

ОДЕРЖАННЯ 3

Сіль

4-феніл-4-((4-

карбоетоксиметилпіперазин-1-

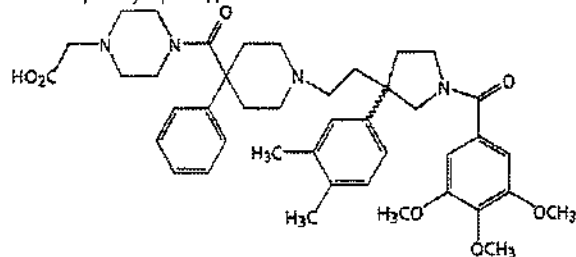
іл)карбоксамідо)піперидину і соляної кислоти

Об'єднують 1-трет-бутоксикарбоніл-4-фенілпіперидин-4-карбонову кислоту (27,0г, 88,5 ммоль), N,N -діізопропілетиламін (34мл, 0,195 моль), 4-карбоетоксиметилпіперазин (5,8г) і 1-гідроксибензотриазолпідрат (13,2г, 98 ммоль) у дихлорметані (400мл). Додають 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлорид (18,7г, 87,5 ммоль). Через 20 годин розбавляють реакційну суміш дихлорметаном і двічі екстрагують водою. Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Хроматографують залишок на силікагелі, елюючи послідовно сумішшю 20% етилацетат/гексан, етилацетатом, сумішшю дихлорметан/метанол=94/6 і потім дихлорметан/метанол=90/10, одержуючи 1-трет-бутоксикарбоніл-4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин.

Об'єднують 1-трет-бутоксикарбоніл-4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин (37,5г, 78 ммоль) і дихлорметан (300мл). Додають розчин соляної кислоти в діоксані (70мл, 4М, 280 ммоль). Через 5 годин додають діетиловий ефір і продовжують перемішування, одержуючи тверду речовину. Збирають тверду речовину, промивають діетиловим ефіром і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 7

1-(3,4,5-Триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дN-метилфент)піролідин



7 1 1 Синтез діетилового ефіру 3-ціано-3-(3,4-диметилфеніл)пентадіоевої кислоти. Об'єднують 3,4-диметилфенілацетонітрил (50,0 ммоль) і тетрагідрофуран (140мл). Прохолоджують приблизно до $5^{\circ}C$. Додають краплями розчин натрій біс(триметилсиліл)аміду (800мл, 1М у тетрагідрофурані, 800 ммоль). Коли додавання закінчене, нагрівають реакційну суміш до кімнатної температури і залишають перемішуватися на 1 годину. Переносять отриманий вище розчин через трубку в охолоджений ($-8^{\circ}C$) розчин етилбромацетату (84,5мл, 762 ммоль) у тетрагідрофурані (500мл) із такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не

підвищувалася вище $20^{\circ}C$. Залишають перемішуватися при кімнатній температурі. Через 18 годин розбавляють діетиловим ефіром (1,5л) і екстрагують насиченим водяним розчином хлориду амонію, потім водою і насиченим водяним розчином хлориду натрію. Органічний шар сушать над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

7 1 2 Синтез діетилового ефіру 3-ціано-3-(3,4-диметилфеніл)пентадіоевої кислоти

Прохолоджують розчин натрій біс(триметилсиліл)аміду (723мл, 1М у тетрагідрофурані, 723 ммоль) до $0^{\circ}C$ на лязні з льодом. Додають розчин 3,4-диметилфенілацетонітрилу (50,0 ммоль) у тетрагідрофурані (130мл) приблизно за 1,5 години. Коли додавання закінчене, нагрівають реакційну суміш до кімнатної температури і залишають перемішуватися. Через 2 години переносять отриманий вище розчин через трубку в охолоджений ($-50^{\circ}C$) розчин етилбромацетату (128г, 757 ммоль) у тетрагідрофурані (250мл). По завершенні переносу дають реакційній суміші нагрітися до кімнатної температури. Через 18 годин розбавляють діетиловим ефіром (1,5л) і екстрагують водою, 1М розчином соляної кислоти, насиченим водяним розчином бікарбонату натрію і потім розсопом. Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи залишок. Перекристалізують залишок із діетилового ефіру, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини.

7 2 1 Синтез етилового ефіру 3-(3,4-диметилфеніл)-5-окспіролідин-3-іл)оцтової кислоти

Одержують способом Прикладу 2 2 2, використовуючи для одержання зазначеної в заголовку сполуки діетиловий ефір 3-ціано-3-(3,4-диметилфеніл)пентадіоевої кислоти.

7 2 2 Синтез етилового ефіру 3-(3,4-диметилфеніл)-5-окспіролідин-3-іл)оцтової кислоти

Об'єднують діетиловий ефір 3-ціано-3-(3,4-диметилфеніл)пентадіоевої кислоти (56г, 177 ммоль) і етанол (500мл) у склянці Парра (Parr). Додають нікель Ренею (50г) і водяний концентрований розчин аміаку (85мл). Проводять гідрування при $50^{\circ}C$ і $70,3 \text{ kg/cm}^2$ (100 psi) протягом 48 годин. Фільтрують через шари целюли і промивають тверду речовину етанолом. Фільтрат упарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Хроматографують залишок на силікагелі, елюючи сумішшю 8% метанол/дихлорметан і одержують зазначену у заголовку сполуку.

7 3 Синтез 3-(3,4-диметилфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину

Одержують способом Прикладу 2 3, використовуючи етиловий ефір 3-(3,4-диметилфеніл)-5-окспіролідин-3-іл)оцтової кислоти для одержання після перекристалізації із суміші дихлорметан/діетиловий ефір зазначеної в заголовку сполуки $R_f=0,35$ (силікагель, дихлорметан/метанол/оцтова кислота=85/10/5).

7 4 Синтез 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(3,4-диметилфеніл)-3-(2-гідроксіетил) піролідину

Об'єднують 3-(3,4-диметилфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідин (20 ммоль) і бікарбонат на-

трію (8,4г) у суміші ацетон (50мл)/вода (50мл) Додають розчин 3,4,5-триметоксибензоїлхлориду (4,6г, 19,9 ммоль) в ацетоні (50мл) Через 3 години тричі екстрагують реакційну суміш етилацетатом Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку $R_f=0,25$ (силікагель, 6% метанол/дихлорметан)

7 5 Синтез 1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(3,4-диметилфеніл)-3-(2-метансульфонілоксетил)піролідину

Одержують способом Прикладу 2 5 2, використовуючи 1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(3,4-диметилфеніл)-3-(2-гідроксietил) піролідін для одержання зазначеної в заголовку сполуки $R_f=0,11$ (силікагель, етилацетат)

7 6 Синтез 1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-диметилфеніл)піролідину

Одержують способом Прикладу 1 6, використовуючи 1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(3,4-диметилфеніл)-3-(2-метансульфонілоксетил)піролідін і 4-феніл-4-((4-карбоетокси-метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин для одержання зазначеної в заголовку сполуки

7 7 Синтез 1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-диметилфеніл)піролідину

Одержують способом Прикладу 1 7, використовуючи 1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-диметилфеніл)піролідін для одержання зазначеної в заголовку сполуки

ОДЕРЖАННЯ 4

Сіль 4-феніл-4-(94-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидину і соляної кислоти

Об'єднують 1-трет-бутоксикарбоніл-4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин (26,0г, 56,7 ммоль) і дихлорметан (40мл) Додають газоподібний йодистий водень (2,8г) Через 3 години упарюють у вакуумі, одержуючи після сушіння зазначену у заголовку сполуку

Інакше, об'єднують 1-трет-бутоксикарбоніл-4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин (10,0г, 21,8 ммоль) і етанол (700мл) Додають водяний розчин йодистоводневої кислоти (57%, 6,1мл, 45,75 ммоль) Через 2 години нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником Через 19 годин прохолоджують до кімнатної температури і розбавляють реакційну суміш діетиловим ефіром (300мл), одержуючи тверду речовину Прохолоджують на ліді із льодом Через 1 годину збирають тверду речовину фільтруванням, промивають діетиловим ефіром і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

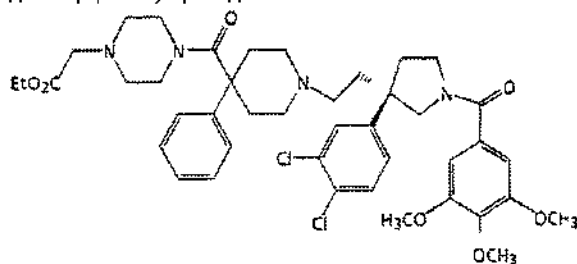
Елементний аналіз

Розраховано для $C_{20}H_{29}N_3O_3 \cdot 2HI$ С 39,04, Н 5,08, N 6,83,

знайдено С 39,14, Н 5,38, N 6,88

ПРИКЛАД 8

(R)-1-(3,4,5-Триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін



8 1 1 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину

Об'єднують (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-метансульфонілоксетил)піролідін (2г), сіль 4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидину і йодистоводневої кислоти (3,1г, 5 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (3мл) в ацетонітрилі (25мл) Нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником Через 28 годин прохолоджують реакційну суміш і розбавляють етилацетатом (200мл) Фільтрують розведену реакційну суміш і екстрагують фільтрат двічі насиченим водяним розчином бікарбонату натрію і потім розсолем Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи залишок Об'єднують залишок і суміш діетиловий ефір/етилацетат (300мл/70мл) Нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником і фільтрують, одержуючи фільтрат Об'єднують фільтрат і щавлеву кислоту (1г), одержуючи тверду речовину Збирають тверду речовину фільтруванням Об'єднують тверду речовину і суміш дихлорметан/насичений водяний розчин бікарбонату натрію (500мл/500мл) і перемішують Відокремлюють органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку $R_f=0,39$ (силікагель, 6% метанол/дихлорметан)

8 1 2 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину

Об'єднують (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-метансульфонілоксетил)піролідін (43,4г, 81,5 ммоль), сіль 4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидину і соляної кислоти (32г, 70 ммоль) і карбонат калію (35г, 253 ммоль) у тетрагідрофурані (225мл) і воді (75мл) Нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником Через 108 годин прохолоджують реакційну суміш і відокремлюють органічний шар Двічі екстрагують водяний шар дихлорметаном Об'єднують органічні шари і сушать над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи залишок Цей залишок хроматографують на силікагелі, елюючи послідовно етилацетатом, сумішшю 1% метанол/дихлорметан, 2% метанол/дихлорметан, 3% метанол/дихлорметан, 4% метанол, дихлорметан, 5% метанол/дихлорметан і потім 6% мета-

нол/дихлорметан, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

HRMS

Розраховано для $C_{42}H_{53}Cl_2N_4O_7$ 795, 329131 знайдено 795,329832

8 2 1 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і щавлева кислота

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (1,0г, 1,26 ммоль) і толуол (10мл). Додають щавлеву кислоту (0,25г, 2,8 ммоль). Додають етилацетат (5мл), одержуючи тверду речовину. Через 30 хвилин збирають тверду речовину фільтруванням, промивають толуолом і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

8 2 2 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і щавлева кислота

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (1,0г, 1,26 ммоль) і толуол (10мл). Додають щавлеву кислоту (0,125г, 1,4 ммоль). Додають етилацетат (3мл), одержуючи тверду речовину. Через 30 хвилин збирають тверду речовину фільтруванням, промивають толуолом і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

8 2 3 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і щавлева кислота

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (1,0г, 1,26 ммоль) і бутанон (20мл). Додають розчин щавлевої кислоти (0,125г, 1,4 ммоль) у бутаноні (5мл), одержуючи тверду речовину. Через 5 хвилин збирають тверду речовину фільтруванням і сушать, одержуючи вказану в заголовку сполуку

8 3 1 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і соляної кислоти

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (45,6г, 57,3 ммоль) і дихлорметан (600мл) і фільтрують. Через 1 годину упарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Розтирають цей залишок із діетиловим ефіром, фільтрують і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

8 3 2 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетокси-метилпіперазин-1-

іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і соляної кислоти

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (1,19г, 1,46 ммоль) і дихлорметан (15мл). Прохолоджують на ланзі з льодом. Провівають розчин газоподібним хлористим воднем. Через 1 годину упарюють у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

8 4 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і малеїнової кислоти

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (0,88г, 1,1 ммоль) і етанол (5мл). Нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником. Додають розчин малеїнової кислоти (0,28г, 2,4 ммоль) у етанолі (5мл). Через 5 хвилин дають реакційній суміші остудитися і додають діетиловий ефір, одержуючи тверду речовину. Збирають тверду речовину фільтруванням і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

8 5 1 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і фумарової кислоти

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (1,0г, 1,26 ммоль) і етилацетат (5мл). Нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником. Додають розчин фумарової кислоти (0,32г, 2,76 ммоль) у суміші етилацетат/етанол (5мл/5мл). Через 5 хвилин дають реакційній суміші остудитися й упарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Розтирають цей залишок із діетиловим ефіром, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

8 5 2 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і фумарової кислоти

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (1,0г, 1,26 ммоль) і етанол (20мл). Нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником. Додають фумарову кислоту (0,302г). Через 15 хвилин дають реакційній суміші остудитися й упарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Розтирають цей залишок із діетиловим ефіром, одержуючи тверду речовину. Збирають тверду речовину фільтруванням і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

Елементний аналіз

Розраховано для $C_{48}H_{56}Cl_2N_4IO_{13} \cdot 1/2 H_2O$ C 58,07, H 6,15, N 5,64, знайдено C 57,95, H 6,13, N 5,46

8 6 1 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-

карбоетоксиметилпіперазин-

1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і лимонної кислоти

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (2,0г, 2,6 ммоль) і етилацетат (10мл) Нагрівають приблизно до 50°C Додають розчин лимонної кислоти (0,5г, 2,6 ммоль) у етанолі (5мл) Через 30 хвилин дають реакційній суміші остигнутися і додають діетиловий ефір, одержуючи тверду речовину

Упарюють у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

8 6 2 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і лимонної кислоти

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (0,5г, 0,65 ммоль) і етилацетат (4мл) Нагрівають приблизно до 50°C Додають розчин лимонної кислоти (0,25г, 1,3 ммоль) у етанолі (2мл) Через 30 хвилин дають реакційній суміші остигнутися і додають діетиловий ефір, одержуючи тверду речовину Упарюють у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

8 6 3 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і лимонної кислоти

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (1,0г) і етанол (30мл) Додають розчин лимонної кислоти (0,5г) у етанолі (5мл) Через 1 годину упарюють у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

8 7 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і метан-сульфонової кислоти

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (2,0г, 2,6 ммоль) і етанол (10мл) Нагрівають приблизно до 45°C Додають розчин метансульфонової кислоти (1,0г, 10,4 ммоль) у діетиловому ефірі (2мл) Через 30 хвилин додають діетиловий ефір, одержуючи тверду речовину Упарюють у вакуумі і додають діетиловий ефір Чотири рази декантують розчинник і додають діетиловий ефір Збирають тверду речовину фільтруванням і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

8 8 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і 2-гідроксіетансульфонової кислота

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (1,0г, 1,26 ммоль) і етанол (10мл) Додають водяний розчин 2-гідроксіетансульфонової кислоти (14мл, 0,18М, 2,52 ммоль) Нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником Через 15 хвилин прохолоджують і упарюють у вакуумі, одержуючи залишок Розтирають залишок із діетиловим ефіром, одержуючи тверду речовину

Збирають тверду речовину фільтруванням і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

8 9 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і бромистоводневої кислоти

Об'єднують етанол (мл) і діетиловий ефір (10мл) Прохолоджують на ляззі з льодом Додають ацетилбромід (0,2мл) Через 5 хвилин додають отриманий вище розчин до розчину (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину (2г) у етилацетаті (20мл) Додають діетиловий ефір (40мл), одержуючи тверду речовину Через 1,5 години фільтрують, промивають діетиловим ефіром і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

8 10 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і винної кислоти

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-((3,4-дихлорфеніл)піролідин (1,0г, 1,26 ммоль) і (1)-винну кислоту (0,6г) в ацетоні (25мл) Нагрівають приблизно до 50°C Через 1 годину прохолоджують до кімнатної температури Через 72 години концентрують у вакуумі і додають діетиловий ефір (40мл), одержуючи тверду речовину Збирають тверду речовину фільтруванням, промивають діетиловим ефіром і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

8 11 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і етансульфонової кислоти

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-фент-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (0,88г) і етанол (20мл) Додають етансульфову кислоту (0,24г) Через 30 хвилин концентрують реакційну суміш у вакуумі, одержуючи залишок Об'єднують цей залишок із діетиловим ефіром і упарюють, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

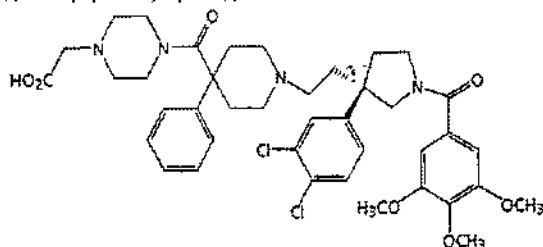
8 12 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетокси-метилпіперазин-1-

ил)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину (1R)-(-)-10-камфорсульфонової кислоти

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-ил)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (1,0г, 1,26 ммоль) і (1R)-(-)-10-камфорсульфову кислоту (0,6г) в ацетоні (25мл). Нагрівають приблизно до 50°C. Через 1 годину прохолоджують до кімнатної температури. Через 72 години концентрують у вакуумі і додають діетиловий ефір (40мл), одержуючи тверду речовину. Збирають тверду речовину фільтруванням, промивають діетиловим ефіром і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 9

(R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-ил)карбоксамідо)піперидин-1-ил)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин



9.1 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-ил)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину

При охолодженні на ланзі з льодом об'єднують сіль (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-ил)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин соляної кислоти (1,0г, 1,2 ммоль) і гідроксид літію (0,3г, 12,6 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/вода (20мл/20мл). Через 5 годин упарюють реакційну суміш у вакуумі, видаляючи велику частину тетрагідрофурану. Доводять рН до 6, використовуючи 1М водяний розчин соляної кислоти.

Екстрагують нейтралізовану водяну реакційну суміш дихлорметаном. Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

9.2 Синтез солі

(R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-ил)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і соляної кислоти

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-ил)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (2,25г, 2,94 ммоль) і насичений розчин соляної кислоти в дихлорметані (200мл). Через 2 години упарюють реакційну суміш у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку. HRMS розраховано для $C_{40}H_{49}Cl_2N_4O_7$ 767,297831 знайдено 767,298515

ОДЕРЖАННЯ 5

2-метокси-5-(1H-тетразол-1-іл)бензоілхлорид

Об'єднують 2-гідрокси-5-нітробензойну кислоту (21,5г, 117 ммоль), карбонат калію (162,3г, 1,174

моль) і метиліодид (136,8г, 96,4 ммоль) в ацетоні (500мл). Нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником. Через 18 годин прохолоджують реакційну суміш до кімнатної температури і додають метиліодид (136,8г, 96,4 ммоль) знову нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником. Через 56 годин прохолоджують реакційну суміш до кімнатної температури і фільтрують, промивають ацетоном і упарюють фільтрат у вакуумі, одержуючи залишок.

Переكريсталізують залишок із етанолу, одержуючи другий залишок. Об'єднують другий залишок і хлороформ (приблизно 100мл), фільтрують і упарюють фільтрат у вакуумі, одержуючи 2-метокси-5-нітробензоат $R_f=0,38$ (силікагель, етилацетат/гексан=1/1).

Об'єднують метил 2-метокси-5-нітробензоат (13,3г, 63 ммоль) і метанол. Додають 5% палладійна-вуглеці (0,66г). Гідрують в установці для роботи під тиском при 3,515кГ/см² (50 psi). Через 17 годин фільтрують через целіт, видаляючи каталізатор, і упарюють фільтрат у вакуумі, одержуючи залишок. Об'єднують цей залишок і дихлорметан і екстрагують водою. Сушать органічний шар над Na_2SO_4 , фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи метил 2-метокси-5-амінобензоат $R_f=0,18$ (силікагель, етилацетат/гексан=1/1).

Розраховано для $C_9H_{11}NO_3$ C 59,66, H 6,12, N 7,73,

знайдено C 59,44, H 6,04, N 7,62

Об'єднують метил 2-метокси-5-амінобензоат (3,94г, 21,7 ммоль) і триетилортоформат (12/8г, 86,7 ммоль) у крижаній оцтовій кислоті (20мл). Через 20 годин концентрують реакційну суміш у вакуумі, видаляючи етанол. Додають крижану оцтову кислоту (20мл) і азид натрію (5,64г, 86,7 ммоль). Нагрівають по 70°C. Через 1 годину додають крижану оцтову кислоту (10мл) і продовжують нагрівання до 70°C. Ще через годину прохолоджують реакційну суміш до кімнатної температури, розбавляють водою (500мл). Збирають тверду речовину фільтруванням, промивають водою і сушать, одержуючи метил 2-метокси-5-(1H-тетразол-1-іл)бензоат.

Об'єднують метил 2-метокси-5-(1H-тетразол-1-іл)бензоат (2,86г, 12,2 ммоль) і 1М водяний розчин гідроксиду натрію (13,43мл, 13,43 ммоль) у суміші метанол/вода (100мл, 5 тоб/об). Нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником. Через 4 години концентрують у вакуумі, видаляючи велику частину метанолу, додають воду (50мл) і доводять рН приблизно до 4, використовуючи 1М водяний розчин соляної кислоти. Упарюють у вакуумі, одержуючи тверду речовину. Суспендують цю тверду речовину з водою, фільтрують і сушать, одержуючи 2-метокси-5-(1H-тетразол-1-іл)бензойну кислоту.

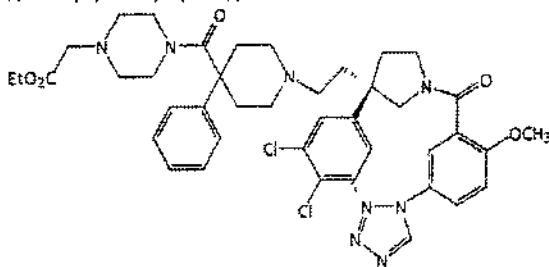
Інакше, об'єднують метил 2-метокси-5-(1H-тетразол-1-іл)бензоат (13,3г, 56,8 ммоль) і метанол (150мл). Додають 1М водяний розчин гідроксиду натрію (62,5мл, 62,5 ммоль). Нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником. Через 30 хвилин додають метанол (50мл) і воду (50мл) і продовжують нагрівати при кипінні зі зворотним холодильником. Через 1 годину концентрують у вакуумі, видаляючи велику частину розчинника.

Доводять рН приблизно до 1-2, використовуючи 1М водяний розчин соляної кислоти, одержуючи тверду речовину Збирають тверду речовину фільтруванням, промивають водою і сушать, одержуючи 2-метокси-5-(1Н-тетразол-1-іл)бензойну кислоту

Об'єднують 2-метокси-5-(1Н-тетразол-1-іл)бензойну кислоту (1,2г, 5,5 ммоль) і дихлорметан (40мл) Додають краплями оксаліхлорид (0,72мл, 8,25 ммоль), а потім диметилформамід (3 краплі) Через 4 години упарюють у вакуумі і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

ПРИКЛАД 10

(R)-1-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-1-іл)бензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін



10.1 Синтез (S)-1-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-1-іл)бензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксietил)піролідину

Об'єднують сіль (S)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксietил)піролідин і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти (1,21г, 5,5 ммоль) і бікарбонат натрію (2,6г, 31 ммоль) у суміші ацетон/вода (20мл/20мл) Прохолоджують реакційну суміш на лязні з льодом Додають 2-метокси-5-(1Н-тетразол-1-іл)бензоілхлорид (1,48г, 6,2 ммоль) Через 30 хвилин нагрівають до кімнатної температури Через 6 годин фільтрують реакційну суміш і екстрагують фільтрат етилацетатом Екстрагують органічний шар насиченим водяним розчином бікарбонату натрію і потім розсолотом Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи залишок Хроматографують залишок на силікагелі, елюючи послідовно етилацетатом, сумішшю 3% метанол/етилацетат і потім 6% метанол/етилацетат, одержуючи зазначену у заголовку сполуку R_pO 38 (силікагель, 6% метанол/дихлорметан)

10.2 (S)-1-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-1-іл)бензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-метансульфонілоксietил)піролідину

Одержують способом Прикладу 2.5.2, використовуючи (S)-1-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-1-іл)бензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксietил)піролідин (0,6г, 1,3 ммоль) і метансульфонілохлорид (0,12мл, 1,55 ммоль) для одержання зазначеної в заголовку сполуки R_pO 20 (силікагель, етилацетат)

10.3 (R)-1-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-1-іл)бензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину

Об'єднують (S)-1-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-1-іл)бензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-

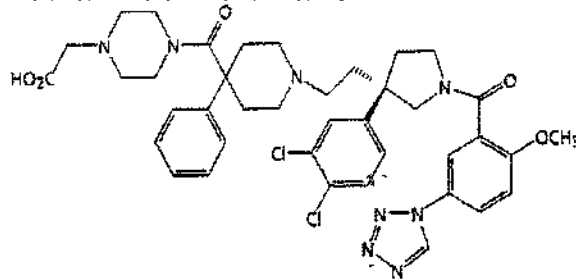
метансульфонілоксietил)піролідин (1,0г, 1,62 ммоль), сіль 4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидину і соляної кислоти (0,81г, 1,3 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (1мл, 5,8 ммоль) в ацетонітрилі (25мл) Нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником Через 15 годин прохолоджують і упарюють у вакуумі, одержуючи залишок Розподіляють залишок між водою і етилацетатом Відокремлюють органічний шар і екстрагують насиченим водяним розчином бікарбонату натрію, а потім розсолотом Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи залишок Хроматографують залишок на силікагелі, елюючи послідовно етилацетатом, сумішшю 3% метанол/етилацетат і потім 6% метанол/етилацетат, одержуючи зазначену у заголовку сполуку R_pO 11 (силікагель, 6% метанол/дихлорметан)

10.4 Синтез солі (R)-1-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-1-іл)бензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і соляної кислоти

Об'єднують (R)-1-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-1-іл)бензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (0,74г, 0,91 ммоль) і дихлорметан (25мл) Прохолоджують на лязні з льодом Додають при перемішуванні газоподібний хлористий водень Через 1 годину упарюють у вакуумі, одержуючи залишок Додають дихлорметан, упарюють у вакуумі і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

ПРИКЛАДИ

Сіль (R)-1-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-1-іл)бензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і соляної кислоти



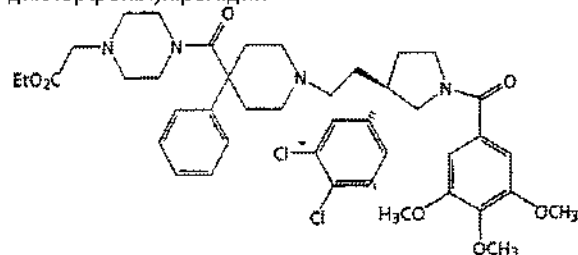
11.1 Синтез солі (R)-1-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-1-іл)бензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((карбоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і соляної кислоти

Об'єднують сіль (R)-1-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-1-іл)бензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і соляної кислоти (0,3г, 0,34 ммоль) і гідроксид літію (50мг, 2,1 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/вода (10мл/10мл) Через 2 години упарюють у вакуумі, видаляючи основну частину тетрагідрофурану Доводять рН до 6, використовуючи 1М водяний розчин соляної кислоти Упарюють водяну реакційну суміш у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

ржуючи залишок. Об'єднують цей залишок і етанол і знову упарюють у вакуумі, одержуючи залишок, додають воду, перемішують і декантують, одержуючи залишок. Об'єднують цей залишок і 1М розчин соляної кислоти й упарюють у вакуумі, потім додають етанол і упарюють у вакуумі, одержуючи після сушіння зазначену в заголовку сполуку.

Елементний аналіз
Розраховане для $C_{39}H_{44}Cl_2N_8O_5 \cdot 2HCl \cdot 3,71H_2O$
С 51,17, Н 5,88, N 12,24,
знайдено С 51,35, Н 5,80, N 12,02
ПРИКЛАД 12

(S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин



12.1 Поділ солі (R)-(+)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксietил)піролідину і (S,S)-ди-пара-анізоілвинної кислоти (0,14г, 0,21 ммоль)

Об'єднують (S,S)-ди-пара-анізоілвинну кислоту (14,77г, 35 ммоль), воду (200мл) і метанол (200мл). Нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником. Додають краплями розчин 3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксietил)піролідину (18,36г, 70 ммоль) у метанолі (135мл). Через 1,5 години додають воду (135мл) і повільно прохолоджують реакційну суміш до кімнатної температури, одержуючи тверду речовину. Відфільтровують тверду речовину, що утворилася, і промивають водою, одержуючи зазначену в заголовку сполуку т.пл. 201-202°C (розкладання). Аналіз ВЕЖХ, описаний у Прикладі 5.11, показує 99,9% енантіомірний надлишок (99,9% еі) $[\alpha]_D^{25} = +17,9^\circ$ (с=1,00, диметилсульфоксид).

12.2 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксietил)піролідину

Одержують способом Прикладу 5.2.2, використовуючи сіль (R)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксietил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти для одержання зазначеної в заголовку сполуки $R_f=0,29$ (силикагель, 6% метанол/дихлорметан).

12.3 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-метансульфонілоксietил)піролідину

Одержують способом Прикладу 2.5.2, використовуючи (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксietил)піролідин для одержання зазначеної в заголовку сполуки $R_f=0,33$ (силикагель, етилацетат) і $R_f=0,44$ (силикагель, 6% метанол/дихлорметан).

12.4 Синтез (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-метансульфонілоксietил)піролідин (5г, 9,4 ммоль), сіль 4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-

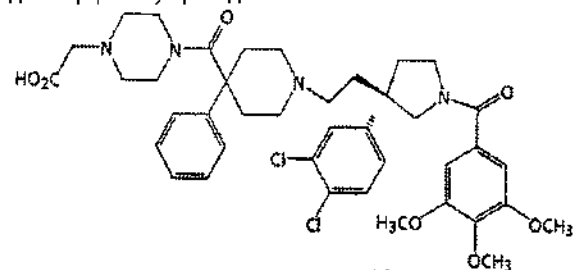
іл)карбоксамідо)піперидину і соляної кислоти (5,0г, 8,1 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (4/6г, 35,5 ммоль) в ацетонітрилі (100мл). Нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником. Через 19 годин прохолоджують реакційну суміш і упарюють у вакуумі, одержуючи перший залишок. Об'єднують перший залишок і дихлорметан і екстрагують насиченим водним розчином бікарбонату натрію і потім розсопом. Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи другий залишок. Хроматографують другий залишок, елюючи послідовно сумішшю 1% метанол/дихлорметан, 1,5% метанол/дихлорметан, 1,5% метанол/дихлорметан і потім 2% метанол/дихлорметан, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

12.5 Синтез солі (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину соляної кислоти

Одержують способом Прикладу 8.4, використовуючи (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 13

(S)-1-(3,4,5-Триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин



13.1 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин

Одержують способом Прикладу 9.1, використовуючи сіль (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і соляної кислоти для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

13.2 Синтез солі (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і соляної кислоти

Одержують способом Прикладу 9.2, використовуючи (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-

дихлорфеніл)піролідін для одержання зазначеної в заголовку сполуки

ОДЕРЖАННЯ 6

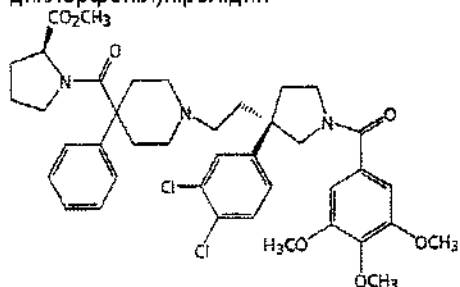
Сіль 4-феніл-4-(((S)-2-карбометоксипіролідин-1-іл)карбоксамідо) піперидину і йодистоводневої кислоти

Об'єднують 1-трет-бутоксикарбоніл-4-фенілпіперидин-4-карбонову кислоту (0,64г, 3,34 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (0,58мл, 8,8 ммоль) у дихлорметані (20мл). Додають (3)-2-карбометоксипіролідін гідрохлорид (гідрохлорид L-пролінметилового ефіру, 0,61г, 3,67 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодімід гідрохлорид (0,70г, 3,67 ммоль) і 1-гідроксibenзотриазол гідрат (0,25г, 3,67 ммоль). Через 18 годин розбавляють реакційну суміш дихлорметаном і двічі екстрагують водою. Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи 1-трет-бутоксикарбоніл-4-феніл-4-(((S)-2-карбометоксипіролідин-1-іл)карбоксамідо) піперидин.

Об'єднують 1-трет-бутоксикарбоніл-4-феніл-4-(((S)-2-карбометоксипіролідин-1-іл)карбоксамідо)піперидин (0,45г) і дихлорметан (40мл). Додають газоподібний хлористий водень (приблизно 1г). Через 3 години упарюють у вакуумі, одержуючи після сушіння зазначену в заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 14

(R)-1-(3,4,5-Триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-(((S)-2-карбометоксипіролідин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин

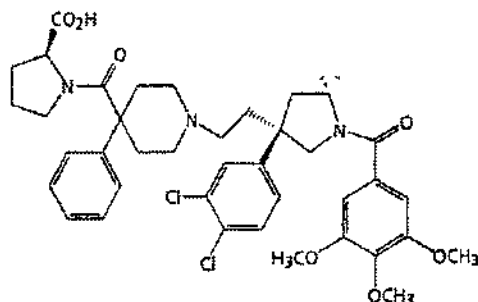


14.1 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-(((S)-2-карбометоксипіролідин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину

Одержують способом Прикладу 8.1.1, використовуючи сіль (S)-1-(3,4,4-триметоксибензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-метансульфонілоксетил)піролідин і сіль - 4-феніл-4-(((S)-2-карбометоксипіролідин-1-іл)карбоксамідо)піперидину і йодистоводневої для одержання після хроматографії залишку на силікагелі з елюванням сумішшю 10% метанол/етилацетат зазначеної в заголовку сполуки. HRMS (FAB+) розраховане для $C_{40}H_{46}Cl_2N_3O_7$ 752,286932 знайдено 752, 286459.

ПРИКЛАД 15

(R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-(((S)-2-карбометоксипіролідин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин



15.1 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-(((S)-2-карбометоксипіролідин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-(((S)-2-карбометоксипіролідин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (2,0г), 1М водяний розчин гідроксиду натрію (100мл, 100 ммоль) і метанол (60мл). Через 2 години підкислюють реакційну суміш приблизно до pH 4, використовуючи 1М водяний розчин соляної кислоти, і екстрагують декілька разів дихлорметаном. Об'єднують органічні шари, сушать над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

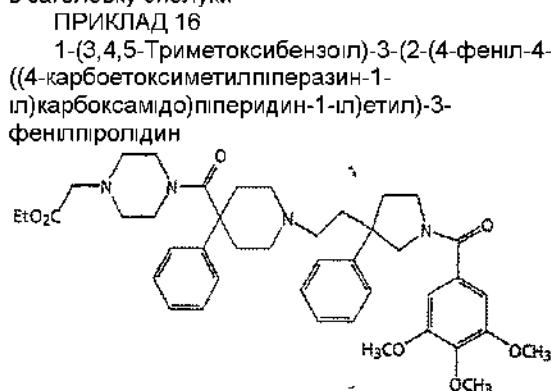
HRMS (FAB+) розраховане для $C_{39}H_{46}Cl_2N_3O_7$ 738,271282 знайдено 738,270696.

15.2 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-(((S)-2-карбометоксипіролідин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і соляної кислоти

Одержують способом Прикладу 5.5, використовуючи (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-(((S)-2-карбометоксипіролідин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 16

1-(3,4,5-Триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-(((S)-2-карбометоксипіролідин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-фенілпіролідин



16.1.1 Поділ солі (+)-3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти і солі (-)-3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідину і соляної кислоти

Об'єднують (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти (1,10г, 2,82 ммоль) у суміші вода/метанол (13,6мл/13,6мл). Додають 12М розчин соляної кислоти (0,217мл, 2,63 ммоль). Додають гарячий розчин 3-феніл-3-(2-гідроксietил) піролідину (1,0г, 5,23 ммоль) у метанолі (13,6мл). Нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником. Через 30 хвилин повільно прохолоджують до кімнатної температури, одержуючи тверду речовину.

Збирають тверду речовину фільтруванням і перекристалізують двічі із суміші метанол/вода, один раз із суміші метанол/2-бутанон і один раз із етанолу, одержуючи сіль (-)-3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти. Після перетворення зразка в 3,4,5-триметоксибензамід, використовуючи карбонат натрію і 3,4,5-триметоксибензоїлхлорид у суміші ацетон/вода, аналіз ВЕЖХ на колонку CHIRALPAK AD (10μmх4,6cmх250cm) із елююванням сумішшю пентанол/етанол/метанол/триетиламін=80/15/5/0,1 при швидкості потоку 1,5мл/хв, показує енантіомірний надлишок 98% (98% еі), час утримування 22,30 хвилини для 3,4,5-триметоксибензаміду, отриманого з (-)-ізомеру солі (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти.

16 1 2 Поділ солі (ч)-3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти і солі (-)-3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти

Додають гарячий розчин 3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідину (5,0г, 20,2 ммоль) у етанолі (100мл) до кип'ячому зі зворотним холодильником розчину (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти (16,46г, 20,2 ммоль), що містить невелику кількість ацетону в етанолі (200мл). По завершенні додавання повільно прохолоджують до кімнатної температури, одержуючи тверду речовину. Збирають тверду речовину фільтруванням і тричі перекристалізують із етанолу, одержуючи сіль (-)-3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти т пл 176-179°C. Елементний аналіз

розраховане для $C_{12}H_{17}NO \cdot C_{20}H_{18}O_{10}$ С 63,05, Н 5,79, N 2,30,

знайдено С 62,72, Н 5,80, N 2,33

Після перетворення зразка в 3,4,5-триметоксибензамід, використовуючи карбонат натрію і 3,4,5-триметоксибензоїлхлорид у суміші ацетон/вода, аналіз ВЕЖХ на колонку CHIRALPAK AD (10μmх4,6cmх250cm) із елююванням сумішшю пентан/етанол/метанол/триетиламін=80/15/5/0,1 при швидкості потоку 1,5мл/хв, показує енантіомірний надлишок 99,9% (99,9% еі), час утримування 22,30 хвилини для 3,4,5-триметоксибензаміду, отриманого з (-)-ізомеру солі (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти.

Після стояння вищевказані маточники дають тверду речовину. Цю тверду речовину збирають фільтруванням і перекристалізують двічі з етанолом, одержуючи сіль (+)-3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти т пл 175,0-176,0°C. Елементний аналіз

розраховане для $C_{12}H_{17}NO \cdot C_{20}H_{18}O_{10}$ 0,8 C_3H_6O С 62,98, Н 6,11, N 2,13,

знайдено С 62,86, Н 5,94, N 2,33

Після перетворення зразка в 3,4,5-триметоксибензамід, використовуючи карбонат натрію і 3,4,5-триметоксибензоїлхлорид у суміші ацетон/вода, аналіз ВЕЖХ на колонку CHIRALPAK AD (10μmх4,6cmх250cm) із елююванням сумішшю пентан/етанол/метанол/триетиламін=80/15/5/0,1 при швидкості потоку 1,5 мл/хв, показує енантіомірний надлишок 99,9 % (99,9% еі), час утримування

10,26 хвилини для 3,4,5-триметоксибензаміду, отриманого з (-)-ізомеру солі (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти

16 1 3 Поділ солі (+)-3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти і солі (-)-3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти

Об'єднують 3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідин (99,2г, 659 ммоль) і етанол (2,5л). Нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником. Додають киплячий із зворотним холодильником розчин (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти (212г, 507 ммоль) у етанолі (5,07л). По завершенні додавання повільно прохолоджують до кімнатної температури при перемішуванні, одержуючи масло. Це масло розчиняють у етанолі при кип'ятінні зі зворотним холодильником (595мл) і додають киплячий із зворотним холодильником розчин (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти (49,2г) у етанолі (1,1л). Прохолоджують до кімнатної температури при перемішуванні, одержуючи тверду речовину. Збирають тверду речовину фільтруванням і перекристалізують із етанолу (3,2л), одержуючи другу тверду речовину. Збирають зазначену другу тверду речовину фільтруванням і перекристалізують із етанолу (2,8л), вносять затравочні кристали солі (-)-3-феніл-3-(2-гідроксietил) піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти, одержуючи сіль (-)-3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідин і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти (121г).

16 1 4 Поділ солі (+)-3-Феніл-3-(2-гідроксietил)піролідину і солі (-)-3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти

Об'єднують 3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідин (101г, 530 ммоль) і етанол (1,92л). Нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником. Додають киплячий із зворотним холодильником розчин (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти (107г, 410 ммоль) у етанолі (3,9л). Продовжують кип'ятіння зі зворотним холодильником. Через 10 хвилин повільно прохолоджують до кімнатної температури вносять затравочні кристали. Через 18 годин збирають фільтруванням тверду речовину, що утворилася, промивають етанолом (200мл), двічі перекристалізують із етанолу, одержуючи сіль (-)-3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти т пл 179-180°C $[\alpha]_D^{20} = -108,8(0 = 1,02, \text{метанол})$

16 1 5 Синтез солі (+)-3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідину і соляної кислоти

Об'єднують сіль (-)-3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти (30,9г, 50,7 ммоль) і бікарбонат натрію (11,6г, 53,2 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/вода=5/1 (200мл). Прохолоджують на лязні з льодом і додають ди-трет-бутилдикарбонат (8,52г, 101 ммоль). Через 18 годин упарюють у вакуумі, видаляючи велику частину тетрагідрофурану. Розбавляють етилацетатом і екстрагують водою, насиченим водяним розчином хлориду амонію, насиченим водяним розчином бікарбонату

натрію і потім розсолу. Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Хроматографують залишок на силікагелі, елюючи сумішшю 50% етилацетат/гексан, одержуючи 1-трет-бутоксикарбоніл-3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідін, отриманий із солі (-)-3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти $R_f=0,25$ (силікагель, 50% етилацетат/гексан).

Об'єднують 1-трет-бутоксикарбоніл-3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідін (13,0г, 44,6 ммоль) і розчин соляної кислоти в діоксані (22,3мл, 4М, 89,2 ммоль). Нагрівають до $50^\circ C$. Через 1 годину прохолоджують і додають діетиловий ефір, одержуючи тверду речовину. Збирають тверду речовину фільтруванням, одержуючи після сушіння зазначену у заголовку сполуку.

т пл $161-163^\circ C$ $[\alpha]_D^{20}=+11,8$ ($c=0,563$, метанол)

Елементний аналіз

Розраховано для $C_{12}H_{17}NO \cdot HCl$ С 63,29, Н 7,97, N 6,15,

знайдено С 63,21, Н 7,86, N 6,05

16 2 1 Синтез 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідину. Об'єднують сіль (-)-3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти (3,95г, 6,48 ммоль) і ацетон (20мл), воду (8мл) і карбонат калію (2,70г, 19,5 ммоль). Прохолоджують до $0^\circ C$ на ланзі з льодом. Через 30 хвилин додають краплями розчин 3,4,5-триметоксибензоіл-хлориду (1,71г, 7,4 ммоль) в ацетоні (20мл). Нагрівають до кімнатної температури. Через 18 годин розподіляють реакційну суміш між етилацетатом і насиченим водняним розчином бікарбонату натрію. Відокремлюють органічний шар і екстрагують розсолу. Сушать органічний шар над Na_2SO_4 , фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку $R_f=0,23$ (силікагель, етилацетат). Аналіз способом ВЕЖХ на колонку CHIRALPAK AD (10μмх4,6смх250см) із елюванням сумішшю пентан/етанол/метанол/триетиламін=80/15/5/0,1 при швидкості потоку 1,5мл/хв, показує енантіомірний надлишок 99,9% (99,9% е), час утримування 22,30 хвилини.

16 2 2 Синтез 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідину

Об'єднують сіль (-)-3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти (56,0г, 92,1 ммоль), карбонат натрію (19,5г, 184 ммоль) у етилацетаті (2л) і воді (2л). Прохолоджують приблизно до $0^\circ C$ на ланзі з льодом. Через 30 хвилин повільно краплями додають 3,4,5-триметоксибензоілхлорид (21,2г, 92,1 ммоль). По завершенні додавання нагрівають реакційну суміш до кімнатної температури. Через 1 годину розбавляють реакційну суміш етилацетатом і екстрагують водою, 1М водняним розчином соляної кислоти і потім розсолу. Сушать органічний шар над Na_2SO_4 , фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

16 3 Синтез 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-феніл-3-(2-метан-сульфонілоксietил)піролідину

Одержують способом Прикладу 2 5 2, використовуючи 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-феніл-3-

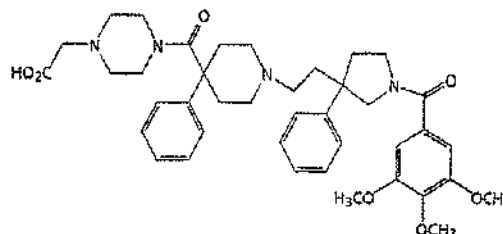
(2-гідроксietил)піролідін (отриманий із солі (-)-3-феніл-3-(2-гідроксietил) піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти) (2,21г, 5,51 ммоль) і метансульфоніл-хлорид (0,7мл, 9,0 ммоль) для одержання зазначеної в заголовку сполуки $R_f=0,47$ (силікагель, етил-ацетат).

16 4 Синтез 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-фенілпіролідину

Одержують способом Прикладу 8 1 1, використовуючи 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-феніл-3-(2-метансульфонілоксietил)піролідін (отриманий із солі (-)-3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти) і сіль 4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидину і йодистоводневої кислоти для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 17

1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-феніл-піролідін



17 1 Синтез 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-фенілпіролідину

Одержують способом Прикладу 9 1, використовуючи 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-фенілпіролідін (отриманий із солі (-)-3-феніл-3-(2-гідроксietил)піролідину і (R,R)-ди-параанізоілвинної кислоти) для одержання зазначеної в заголовку сполуки.

ОДЕРЖАННЯ 7

2-метокси-5-(4Н-триазол-4-іл)бензоілхлорид

Відповідно до способу J Chern Soc (C), 1664 (1967) об'єднують метил 2-метокси-5-амінобензоат (2,0г, 11 ммоль), N,N-диметилформамідазин (1,56г, 11 ммоль), паратолуолсульфонову кислоту (190 мг) у толуолі (25мл). Оснащують реакційний посуду вхідним отвором для газу, через який верхній простір посуду заповнюють аргонном, і пропускають потік через розведений водняний розчин соляної кислоти. Нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником. Через 20 годин концентрують реакційну суміш у вакуумі, одержуючи залишок. Розподіляють залишок між дихлорметаном і насиченим водняним розчином бікарбонату натрію. Двічі екстрагують водняний шар дихлорметаном. Об'єднують органічні шари, сушать над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Хроматографують залишок на силікагелі, елюючи послідовно сумішшю 70% етилацетат/дихлорметан і потім 55 метанол/дихлорметан, одержуючи залишок. Перекристалізують зали-

шок із суміші етилацетат/гексан, одержуючи метил 2-метокси-5-(4Н-триазол-4-іл)бензоат т пл 191-195,5°C

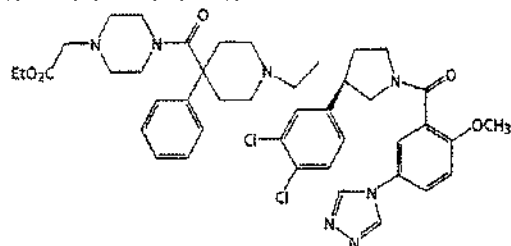
Інакше, відповідно до способу J Med Chem, 21, 1100 (1978) об'єднують метил 2-метокси-5-амінобензоат (1/8г, 10 ммоль), диформілпідазин (0,972, 11 ммоль) і пентоксид фосфору (1,84г, 13 ммоль). Нагрівають до 160°C. Через 1,5 години прохолоджують реакційну суміш і додають насичений водняний розчин бікарбонату натрію. Тричі екстрагують дихлорметаном. Сушать об'єднані органічні шари над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Хроматографують залишок на силікагелі, елюючи поспідовно сумішшю 40% етилацетат/дихлорметан і потім 5% метанол/дихлорметан, одержуючи метил 2-метокси-5-(4Н-триазол-4-іл)бензоат т пл 179-182°C

Об'єднують 2-метокси-5-(4Н-тетразол-4-іл)бензоат (58 ммоль), метанол (200мл) і воду (50мл). Додають 1М водняний розчин гідроксиду натрію (62,5мл, 62,5 ммоль). Нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником. Через 8 годин концентрують у вакуумі, видаляючи велику частину розчинника. Доводять рН приблизно до 1-2, використовуючи 1М розчин соляної кислоти, екстрагують насиченим дихлорметаном. Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи 2-метокси-5-(4Н-триазол-4-іл)бензойну кислоту.

Об'єднують 2-метокси-5-(4Н-триазол-4-іл)бензойну кислоту (5,5 ммоль) і дихлорметан (40мл). Додають краплями оксалілхлорид (0,72мл, 8,25 ммоль), а потім диметилформамід (3 краплі). Через 4 години упарюють у вакуумі і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 18

(R)-1-(2-метокси-5-(4Н-триазол-4-іл)бензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін



18 1 Синтез (S)-1-(2-метокси-5-(тетразол-1-іл)бензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксietил)піролідину

Одержують способом Прикладу 10 1, використовуючи для одержання зазначеної в заголовку сполуки сіль (3)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксietил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоплвинної кислоти і 2-метокси-5-(4Н-триазол-4-іл)бензоілхлорид

18 2 Синтез (S)-1-(2-метокси-5-(4Н-тетразол-4-іл)бензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-метансульфонілоксietил)піролідину

Одержують способом Прикладу 2 5 2, використовуючи для одержання зазначеної в заголовку сполуки

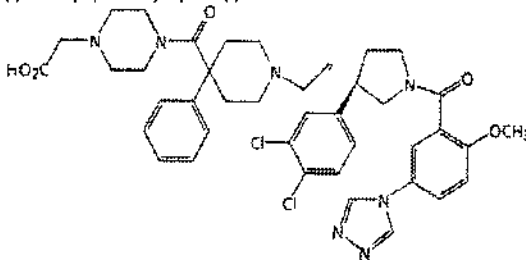
(S)-1-(2-метокси-5-(4Н-триазол-4-іл)бензоіл)-3-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксietил)-піролідін і метансульфонілхлорид

18 3 Синтез (R)-1-(2-метокси-5-(4Н-триазол-4-іл)бензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину

Одержують способом Прикладу 10 3, використовуючи для одержання зазначеної в заголовку сполуки (S)-1-(2-метокси-5-(4Н-триазол-4-іл)бензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-метансульфонілоксietил)піролідін і сіль 4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидину і йодисто-водневої кислоти

ПРИКЛАД 19

(R)-1-(2-метокси-5-(4Н-триазол-4-іл)бензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін



19 1 Синтез (R)-1-(2-метокси-5-(4Н-триазол-4-іл)бензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину

Одержують способом Прикладу 9 1, використовуючи для одержання зазначеної в заголовку сполуки (R)-1-(2-метокси-5-(4Н-триазол-4-іл)бензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін

ОДЕРЖАННЯ 8

2-метокси-5-(1Н-тетразол-5-іл)бензоілхлорид

Об'єднують метил 2-метокси-5-формілбензоат (5,0г, 25,9 ммоль), гідроксиамін гідрохлорид (8,55г, 133 ммоль) і ацетат натрію (10,25г, 125 ммоль) у суміші етанол/вода (200мл, 1/1). Нагрівають до 50°C. Через 1 годину виливають реакційну суміш на під, одержуючи тверду речовину. Збирають тверду речовину фільтруванням, одержуючи метил 2-метокси-5-формілбензоат оксим $R_f=0,76$ (силікагель, дихлорметан/метанол=9/1)

Об'єднують метил 2-метокси-5-формілбензоат оксим (3,5г, 16,7 ммоль) у дихлорметані (75мл) і прохолоджують на лід з льодом. Додають краплями тіонілхлорид (2,0мл, 27,2 ммоль). Через 20 хвилин розбавляють реакційну суміш дихлорметаном і екстрагують насиченим водняним розчином бікарбонату натрію, а потім розсолем. Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Хроматографують залишок на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/гексан=1/1 і одержуючи метил 2-метокси-5-ціано-бензоат

Об'єднують метил 2-метокси-5-ціанобензоат (0,67 ммоль), азид натрію (0,13г, 2,04 ммоль) і триетиламоній гідрохлорид (0,14г, 1,03 ммоль) у N-метилпіролідоні (6мл). Нагрівають до 150°C. Через 4 години прохолоджують до кімнатної тем-

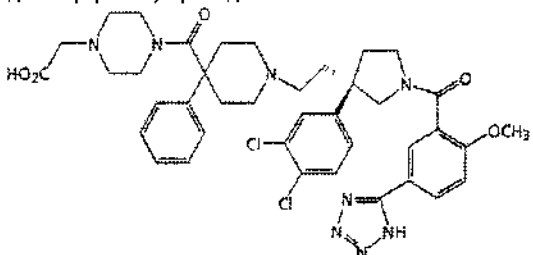
пературі і розподіляють реакційну суміш між водою і етилацетатом. Розділяють шари і тричі екстрагують водяний шар етилацетатом. Доводять рН водяного шару приблизно до 1, використовуючи 1М водяний розчин соляної кислоти. Водяний шар знову тричі екстрагують етилацетатом і двічі дихлорметаном. Водяний шар насичують хлоридом натрію і знову чотири рази екстрагують дихлорметаном. Об'єднують органічні шари, сушать над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи метил 2-метокси-5-(1Н-тетразол-5-іл)бензоат.

Об'єднують метил 2-метокси-5-(1Н-тетразол-5-іл)бензоат (1 ммоль) і гідроксид літію (1,1 ммоль) у суміші тетрагідро-фуран/вода=1/1 (5мл). Через 24 години розбавляють реакційну суміш 0,5М водяним розчином соляної кислоти і дихлорметаном. Розділяють шари і водяний шар тричі екстрагують дихлорметаном. Об'єднують органічні шари, сушать над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи 2-метокси-5-(1Н-тетразол-5-іл)бензойну кислоту.

Об'єднують 2-метокси-5-(1Н-тетразол-5-іл)бензойну кислоту (5 ммоль) і дихлорметан (40мл). Додають краплями оксалілхлорид (0,72мл, 8,25 моль), а потім диметилформамід (3 краплі). Через 4 години упарюють у вакуумі і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 20

(R)-1-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-5-іл)бензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін



20 1 Синтез (S)-1-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-5-іл)бензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксietил)піролідину

Одержують способом Прикладу 10 1, використовуючи для одержання зазначеної в заголовку сполуки сіль (S)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксietил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти і 2-метокси-5-(1Н-тетразол-5-іл)бензоілхлорид.

20 2 Синтез (S)-1-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-5-іл)бензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-метансульфонілоксietил)піролідину

Одержують способом Прикладу 2 5 2, використовуючи для одержання зазначеної в заголовку сполуки (S)-1-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-5-іл)бензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксietил)піролідін і метансульфонілхлорид.

20 3 Синтез (R)-1-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-5-іл)бензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину

Одержують способом Прикладу 10 3, використовуючи для одержання зазначеної в заголовку

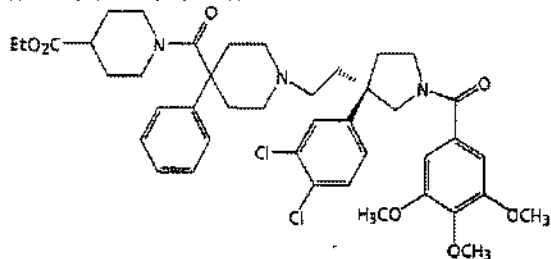
сполуки (S)-1-(2-метокси-5-(1Н-триазол-5-іл)бензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-метансульфонілоксietил)піролідін (1,0г, 1,62 ммоль) і сіль 4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо) піперидину і йодистоводневої кислота.

20 4 Синтез (R)-1-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-5-іл)бензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину

Одержують способом Прикладу 9 1, використовуючи для одержання зазначеної в заголовку сполуки (R)-1-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-5-іл)бензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін.

ПРИКЛАД 21

(R)-1-(3,4,5-Триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін



21 1 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину

Одержують способом Прикладу 8 1 1, використовуючи (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-метансульфонілоксietил)піролідін і сіль 4-феніл-4-((4-карбоетоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидину і соляної кислоти для одержання після хроматографії на силікагелі при елюванні сумішшю 3% метанол/дихлорметан зазначеної в заголовку сполуки $R_f=0,40$ (силікагель, 6% метанол/дихлорметан).

21 2 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і соляної кислоти

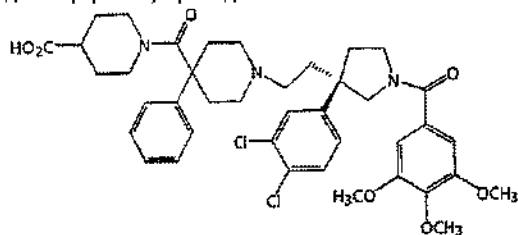
Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін (3,1г) і дихлорметан (100мл). Додають постійний потік газоподібного хлористого водню протягом приблизно 10 хвилин. Упарюють у вакуумі до твердої речовини. Збирають тверду речовину і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку. Елементний аналіз.

Розраховане для $C_{42}H_{51}Cl_2N_3O_7 \cdot HCl \cdot 1,1H_2O$ C 59,94, H 6,53, N 5,02,

знайдено C 59,92, H 6,40, N 4,86

ПРИКЛАД 22

(R)-1-(3,4,5-Триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин

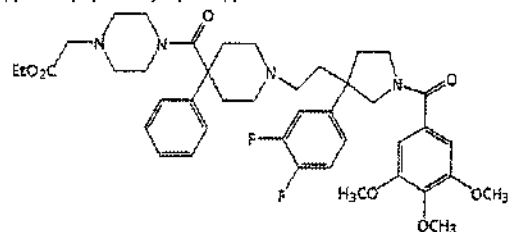


22.1 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і соляної кислоти

Об'єднують сіль (H)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксипіперидин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і соляної кислоти (0,65 г, 0,8 ммоль), тетрагідрофуран (15 мл) і воду (150 мл). Додають гідроксид літію (0,11 г, 4,8 ммоль). Через 2 години доводять pH приблизно до 6, використовуючи 1M водяний розчин соляної кислоти, і упарюють у вакуумі для видалення більшої частини тетрагідрофурану. Розбавляють упарену реакційну суміш розсолон і двічі екстрагують дихлорметаном. Об'єднують органічні шари, сушать над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Об'єднують залишок і дихлорметан (100 мл). Додають газоподібний хлористий водень (приблизно 1,3 г), одержуючи тверду речовину. Збирають тверду речовину і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 23

1-(3,4,5-Триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин



23.1 Синтез діетилового ефіру 3-ціано-3-(3,4-дифторфеніл) пентадіоевої кислоти

Одержують способом Прикладу 3.1.2, використовуючи для одержання зазначеної в заголовку сполуки 3,4-дифторфенілацетонприл.

23.2.1 Синтез етилового ефіру (3-(3,4-дифторфеніл)-5-оксопіролідин-3-іл)оцтової кислоти

Одержують способом Прикладу 2.2.2, використовуючи для одержання зазначеної в заголовку сполуки діетиловий ефір 3-ціано-3-(3,4-дифторфеніл)пентадіоевої кислоти.

23.2.2 Синтез етилового ефіру (3-(3,4-дифторфеніл)-5-оксопіролідин-3-іл)оцтової кислоти

Об'єднують діетиловий ефір 3-ціано-3-(3,4-дифторфеніл) пентадіоевої кислоти (106 г, 326

ммоль), етанол (3 л), концентрований водяний аміак (160 мл) і нікель Ренею (100 г). Гідрювання проводять в автоклаві при температурі біля $50^\circ C$ і $14,06 \text{ kg/cm}^2$ (200 psi). Через 22 години фільтрують через целіт і промивають тверду речовину етанолом. Упарюють фільтрат у вакуумі, одержуючи залишок. Залишок розтирають із сумішшю етилацетат/гексан, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

23.3 Синтез 3-(3,4-дифторфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину

Одержують способом Прикладу 2.3, використовуючи етиловий ефір (3-(3,4-дифторфеніл)-5-оксопіролідин-3-іл)оцтової кислоти для одержання зазначеної в заголовку сполуки $R=0,26$ (силікагель, дихлорметан/метанол/оцтова кислота=85/10/5). 23.4.1 Поділ солі (+)-3-(3,4-дифторфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти і солі (-)-3-(3,4-дифторфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину і соляної кислоти.

Об'єднують (R,R)-ди-пара-анізоілвинну кислоту (0,93 г, 0,2 ммоль) і водяний 12M розчин соляної кислоти (0,19 мл, 2,28 ммоль) у суміші вода/метанол (10 мл/10 мл). Нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником. Додають краплями розчин 3-(3,4-дифторфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину (1,0 г, 4,4 ммоль) у метанолі (10 мл). Через 15 хвилин повільно прохолоджують до кімнатної температури. Відфільтровують тверду речовину, що утворилася, і промивають водою, одержуючи сіль (-)-3-(3,4-дифторфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти $[\alpha]_D^{25} = -25,1$ (с=1, 02, диметилсульфоксид). Аналіз аналітичного зразка отриманого екстракцією вільного аміну, ВЕЖХ на колонку CHIRALPAK AD (25 см x 0,46 см) із елююванням сумішшю пентан/метанол/триетиламін=80/10/0,1 при швидкості потоку 1,0 мл/хв, показує енантіомірний надлишок 97,8% (97,8% ee), час утримування 19,0 хвилин для 3,4,5-триметоксибензаміду, отриманого з (-)-ізомеру солі (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти, час утримування 12,5 хвилин для 3,4,5-триметоксибензаміду, отриманого з (+)-ізомеру солі (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти.

23.4.2 Поділ солі (+)-3-(3,4-дифторфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти і солі (-)-3-(3,4-дифторфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину і соляної кислоти.

Об'єднують (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти (6,6 г, 15,8 ммоль) і суміш вода/метанол (70 мл/70 мл). Нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником. Додають водяний 12M розчин соляної кислоти (1,31 мл, 15,7 ммоль). Додають краплями розчин 3-(3,4-дифторфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину (7,15 г, 31,5 ммоль) у метанолі (70 мл). Через 15 хвилин дають суміш трохи остигнути і додають затравочні кристали солі (-)-3-(3,4-дифторфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти, а потім повільно прохолоджують до кімнатної температури. Відфільтровують тверду речовину, що утворилася. Зберігають фільтрат, який збагачений повільніше ізомером, що елюється. Об'єднують тверду ре-

човину з гарячим етанолом (800мл), фільтрують, зменшують об'єм розчину приблизно до 600 мл і повільно прохолоджують до кімнатної температури, одержуючи тверду речовину. Збирають тверду речовину фільтруванням і сушать у вакуумі при 82°C, одержуючи сіль (-)-3-(3,4-дифторфеніл)-3-(2-гідроксietил) піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти. Аналіз аналітичного зразка похідної 3,4,5-триметоксибензаміду ВЕЖХ на колонці CHIRALPAK AD (25смх0,46см) із елююванням сумішшю пентан/етанол/метанол/триетиламін=80/15/5/0,1 при швидкості потоку 1,0мл/хв, показує енантіомірний надлишок більш 99% (>99% ee).

23 5 Синтез (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксietил) піролідину

Одержують способом Прикладу 5 2 2, використовуючи для одержання зазначеної в заголовку сполуки сіль (-)-3-(3,4-дифторфеніл)-3-(2-гідроксietил) піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти.

23 6 Синтез 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(3,4-дифторфеніл)-3-(2-метансульфонілоксietил) піролідину

Одержують способом Прикладу 2 5 2, використовуючи для одержання зазначеної в заголовку сполуки 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(3,4-дифторфеніл)-3-(2-гідроксietил) піролідин (отриманий із солі (-)-3-(3,4-дифторфеніл)-3-(2-гідроксietил) піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти).

23 7 Синтез 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дифторфеніл) піролідину

Об'єднують 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(3,4-дифторфеніл)-3-(2-метансульфонілоксietил) піролідин (отриманий із солі (-)-3-(3,4-дифторфеніл)-3-(2-гідроксietил) піролідину і (R,R)-ди-пара-анізоілвинної кислоти) (0,4г, 1,0 ммоль), карбонат калію (0,33г, 2,4 ммоль) і сіль 4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидину і соляної кислоти (0,4г, 0,8 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/вода (6мл/2мл). Нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником. Через 64 години упарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Об'єднують залишок і дихлорметан і екстрагують насиченим водяним розчином бікарбонату натрію. Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Цей залишок хроматографують на силікагелі, елюючи послідовно етилацетатом, сумішшю 1% метанол/дихлорметан, 2% метанол/дихлорметан, 3% метанол/дихлорметан, 4% метанол/дихлорметан і потім 5% метанол/дихлорметан, одержуючи указану в заголовку сполуку.

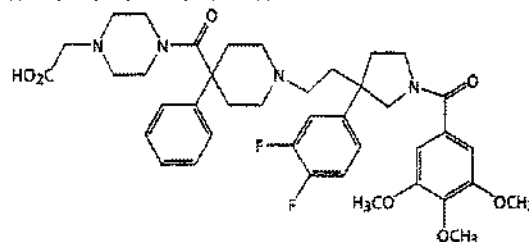
23 8 Синтез солі 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дифторфеніл) піролідину і соляної кислоти

Об'єднують 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дифторфеніл) піролідин (0,38г, 0,45 ммоль) і дихлорметан. Провивають газоподібний хлористий

водень приблизно протягом 5 хвилин. Випарюють у вакуумі, одержуючи після сушіння зазначену у заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 24

1-(3,4,5-Триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дифторфеніл) піролідин

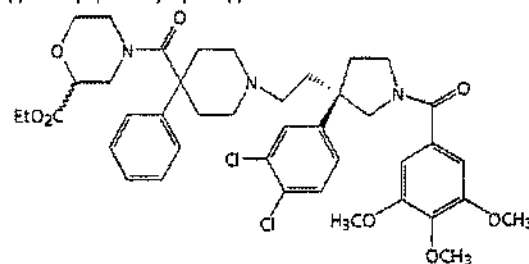


24 1 Синтез 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дифторфеніл) піролідину

Одержують способом Прикладу 9 1, використовуючи для одержання зазначеної в заголовку сполуки 1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиметилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дифторфеніл) піролідин.

ПРИКЛАД 25

(R)-1-(3,4,5-Триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((2-карбоетоксиморфолін-4-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл) піролідин



25 1 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((2-карбоетоксиморфолін-4-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл) піролідину

Об'єднують (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-метансульфонілоксietил) піролідин (2г), сіль 4-феніл-4-((2-карбоетоксиморфолін-4-іл)карбоксамідо)піперидину і соляної кислоти (5 ммоль) і N,N-диізопропілетиламін (3мл) в ацетонітрилі (25мл). Нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником. Через 10 годин випарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Хроматографують залишок на силікагелі, елюючи послідовно етилацетатом і потім сумішшю дихлорметан/метанол=95/5, одержуючи зазначену у заголовку сполуку. $R_f=0,50$ (силікагель, дихлорметан/метанол=9/1) і $R_f=0,20$ (силікагель, етилацетат/метанол=9/1).

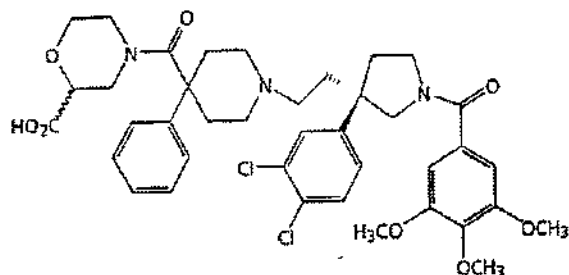
25 2 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксиморфолін-4-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл) піролідину і фумарової кислоти

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((2-карбоетоксиморфолін-4-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін (0,8г, 1,08 ммоль) і фумарову кислоту (184мг, 1,6 ммоль) у етанолі (10мл). Через 10 хвилин випарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Залишок розтирають із діетиловим ефіром, одержуючи тверду речовину. Збирають тверду речовину, промивають діетиловим ефіром і сушать, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

т пл 125-128°C

ПРИКЛАД 26

(R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((2-карбоксиморфолін-4-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін



26 1

Синтез

(R)-1-(3,4,5-

триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((2-карбоксиморфолін-4-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((2-карбоксиморфолін-4-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін (0,77г, 1,02 ммоль) і драт гідроксиду літію (128мг, 3,06 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/метанол/вода (2/2/1, 15мл). Через 1 годину упарюють у вакуумі, одержуючи залишок, об'єднують залишок і воду, підкислюють водним 1М розчином соляної кислоти і екстрагують п'ять разів дихлорметаном. Об'єднують органічні шари, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Цей залишок хроматографують на силікагелі, елюючи послідовно сумішшю 1% метанол/дихлорметан і потім 5% метанол/дихлорметан, одержуючи зазначену у заголовку сполуку $R_f=0,30$ (силікагель, 25% метанол/дихлорметан).

ОДЕРЖАННЯ 8

Сіль 4-феніл-4-((4-карбоетоксіетилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидину і йодистоводневої кислоти

Об'єднують 1-трет-бутил 1-піперазинкарбоксилат (10,47г, 36,2 ммоль), етилакрилат (8мл) у етанолі (30мл). Нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником. Через 5,5 годин прохолоджують реакційну суміш і упарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Об'єднують цей залишок і діетиловий ефір (200мл) і екстрагують 1М водним розчином соляної кислоти. Доводять рН водного шару до основного, використовуючи бікарбонат натрію, і потім екстрагують етилацетатом. Сушать органічний шар над MgSO_4 , фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи трет-бутил 4-карбоетоксіетил-1-піперазинкарбоксилат.

Об'єднують трет-бутил 4-карбоетоксіетил-1-піперазин-карбоксилат (14/3г, 50 ммоль) і дихлорметан (250мл). Перемішують, прохолоджують приблизно до 0°C і провівають газоподібним хлористим воднем. Через 43 години концентрують реакційну суміш у вакуумі, двічі додають діетиловий ефір (200мл) і упарюють у вакуумі, одержуючи тверду речовину. Цю тверду речовину розтирають із діетиловим ефіром і збирають фільтруванням, одержуючи сіль 4-карбоетоксіетил-1-піперазини і соляної кислоти.

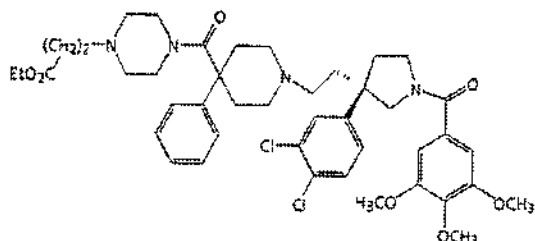
Об'єднують сіль 4-карбоетоксіетил-1-піперазини і соляної кислоти (6,8г, 26,2 ммоль), 1-трет-бутоксикарбоніл-4-фенілпіперидин-4-карбонову кислоту (8,0г, 26,2 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (14мл) і 1-гідроксибензотриазолідрат (3,9г) у дихлорметані (250мл). Додають 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодімід гідрохлорид (5,53г). Через 17 годин розбавляють реакційну суміш дихлорметаном (300мл) і екстрагують насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою і потім 1М водним розчином соляної кислоти. Сушать органічний шар над MgSO_4 , фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Хроматографують залишок на силікагелі, елюючи послідовно гексаном, сумішшю 20% етилацетат/гексан, 30% етилацетат/гексан, 50% етилацетат, гексан, 60% етилацетат/гексан, 50% етилацетат/гексан, що містить 2,0мл триетиламіну і потім етилацетатом, одержуючи 1-третбутоксикарбоніл-4-феніл-4-((4-карбоетоксіетилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин.

Об'єднують 1-трет-бутоксикарбоніл-4-феніл-4-((4-карбо-етоксіетилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин (7,3г, 15,3 ммоль) і дихлорметан (250мл). Перемішують, прохолоджують приблизно до 0°C і провівають газоподібним хлористим воднем. Через 2 години нагрівають до кімнатної температури і знову провівають газоподібним хлористим воднем. Через 3 години концентрують реакційну суміш у вакуумі, тричі додають діетиловий ефір (50мл) і упарюють у вакуумі, одержуючи тверду речовину. Об'єднують цю тверду речовину, дихлорметан (100мл) і водний розчин бікарбонату натрію. Розділяють шари, насичують водний шар хлоридом натрію і двічі екстрагують дихлорметаном. Об'єднують органічні шари, сушать над MgSO_4 , фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи 4-феніл-4-((4-карбоетоксіетилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин.

Об'єднують 4-феніл-4-((4-карбоетоксіетилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин (6,0г) і етанол (60мл). Додають водний розчин йодистоводневої кислоти (7,9г, 57%). Через 30 хвилин додають діетиловий ефір (200мл), одержуючи тверду речовину. Фільтрують, промивають тверду речовину діетиловим ефіром і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 27

(R)-1-(3,4,5-Триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксіетилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дифторфеніл)піролідін



27 1 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксietилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дифторфеніл)піролідину

Об'єднують (3)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-метансульфонілоксietил)піролідин (3,72г), сіль 4-феніл-4-((4-карбоетоксietилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидину і йодистоводневої кислота (4,0г, 6,36 ммоль) і триетиламін (2,7мл) в ацетонітрил (40мл) Нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником Через 6 годин прохолоджують реакційну суміш, концентрують у вакуумі і розбавляють дихлорметаном (200мл) Екстрагують насиченим водним розчином бікарбонату натрію і потім водою Сушать органічний шар над MgSO_4 , фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи залишок Хроматографують залишок на силікагелі, елюючи послідовно етилацетатом, сумішшю 2% метанол/етилацетат, 3% метанол/етилацетат, 4% метанол/етилацетат, 5% метанол, етилацетат, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

27 2 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксietилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл) піролідину і фумарової кислоти

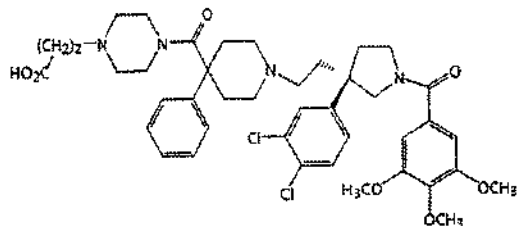
Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксietилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (0,7г, 0,86 ммоль) і етанол (15мл) Нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником Додають фумарову кислоту (206мг) і продовжують нагрівати при кипінні зі зворотним холодильником Через 30 хвилин прохолоджують, концентрують у вакуумі і розтирають із діетиловим ефіром (50мл) Фільтрують і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

27 3 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксietилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і соляної кислоти

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксietилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (0,5г) і етилацетат (6мл) Додають розчин соляної кислоти в діетиловому ефірі (1/3мл, 1М), одержуючи тверду речовину Через 30 хвилин фільтрують і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

ПРИКЛАД 28

(R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((2-карбоксietилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин

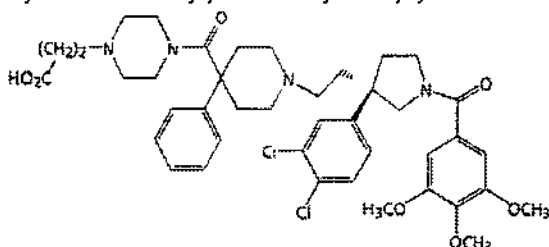


28 1 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((2-карбоксietилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксietилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (0,81г, 1,0 ммоль) у тетрагідрофурані (20мл) і воді (20мл) Прохолоджують на ланзі з льодом, додають гідроксид літію (0,15г) Через 3 години додають воду (100мл) і 1М водяний розчин соляної кислоти (1,5мл) Екстрагують етилацетатом (100мл) Розділяють шари, доводять рН водяного шару приблизно до 5, використовуючи 1М водяний розчин соляної кислоти, і екстрагують тричі дихлорметаном Об'єднують органічні шари, сушать над MgSO_4 , і упарюють у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку

28 2 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксietилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і соляної кислоти

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксietилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (0,57г) і дихлорметан (20мл) Додають розчин соляної кислоти в діетиловому ефірі (1,7мл, 1М) Через 2 години упарюють реакційну суміш у вакуумі, двічі додають діетиловий ефір і упарюють у вакуумі, одержуючи залишок Цей залишок розтирають із діетиловим ефіром, одержуючи тверду речовину Збирають тверду речовину фільтруванням і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку



28 1 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((2-карбоксietилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксietилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (0,81г, 1,0 ммоль) у тетрагідрофурані (20мл) і воді (20мл) Прохолоджують на ланзі з льодом, додають гідроксид літію (0,15г)

Через 3 години додають воду (100мл) і 1М водяний розчин соляної кислоти (1,5мл). Екстрагують етилацетатом (100мл). Розділяють шари, доводять рН водяного шару приблизно до 5, використовуючи 1М водяний розчин соляної кислоти, і екстрагують тричі дихлорметаном. Об'єднують органічні шари, сушать над $MgSO_4$, і упарюють у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

28 2 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксietiлпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і соляної кислоти

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксietiлпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (0,57г) і дихлорметан (20мл). Додають розчин соляної кислоти в діетиловий ефір (1,7мл, 1М). Через 2 години упарюють реакційну суміш у вакуумі, двічі додають діетиловий ефір і упарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Цей залишок розтирають із діетиловим ефіром, одержуючи тверду речовину. Збирають тверду речовину фільтруванням і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

ОДЕРЖАННЯ 10

сіль 4-феніл-4-((4-карбоетоксипропілпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидину і йодистоводневої кислоти

Об'єднують 1-трет-бутил 1-піперазинкарбоксилат (10,7г, 57,5 ммоль), етил 4-хлорбутират (10,4мл) і карбонат калію (8г) у диметилформаміді (80мл). Нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником. Через 4,5 години прохолоджують реакційну суміш, розбавляють водяним розчином бікарбонату натрію і екстрагують двічі діетиловим ефіром (200мл). Об'єднують органічні шари і екстрагують 1М водяним розчином соляної кислоти. Доводять рН водяного шару до основного, використовуючи бікарбонат натрію, і потім екстрагують діетиловим ефіром. Сушать об'єднаний органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Цей залишок хроматографують на силікагелі, елюючи послідовно сумішшю 10% етилацетат/гексан, 20% етилацетат/гексан, 25% етилацетат/гексан, одержуючи третбутил 4-карбоетоксипропіл-1-піперазинкарбоксилат $R_f=0,5$ (силікагель, етилацетат).

Об'єднують трет-бутил 4-карбоетоксипропіл-1-піперазин-карбоксилат (7,0г, 23,3 ммоль) і дихлорметан (100мл). Перемішують, прохолоджують приблизно до $0^\circ C$ і провівають газоподібним хлористим воднем. Через 2 години концентрують реакційну суміш у вакуумі, двічі додають діетиловий ефір (50мл) і упарюють у вакуумі, одержуючи тверду речовину. Цю тверду речовину розтирають із діетиловим ефіром і збирають фільтруванням, одержуючи сіль 4-карбоетоксипропіл-1-піперазину і соляної кислоти.

Об'єднують сіль 4-карбоетоксипропіл-1-піперазину і соляної кислоти (5,6г, 20,5 ммоль), 1-трет-бутоксикарбоніл-4-фенілпіперидин-4-карбонову кислоту (8,13г, 26,6 ммоль), N,N-

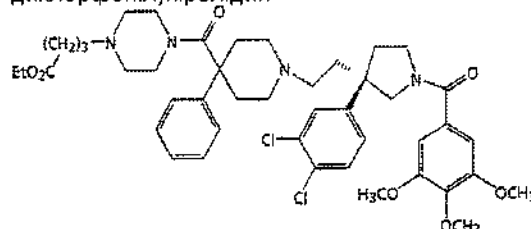
диізопропілетиламін (7,9г) і 1-гідроксибензотриазол підрат (3,3г, 24,6 ммоль) у дихлорметані (250мл). Додають

1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодімід гідрохлорид (4,72г, 24,6 ммоль). Через 24 години розбавляють реакційну суміш дихлорметаном (100мл) і екстрагують насиченим водяним розчином бікарбонату натрію і потім 1М водяним розчином соляної кислоти. Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Хроматографують залишок на силікагелі, елюючи послідовно гексаном, сумішшю 20% етилацетат/гексан, 40% етилацетат/гексан, 60% етилацетат/гексан, 80% етилацетат/гексан, етилацетатом і потім сумішшю 6% метанол/етилацетат, одержуючи 1-трет-бутоксикарбоніл-4-феніл-4-((4-карбоетоксипропілпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин.

Об'єднують 1-трет-бутоксикарбоніл-4-феніл-4-((4-карбоетоксипропілпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин (6,7г, 12,5 ммоль) і етанол (90мл). Додають водяний розчин йодистоводневої кислоти (6,2г, 57%). Нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником. Через 15 годин прохолоджують до кімнатної температури і додають діетиловий ефір (300мл), одержуючи тверду речовину. Фільтрують, промивають тверду речовину діетиловим ефіром і сушать, одержуючи сіль 4-феніл-4-((4-карбоетоксипропілпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидину і йодистоводневої кислоти.

ПРИКЛАД 29

(R)-1-(3,4,5-Триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксипропілпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин



29 1 Синтез (R)-1-(3,4,5-Триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксипропілпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину

Одержують способом Прикладу 28 1, використовуючи (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-метансульфонілоксиетил)піролідин (4,0г) і сіль 4-феніл-4-((4-карбоетоксипропілпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидину і йодистоводневої кислоти. Обчищення проводять хроматографією на силікагелі, елюючи послідовно етилацетатом, сумішшю 2% метанол/дихлорметан, 3% метанол/дихлорметан і потім 4% метанол/дихлорметан, одержуючи зазначену в заголовку сполуку $R_f=0,31$ (силікагель, 6% метанол/дихлорметан).

29 2 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-Феніл-4-((4-карбоетоксипропілпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і фумарової кислоти

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксипропілпіперазин-1-

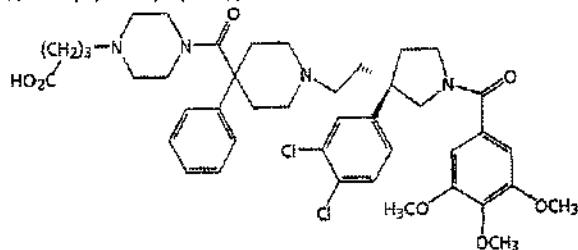
іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (0,7г, 0,86 ммоль) і етанол (15мл) Нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником Додають фумарову кислоту (202мг) і продовжують нагрівати при кипінні зі зворотним холодильником Через 30 хвилин прохолоджують, концентрують у вакуумі і розтирають із діетиловим ефіром (50мл) Фільтрують і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

29 3 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксипропіл)піперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і соляної кислоти

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксипропіл)піперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (0,5г) і етилацетат (8мл) Додають розчин соляної кислоти в діетиловому ефірі (1,4мл, 1М), одержуючи тверду речовину Через 30 хвилин фільтрують і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

ПРИКЛАД 30

(R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксипропіл)піперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин



30 1 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксипропіл)піперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину

Одержують способом Прикладу 28 1, використовуючи (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоетоксипропіл)піперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин для одержання зазначеної в заголовку сполуки

30 2 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксипропіл)піперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і соляної кислоти

Одержують способом Прикладу 28 2, використовуючи (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксипропіл)піперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (0,63г) для одержання зазначеної в заголовку сполуки

ОДЕРЖАННЯ 11

сіль 4-феніл-4-((4-карбо(етоксикарбонілоксиметокси)метил)піперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидину і соляної кислоти

Об'єднують 4-карбоетоксиметилпіперазин (100г, 580 ммоль) і дихлорметан (750мл) Прохолоджують на лазні лід із метанолом Додають розчин ди-трет-бутил дикарбонату (131г, 600 ммоль) у

дихлорметані (250мл) Через 18 годин упарюють у вакуумі, одержуючи залишок Поділяють залишок на три частини і хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат/дихлорметан=1/1, одержуючи продукт як першу речовину, що елюється Упарюють фракції, що містять продукт, і перекристалізують із суміші етилацетат/гексан, одержуючи

1-трет-бутоксикарбоніл-4-карбоетоксиметилпіперазин у вигляді твердої речовини, т пл 67-69°C

ІК спектр (KBr) ν_{max} 2980, 1748, 1679, 1461, 1423, 1366, 1296, 1251, 1214, 1188, 1170, 1131, 1035 cm^{-1} , ^1H ЯМР (CDCl_3) м д 4,19(кв, 2H, $J=7,1\text{Гц}$), 3,49 (т, 4H, $J=4,7\text{Гц}$), 3,23 (с, 2H), 2/53 (т, 4H, $J=4,9\text{Гц}$), 1,46 (с, 9H), 1,28 (т, 3H, $J=7,1\text{Гц}$), ^{13}C ЯМР (CDCl_3) м д 170,06, 154,64, 79,68, 60,68, 59,39, 52,65, 28,39, 14,20,

MS(CI/ NH_3) m/z 273(M+1)⁺

Об'єднують 1-трет-бутоксикарбоніл-4-карбоетоксиметил-піперазин (20,8г, 76,5 ммоль) і гідроксид літію (6,71г, 160 ммоль) у тетрагідрофурані (100мл) і воді (100мл), Через 60 хвилин концентрують у вакуумі, одержуючи тверду речовину Об'єднують цю тверду речовину і воду, екстрагують діетиловим ефіром Об'єднують водяний шар і 1М водяний розчин гідросульфату калію (160мл) Тричі екстрагують хлороформом Упарюють водяний шар, одержуючи тверду речовину Розтирають цю тверду речовину декілька разів із теплим етилацетатом і ізопропанолом і фільтрують Щораз після розтирання реакційну суміш упарюють, одержуючи тверді речовини Об'єднують отримані при випарюванні тверді речовини, розчиняють у хлороформі й упарюють для видалення розчинника Сушать у вакуумі при 50°C, одержуючи 1-трет-бутоксикарбоніл-4-карбоксиметилпіперазин у вигляді твердої речовини, т пл 195-197°C ІК спектр (KBr) ν_{max} 3007, 2934, 1691, 1631, 1479 1453, 1427, 1415, 1393, 1366, 1301, 1283, 1232, 1209, 1177, 1139, 1084 cm^{-1} , ^1H ЯМР (CDCl_3) м д 3,71 (широкий с, 4H), 3,56 (широкий с, 2H), 3,12 (широкий с, 4H), 1,46 (с, 9H),

^{13}C ЯМР (CDCl_3) м д 169,10, 154,13, 80,70, 58,49, 52,38, 28,25, MS(CI/ NH_3) m/z 245 (M+1)⁺

Об'єднують хлорметилхлорформіат (19мл) і дихлорметан (300мл) і прохолоджують на лазні з льодом Додають краплями приблизно за 1 годину розчин етанолу (11,7мл) і триетиламіну (30,7мл) у дихлорметані (100мл) Через 3,5 години фільтрують і концентрують фільтрат, одержуючи залишок Залишок розподіляють між діетиловим ефіром і водою Відокремлюють органічний шар і сушать над MgSO_4 , фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи етилхлорметилкарбонат

Об'єднують 1-трет-бутоксикарбоніл-4-карбоксиметилпіперазин (10г, 40,9 ммоль), йодид натрію (6,15г), карбонат цезію (13,3г), етилхлорметилкарбонат (9,6г) у диметилформаміді (250мл) Нагрівають до 65°C Через 3 години прохолоджують до кімнатної температури і продовжують перемішування Через 18 годин концентрують у вакуумі, одержуючи залишок Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи послідовно сумішшю 5% етилацетат/гексан, 10% етилацетат/гексан, 15% етилацетат/гексан і потім 20% етилацетат/гексан, одержуючи 1-

третбутоксикарбоніл-4-

карбо(етоксикарбонілоксиметокси)метилпіперазин

Об'єднують 1-трет-бутоксикарбоніл-4-карбо(етоксикарбонілоксиметокси)метилпіперазин (9,5г) і дихлорметан (500мл). Прохолоджують на ліді з льодом і провівають газоподібним хлористим воднем. Через 1 годину концентрують у вакуумі, одержуючи залишок. Об'єднують залишок і діетиловий ефір і упарюють, одержуючи залишок, який сушать у вакуумі при 56°C, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

ОДЕРЖАННЯ 12

(R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-карбоксипіперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин

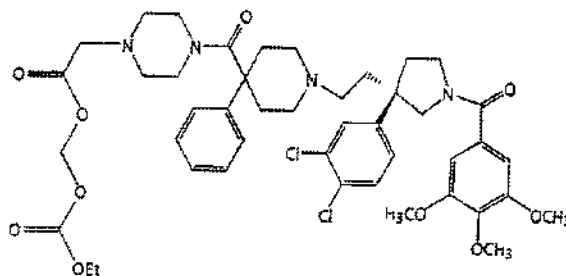
Об'єднують амід (+)-1-(2-(3-(3,4-дихлорфеніл)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)піролідин-3-іл)етил)-4-фенілпіперидин-4-карбонової кислоти, отриманий способом Патенту США №5635510 від 3 червня 1997 (200г, 300 ммоль), діоксан (400мл), концентрований водняний розчин соляної кислоти (400мл) і воду (400мл). Нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником. Через 26 годин прохолоджують до кімнатної температури і концентрують реакційну суміш у вакуумі при 60°C до об'єму приблизно 700мл. Додають воду (400мл) і екстрагують сумішшю етилацетат/гексан=9/1. Розділяють шари і водняний шар двічі екстрагують сумішшю етил ацетат/гексан= 1/1. За допомогою гідроксиду натрію доводять рН водного шару приблизно до 7, одержуючи тверду речовину. Фільтрують і сушать, одержуючи (S)-3-(2-(4-феніл-4-карбоксипіперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин.

Об'єднують (S)-3-(2-(4-феніл-4-карбоксипіперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (50г, 112 ммоль) і бікарбонат натрію (30г) у тетрагідрофурані (1300мл) і воді (300мл). Додають частинами приблизно за 45 хвилин розчин 3,4,5-триметоксибензоїлхлориду (26г, 112 ммоль) у тетрагідрофурані (130мл). Через 2 години розбавляють водою (1000мл). Доводять рН приблизно до 4, використовуючи концентрований водняний розчин соляної кислоти, і одержують тверду речовину. Збирають тверду речовину фільтруванням і промивають водою. Розтирають цю тверду речовину з метанолом (1300мл) і водою (1300мл). Фільтрують, промивають водою і сушать у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

Інакше, одержують зазначену в заголовку сполуку способом, аналогічним описаному в Прикладі 5 4 1, використовуючи (S)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-метансульфонілоксетил) піролідин і 4-фенілпіперидин-4-карбонову кислоту.

ПРИКЛАД 31

(R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(етоксикарбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин



31 1 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(етоксикарбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-карбоксипіперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (10г, 15,52 ммоль) і сіль 4-феніл-4-((карбо(етоксикарбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидину і соляної кислоти (6г, 18,8 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (13мл) у дихлорметані (400мл). Додають 1-гідроксибензотриазол гідрат (2,1г, 15,5 ммоль) у дихлорметані і 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлорид (3г, 15,5 ммоль). Через 18 годин екстрагують реакційну суміш водою. Сушать органічний шар над MgSO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи залишок. Хроматографують залишок на силікагелі, елюючи послідовно сумішшю 0,3% метанол/дихлорметан, 0,6% метанол/дихлорметан, 1,0% метанол/дихлорметан, 1,5% метанол/дихлорметан і потім 2,5% метанол/дихлорметан, одержуючи залишок. Цей залишок повторно хроматографують на силікагелі, елюючи послідовно сумішшю 1,0% метанол/дихлорметан, 2,0% метанол/дихлорметан і потім 3,0% метанол/дихлорметан, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

31 2 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(етоксикарбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і фумарової кислоти

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(етоксикарбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (0,51г, 0,59 ммоль) і фумарову кислоту (0,14г, 1,17 ммоль) у 2-бутаноні (40мл). Нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником. Через 20 хвилин прохолоджують до кімнатної температури. Концентрують у вакуумі, одержуючи залишок. Розтирають залишок із діетиловим ефіром, одержуючи тверду речовину. Збирають тверду речовину фільтруванням, промивають діетиловим ефіром і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

ОДЕРЖАННЯ 13

Сіль 4-феніл-4-((4-карбо(трет-бутилкарбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидину і соляної кислоти

Об'єднують 1-трет-бутоксикарбоніл-4-карбоксиметилпіперазин (1,22г, 5 ммоль) і карбонат цезію (1,63г, 5 ммоль) у безводному диметилформаміді (20мл). Через 1,5 години додають хлорметилпівалат (828мг, 5,5 ммоль) і йодид натрію (750мг, 5 ммоль). Нагрівають до 60°C. Через 3 години дають реакційній суміші охудитися до кімнатної температури. Через 18 годин упарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Залишок розподіляють між етилацетатом і водою. Розділяють шари і двічі екстрагують водяний шар етилацетатом. Об'єднують органічні шари і екстрагують декілька разів водою, а потім розсолем. Сушать над $MgSO_4$ і концентрують у вакуумі, одержуючи залишок. Хроматографують залишок на силікагелі, елюючи сумішшю 75% етилацетат/гексан, одержуючи 1-трет-бутоксикарбоніл-4-карбо(трет-бутилкарбонілоксиметокси)метилпіперазин. $IR(KBr)$ ν_{max} 2977, 1756, 1698, 1458, 1421, 1279, 1247, 1173, 1107, 1019, 1009, 986 cm^{-1} , 1H ЯМР ($CDCl_3$) м.д. 5,79 (с, 2H), 3,48 (т, 4H, $J=4,7$ Гц), 3,23(с, 2H), 2,53 (т, 4H, $J=5,0$ Гц), 1,46 (с, 9H), 1,21 (с, 9H), ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) м.д. 177,07, 168,84, 154,61, 79,75, 79,45, 77,20, 58,92, 52,49, 38,76, 28,41, 26,84, MS (Cl/CH_4) m/z 359 ($M+1$)⁺.

Елементний аналіз розраховано для $C_{17}H_{30}N_2O_6$ С 56,96, Н 8,44, N 7,82, знайдено С 56,93, Н 8,43, N 7,77.

Об'єднують 1-трет-бутоксикарбоніл-4-карбо(трет-бутилкарбонілоксиметокси)метилпіперазин (960 мг, 2,7 ммоль) у безводному діоксані. Прохолоджують на ланзі з льодом. Додають розчин соляної кислоти в діоксані (6мл, 4M). Через 3 години забирають охолодну ланзію і дають реакційній суміші нагрітися до кімнатної температури. Упарюють у вакуумі, одержуючи тверду речовину т.пл. 156-159°C, $IR(KBr)$ ν_{max} 2981, 2937, 2923, 2719, 1763, 1459, 1417, 1396, 1209, 1156, 1123, 1006 cm^{-1} , 1H ЯМР ($DMCO-D_6$) м.д. 9,53 (широкий с, 2H), 5,77 (с, 2H), 3,99 (широкий с, 2H), 3,26 (широкий с, 4H), 3,19 (широкий с, 4H), 1,15 (с, 9H), ^{13}C ЯМР ($DMCO-D_6$) м.д. 176,10, 166,31, 79,78, 55,14, 51,21, 48,26, 26,48, (Cl/NH_3) m/z 259 ($M+1$)⁺.

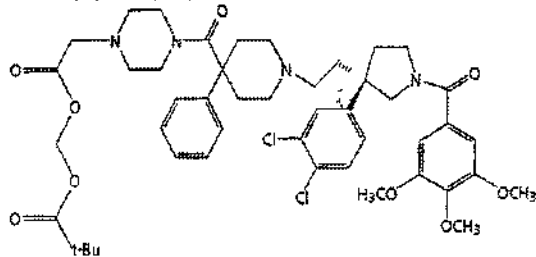
Елементний аналіз

Розраховано для $C_{12}H_{22}N_2O \cdot 2HCl$ С 43,51, Н 7,30, N 8,46,

знайдено С 43,90, Н 7,55, N 7,94

ПРИКЛАД 32

(R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-((4-карбо(трет-бутилкарбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину



32.1 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-((4-карбо(трет-бутилкарбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-

іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-карбоксипіперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (11,7г, 18,24 ммоль) і сіль 4-феніл-4-((карбо(трет-бутилкарбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидину і соляної кислоти (6г, 18/1 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (9,5), HATU (0-7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилпуроній гексафторфосфат (7г, 18,4 ммоль) і безводний диметилформамід (100мл). Через 48 годин розподіляють реакційну суміш між етилацетатом (500мл) і 0,1M водяним розчином соляної кислоти. Розділяють шари і екстрагують водяний шар етилацетатом. Об'єднують органічні шари і екстрагують водою і потім розсолем. Сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Хроматографують залишок на силікагелі, елюючи послідовно сумішшю 1% метанол/дихлорметан, 2% метанол/дихлорметан і потім 3% метанол/дихлорметан, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

32.2 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-((4-карбо(трет-бутилкарбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і фумарової кислоти

Розчин (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(трет-бутилкарбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину (830мг) у бутаноні (5мл) нагрівають приблизно до температури кипіння зі зворотним хоподильником. Об'єднують із розчином фумарової кислоти (221мг, 1,90 ммоль) у 2-бутаноні (30мл), нагрітим майже до кипіння зі зворотним хоподильником.

Через 30 хвилин прохолоджують до кімнатної температури й упарюють у вакуумі, одержуючи залишок. Розтирають залишок із діетиловим ефіром і перемішують. Приблизно через 1 годину, дозволивши твердій речовині осадитися, обережно декантують розчинник і додають ще діетиловий ефір. Декілька разів декантують і додають діетиловий ефір. Фільтрують і сушать, одержуючи зазначену в заголовку сполуку т.пл. 135-140°C.

ОДЕРЖАННЯ 14

Сіль 4-феніл-4-((4-карбо(N,N-діетилкарбоксамідо)метокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидину і соляної кислоти

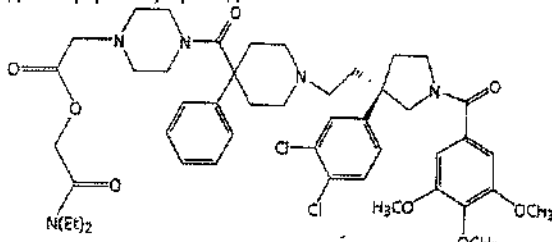
Об'єднують 1-трет-бутоксикарбоніл-4-карбоксиметилпіперазин (1/0г, 4,1 ммоль) і карбонат цезію (1,33г) у диметилформаміді (20мл). Через 2,5 години додають 2-хлор-N,N-діетилацетамід (0,67г) і йодид натрію (0,6г). Нагрівають до 85°C. Через 3 години дають реакційній суміші охудитися до кімнатної температури. Через 18 годин розподіляють залишок між діетиловим ефіром і насиченим водяним розчином бікарбонату натрію. Екстрагують водяний шар діетиловим ефіром. Об'єднують органічні шари і екстрагують декілька разів водою, а потім розсолем. Сушать над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи залишок. Хроматографують залишок на

силікагелі, елююючи послідовно сумішшю 1% метанол/дихлорметан, 2% метанол/дихлорметан і потім 3% метанол, дихлорметан, одержуючи 1-трет-бутоксикарбоніл-4-карбо(N,N-діетилкарбоксамідометокси)метилпіперазин

Об'єднують 1-трет-бутоксикарбоніл-4-карбо(N,N-діетилкарбоксамідометокси)метилпіперазин (0,3г) і дихлорметан (10мл) Проходять на ланні з льодом Провівають газоподібним хлористим воднем Через 2 години упарюють у вакуумі, додають дихлорметан і сушать у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

ПРИКЛАД 33

(R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-Феніл-4-((4-карбо(N,N-діетилкарбоксамідометокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідометокси)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин



3 3 1 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(N,N-діетилкарбоксамідометокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідометокси)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбоксипіперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин) (1,9г, 1,5 ммоль) і сіть 4-феніл-4-((карбо(N,N-діетилкарбоксамідометокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідометокси)піперидину і соляної кислоти (0,49г, 1,49 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (0,58г), 1-гідроксибензотриазол пдрат (0,28г, 2,1 ммоль) і 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодімід гідрохлорид (0,4г, 2,1 ммоль) у диметилформаміді (20мл) Через 18 годин об'єднують реакційну суміш із насиченим водняним розчином бікарбонату натрію (200мл) і екстрагують тричі етилацетатом Об'єднують органічні шари й упарюють у вакуумі, одержуючи залишок Хроматографують залишок на силікагелі, елююючи послідовно сумішшю 1% метанол/дихлорметан, 2% метанол/дихлорметан, 3% метанол/дихлорметан, 4% метанол/дихлорметан і потім 5% метанол, дихлорметан, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

33 2 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(N,N-діетилкарбоксамідометокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідометокси)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і фумарової кислоти

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(N,N-діетилкарбоксамідометокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідометокси)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (0,47г) і фумарову кислоту (0,125г) у 2-бутаноні (10мл) Нагрівають приблизно до 45°C Через 15 хвилин концентрують реакційну суміш у вакуумі, одержуючи залишок Розтирають залишок із діетиловим ефіром, одержуючи тверду

сполуку Збирають тверду сполуку фільтруванням, промивають діетиловим ефіром і сушать у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку

Елементний аналіз

Розраховано для $C_{50}H_{60}Cl_2N_5O_{13}$ C 57,34, H 6,15, N 6,19,

знайдено C 57,71, H 6,36, N 6,09

ОДЕРЖАННЯ 15

Сіть

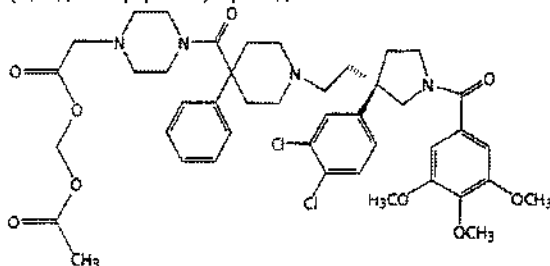
4-феніл-4-((4-карбо(метилкарбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідометокси)піперидину і соляної кислоти

Об'єднують 1-трет-бутоксикарбоніл-4-карбоксиметилпіперазин (2,44г) і карбонат цезію (3,3г) у диметилформаміді (60мл) Через 1 годину додають бромметилацетат (2г) і йодид натрію (1,5г) Нагрівають до 65°C Через 3 години дають реакційній суміші остудитися до кімнатної температури Через 18 годин фільтрують і розбавляють фільтрат діетиловим ефіром для утворення осаду Фільтрують, видаляючи осад і промивають діетиловим ефіром, упарюють фільтрат у вакуумі, одержуючи залишок Хроматографують залишок на силікагелі, елююючи послідовно сумішшю 5% етилацетат/гексан, 10% етилацетат/гексан, 15% етилацетат/гексан, 20% етилацетат/гексан і потім 25% етилацетат/гексан, одержуючи 1-трет-бутоксикарбоніл-4-карбо(метилкарбонілоксиметокси)метилпіперазин

Об'єднують 1-трет-бутоксикарбоніл-4-карбо(метилкарбонілоксиметокси)метилпіперазин (2,5г) і дихлорметан (50мл) Проходять на ланні з льодом Провівають газоподібним хлористим воднем Через 2 години упарюють у вакуумі, декілька разів додають діетиловий ефір і упарюють Додають діетиловий ефір, фільтрують і сушать у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

ПРИКЛАД 34

(R)-1-(3,4,5-Триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(метилкарбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідометокси)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин



34 1 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(метилкарбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідометокси)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину

Одержують способом Прикладу 31 1, використовуючи (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-карбоксипіперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (3,5г) і сіть 4-феніл-4-((4-карбо(метилкарбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідометокси)піперидину і соляної кислоти (1,4г) для одержання після хроматографії на силікагелі з елюванням послідовно сумішшю 1% метанол/дихлорметан, 2% метанол/дихлорметан і

3% метанол/дихлорметан зазначеної в заголовку сполуки

34 2 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(метил-карбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і фумарової кислоти

Одержують способом Прикладу 33,2, використовуючи (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(метилкарбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (0,97г) і фумарову кислоту (0,27г) для одержання зазначеної в заголовку сполуки

ОДЕРЖАННЯ 16

Сіль 4-феніл-4-((4-карбо(пропілкарбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидину і соляної кислоти

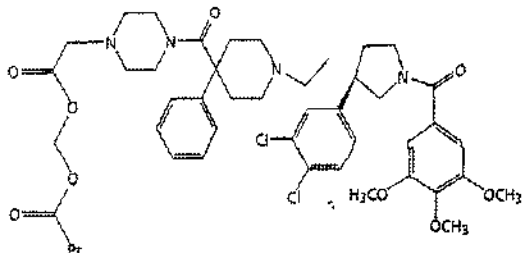
Одержують способом Одержання 15, використовуючи хлорметилбутират для одержання після хроматографії на силікагелі з елюванням сумішшю 75% етилацетат/гексан 1-трет-бутоксикарбоніл-4-кар-

бо(пропілкарбонілоксиметокси)метилпіперазину ІК (чистий) ν_{max} 2973, 1763, 1696, 1457, 1422, 1366, 1291, 1276, 1262, 1247, 1173, 1127, 1101, 1008, 988 cm^{-1} , ^1H ЯМР (CDCl_3) м.д. 5,79 (с, 2H), 3,48 (т, 4H, J=4,9 Гц), 3,29 (с, 2H), 2,54 (т, 4H, J=5,0 Гц), 2,35 (т, 4H, J=7,3 Гц), 1,71-1,61 (м, 2H), 1,49 (с, 9H), 0,96 (т, 3H, J=7,3 Гц)

Об'єднують 1-трет-бутоксикарбоніл-4-карбо(пропілкарбонілоксиметокси)метилпіперазин (1,15г, 3,30 ммоль) і безводний діоксан (20мл) Прохолоджують на ланзі з льодом. Додають розчин соляної кислоти в діоксані (7мл, 4M) Через 18 годин концентрують у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку т.пл. 137-140°C

ПРИКЛАД 35

(R)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(пропілкарбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин



35 1 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(пропілкарбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин

Одержують способом Прикладу 32 1, використовуючи (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-карбоксипіперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (1,3г) і сіль 4-феніл-4-((4-карбо(пропілкарбонілоксиметокси)метилпіперазин-

1-іл)карбоксамідо)піперидину і соляної кислоти (635мг) для одержання після хроматографії на силікагелі з елюванням послідовно сумішшю 1% метанол/дихлорметан, 2% метанол, дихлорметан і 3% метанол/дихлорметан зазначеної в заголовку сполуки

35 2 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(пропілкарбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і фумарової кислоти

Одержують способом Прикладу 3 2, використовуючи (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(пропілкарбонілоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин і фумарову кислоту для одержання зазначеної в заголовку сполуки ІК (чистий) ν_{max} 1761, 1632, 1583, 1459, 1418, 1237, 1128, 1102, 1005, 845 cm^{-1} , MS (Cl/NH_3) m/z 906 ($M+1$)⁺

ОДЕРЖАННЯ 17

(R)-1-(3,4,5-Триметоксибензоїл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(карбоксиметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин

Об'єднують 2-(триметилсиліл)етанол (7,3мл) і триетиламін (25мл) у дихлорметані (80мл) Прохолоджують на ланзі з льодом. Додають краплями хлорацетилхлорид (6,9г) По завершенні додавання нагрівають реакційну суміш до кімнатної температури Через 5 годин додають хлорацетилхлорид (2,8г) Через 2 години фільтрують реакційну суміш і екстрагують насиченим водним розчином бікарбонату натрію і потім водою Сушать органічний шар над MgSO_4 , фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи залишок Залишок переганяють, одержуючи 2-(триметилсиліл)етилхлорацетат Т кип 150°C при 28мм рт.ст

Об'єднують 1-трет-бутоксикарбоніл-4-карбоксиметилпіперазин (1,25г, 5,1 ммоль) і карбонат цезію (1,66г, 5,1 ммоль) у безводному диметилформаміді (15мл) Додають розчин 2-(триметилсиліл)етилхлорацетату (1,1г, 5,6 ммоль) у диметилформаміді (5мл) і йодид натрію (0,77г) Нагрівають до 70°C Через 1,5 години прохолоджують до кімнатної температури Через 18 годин розбавляють реакційну суміш водою і екстрагують тричі діетиловим ефіром Об'єднують органічні шари, сушать над MgSO_4 і концентрують у вакуумі, одержуючи залишок Хроматографують залишок на силікагелі, елюючи послідовно сумішшю 0,5% метанол/дихлорметан, 1% метанол/дихлорметан і потім 2% метанол/дихлорметан, одержуючи 1-трет-бутоксикарбоніл-4-карбо(карбо(2-(триметилсиліл)етокси)-метокси)метилпіперазин

Об'єднують 1-трет-бутоксикарбоніл-4-карбо(карбо(2-(триметилсиліл)етокси) метокси)метилпіперазин (2,1г) і дихлорметан (20мл) Прохолоджують на ланзі з льодом Провівають газоподібним хлористим воднем Через 2,5 години упарюють у вакуумі, одержуючи залишок Об'єднують залишок і дихлорметан і упарюють у вакуумі, одержуючи залишок Розтирають залишок із діетиловим ефіром, фільтрують і сушать, одержуючи сіль 4-карбо(карбо(2-

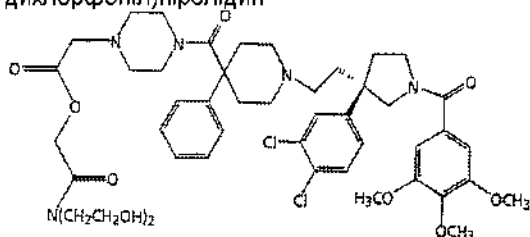
(триметилсиліл)етокси)метокси)метилпиперазину і соляної кислоти

Об'єднують сіль 4-карбо(карбо(2-(триметилсиліл)етокси)метокси)метилпиперазину і соляної кислоти (0,92г, 2,45 ммоль), (R)-(3,4,5-триметоксибензол)-3-(2-(4-фент-4-карбоксипіперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін (5,1г, 7,9 ммоль) і N,N-дізопропілетиламін (5мл) у ди-хлорметані (100мл). Після перемішування протягом 10 хвилин додають 1-гідроксибензотриазол гідрат (1/1г) і 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодімід гідрохлорид (1,53г). Через 18 годин хроматографують реакційну суміш на силікагелі, елюючи послідовно сумішшю 0,5% метанол/дихлорметан, 1% метанол/дихлорметан і потім 1,5% метанол/дихлорметан, одержуючи (R)-1-(3,4,5-триметоксибензол)-3-(2-(4-феніл-4-((карбо(карбо(2-(триметилсиліл)етокси)метокси)метилпиперазин-1-іл)карбоксамідо)пиперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін $R_f=0,38$ (силікагель, 6% метанол/дихлорметан).

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензол)-3-(2-(4-феніл-4-((карбо(карбо(2-(триметилсиліл)етокси)метокси)метилпиперазин-1-іл)карбоксамідо)пиперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін (3,78г, 4,15 ммоль) і тетрагідрофуран (50мл). Додають розчин тетрабутиламоніфториду в тетрагідрофурані (6,6мл, 1М, 6,6 ммоль). Через 1 годину додають розчин тетрабутиламоніфториду в тетрагідрофурані (3,0мл, 1М). Через 4,5 години упарюють реакційну суміш у вакуумі, одержуючи залишок. Поділяють залишок між дихлорметаном і водою. Розділяють шари, сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 36

(R)-1-(3,4,5-триметоксибензол)-3-(2-(4-феніл-4-((карбо(N,N-дМ-(2-гідроксі-тил)карбоксамідометокси)метилпиперазин-1-іл)карбоксамідо)пиперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін



36 1 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензол)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(N,N-дМ-(2-гідроксі-тил)карбоксамідометокси)метилпиперазин-1-іл)карбоксамідо)пиперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіну

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензол)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(карбоксиметокси)метилпиперазин-1-іл)карбоксамідо)пиперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін (2,1г, 2,54 ммоль), діетаноламін (0,27г, 2,54 ммоль), 1-гідроксибензотриазол гідрат (0,3г, 2,8 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодімід гідрохло-

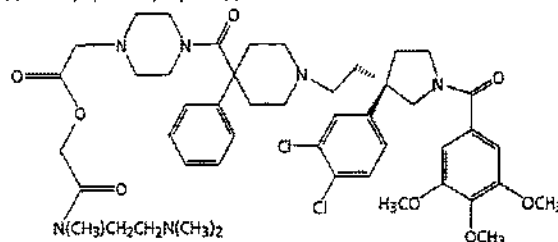
рид (0,54г, 2,8 ммоль) і N,N-дізопропілетиламін (0,75мл) у дихлорметані (30мл). Через 18 годин хроматографують реакційну суміш на силікагелі, елюючи послідовно сумішшю 2% метанол/дихлорметан, 3% метанол/дихлорметан, 4% метанол, дихлорметан, 5% метанол/дихлорметан, 6% метанол, дихлорметан, 6% метанол/дихлорметан, що містить 2мл/л концентрованого гідроксиду амонію, 6% метанол, дихлорметан, що містить 4мл/л концентрованого гідроксиду амонію, 6% метанол/дихлорметан, що містить 6мл/л концентрованого гідроксиду амонію, одержуючи залишок. Повторно хроматографують залишок на силікагелі, елюючи послідовно сумішшю 2% метанол/дихлорметан, 4% метанол, дихлорметан, 6% метанол/дихлорметан і потім 6% метанол, дихлорметан, що містить 6мл/л концентрованого гідроксиду амонію, одержуючи залишок. Повторно хроматографують залишок на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол/концентрований гідроксид амонію=95/5/0,5, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

36 2 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензол)-3-(2-(4-Феніл-4-((4-карбо(N,N-дN-(2-гідроксіетил)карбоксамідометокси)метилпиперазин-1-іл)карбоксамідо)пиперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіну і фумарової кислоти

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензол)-3-(2-(4-фент-4-((4-карбо(ди-(2-гідроксіетил)карбоксамідометокси) метилпиперазин-1-іл)карбоксамідо)пиперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін (0,75г) і фумарову кислоту (0/190г) у 2-бутаноні (40мл). Нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником. Через 20 хвилин прохолоджують реакційну суміш і концентрують у вакуумі, одержуючи залишок. Розтирають залишок із діетиловим ефіром, фільтрують і сушать, одержуючи зазначену у заголовку сполуку.

ПРИКЛАД 37

(R)-1-(3,4,5-Триметоксибензол)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(N-метил-N-(2-диметил-аміноетил)карбоксамідометокси)метилпиперазин-1-іл)карбоксамідо)пиперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін



37 1 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензол)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(N-метил-N-(2-диметиламіно-тил)карбоксамідометокси)метилпиперазин-1-іл)карбоксамідо)пиперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідіну

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензол)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(карбоксиметокси)метилпиперазин-1-іл)карбоксамідо)пиперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідін (2,2г, 2,7 ммоль), N,N'-триметилетилендіамін (0,3г, 2,9 ммоль) і N,N-дізопропілетиламін (0,8мл) у дихлорметані (30мл). Через 10 хвилин додають 1-

гідроксибензотриазол гідрат (0,39г, 2,9 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодімід гідрохлорид (0,58г, 2,9 ммоль) Через 18 годин хроматографують реакційну суміш на силікагелі, елюючи послідовно сумішшю 2% метанол/дихлорметан, 3% метанол/дихлорметан, 4% метанол/дихлорметан, 5% метанол, дихлорметан, 6% метанол/дихлорметан, що містить 5мл/л концентрованого гідроксиду амонію, одержуючи залишок Об'єднують залишок і дихлорметан (200мл), екстрагують розсоллом, сушать органічний шар над $MgSO_4$, фільтрують і упарюють у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку $R_f=0,5$ (силікагель, дихлорметан/метанол/концентрований гідроксид амонію=90/10/0)

37 2 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(N-метил-N-(2-диметиламіно-етил)карбоксамідометокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і фумарової кислоти

Одержують способом Прикладу 36 2, використовуючи (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(N-метил-N-(2-диметиламіно-етил)карбоксамідометокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин для одержання зазначеної в заголовку сполуки

ОДЕРЖАННЯ 18

Сіль 4-карбо(5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-ілметокси)метилпіперазину і соляної кислоти

Об'єднують 4-диметил-1,3-діоксол-2-он (3,42г, 30 ммоль), N-бромсукцинімід (5,34г, 30 ммоль) і АІБН (2,2'-азобіс(ізобутиронітрил) (500мг, 3 ммоль) у безводному чотирьохлористому вуглеці (100мл) Нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником Через 2 години прохолоджують і фільтрують Концентрують фільтрат, одержуючи 4-бромметил-5-метил-1,3-діоксол-2-он (6,5г, сирий) у вигляді масла, що можна застосовувати на наступній стадії без додаткового очищення

Об'єднують 1-трет-бутоксикарбоніл-4-карбоксиметилпіперазин (980мг, 4,01 ммоль), сирий 4-бромметил-5-метил-1,3-діоксол-2-он (1/21г, приблизно 70% чистоти, 4,4 ммоль) і карбонат цезію (1,30г, 3,99 ммоль) у диметилформаміді (16мл) Нагрівають приблизно до 60°C Через 4 години реакційну суміш прохолоджують, розбавляють водою і тричі екстрагують етилацетатом Об'єднують органічні шари, екстрагують водою і концентрують у вакуумі, одержуючи залишок Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи етилацетатом і одержуючи 1-трет-бутоксикарбоніл-4-карбо(5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-ілметокси)метилпіперазин ІК (KBr) ν_{max} 2976, 1825, 1750, 1693, 1423, 1247, 1231, 1169, 1130, 1012 cm^{-1} , 1H ЯМР ($CDCl_3$) м д 4,87 (с, 2H), 3,47 (т, 4H, J=5, 0Гц), 3,28 (с, 2H), 2,53 (т, 4H, J=5, 0Гц), 2,18 (с, 3H), 1,71 (широкий, 1H, H_2O), 1,45 (с, 9H), MS (Cl, CH_4) m/z 357 (M+1)⁺

Елементний аналіз

Розраховано для $C_{16}H_{24}N_2O_7$ С 53,93, Н 6,79, N 7,86,

знайдено С 54,11, Н 6,71, N 7,52

Об'єднують 1-трет-бутоксикарбоніл-4-карбо(5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-ілметокси)метилпіперазин (832мг, 2,3 ммоль) і безводний діоксан (20мл) Прохолоджують на лідній з льодом Додають розчин соляної кислоти в діоксані (6мл, 4М HCl) Через 1 годину нагрівають до кімнатної температури Через 18 годин упарюють у вакуумі приблизно при 50°C, одержуючи зазначену в заголовку сполуку, т пл 79-82°C

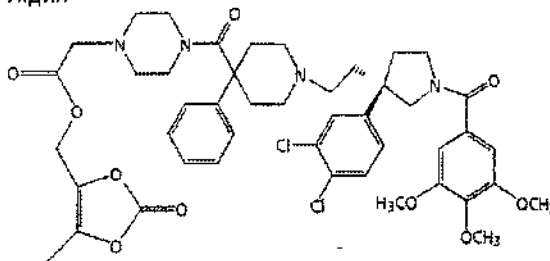
Елементний аналіз

Розраховано для $C_{11}H_{16}N_2O_5 \cdot 2HCl$ С 40,14, Н 5,51, N 8,51,

знайдено С 39,89, Н 5,88, N 7,35

ПРИКЛАД 38

(R)-1-(3,4,5-Триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(5-метил-2-оксо-1,3-дихлорфеніл) піролідин



38 1 Синтез (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-ілметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину

Об'єднують (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-карбооксипіперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл) піролідин (1/28г, 2,00 ммоль), НАТУ ((0-7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафторфосфат) (760мг, 2 ммоль), сіль 4-карбо(5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-ілметокси)метилпіперазину і соляної кислоти (658мг, 2 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (2,0мл) у безводному диметилформаміді (10мл) Через 72 години упарюють у вакуумі при 60°C, видаляючи велику частину розчинника Розподіляють випарену реакційну суміш між етилацетатом і насиченим водяним розчином бікарбонату натрію Розділяють шари і екстрагують водяний шар іншою частиною етилацетату Об'єднують органічні шари і екстрагують водою, а потім розсоллом Концентрують у вакуумі, одержуючи залишок Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи послідовно сумішшю 3,75% метанол/дихлорметан, 5% метанол/дихлорметан і потім 7,5% метанол/дихлорметан, одержуючи зазначену у заголовку сполуку

38 2 Синтез солі (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-ілметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідину і фумарової кислоти

Одержують способом Прикладу 36 -2, використовуючи (R)-1-(3,4,5-триметоксибензоіл)-3-(2-(4-феніл-4-((4-карбо(5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-ілметокси)метилпіперазин-1-іл)карбоксамідо)піперидин-1-іл)етил)-3-(3,4-дихлорфеніл)піролідин (955мг, 1,085 ммоль) і фу-

марову кислоту (252мг, 2,17 ммоль) для одержання зазначеної в заголовку сполуки ІК (KBr) ν_{max} 3438, 2939, 1821, 1711, 1633, 1601, 1582, 1458, 1420, 1236, 1177, 1152, 1127 cm^{-1} , ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) м.д. 4,87 (с, 2H), 3,47 (т, 4H, $J=5,0\text{Гц}$), 3,28 (с, 2H), 2,53 (т, 4H, $J=5,0\text{Гц}$), 2,18 (с, 3H), 1,71 (широкий, 1H, H_2O), 1,45 (с, 9H),

MS (Cl, CH_4) m/z 883, 881, 879 ($M+1$)⁺ Елементний аналіз

Розраховано для $\text{C}_{45}\text{H}_{52}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$ *1,75 $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ 0,6(C_2H_5)₂O H_2O
С 57,04, Н 5,90, N 4,89,
знайдено С 57,09, Н 5,81, N 4,52

Тахікініни являють собою клас нейропептидів, що беруть участь у звичайній С-термінальної послідовності Phe-Xaa-Gly-Leu-Met-NH₂. Тахікініни широко поширені в периферичній і центральній нервових системах, де вони зв'язують, принаймні, три типи рецепторів. Рецептори NK-1, NK₂ і NK₃ визначають по здатності кращого зв'язування речовини Р, нейрокіну А (NKA) і нейрокіну В (NKВ), відповідно.

Використання антагоністів тахікініну показано в якості терапії різноманітних Тахікінін-опосередкованих захворювань і станів, включаючи цистит, бронхостеноз, алергічні реакції, болі, периферичну невралгію, невралгію після лишаю, що оперізує, побічні-імунологічні реакції, респіраторні захворювання, такі як астма, бронхіт, кашель, риніт, алергія і подібне, очні хвороби, такі як кон'юнктивіт і весняний кон'юнктивіт, шкірні захворювання, такі як контактний дерматит, атонічний дерматит і кропивниця, запальні захворювання, такі як ревматоїдний артрит, остеоартрит і подібні, шлунково-кишкові симптоми, такі як хвороба Крона, блювота і неспецифічний виразковий коліт, стани, обумовлені розширенням кровеносних судин, такі як стенокардія і мігрень, стани і захворювання центральної нервової системи, такі як страх, депресія, психоз, шизофренія, слабоумство.

Зрозуміло, що Тахікінін-опосередкованих захворювання і стани-це ті захворювання і стани, що включають тахікініни, цілком або частково, у їхній клінічний прояв (проявах). Крім того, включення тахікінінів не обов'язково є причиною конкретної Тахікінін-опосередкованої хвороби і стану. Антагоністи тахікініну корисні при регулюванні або забезпеченні терапевтичного полегшення таких Тахікінін-опосередкованих захворювань і станів.

Даний винахід забезпечує нові і корисні антагоністи тахікініну формули (1) і їхні стереоізмери і фармацевтичне прийнятні солі. Зокрема, даний винахід забезпечує сполуки формули (1), що є антагоністами рецепторів NK₁ і NK₂.

Ще один варіант даного винаходу забезпечує спосіб лікування Тахікінін-опосередкованих захворювань і станів у пацієнта, який потребує цього, який відрізняється тим, що включає введення зазначеному пацієнту терапевтичне ефективної кількості сполуки формули (1). Різні захворювання і стани, що піддаються лікуванню даним способом, добре відомі і зрозумілі фахівцям. Визнано також, що фахівець може впливати на супутні захворювання і стани при лікуванні пацієнта, який страждає в даний час від даних захворювань або станів, або при профілактичному лікуванні пацієнта тера-

певтичне ефективною кількістю сполук формули (1).

Використаний тут термін «пацієнт» позначає теплокровну тварину, таку як осавець, що страждає від конкретного Тахікінін-опосередкованого захворювання або стану. Зрозуміло, що область, охоплена даним терміном, включає морських свинок, собак, кішок, пацюків, мишей, коней, велику рогату худобу, овець і людей. Пацієнт потребує лікування Тахікінін-опосередкованих захворювань і станів, якщо він страждає від одного (або більш) з описаних тут захворювань або станів.

Ідентифікація тих пацієнтів, що потребують лікування Тахікінін-опосередкованого захворювання або стану, успішно виконується в межах можливостей і знань фахівця. Практикуючий лікар може легко провести ідентифікацію, використовуючи клінічні тести, фізичні дослідження і фамільну історію хвороби пацієнтів, що бідувають у такому лікуванні.

Використаний тут термін «терапевтичне ефективна кількість» сполуки формули (1) позначає кількість, яка ефективна при регулюванні Тахікінін-опосередкованих захворювань і станів. Термін «регулювання» призначений для позначення всіх процесів, у яких можливо уповільнення, переривання, затримка або припинення розвитку описаних тут захворювань або станів, але необов'язково вказує повне виключення усієї хвороби і симптомів, і призначений включити профілактичне лікування тахікінін-опосередкованих захворювань або станів.

Терапевтичне ефективну кількість можна легко визначити, використовуючи діагноста як фахівця, використовуючи загальновідомі прийоми і спідкуючи за результатами, отриманими в аналогічних обставинах. При визначенні терапевтичне ефективної кількості, дози діагност розглядає ряд чинників, включаючи (але не обмежуючись цим) вид ссавця, його розмір, вік і загальний стан здоров'я, наявне конкретне захворювання, ступінь поразки або ступінь захворювання, реакцію індивідуального пацієнта, конкретну прийняту сполуку, спосіб прийому, характеристики біологічної придатності прийнятого препарату, обрану схему прийому лікарського засобу, використання супутнього лікарського засобу й інші обставини, що мають відношення до справи.

Вважають, що терапевтичне ефективна кількість сполуки формули (1) варіюється приблизно від 0,1 міліграму на кілограм ваги тіла в день (мг/кг/день) до 100мг/кг/день. Фахівець здатний визначити кращі кількості.

При ефективному лікуванні пацієнта, який страждає від описаних вище Тахікінін-опосередкованих захворювань і станів, сполуку формули (1) можна вводити в будь-якому вигляді або будь-якому способі, що робить цю сполуку біологічно прийнятною в ефективній кількості, включаючи оральний прийом, інгаляцію, парентеральний і локальний способи введення. Наприклад, сполуки формули (1) можна вводити орально у вигляді інгаляції аерозолі або сухого порошку, підшкірне, внутрішньом'язово, внутрішньовенне, внутрішньоносовим способом, ректально, трансдермально, локально і подібними спосо-

бами. Для лікування респіраторних захворювань і станів, наприклад, астми, бронхіту і кашлю переважне оральне введення або інгаляція. Фахівець із готування лікарських препаратів легко може вибрати відповідну форму і спосіб прийому до залежності від конкретних характеристик обраної сполуки і захворювання або стану, що підлягає лікуванню, стадії захворювання й інших стосовних до справи обставин (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co (1990)).

Сполуки даного винаходу можна вводити самі по собі або у вигляді фармацевтичних композицій із фармацевтичне придатними носіями або наповнювачами, частку і природу яких визначають за розчинністю і хімічними властивостями обраної сполуки, способу прийому і стандартної фармацевтичної практики. Сполуки даного винаходу, при їхній власній ефективності, можна готувати і вводити у вигляді їхньої фармацевтичне прийнятних солей, таких як солі приєднання кислот або солі приєднання основ, із метою стабільності, зручності кристалізації, підвищення розчинності і подібного.

В іншому варіанті даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції, що включають терапевтичне ефективну кількість сполуки формули (1) у суміші (або іншої асоціації) з одним (або великою кількістю) фармацевтичним носієм або наповнювачем.

Фармацевтичні композиції одержують добре відомим у фармацевтичній практиці способом. Носій або наповнювач може бути напівтвердим або рідким матеріалом, що може служити в якості наповнювача або середовища для активного інгредієнта. Відповідні носії або наповнювачі добре відомі в практиці. Фармацевтичну композицію можна застосовувати для орального прийому, інгаляції, парентерального введення або локального використання і можна вводити пацієнту у вигляді таблеток, капсул, аерозолей, інгаляційних препаратів, супозиторіїв, розчинів, суспензій і подібного.

Сполуки даного винаходу можна вводити орально, наприклад, з інертним розчинником або придатним для їжі носієм, їх можна укладати в желатинові капсули або пресувати в таблетки. Для цілей орального терапевтичного прийому сполуки формули (1) можна включати з наповнювачами і використовувати у формі таблеток, пастилок, капсул, еліксирів, суспензій, сиропів, облаток, жувальних гумок і подібного. Ці препарати повинні містити, принаймні, 4% сполуки формули (1)-активного інгредієнта, але кількість можна варіювати в залежності від конкретної форми, і в загальноприйнятому випадку вона може складати від 4 до приблизно 70% мас стандартної дози. Кількість присутнього в композиції активного інгредієнта така, що одержують відповідну для прийому стандартну дозовану форму.

Таблетки, пілюлі, капсули, пастилки й ін. можуть також містити один або більш із наступних ад'ювантів сполучні, такі як мікрокристалічна целюлоза, трагакант або желатинів, наповнювачі, такі як крохмаль або лактоза, дезінтегратори, такі як альгінова кислота, Primogel, кукурудзяний крохмаль і подібне, лубриканти, такі як стеарат магнію або Sterotex, агенти для додання ковзання (glidants-гліданти), такі як колоїдний діоксид крем-

ню, і можна також добавляти агенти, що підсолюджують, такі як сахароза або сахарин, або ароматизатори, такі як м'ята перцева, метил-саліцилат або апельсиновий ароматизатор. Коли стандартна дозована форма є капсулою, то на додаток до матеріалів зазначених вище типів вона може містити рідкий носій, такий як поліетиленгліколь або жирне масло. Інші стандартні дозовані форми можуть вміщувати інші різні матеріали, які модифікують фізичну форму дозованої одиниці, наприклад, оболонки. Таким чином, таблетки або пілюлі можна покрити цукром, шелаком або іншими агентами для ентросолюбільних оболонок. Сиропи на додаток до сполук даного винаходу можуть містити сахарозу в якості агента, який підсолюджує, і певні консерванти, барвники і кольорові агенти, ароматизатори. Використовувані в готуванні цих різних композицій матеріали повинні бути фармацевтичне чистими і нетоксичними у використовуваних кількостях.

Для парентерального терапевтичного введення сполуки даного винаходу можна включати в розчин або суспензію. Ці препарати повинні містити, принаймні, 0,1% сполуки даного винаходу, але їхню кількість можна змінювати від 0,1 до приблизно 50 % мас. Кількість присутнього в таких композиціях активного інгредієнта таке, що дає відповідне дозування. Фахівець у стані визначити кращі композиції і препарати.

Розчини або суспензії можуть також включати один або більше із наступних ад'ювантів: стерильні розріджувачі, такі як вода для ін'єкції, фізіологічний розчин, певні масла, поліетиленгліколь, гліцерин, пропіленгліколь або інші синтетичні розчинники, антибактеріальні агенти, такі як бензиловий спирт або метилпарабен, антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота або бісульфіт натрію, хелатируючі агенти, такі як етилендіамінтетраоцтова кислота, буфери, такі як ацетати, цитрати або фосфати, і агенти для регулювання токсичності, такі як хлорид натрію або декстрозу. Препарати для парентерального введення можна вміщувати в ампули, наявні в розпорядженні шприци і посуд на декілька доз, зроблені зі скла або пластику.

Сполуки даного винаходу можна також вводити за допомогою інгаляції аерозолію або сухого порошку. Подачу можна здійснювати за допомогою зрідженого або стиснутого газу, або використовуючи відповідний насос, який розпоршує сполуки даного винаходу або їх препарати. Препарати для введення за допомогою інгаляції сполуки формули (1) можна подавати у вигляді однофазної, двофазної або трифазної системи. Для введення сполуки формули (1) у вигляді аерозолію припустимо різноманітність систем. Препарати - сухі порошки одержують або шляхом гранулювання або розмелювання сполуки формули (1) до відповідного розміру часток, або шляхом змішування гранульованого або розмолотої сполуки формули (1) із відповідним матеріалом носія, таким як лактоза і подібні. Пристрій подачі за допомогою інгаляції включає необхідний контейнер, активатори, клапани, субконтейнери і подібне. Фахівець може визначити кращі аерозольні і сухі порошкові препарати для введення шляхом інгаляції.

Сполуки даного винаходу можна також застосовувати локально, при цьому відповідний носій може включати основу у вигляді розчину, мазі або гелю. Основа, наприклад, може включати одне або більш із наступних речовин: петролатум, ланолін, поліетиленгліколі, бджолиний віск, мінеральне масло, розріджувачі, такі як вода і спирт, емульгатори і стабілізатори. Препарати для локального застосування можуть мати концентрацію сполуки формули (1) або його фармацевтичне придатної солі приблизно від 0,1 до 10% (мас/об'єм).

Антагоністи рецепторів тахікініну даного винаходу можна оцінити за допомогою процедур, що описані нижче.

ПРИКЛАД А

Антагонізм передбачуваних антагоністів зв'язування йодованого тахікініну з NK_1 і NK_2 рецепторами.

Фахівець може визначити спорідненість рецептору NK_1 і рецептору NK_2 *in vitro* у такий спосіб. Спорідненість рецептору NK_1 антагоністів тахікініну оцінюють на легенях морських свинок (Keystone Biologics, Cleveland, OH), а спорідненість рецептору NK_2 оцінюють на клітинах HSKR-1 (який є фібробластами 3T3, що експресують людський єюнальний рецептор NK_2). Тканини або клітини гомогенізують із Polytron у 15 об'ємах 50мМ буфера Трис-НСІ (рН 7,4, 4°C) і центрифугують. Гранули суспендують повторно в буфері Трис-НСІ і центрифугують, двічі промивають гранули повторним суспендуванням. Кінцеві гранули знову суспендують при концентрації 40мг/мл для тканин і 20мг/мл для клітин в інкубаційному буфері і залишають до використання при кімнатній температурі, принаймні, на 15 хвилин. Зв'язування рецепторів ініціюють, додаючи 250мкл мембранного препарату (два рівнобіжних експерименти) до 0,1нМ наступних радіолігандів 125 I-Bolton Hunter Lys-3 мічена речовина Р і йодпстидил-1-нейрокінін А, у кінцевому об'ємі 500мкл буфера, що містить 50мМ Трис-НСІ (рН 7,4 при кімнатній температурі), 0,1% бичачого сироваткового альбуміну, 2мМ хлориду марганцю, 40мг/мл бацитрацину (bacitracin), по 4мг/мл лейпептину (leupeptin) і хімоостатину (chymostatin), 10мкМ тіорфану (thiorphan) і різні дози передбачуваних антагоністів Тахікініну. Інкубацію проводять при кімнатній температурі протягом 90 хвилин (дослідження рецептора NK_1) або 2 години (дослідження рецептора NK_2), зв'язування припиняють, додаючи 50мМ буфера Трис-НСІ (рН 7,4, 4°C) і фільтруючи у вакуумі через фільтри GF/B, попередньо просочені 0,1% поліетиленіміном (дослідження рецептора NK_1) або 0,5% бичачим сироватковим альбуміном (дослідження рецептора NK_2). За допомогою гамма-лічильника проводять кількісне визначення фільтра, що зв'язує радіоактивність. Неспецифічне зв'язування визначають як зв'язування в присутності 1мкМ речовини Р або нейрокініну А. Специфічне зв'язування розраховують, вираховуючи неспецифічне зв'язування з загального зв'язування. Конкуренцію йодованого SP (речовини Р) або зв'язування NKA (нейрокініну А) досліджуваними сполуками або стандартами виражають як відсоток від цього максимального зв'язування, значення IC_{50} (концент-

рація, необхідна для інгібування 50% зв'язування рецепторів) одержують для кожного з досліджуваних сполук шляхом нелінійної регресії з використанням програми припасування ітераційної кривої (GraphPAD Inplot, San Diego, CA).

ПРИКЛАД В

Антагонізм передбачуваних антагоністів тахікінін-індукованому обороту фосфатидилінозиту (PI) *in vitro*.

Фахівець може також визначити силу антагонізму рецептору NK_1 і рецептору NK_2 *in vitro* у такий спосіб. Тахікінін-опосередковане нагромадження фосфатидилінозиту (PI, інозитолфосфат) визначають у клітинах UC11 або SKLKB82#3 у присутності й у відсутності антагоністів рецепторів NK_1 або NK_2 , відповідно. Тканини інкубують у буфері Krebs-Henseleit при 37°C з наповненням газом 95% кисню-5% діоксиду вуглецю. Потім тканини інкубують у свіжому буфері, що містить 100 мікрокурі $mo[2^{-3}H(N)]$ інозиту при 37°C протягом 80 хвилин при спокійному виділенні газу. Після двох разів промивання при кімнатній температурі в 5мл буфера, що містить 10мМ хлорид літію, тканини інкубують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі з заміною буфера через 15 хвилин. Буфер видаляють і додають буфер Krebs-Henseleit (що містить 40мг/мл бацитрацину (bacitracin), по 4мг/мл лейпептину (leupeptin) і хімоостатину (chymostatin), 0,1% бичачого сироваткового альбуміну, 10мкМ тіорфану (thiorphan) і 10мкМ хлориду літію), що включає досліджувані сполуки. Для початку реакції через 15 хвилин додають SP до клітин UC11 або NKA до клітин SKLKB82#3 при різних концентраціях. Після інкубації протягом 80 хвилин при кімнатній температурі реакцію припиняють, додаючи до кожної пробірки 930мкл суміші хлороформ метанол (1:2 за об'ємом), а потім 310мкл хлороформу і 310мкл двічі дистильованої води. Зразки перемішують, центрифугують, видаляють 0,9мл водної (верхньої) фази і додають до 2мл двічі дистильовану воду. Суміш перемішують і завантажують у іонообмінну колонку 50% Bio-Rad AG 1-X8 (форматна форма, 100-200 меш) (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA). Колонки промивають одну за одною 1) 10мл двічі дистильованої води, 2) сумішшю 5мл 5мМ динатрію тетраборат/60 мм формат натрію і 3) сумішшю 5мл 1М формат амонію/ПРО, 1М мурашина кислота. Третій змив збирають і 1 мл підраховують у 7 мл сцинтиляційної рідини. Видаляють аликвоту 50мкл органічної (нижньої) фази, сушать у сцинтиляційній пробірці і підраховують у 7мл сцинтиляційної рідини.

Розраховують співвідношення DPM в аликвоті водної фази (загальна кількість інозитол фосфатів) до DPM у 50мкл органічної фази (загальна кількість включеного $[^3H]$ -інозиту) для кожного зразка. Дані виражають як відсоток агоніст-індукованого нагромадження $[^3H]$ -інозитол фосфатів понад основні рівні. Порівнюють співвідношення в присутності досліджуваної сполуки і/або стандартів щодо співвідношень для контрольних зразків (тобто, без стимулюючого агоніста).

Будують графіки залежності реакції від дози і за допомогою комп'ютерної програми визначають здатність досліджуваних сполук інгібувати тахікінін-індукований оборот фосфатидилінозиту.

Дані виражають як відсоток стимулювання загального нагромадження інозитол фосфату понад основні рівні і нормують щодо максимальної реакції, викликаной тахікініном. Використовуючи криві відгуків на дози, проводять аналіз (Schild analysis) для одержання розміру, що показує силу конкуруючого антагоніста, і позначають як pA_2 , що є негативним логарифмом молярної концентрації агоністу, що знижує ефект дози агоністу до половини величини, очікуваної при даній дозі агоністу. Якщо нахил ліній, отриманих за допомогою аналізу (Schild analysis) не істотно відрізняється від (1), сполука діє як конкурентний антагоніст.

ПРИКЛАД С

Оцінка антагонізму NK_1 in vivo

Фахівець може також визначити in vivo, що сполуки даного винаходу є антагоністами рецептора NK_1 , оцінюючи здатність сполуки інгібувати індуковану речовиною Р транссудацію білка плазми в трахеї морської свинки. Індуковане речовиною Р просочування білка через посткапілярні венули досліджують, міряючи нагромадження барвника Evans Blue dye у трахеї морської свинки. Тваринам проводять анестезію пентобарбіталом, потім роблять ін'єкцію барвника Evans Blue dye (20мг/кг, внутрішньовенне, приготовлений у 0,9% розчині хлориду натрію). Через хвилину після введення барвника вводять антагоніст (внутрішньовенне), а потім речовину Р (1,0моль/кг, внутрішньовенне), і через 5 хвилин надлишок барвника видаляють із циркуляції за допомогою транскардіальної перфузії 50мл 0,9% розчину хлориду натрію. Трахею і первинні бронхи (primary bronchi) видаляють, промокають досуха і зважують.

Кількісне визначення барвника роблять спектрофотометричне (620нм) після екстракції тканин у формаміді протягом 24 годин при 50°C. Значення віднімають з основи (тільки барвник без агоніста) ED_{50} (доза сполуки, що інгібє на 50% індуковану речовиною Р транссудацію білка плазми) розраховують за допомогою лінійного регресійного аналізу.

ПРИКЛАД D

Оцінка антагонізму NK_2 in vivo

Фахівець може визначити in vivo, що сполуки даного винаходу є антагоністами рецептора NK_2 , оцінюючи здатність сполуки інгібувати бронхостеноз, викликаний виборчим антагоністом рецептора NK_2 [β -Ala⁸]NKA 4-10 у морських свинок. Тваринам проводять анестезію уретаном і потім канюлювання через шийну вену, сонну артерію і трахею. Канюлю із сонної артерії з'єднують із датчиком тиску (Statham pressure transducer) для виміру кров'яного тиску, а розташований у шийній вені катетер використовують для введення досліджуваних сполук. Трахею канюлю вставляють у Т-сполучний пристрій. Одне плече Т-сполуки приєднують до респіраторного насоса, тоді як інше плече приєднують до іншого датчика тиску. Респіраторний насос регулюють таким чином, щоб він робив 64 ходи в хвилину й об'єм подаваного повітря був таким, щоб тиск удмухування складав 10см вод.ст. Тварину залишають акліматизуватися на 15 хвилин, поки не одержать стабільний подих і кров'яний тиск. Передбачувані антагоністи тахікініну або наповнювач вводять внутрішньовенне і трубку

промивають водою. Потім будують криві залежності реакції на дозу виборчого антагоніста рецептора NK_2 [β -Ala⁸]NKA 4-10 при дозах 1-30нмоль/кг, внутрішньовенне. Зі збільшення легеневого тиску, що залежить від дози, удмухування, що відбувається у відповідь на агоніст, роблять висновки про бронхостеноз. Антагонізм досліджуваних сполук визначають із зрушення вправо на графіку "доза агоніста-отклик" і придушення максимального тиску удмухування, виробленого у відповідь на [β -Ala⁸]NKA 4-10.

ПРИКЛАД E

Оцінка антагонізму NK_1 і NK_2 in vivo

Фахівець може визначити in vivo, що сполуки даного винаходу є антагоністами рецептора NK_2 , оцінюючи здатність цих сполук інгібувати капсаїциніндуковані (capsaicin-induced) респіраторні ефекти, що, як відомо, звільняють SP і NKA із чутливих нервів дихальних шляхів. Антагонізм капсаїциніндукованих респіраторних ефектів у морських свинок, що знаходяться у свідомості, здійснюють наступним способом. Експерименти in vivo проводять, використовуючи самців морських свинок Dunkin Hartley (250-350г). Одночасно стежать за змінами 4 тварин, що дихають, які знаходяться у свідомості, застосовуючи модифікований спосіб плетизмографії всього тіла, пристрій який складається з чотирьох невеликих плексиглазових коробочок, кожна з яких з'єднана з коробкою порівняння через диференціальний датчик тиску Validyne DP 45-16. 4 коробки обладнані трубопроводом, що подає повітря (також використовується для подачі аерозолів) і повітряним проводом, що виводить лінії подачі і виводу мають однакову довжину і вузький отвір із загальної камери подачі й у загальну камеру для вихідного повітря. Цю систему використовують для забезпечення умов, коли флуктуації подаваного повітря й атмосферний тиск залишаються у фазі і віддаються з корисного сигналу за допомогою диференціальних датчиків тиску. Аналогічні сигнали тиску перетворюють у цифрову форму за допомогою перетворювача (Data Translation DT2821 A to D board). Дані збирають із швидкістю 100 зразків/секунда/тварина. Кожний цикл зміни тиску аналізують, використовуючи наступні параметри: нахил підйому і падіння, визначений між мінімумом і максимумом тиску, відношення нахилу підйому до нахилу спаду і розмір зміни між початковим тиском і піковим тиском циклу. Використовуючи ці розміри (і спостерігаючи за тваринами) характеризують цикли тиску як нормальний подих, посилене видихання (видно по підняттю очередини), важливі респіраторні випадки (SREs, звичайно кашель, рідше чхання або ускладнене дихання, що характеризуються тимчасовими гранично великими збільшеннями тиску, що можна відрізнити від шуму) і рух/шум за допомогою комп'ютера PCAT 286, що управляє операційною системою System V UNIX. Задишки визначають як істотне тривале підвищення тиску в плетизмографії, що зв'язано зі зрушенням, що спостерігається у тварин, до задишки.

Протягом типового експерименту, у якому досліджують чутливість дихальних шляхів до різних агентів, що викликає бронхостеноз протягом 19 хвилин подають аерозолі (0,33мл/хв), використо-

вуючи ультразвуковий розпилювач DeVil-biss Ultraneb 99, і протягом цього часу стежать за тваринами. Перед розпиленням спостерігають 1 хвилину спокійного подиху для одержання базової лінії. У попередніх експериментах оцінюють різні концентрації каспаїцину і вибирають концентрацію 0,501%, при якій максимально збільшена кількість тварин, що демонструють задишку, але зменшена до мінімуму вага реакції. Передбачувані антагоністи тахікініну уводять внутрішньовенно за 20 хви-

лин до початку подачі аерозолю або орально за 1 годину до подачі аерозолю.

Зв'язування рецепторів тахікініну (розміри IC_{50}) для типових сполук даного винаходу показано в таблиці 1. Розміри в Таблиці 1 визначені способом Прикладу А даного винаходу і представляють середні значення декількох експериментів, за винятком відзначених. Деякі подані сполуки демонструють високу спорідненість до обох рецепторів NK_1 і NK_2 .

Таблиця 1

Номер Прикладу	Зв'язування рецепторів тахікініну	
	NK_1 , IC_{50} (нМ)	NK_2 , IC_{50} (нМ)
5 5	6 38	2 50
6 1	16 1	4 7
8 3 1	7 70	2 41
9 2	5 63	3 13
10 4	8 42	51 8
11 1	10 5	70 7
13 3	5 63	3 13
14 1	4 32	4 51
15 2	14 0	7 4
21 1	10 4	2 28
22 1	4 05	6 29
23 8	8 41	11 88
25 2	14 4	6 5
26 1	9 9	5 7
27 3	9 1	2 34
28 2	19 6	3 73
29 2	11 9	3 21
30 2	3 4	3 6
31 2	11 7	9 1
32 2	21 25	13 93
33 2	3 95	2 43
35 2	14 7	1 7
36 1	2 68	2 32
37 2	2 09	0 90
38 2	7 82	4 3