



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 87449

(13) C2

(51) МПК

C07D 207/14 (2006.01)
C07D 401/08 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/08 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/08 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/08 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/08 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 495/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ 3-АМІНОПІРОЛІДИНУ ЯК МОДУЛЯТОРИ РЕЦЕПТОРІВ ХЕМОКІНУ

1

2

(21) a200506272

(22) 26.11.2003

(24) 27.07.2009

(86) PCT/US03/37946, 26.11.2003

(31) 60/429,605

(32) 27.11.2002

(33) US

(31) 60/463,976

(32) 18.04.2003

(33) US

(46) 27.07.2009, Бюл.№ 14, 2009 р.

(72) СЮЕ ЧУ-БЯО, US, МЕТКАФ БРАЙАН, US,
ФЕН ХАО, US, ЦАО ГАНЬФЕН, US, ХУАН ТАЙ-

ШИНГ, US, ЧЖЕН ЧАНШЕН, US, РОБІНСОН ДА-

РІУС ДЖ., US, ХАНЬ ЕМІ ЦІ, US

(73) ІНСАЙТ КОРПОРЕЙШН, US

(56) WO 03/065995 A2; 14.08.2003

US 6313117 B1; 06.11.2001

WO 98/54156; 03.12.1998

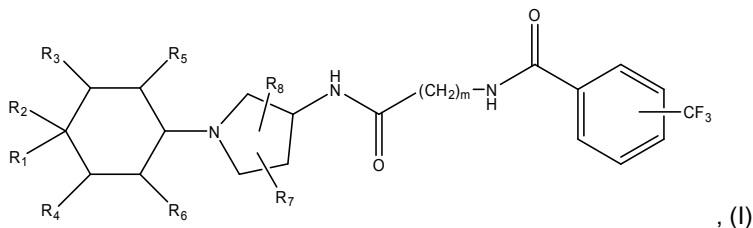
WO 00/76512 A1; 21.12.2000

DE 10042696 A1; 14.03.2002

DE 19924401 A1; 30.11.2000

WO 97/41844 A1; 13.11.1997

(57) 1. Сполука формули I:



C2
(13)

87449
(11)

UA
(19)

її енантіомери, діастереоізомери, енантіомерно збагачені суміші, її рацемічні суміші, її проліки, кристалічні форми, некристалічні форми, її аморфні форми, її сольвати, метаболіти і фармацевтично прийнятні солі, де:

R_1 незалежно вибирають із групи, що складається з: арилу, гетероарилу, арилкарбоксамідо, гетероарилкарбоксамідо, арилокси, арилалкокси або ариламіно, і де вказані групи арилу, арилалкілу або гетероарилу можуть бути заміщені 0-3 замісниками R_{1a} , де R_{1a} незалежно вибирають з групи, що складається з: галогену, алкілу, алкенілу, алкокси, алкоксіалкілу, гідроксіалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкокси, моно- або дизаміщеного аміноалкілу, амінокарбонілу, моно- або дизаміщеного амінокарбонілу, циклічного амінокарбонілу, алкілсульфонілу, залишку етерифікованої карбонової кислоти, арилкарбоніламіно, карбамату, R_{1b} -арилу або R_{1b} -гетероарилу, де R_{1b} являє собою H, галоген, OH, аміно, моно- або дизаміщений аміно, моно-, ди- або тригалогеноалкіл, алкокси, моно-, ди- або тригалогеноалкокси, гідроксіалкіл;

R_2 незалежно вибирають з групи, що складається з: H, OH, ціано, галогену або арилу; необов'язково R_1 і R_2 можуть бути зв'язані один з одним з утворенням спіроциклу;

R_3, R_4, R_5 і R_6 являють собою H;

необов'язково R_1 і R_3 можуть бути циклізовані з утворенням карбоциклу;

необов'язково R_3 і R_4 або R_5 і R_6 циклізовані з утворенням місткової біциклічної системи, яка містить етиленовий місток;

необов'язково R_3 і R_6 циклізовані з утворенням місткової біциклічної системи, яка містить метиленову групу або етиленову групу;

R_7 і R_8 незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, OH, C_1 - C_8 алкілу, арилалкокси, гетероарилалкокси;

необов'язково R_7 і R_8 можуть бути циклізовані з утворенням спірокарбоциклу або спірогетероциклу; і

$m=0-5$;

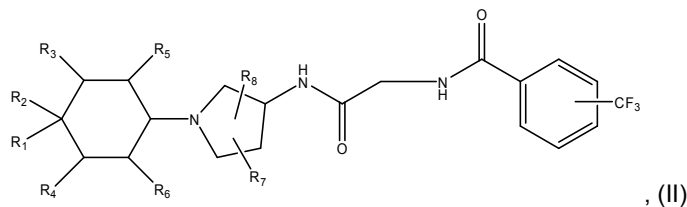
де термін арил включає ароматичні карбоциклічні групи, такі як феніл, біфеніл, інденіл, нафтил, і конденсовані з гетероциклами ароматичні групи;

де термін гетероцикл включає ароматичні і неароматичні кільця, які містять від 3 до 20 атомів у кільці, щонайменше один із яких є гетероатомом, таким як кисень, сірка або азот;

де термін алкіл, якщо його використовують окремо або як суфікс, означає розгалужену або нерозгалужену алкільну групу, яка містить від 1 до 15 атомів вуглецю в ланцюзі;

де термін алкеніл означає ненасичену розгалужену або нерозгалужену алкільну групу, яка містить від 2 до 12 атомів вуглецю в ланцюзі.

2. Сполука формули II:



її енантіомери, діастереоізомери, енантіомерно збагачені суміші, її рацемічні суміші, її проліки, кристалічні форми, некристалічні форми, її аморфні форми, її сольвати, метаболіти і фармацевтично прийнятні солі, де:

R_1 незалежно вибирають з групи, яка складається з: арилу, гетероарилу, арилкарбоксамідо, гетероарилкарбоксамідо, арилокси, арилалкокси або ариламіно, і де вказані групи арилу, арилалкілу або гетероарилу можуть бути заміщені 0-3 замісниками R_{1a} , де R_{1a} незалежно вибирають з групи, яка складається з: галогену, алкілу, алкенілу, алкокси, алкоксіалкілу, гідроксіалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкокси, моно- або дизаміщеного аміноалкілу, амінокарбонілу, моно- або дизаміщеного амінокарбонілу, циклічного амінокарбонілу, алкілсульфонілу, залишку етерифікованої карбонової кислоти, арилкарбоніламіно, карбамату, R_{1b} -арилу або R_{1b} -гетероарилу, де R_{1b} являє собою H, галоген, OH, аміно, моно- або дизаміщений аміно, моно-, ди- або тригалогеноалкіл, алкокси, моно-, ди- або тригалогеноалкокси, гідроксіалкіл;

R_2 незалежно вибирають з групи, що складається з: H, OH, ціано, галогену або арилу;

необов'язково R_1 і R_2 можуть бути зв'язані один з одним з утворенням спіроциклу;

R_3, R_4, R_5 і R_6 являють собою H;

необов'язково R_1 і R_3 можуть бути циклізовані з утворенням карбоциклу;

необов'язково R_3 і R_4 або R_5 і R_6 циклізовані з утворенням місткової біциклічної системи, яка містить етиленовий місток;

необов'язково R_3 і R_6 циклізовані з утворенням місткової біциклічної системи, яка містить метиленову групу або етиленову групу;

R_7 і R_8 незалежно вибирають з групи, що складається з водню, OH, C_1 - C_8 алкілу, арилалкокси, гетероарилалкокси;

необов'язково R_7 і R_8 можуть бути циклізовані з утворенням спірокарбоциклу або спірогетероциклу;

де термін арил включає ароматичні карбоциклічні групи, такі як феніл, біфеніл, інденіл, нафтил, і конденсовані з гетероциклами ароматичні групи;

де термін гетероцикл включає ароматичні і неароматичні кільця, які містять від 3 до 20 атомів у кільці, щонайменше один з яких є гетероатомом, таким як кисень, сірка або азот;

де термін «алкіл», якщо його використовують окремо або як суфікс, означає розгалужену або нерозгалужену алкільну групу, яка містить від 1 до 15 атомів вуглецю в ланцюзі;

де термін алкеніл означає ненасичену розгалужену або нерозгалужену алкільну групу, яка містить від 2 до 12 атомів вуглецю в ланцюзі.

3. Сполука за п.2, де R_2 являє собою OH, R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 і R_8 являють собою водень, R_1 вибирають з групи, яка складається з фенілу, 4-метилфенілу, 3-метилфенілу, 2-метилфенілу, 4-бромфенілу, 3-бромфенілу, 4-хлорфенілу, 3-хлорфенілу, 4-трифторметилфенілу, 3-трифторметилфенілу, 2-трифторметилфенілу, 2-метоксифенілу, 2-метокси-5-піридилу, 2-етокси-5-піридилу, 3,4-метилендіоксифенілу, 4-фторфенілу, 3-трифторметил-1Н-піразол-1-ілу, 3-фторфенілу, 4-метоксифенілу, 3-метоксифенілу, хінолін-4-ілу, 3-метил-1Н-піразол-1-ілу, 3,5-диметил-1Н-піразол-1-ілу, 4-трифторметилфенілу, 3-трифторметилфенілу, 4-(метиламінокарбоніл)фенілу, піридин-2-ілу, піридин-3-ілу, піридин-4-ілу, 4-метилпіридин-2-ілу, 5-метилпіридин-2-ілу, 6-метилпіридин-2-ілу, 6-метоксипіридин-2-ілу, 6-метоксипіридин-3-ілу, 6-метилпіридин-3-ілу, 6-етилпіридин-3-ілу, 6-ізопропілпіридин-3-ілу, 1-оксидопіридин-3-ілу, 1-оксидопіридин-2-ілу, хінолін-4-ілу, 3-(метиламінокарбоніл)фенілу, 1-оксидопіридин-4-ілу, 4-(морфолін-4-ілкарбоніл)фенілу, 5-(морфолін-4-ілкарбоніл)піридин-2-ілу, 6-(морфолін-4-ілкарбоніл)піридин-3-ілу, 4-(4-метилпіперазин-1-ілкарбоніл)фенілу, 6-(азетидин-1-іл)піридин-3-ілу, 5-(метоксиметил)піридин-2-ілу, 5-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-2-ілу, 4-(етиламінокарбоніл)фенілу, 4-(ізопропіламінокарбоніл)фенілу, 4-(трет-бутиламінокарбоніл)фенілу, 4-(диметиламінокарбоніл)фенілу, 4-[(азетидин-1-іл)карбоніл]фенілу, 4-[(піролідин-1-іл)карбоніл]фенілу, 4-[(морфолін-4-іл)карбоніл]фенілу, 4-(диметиламінокарбоніл)-2-метилфенілу, 2-метил-4-(метиламінокарбоніл)фенілу, 3-метил-4-(метиламінокарбоніл)фенілу, 4-(диметиламінокарбоніл)-3-метилфенілу, 3-метил-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)фенілу, 4-(диметиламінокарбоніл)-3-фторфенілу, 4-[(2,2,2-трифторетил)амінокарбоніл]фенілу, 3-фтор-4-метиламінокарбонілфенілу, 4-етиламінокарбоніл-3-фторфенілу, 3-метиламінокарбонілфенілу, 3-диметиламінокарбонілфенілу, 5-диметиламінокарбоніл-2-метоксифенілу, 2-метокси-5-метиламінокарбонілфенілу, 3-(метиламінокарбоніламіно)фенілу, 6-(морфолін-4-іл)піридин-3-ілу, 6-диметиламінопіридин-3-ілу, 6-ізопропіламінопіридин-3-ілу, 6-(піролідин-1-іл)піридин-3-ілу, 6-циклопропіламінопіридин-3-ілу, 6-етоксипіридин-3-ілу, 6-(2-фторетокси)піридин-3-ілу, 6-(2,2-дифторетокси)піридин-3-ілу, 6-(2,2,2-трифторетокси)піридин-3-ілу, 4-йодофенілу, 5-(піролідин-1-ілкарбоніл)-2-піридилу, 5-(морфолін-4-ілкарбоніл)-2-піридилу, 5-диметиламінокарбоніл-2-піридилу, 4-метиламінокарбоніламінофенілу, 6-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-3-ілу, 4-(1-

гідрокси-1-метилетил)фенілу, 4-(метоксиметил)фенілу, 3-фтор-4-(метоксиметил)фенілу, 4-(диметиламіно)фенілу, 4-(диметиламіно)-3-фторфенілу, 1Н-індазол-5-ілу, 1-метил-1Н-індазол-5-ілу, 2-метил-1Н-індазол-5-ілу, 1,3-тіазол-2-ілу, 5-етил-1,3-тіазол-2-ілу, 5-(метиламінокарбоніл)-1,3-тіазол-2-ілу, 1,3-тіазол-5-ілу, 2-(метоксикарбоніламіно)-1,3-тіазол-5-ілу, 2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-ілу, 5-(піридин-3-іл)-1,3-тіазол-2-ілу, 5-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-2-ілу, 5-амінокарбоніл-1,3-тіазол-2-ілу, 5-диметиламінокарбоніл-1,3-тіазол-2-ілу, 5-(піролідин-1-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-2-ілу, 5-аліл-1,3-тіазол-2-ілу, 5-пропіл-1,3-тіазол-2-ілу, 5-етиламінокарбоніл-1,3-тіазол-2-ілу, 5-феніл-1,3-тіазол-2-ілу, 5-метил-1,3-тіазол-2-ілу, 5-гідроксиметил-1,3-тіазол-2-ілу, 5-(1-гідрокси-1-метилетил)-1,3-тіазол-2-ілу, 5-метоксиметил-1,3-тіазол-2-ілу, 5-(2-піридил)-1,3-тіазол-2-ілу, 2-(піролідин-1-іл)-1,3-тіазол-4-ілу, 2-(морфолін-4-іл)-1,3-тіазол-4-ілу, 2-метил-1,3-тіазол-5-ілу, 2-(1-гідрокси-1-метилетил)-1,3-тіазол-5-ілу, 2-(піролідин-1-іл)-1,3-тіазол-5-ілу, 2-етокси-1,3-тіазол-5-ілу, 2-етил-1,3-тіазол-5-ілу, 2-(піролідин-1-ілметил)-1,3-тіазол-5-ілу, 2-(морфолін-4-іл)-1,3-тіазол-5-ілу, 2-метоксиметил-1,3-тіазол-5-ілу, 2-ізобутил-1,3-тіазол-5-ілу, 2-етиламінокарбоніл-1,3-тіазол-5-ілу, 2-(піролідин-1-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-5-ілу, 2-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-5-ілу, 2-(3-піридил)-1,3-тіазол-5-ілу, 2-(2-піридил)-1,3-тіазол-5-ілу, 4-метил-1,3-тіазол-2-ілу, 1,3-бензотіазол-2-ілу, піримідин-5-ілу, піримідин-4-ілу, піримідин-2-ілу, піридазин-3-ілу, піразин-2-ілу, 2-метоксипіримідин-5-ілу, 2-етоксипіримідин-5-ілу, 2-(2-фторетокси)піримідин-5-ілу, 2-метилпіримідин-5-ілу, 2-етилпіримідин-5-ілу, 2-ізопропілпіримідин-5-ілу, 2-циклопропілпіримідин-5-ілу, піримідин-4-ілу, 4-(піримідин-5-іл)фенілу, 4-(1,3-оксазол-2-іл)фенілу, 4-(1Н-імідазол-1-іл)фенілу, 4-(морфолін-4-іл)фенілу, 5-(піразин-2-іл)піридин-2-ілу, 4-(1-метил-1Н-імідазол-5-іл)фенілу, 4-(4,6-диметилпіримідин-5-іл)фенілу, 6-бромпіридин-3-ілу, 5-бромпіридин-2-ілу, 4'-(метилсульфоніл)біфеніл-4-ілу, 3'-(метилсульфоніл)біфеніл-4-ілу, 3'-(метоксикарбоніл)біфеніл-4-ілу, 4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)фенілу, 4'-(диметиламіно)біфеніл-4-ілу, 4-(піридин-3-іл)фенілу, 4-(1Н-піразол-4-іл)фенілу, 3,3'-біпіридин-6-ілу, 3,4'-біпіридин-6-ілу, 5-(3-ацетилфеніл)піридин-2-ілу, 5-[3-(диметиламіно)феніл]піридин-2-ілу, 5-[3-(трифторметил)феніл]піридин-2-ілу, 5-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин-2-ілу, 5-(4-метоксифеніл)піридин-2-ілу, 5-(3-метоксифеніл)піридин-2-ілу, 5-[3-(амінокарбоніл)феніл]піридин-2-ілу, 5-(4-фторфеніл)піридин-2-ілу, 5-(3,4-дифторфеніл)піридин-2-ілу, 5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)піридин-2-ілу, 5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)піридин-2-ілу, 5-(1Н-піразол-4-іл)піридин-2-ілу, 5-(1-бензофуран-2-іл)піридин-2-ілу, 5-(1,3-бензодіоксол-5-іл)піридин-2-ілу, 5-(2-формілфеніл)піридин-2-ілу, 4-(2'-формілбіфеніл)-4-ілу, 5-(1,3-оксазол-2-іл)піридин-2-ілу, 6-(1,3-

оксазол-2-іл)піридин-3-ілу, 4-(1,3-тіазол-2-іл)фенілу, 5-(1,3-тіазол-2-іл)піридин-2-ілу, 6-(1,3-тіазол-2-іл)піридин-3-ілу, 6-(1H-імідазол-1-іл)піридин-3-ілу, 5-(1H-імідазол-1-іл)піридин-2-ілу, 6-фенілпіридин-3-ілу, 5-(піримідин-5-іл)піридин-2-ілу, 5-(піримідин-2-іл)піридин-2-ілу, 5-(3-амінокарбонілфеніл)піридин-2-ілу, 4-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)фенілу, 4-(1H-імідазол-4-іл)фенілу, 5-[2-(гідроксиметил)феніл]піридин-2-ілу, 2'-(гідроксиметил)біфеніл-4-ілу, 5-[2-(диметиламіно)метил]феніл]піридин-2-ілу, 2'-[(диметиламіно)метил]біфеніл-4-ілу, 5-фторметилпіразин-2-ілу, 5-дифторметилпіразин-2-ілу, 5-метилпіразин-2-ілу, 2-метилпіримідин-5-ілу, 2-фторметилпіримідин-5-ілу, 2-дифторметилпіримідин-5-ілу, 2-трифторметилпіримідин-5-ілу, ізотіазол-5-ілу, 3-метилізотіазол-5-ілу, 3-фторметилізотіазол-5-ілу, 4-(диметиламінокарбоніл)фенілу, 4-(метиламінокарбоніл)фенілу, 4-(морфолін-4-ілкарбоніл)фенілу, 4-(піперидин-1-ілкарбоніл)фенілу, 3-фтор-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)фенілу, 5-(піролідін-1-ілкарбоніл)піридин-2-ілу, 5-(диметиламінокарбоніл)піридин-2-ілу, 5-(морфолін-4-ілкарбоніл)піридин-2-ілу, хінолін-4-ілу, 6-метоксипіридин-3-ілу, 6-(морфолін-4-іл)піридин-3-ілу, 4-(диметиламінометил)фенілу, 5-(диметиламінометил)піридин-2-ілу, 5-(диметиламінокарбоніл)піридин-2-ілу, 4-[гідрокси(піридин-3-іл)метил]фенілу, 6-[гідрокси(піридин-3-іл)метил]піридин-3-ілу, 6-(диметиламінокарбоніл)піридин-3-ілу, 4-(4-гідроксипіперидин-1-ілкарбоніл)фенілу, 4-(4-метоксипіперидин-1-ілкарбоніл)фенілу, 5-(4-метоксипіперидин-1-ілкарбоніл)піридин-2-ілу, 6-(4-метоксипіперидин-1-ілкарбоніл)піридин-3-ілу, фенокси, бензилокси, 2-тієнілу, 2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-ілу, 4-(піримідин-2-іл)фенілу, 4-(піримідин-4-іл)фенілу і 5-(метоксиметил)піридин-2-ілу.

4. Сполука за п.2, де R₂ являє собою H, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ і R₈ являють собою водень, R₁ вибирають з групи, що складається з фенілу, піридин-2-ілу, 4-метилфенілу, 3-метилфенілу, 2-метилфенілу, 4-бромфенілу, 3-бромфенілу, 4-хлорфенілу, 3-хлорфенілу, 4-трифторметилфенілу, 3-трифторметилфенілу, 2-трифторметилфенілу, 2-метоксифенілу, 3,4-метилендіоксифенілу, 4-фторфенілу, 3-трифторметил-1H-піразол-1-ілу, 3-фторфенілу, 3-хлорфенілу, 4-метоксифенілу, 3-метоксифенілу, піридин-4-ілу, піридин-3-ілу, 6-метилпіридин-2-ілу, 6-метилпіридин-3-ілу, 6-етилпіридин-3-ілу, 6-ізопропілпіридин-3-ілу, хінолін-4-ілу, 3-метил-1H-піразол-1-ілу, 3,5-диметил-1H-піразол-1-ілу, 4-(метиламінокарбоніл)фенілу, 1-оксидопіридин-4-ілу, піридин-2-ілу, 4-метилпіридин-2-ілу, 5-метилпіридин-2-ілу, 6-метоксипіридин-2-ілу, 6-метоксипіридин-3-ілу, 6-метилпіридин-3-ілу, 6-етилпіридин-3-ілу, 6-ізопропілпіридин-3-ілу, 1-оксидопіридин-3-ілу, 1-оксидопіридин-2-ілу, 3-(метиламінокарбоніл)фенілу, 1-оксидопіридин-4-ілу, 4-(морфолін-4-ілкарбоніл)фенілу, 5-(морфолін-4-ілкарбоніл)піридин-2-ілу, 6-(морфолін-4-ілкарбоніл)піридин-3-ілу, 4-(4-метилпіперазин-1-

ілкарбоніл)фенілу, 6-(азетидин-1-іл)піридин-3-ілу, 6-ціанопіридин-3-ілу, 5-(метоксиметил)піридин-2-ілу, 5-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-2-ілу, 5-диметиламінометилу, 4-етиламінокарбонілфенілу, 4-ізопропіламінокарбонілфенілу, 4-трет-бутиламінокарбонілфенілу, 4-диметиламінокарбонілфенілу, 4-(азетидин-1-іл)карбонілфенілу, 4-(піролідін-1-іл)карбонілфенілу, 4-(морфолін-4-іл)карбонілфенілу, 4-(диметиламінокарбоніл)-2-метилфенілу, 2-метил-4-(метиламінокарбоніл)фенілу, 3-метил-4-(метиламінокарбоніл)фенілу, 4-(диметиламінокарбоніл)-3-метилфенілу, 3-метил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)фенілу, 4-(диметиламінокарбоніл)-3-фторфенілу, 4-[(2,2,2-трифторетил)амінокарбоніл]фенілу, 3-фтор-4-метиламінокарбонілфенілу, 4-етиламінокарбоніл-3-фторфенілу, 3-метиламінокарбонілфенілу, 3-диметиламінокарбонілфенілу, 5-диметиламінокарбоніл-2-метоксифенілу, 2-метокси-5-метиламінокарбонілфенілу, 3-(метиламінокарбоніламіно)фенілу, 6-(морфолін-4-іл)піридин-3-ілу, 6-диметиламінопіридин-3-ілу, 6-ізопропіламінопіридин-3-ілу, 6-(піролідін-1-іл)піридин-3-ілу, 6-етоксипіридин-3-ілу, 6-(2-фторетокси)піридин-3-ілу, 6-(2,2-дифторетокси)піридин-3-ілу, 6-(2,2,2-трифторетокси)піридин-3-ілу, 4-йодофенілу, 5-(піролідін-1-ілкарбоніл)-2-піридили, 5-(морфолін-4-ілкарбоніл)-2-піридили, 5-диметиламінокарбоніл-2-піридили, 4-метиламінокарбоніламінофенілу, 6-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-3-ілу, 4-(1-гідрокси-1-метилетил)фенілу, 4-(метоксиметил)фенілу, 3-фтор-4-(метоксиметил)фенілу, 4-(диметиламіно)фенілу, 4-(диметиламіно)-3-фторфенілу, 1H-індазол-5-ілу, 1-метил-1H-індазол-5-ілу, 2-метил-1H-індазол-5-ілу, 1,3-тіазол-2-ілу, 5-етил-1,3-тіазол-2-ілу, 5-(метиламінокарбоніл)-1,3-тіазол-2-ілу, 1,3-тіазол-5-ілу, 2-(метоксикарбоніламіно)-1,3-тіазол-5-ілу, 2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-ілу, 5-(піридин-3-іл)-1,3-тіазол-2-ілу, 5-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-2-ілу, 5-амінокарбоніл-1,3-тіазол-2-ілу, 5-диметиламінокарбоніл-1,3-тіазол-2-ілу, 5-(піролідін-1-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-2-ілу, 5-аліл-1,3-тіазол-2-ілу, 5-пропіл-1,3-тіазол-2-ілу, 5-етиламінокарбоніл-1,3-тіазол-2-ілу, 5-феніл-1,3-тіазол-2-ілу, 5-метил-1,3-тіазол-2-ілу, 5-гідроксиметил-1,3-тіазол-2-ілу, 5-(1-гідрокси-1-метилетил)-1,3-тіазол-2-ілу, 5-метоксиметил-1,3-тіазол-2-ілу, 5-(2-піридил)-1,3-тіазол-2-ілу, 2-(піролідін-1-іл)-1,3-тіазол-4-ілу, 2-(морфолін-4-іл)-1,3-тіазол-4-ілу, 2-метил-1,3-тіазол-5-ілу, 2-(1-гідрокси-1-метилетил)-1,3-тіазол-5-ілу, 2-(піролідін-1-іл)-1,3-тіазол-5-ілу, 2-етокси-1,3-тіазол-5-ілу, 2-етил-1,3-тіазол-5-ілу, 2-(піролідін-1-ілметил)-1,3-тіазол-5-ілу, 2-(морфолін-4-іл)-1,3-тіазол-5-ілу, 2-метоксиметил-1,3-тіазол-5-ілу, 2-ізобутил-1,3-тіазол-5-ілу, 2-етиламінокарбоніл-1,3-тіазол-5-ілу, 2-(піролідін-1-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-5-ілу, 2-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-5-ілу, 2-(3-піридил)-1,3-тіазол-5-ілу, 2-(2-піридил)-1,3-тіазол-5-ілу, 4-метил-1,3-тіазол-2-ілу, 1,3-бензотіазол-2-ілу, піримідин-5-ілу, піримідин-2-ілу,

піридазин-4-ілу, піридазин-3-ілу, піразин-2-ілу, 2-метилпіримідин-5-ілу, 2-етилпіридин-5-ілу, 2-ізопропілпіримідин-5-ілу, 2-циклопропілпіримідин-5-ілу, 2-метоксипіримідин-5-ілу, 2-етоксипіримідин-5-ілу, 2-(2-фторетокси)піримідин-5-ілу, піримідин-4-ілу, 4-(піримідин-5-іл)фенілу, 4-(1,3-оксазол-2-іл)фенілу, 4-(1H-імідазол-1-іл)фенілу, 4-(морфолін-4-іл)фенілу, 5-(піразин-2-іл)піридин-2-ілу, 4-(1-метил-1H-імідазол-5-іл)фенілу, 4-(4,6-диметилпіримідин-5-іл)фенілу, 6-бромпіридин-3-ілу, 5-бромпіридин-2-ілу, 4'-(метилсульфоніл)біфеніл-4-ілу, 3'-(метилсульфоніл)біфеніл-4-ілу, 3'-(метоксикарбоніл)біфеніл-4-ілу, 4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)фенілу, 4'-(диметиламіно)біфеніл-4-ілу, 4-(піридин-3-іл)фенілу, 4-(1H-піразол-4-іл)фенілу, 3,3'-біпіридин-6-ілу, 3,4'-біпіридин-6-ілу, 5-(3-ацетилфеніл)піридин-2-ілу, 5-[3-(диметиламіно)феніл]піридин-2-ілу, 5-[3-(трифторметил)феніл]піридин-2-ілу, 5-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин-2-ілу, 5-(4-метоксифеніл)піридин-2-ілу, 5-(3-метоксифеніл)піридин-2-ілу, 5-[3-(амінокарбоніл)феніл]піридин-2-ілу, 5-(4-фторфеніл)піридин-2-ілу, 5-(3,4-дифторфеніл)піридин-2-ілу, 5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)піридин-2-ілу, 5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-2-ілу, 5-(1H-піразол-4-іл)піридин-2-ілу, 5-(1-бензофуран-2-іл)піридин-2-ілу, 5-(1,3-бензодіоксол-5-іл)піридин-2-ілу, 5-(2-формілфеніл)піридин-2-ілу, 4-(2'-формілбіфеніл)-4-ілу, 5-(1,3-оксазол-4-іл)піридин-2-ілу, 6-(1,3-оксазол-4-іл)піридин-3-ілу, 4-(1,3-тіазол-2-іл)фенілу, 5-(1,3-тіазол-2-іл)піридин-2-ілу, 6-(1,3-тіазол-2-іл)піридин-3-ілу, 6-(1H-імідазол-1-іл)піридин-3-ілу, 5-(1H-імідазол-1-іл)піридин-2-ілу, 6-фенілпіридин-3-ілу, 5-(піримідин-5-іл)піридин-2-ілу, 5-(піримідин-2-іл)піридин-2-ілу, 5-(3-амінокарбонілфеніл)піридин-2-ілу, 4-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)фенілу, 4-(1H-імідазол-4-іл)фенілу, 5-[2-(гідроксиметил)феніл]піридин-2-ілу, 2'-(гідроксиметил)біфеніл-4-ілу, 5-[2-[(диметиламіно)метил]феніл]піридин-2-ілу, 2'-(диметиламіно)метил]біфеніл-4-ілу, 5-фторметилпіразин-2-ілу, 5-дифторметилпіразин-2-ілу, 5-метилпіразин-2-ілу, 2-метилпіримідин-5-ілу, 2-фторметилпіримідин-5-ілу, 2-дифторметилпіримідин-5-ілу, 2-трифторметилпіримідин-5-ілу, 2-циклопропілпіримідин-5-ілу, ізотіазол-5-ілу, 3-метилізотіазол-5-ілу, 3-фторметилізотіазол-5-ілу, 4-(диметиламінокарбоніл)фенілу, 4-(метиламінокарбоніл)фенілу, 4-(морфолін-4-ілкарбоніл)фенілу, 4-(піперидин-1-ілкарбоніл)фенілу, 3-фтор-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)фенілу, 5-(піролідин-1-ілкарбоніл)піридин-2-ілу, 5-(диметиламінокарбоніл)піридин-2-ілу, 5-(морфолін-4-ілкарбоніл)піридин-2-ілу, 5-(піролідин-1-ілкарбоніл)піридин-3-ілу, 6-метоксипіридин-3-ілу, 6-(морфолін-4-іл)піридин-3-ілу, 4-(диметиламінометил)фенілу, 5-(диметиламінометил)піридин-2-ілу, 5-(диметиламінокарбоніл)піридин-2-ілу, 4-[гідрокси(піридин-3-іл)метил]фенілу, 6-

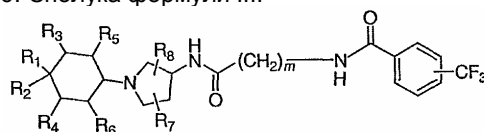
[гідрокси(піридин-3-іл)метил]піридин-3-ілу, 6-(диметиламінокарбоніл)піридин-3-ілу, 4-(4-гідроксипіперидин-1-ілкарбоніл)фенілу, 4-(4-метоксипіперидин-1-ілкарбоніл)фенілу, 5-(4-метоксипіперидин-1-ілкарбоніл)піридин-2-ілу, 6-(4-метоксипіперидин-1-ілкарбоніл)піридин-3-ілу, фенокси, бензилокси, 2-тіенілу, 2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-ілу, 4-(піримідин-2-іл)фенілу, 4-(піримідин-4-іл)фенілу і 5-(метоксиметил)піридин-2-ілу.

5. Сполука за п.2, де R₂ являє собою H, R₃, R₄, R₅, R₆ являють собою водень, R₇ являє собою гідрокси і R₈ являє собою водень; R₁ вибирають з групи, що складається з фенілу, піридин-2-ілу, 4-метилфенілу, 3-метилфенілу, 2-метилфенілу, 4-бромфенілу, 3-бромфенілу, 4-хлорфенілу, 3-хлорфенілу, 4-трифторметилфенілу, 3-трифторметилфенілу, 2-трифторметилфенілу, 2-метоксифенілу, 3,4-метилендіоксифенілу, 4-фторфенілу, 3-трифторметил-1H-піразол-1-ілу, 3-фторфенілу, 4-метоксифенілу, 3-метоксифенілу, піридин-4-ілу, піридин-3-ілу, хінолін-4-ілу, 3-метил-1H-піразол-1-ілу, 3,5-диметил-1H-піразол-1-ілу, 4-(метиламінокарбоніл)фенілу, 1-оксидопіридин-4-ілу, 4-метилфенілу, 4-метоксифенілу, 3-метоксифенілу, 4-фторфенілу, 3-фторфенілу, піридин-2-ілу, піридин-3-ілу, піридин-4-ілу, 4-метилпіридин-2-ілу, 5-метилпіридин-2-ілу, 6-метилпіридин-2-ілу, 6-метоксипіридин-2-ілу, 6-метоксипіридин-3-ілу, 6-метилпіридин-3-ілу, 6-етилпіридин-3-ілу, 6-ізопропілпіридин-3-ілу, 1-оксидопіридин-3-ілу, 1-оксидопіридин-2-ілу, 3-(метиламінокарбоніл)фенілу, 1-оксидопіридин-4-ілу, 4-(морфолін-4-ілкарбоніл)фенілу, 5-(морфолін-4-ілкарбоніл)піридин-2-ілу, 6-(морфолін-4-ілкарбоніл)піридин-3-ілу, 4-(4-метилпіперазин-1-ілкарбоніл)фенілу, 6-(азетидин-1-іл)піридин-3-ілу, 5-метоксиметил)піридин-2-ілу, 5-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-2-ілу, 5-диметиламінометилу, 4-(метиламінокарбоніл)фенілу, 4-ізопропіламінокарбонілфенілу, 4-трет-бутиламінокарбонілфенілу, 4-диметиламінокарбонілфенілу, 4-(азетидин-1-іл)карбонілфенілу, 4-(піролідин-1-іл)карбонілфенілу, 4-(морфолін-4-іл)карбонілфенілу, 4-(диметиламінокарбоніл)-2-метилфенілу, 2-метил-4-(метиламінокарбоніл)фенілу, 3-метил-4-(метиламінокарбоніл)фенілу, 4-(диметиламінокарбоніл)-3-метилфенілу, 3-метил-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)фенілу, 4-(диметиламінокарбоніл)-3-фторфенілу, 4-[(2,2,2-трифторетил)амінокарбоніл]фенілу, 3-фтор-4-метиламінокарбонілфенілу, 4-етиламінокарбоніл-3-фторфенілу, 3-метиламінокарбонілфенілу, 3-диметиламінокарбонілфенілу, 5-диметиламінокарбоніл-2-метоксифенілу, 2-метокси-5-метиламінокарбонілфенілу, 3-(метиламінокарбоніламіно)фенілу, 6-(морфолін-4-іл)піридин-3-ілу, 6-диметиламінопіридин-3-ілу, 6-ізопропіламінопіридин-3-ілу, 6-(піролідин-1-іл)піридин-3-ілу, 6-етоксипіридин-3-ілу, 6-(2-фторетокси)піридин-3-ілу, 6-(2,2-дифторетокси)піридин-3-ілу, 6-(2,2,2-трифторетокси)піридин-3-ілу, 4-йодофенілу, 5-(піролідин-1-ілкарбоніл)-2-піридили, 5-(морфолін-

4-ілкарбоніл)-2-піридили, 5-диметиламінокарбоніл-2-піридили, 4-метиламінокарбоніламінофенілу, 6-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-3-ілу, 4-(1-гідрокси-1-метилетил)фенілу, 4-(метоксиметил)фенілу, 3-фтор-4-(метоксиметил)фенілу, 4-(диметиламіно)фенілу, 4-(диметиламіно)-3-фторфенілу, 1Н-індазол-5-ілу, 1-метил-1Н-індазол-5-ілу, 2-метил-1Н-індазол-5-ілу, 1,3-тіазол-2-ілу, 5-етил-1,3-тіазол-2-ілу, 5-(метиламінокарбоніл)-1,3-тіазол-2-ілу, 1,3-тіазол-5-ілу, 2-(метоксикарбоніламіно)-1,3-тіазол-5-ілу, 2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-ілу, 5-(піридин-3-іл)-1,3-тіазол-2-ілу, 5-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-2-ілу, 5-амінокарбоніл-1,3-тіазол-2-ілу, 5-диметиламінокарбоніл-1,3-тіазол-2-ілу, 5-(піролідін-1-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-2-ілу, 5-аліл-1,3-тіазол-2-ілу, 5-пропіл-1,3-тіазол-2-ілу, 5-етиламінокарбоніл-1,3-тіазол-2-ілу, 5-феніл-1,3-тіазол-2-ілу, 5-метил-1,3-тіазол-2-ілу, 5-гідроксиметил-1,3-тіазол-2-ілу, 5-(1-гідрокси-1-метилетил)-1,3-тіазол-2-ілу, 5-метоксиметил-1,3-тіазол-2-ілу, 5-(2-піридин)-1,3-тіазол-2-ілу, 2-(піролідін-1-іл)-1,3-тіазол-4-ілу, 2-(морфолін-4-іл)-1,3-тіазол-4-ілу, 2-метил-1,3-тіазол-5-ілу, 2-(1-гідрокси-1-метилетил)-1,3-тіазол-5-ілу, 2-(піролідін-1-іл)-1,3-тіазол-5-ілу, 2-етокси-1,3-тіазол-5-ілу, 2-етил-1,3-тіазол-5-ілу, 2-(піролідін-1-ілметил)-1,3-тіазол-5-ілу, 2-(морфолін-4-іл)-1,3-тіазол-5-ілу, 2-метоксиметил-1,3-тіазол-5-ілу, 2-ізобутил-1,3-тіазол-5-ілу, 2-етиламінокарбоніл-1,3-тіазол-5-ілу, 2-(піролідін-1-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-5-ілу, 2-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-5-ілу, 2-(3-піридил)-1,3-тіазол-5-ілу, 2-(2-піридил)-1,3-тіазол-5-ілу, 4-метил-1,3-тіазол-2-ілу, 1,3-бензотіазол-2-ілу, піримідин-5-ілу, піримідин-2-ілу, піридазин-4-ілу, піридазин-3-ілу, піразин-2-ілу, 2-метоксипіримідин-5-ілу, 2-етоксипіримідин-5-ілу, 2-(2-фторетокси)піримідин-5-ілу, 2-метилпіримідин-5-ілу, 2-етилпіримідин-5-ілу, 2-ізопропілпіримідин-5-ілу, 2-циклопропілпіримідин-5-ілу, піримідин-4-ілу, 4-(піримідин-5-іл)фенілу, 4-(1,3-оксазол-2-іл)фенілу, 4-(1Н-імідазол-1-іл)фенілу, 4-(морфолін-4-іл)фенілу, 5-(піразин-2-іл)піридин-2-ілу, 4-(1-метил-1Н-імідазол-5-іл)фенілу, 4-(4,6-диметилпіримідин-5-іл)фенілу, 6-бромпіридин-3-ілу, 5-бромпіридин-2-ілу, 4'-(метилсульфоніл)біфеніл-4-ілу, 3'-(метилсульфоніл)біфеніл-4-ілу, 3'-(метоксикарбоніл)біфеніл-4-ілу, 4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)фенілу, 4'-(диметиламіно)біфеніл-4-ілу, 4-(піридин-3-іл)фенілу, 4-(1Н-піразол-4-іл)фенілу, 3,3'-біпіридин-6-ілу, 3,4'-біпіридин-6-ілу, 5-(3-ацетилфеніл)піридин-2-ілу, 5-[3-(диметиламіно)феніл]піридин-2-ілу, 5-[3-(трифторметил)феніл]піридин-2-ілу, 5-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин-2-ілу, 5-(4-метоксифеніл)піридин-2-ілу, 5-(3-метоксифеніл)піридин-2-ілу, 5-[3-(амінокарбоніл)феніл]піридин-2-ілу, 5-(4-фторфеніл)піридин-2-ілу, 5-(3,4-дифторфеніл)піридин-2-ілу, 5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)піридин-2-ілу, 5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)піридин-2-ілу, 5-(1Н-піразол-4-іл)піридин-2-ілу, 5-(1-бензофуран-2-іл)піридин-2-

ілу, 5-(1,3-бензодіоксол-5-іл)піридин-2-ілу, 5-(2-формілфеніл)піридин-2-ілу, 4-(2'-формілбіфеніл)-4-ілу, 5-(1,3-оксазол-2-іл)піридин-2-ілу, 6-(1,3-оксазол-2-іл)піридин-3-ілу, 4-(1,3-тіазол-2-іл)фенілу, 5-(1,3-тіазол-2-іл)піридин-2-ілу, 6-(1,3-тіазол-2-іл)піридин-3-ілу, 6-(1Н-імідазол-1-іл)піридин-3-ілу, 5-(1Н-імідазол-1-іл)піридин-2-ілу, 6-фенілпіридин-3-ілу, 5-(піримідин-5-іл)піридин-2-ілу, 5-(піримідин-2-іл)піридин-2-ілу, 5-(3-амінокарбонілфеніл)піридин-2-ілу, 4-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)фенілу, 4-(1Н-імідазол-4-іл)фенілу, 5-[2-(гідроксиметил)феніл]піридин-2-ілу, 2'-(гідроксиметил)біфеніл-4-ілу, 5-{2-[(диметиламіно)метил]феніл}піридин-2-ілу, 2'-(диметиламіно)метилбіфеніл-4-ілу, 5-фторметилпіразин-2-ілу, 5-дифторметилпіразин-2-ілу, 5-метилпіразин-2-ілу, 2-метилпіримідин-5-ілу, 2-фторметилпіримідин-5-ілу, 2-дифторметилпіримідин-5-ілу, 2-трифторметилпіримідин-5-ілу, 2-циклопропілпіримідин-5-ілу, ізотіазол-5-ілу, 3-метилізотіазол-5-ілу, 3-фторметилізотіазол-5-ілу, 4-(диметиламінокарбоніл)фенілу, 4-(метиламінокарбоніл)фенілу, 4-(морфолін-4-ілкарбоніл)фенілу, 4-(піперидин-1-ілкарбоніл)фенілу, 3-фтор-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)фенілу, 5-(піролідін-1-ілкарбоніл)піридин-2-ілу, 5-(диметиламінокарбоніл)піридин-2-ілу, 5-(морфолін-4-ілкарбоніл)піридин-2-ілу, хінолін-4-ілу, 6-метоксипіридин-3-ілу, 6-(морфолін-4-іл)піридин-3-ілу, 4-(диметиламінометил)фенілу, 5-(диметиламінометил)піридин-2-ілу, 5-(диметиламінокарбоніл)піридин-2-ілу, 4-[гідрокси(піридин-3-іл)метил]фенілу, 6-[гідрокси(піридин-3-іл)метил]піридин-3-ілу, 6-[диметиламінокарбоніл]піридин-3-ілу, 4-(4-гідроксипіперидин-1-ілкарбоніл)фенілу, 4-(4-метоксипіперидин-1-ілкарбоніл)фенілу, 5-(4-метоксипіперидин-1-ілкарбоніл)піридин-2-ілу, 6-(4-метоксипіперидин-1-ілкарбоніл)піридин-3-ілу, фенокси, бензилокси, 2-тієнілу, 2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-ілу, 4-(піримідин-2-іл)фенілу, 4-(піримідин-4-іл)фенілу і 5-(метоксиметил)піридин-2-ілу.

6. Сполука формули III:



III

її енантиомери, діастереоізомери, енантиомерно збагачені суміші, її рацемічні суміші, її проліки, кристалічні форми, некристалічні форми, її аморфні форми, її сольвати, метаболіти і фармацевтично прийнятні солі, де:

R₁ незалежно вибирають із групи, яка складається з: арилу, гетероарилу, арилкарбоксамідо, гетероарилкарбоксамідо, арилокси, арилалкокси або ариламіно, і де вказані групи арилу, арилалкілу або гетероарилу можуть бути заміщені 0-3 замісниками R_{1a}, де R_{1a} незалежно вибирають із групи, що складається з: галогену, алкілу, алкенілу, алко-

кси, алкоксіалкілу, гідроксіалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкокси, моно- або дизаміщеного аміноалкілу, амінокарбонілу, моно- або дизаміщеного амінокарбонілу, циклічного амінокарбонілу, алкілсульфонілу, залишку етерифікованої карбонової кислоти, арилкарбоніламіно, карбамату, R_{1b} -арилу або R_{1b} -гетероарилу, де R_{1b} являє собою H, галоген, OH, аміно, моно- або дизаміщений аміно, моно-, ди- або тригалогеноалкіл, алкокси, моно-, ди- або тригалогеноалкокси, гідроксіалкіл;

R_2 незалежно вибирають з групи, що складається з: H, OH, ціано, галогену або арилу;

необов'язково R_1 і R_2 можуть бути зв'язані один з одним з утворенням спіроциклу;

R_3 , R_4 , R_5 і R_6 являють собою H;

необов'язково R_1 і R_3 можуть бути циклізовані з утворенням карбоциклу;

необов'язково R_3 і R_4 або R_5 і R_6 циклізовані з утворенням місткової біциклічної системи, яка містить етиленовий місток;

необов'язково R_3 і R_6 циклізовані з утворенням місткової біциклічної системи, яка містить метиленову групу або етиленову групу;

R_7 і R_8 незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, OH, C_1 - C_8 алкілу, арилалкокси, гетероарилалкокси;

необов'язково R_7 і R_8 можуть бути циклізовані з утворенням спірокарбоциклу або спірогетероциклу; i

m = 1 або 2;

де термін «арил» включає ароматичні карбоциклічні групи, такі як феніл, біфеніл, інденіл, нафтил, і конденсовані з гетероциклами ароматичні групи;

де термін «гетероцикл» включає ароматичні і неароматичні кільця, що містять від 3 до 20 атомів у кільці, щонайменше один із яких є гетероатомом, таким як кисень, сірка або азот;

де термін «алкіл», якщо його використовують окремо або як суфікс, означає розгалужену або нерозгалужену алкілну групу, яка містить від 1 до 15 атомів вуглецю в ланцюзі;

де термін «алкеніл» означає ненасичену розгалужену або нерозгалужену алкілну групу, яка містить від 2 до 12 атомів вуглецю в ланцюзі;

7. Сполука, вибрана з групи, яка складається з:

N-[2-(((3S,4S)-1-циклогексил-4-гідроксипіролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-4-(бут-2-ин-1-ілокси)-1-циклогексилпіролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-

(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-4-(бензилокси)-1-

циклогексилпіролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-1-циклогексил-4-(піридин-2-ілметокси)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-

(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-1-циклогексил-4-(піридин-3-ілметокси)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-

(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-4-гідрокси-1-(4-гідрокси-4-фенілциклогексил)піролідін-3-іл)аміно)-2-

оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-4-гідрокси-1-(4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-

(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-4-гідрокси-1-[4-гідрокси-4-(4-метилфеніл)циклогексил]піролідін-3-іл)аміно)-2-

оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-4-гідрокси-1-[4-гідрокси-4-(3-метилфеніл)циклогексил]піролідін-3-іл)аміно)-2-

оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-4-гідрокси-1-[4-гідрокси-4-(2-метилфеніл)циклогексил]піролідін-3-іл)аміно)-2-

оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-1-[4-(4-бромфеніл)-4-

гідроксициклогексил]-4-гідроксипіролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-1-[4-(3-бромфеніл)-4-гідроксициклогексил]-4-гідроксипіролідін-3-

іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-1-[4-(4-хлорфеніл)-4-гідроксициклогексил]-4-гідроксипіролідін-3-

іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-1-[4-(3-хлорфеніл)-4-гідроксициклогексил]-4-гідроксипіролідін-3-

іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-4-гідрокси-1-[4-гідрокси-4-(4-трифторметилфеніл)циклогексил]-піролідін-3-

іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-4-гідрокси-1-[4-гідрокси-4-(3-трифторметилфеніл)циклогексил]-піролідін-3-

іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-4-гідрокси-1-[4-гідрокси-4-(4-метоксифеніл)циклогексил]піролідін-3-іл)аміно)-2-

оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-4-гідрокси-1-[4-гідрокси-4-(3-метоксифеніл)циклогексил]піролідін-3-іл)аміно)-2-

оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-4-гідрокси-1-[4-гідрокси-4-(2-метоксифеніл)циклогексил]піролідін-3-іл)аміно)-2-

оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-4-гідрокси-1-[4-гідрокси-4-(3,4-метилендіоксифеніл)циклогексил]-піролідін-3-

іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-4-гідрокси-1-(4-гідрокси-4-піридин-3-ілциклогексил)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-

(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-4-гідрокси-1-(4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-

(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-4-гідрокси-1-[4-гідрокси-4-(6-метоксипіридин-3-іл)циклогексил]піролідін-3-

іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-1-[4-(6-етоксипіридин-3-іл)-4-гідроксициклогексил]-4-гідроксипіролідін-3-

іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-1-(4-ціано-4-фенілциклогексил)-4-гідроксипіролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-

(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-1-[4-(4-фторфеніл)циклогексил]-4-гідроксипіролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-

(трифторметил)бензаміду,

N-[2-(((3S,4S)-4-гідрокси-1-(4-піридин-2-

N-[2-(((3S,4S)-1-[4-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)циклогексил]-4-гідроксипіролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-(2-(((3S,4S)-4-гідрокси-1-(3Н-спіро[2-бензофуран-1,1'-циклогексан]-4'-іл)піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду,
N-(2-(((3S,4S)-4-гідрокси-1-спіро[циклогексан-1,1'-інден]-4-іл)піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду,
N-(2-(((3S,4S)-1-(2',3'-дигідроспіро[циклогексан-1,1'-інден]-4-іл)-4-гідроксипіролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду,
N-(2-(((9S)-7-(4-гідрокси-4-фенілциклогексил)-1-окса-7-азаспіро[4,4]нон-9-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду,
N-(2-(((3S,4S)-4-етокси-1-(4-гідрокси-4-фенілциклогексил)піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3S,4S)-1-[4-(4-ціанофеніл)-4-гідроксициклогексил]-4-етоксипіролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3S,4S)-1-[4-(4-ціанофеніл)-4-гідроксициклогексил]-4-етоксипіролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3S,4S)-4-етокси-1-[4-гідрокси-4-(1-оксидопіридин-4-іл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3S,4S)-4-етокси-1-[4-гідрокси-4-(4-метилфеніл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3S,4S)-4-етокси-1-[4-гідрокси-4-(4-метоксифеніл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3S,4S)-4-етокси-1-[4-гідрокси-4-(3-метоксифеніл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3S,4S)-4-етокси-1-[4-(4-фторфеніл)-4-гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3S,4S)-4-етокси-1-[4-(3-фторфеніл)-4-гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3S,4S)-4-етокси-1-[4-(4-хлорфеніл)-4-гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3S,4S)-4-етокси-1-[4-гідрокси-4-(3,4-метилендіоксифеніл)циклогексил]-піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3S,4S)-4-етокси-1-[4-гідрокси-4-(піридин-2-іл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3S,4S)-4-етокси-1-[4-гідрокси-4-(піридин-3-іл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3S,4S)-4-етокси-1-[4-гідрокси-4-(піридин-4-іл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3S,4S)-4-етокси-1-[4-гідрокси-4-(6-метилпіридин-2-іл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,

[illegible]

гідроксициклогексил)піролідин-3-іл]аміно}-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду, N-(2-(((3R)-1-(4-гідрокси-4-{4-[[ізопропіламіно]карбоніл]феніл]-циклогексил)піролідин-3-іл]аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду, N-(2-(((3R)-1-(4-{4-[[трет-бутиламіно]карбоніл]феніл]-4-гідроксициклогексил)піролідин-3-іл]аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду, N-(2-(((3R)-1-(4-{4-[[диметиламіно]карбоніл]феніл]-4-гідроксициклогексил)піролідин-3-іл]аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду, N-(2-(((3R)-1-(4-{4-[[азетидин-1-іл]карбоніл]феніл]-4-гідроксициклогексил)піролідин-3-іл]аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду, N-(2-(((3R)-1-(4-гідрокси-4-{4-[[піролідин-1-іл]карбоніл]феніл]циклогексил)-піролідин-3-іл]аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду, N-(2-(((3R)-1-(4-гідрокси-4-{4-[[морфолін-4-іл]карбоніл]феніл]циклогексил)-піролідин-3-іл]аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду, 4-(1-гідрокси-4-{(3R)-3-[[{3-(трифторметил)бензоіл]аміно}ацетил]аміно)-піролідин-1-іл]циклогексил)-N,N,2-триметилбензаміду, N-{2-(((3R)-1-{4-гідрокси-4-[3-метил-4-(піролідин-1-іл)карбоніл]феніл]-циклогексил)піролідин-3-іл]аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду, 2-фтор-4-(1-гідрокси-4-{(3R)-3-[[{3-(трифторметил)бензоіл]аміно}ацетил]аміно)-піролідин-1-іл]циклогексил)-N,N-диметилбензаміду, N-[2-(((3R)-1-{4-гідрокси-4-(4-[[2,2-трифторетил]аміно]карбоніл]феніл]-циклогексил)піролідин-3-іл]аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду, 2-фтор-4-(1-гідрокси-4-{(3R)-3-[[{3-(трифторметил)бензоіл]аміно}ацетил]аміно]піролідин-1-іл]циклогексил)-N-метилбензаміду, N-етил-2-фтор-4-(1-гідрокси-4-{(3R)-3-[[{3-(трифторметил)бензоіл]аміно}ацетил]аміно]піролідин-1-іл]циклогексил)бензаміду, 3-(1-гідрокси-4-{(3R)-3-[[{3-(трифторметил)бензоіл]аміно}ацетил]аміно}-піролідин-1-іл]циклогексил)-N-метилбензаміду, 3-(1-гідрокси-4-{(3R)-3-[[{3-(трифторметил)бензоіл]аміно}ацетил]аміно}-піролідин-1-іл]циклогексил)-N-метилбензаміду, 3-(1-гідрокси-4-{(3R)-3-[[{3-(трифторметил)бензоіл]аміно}ацетил]аміно}-піролідин-1-іл]циклогексил)-4-метокси-N,N-диметилбензаміду, 3-(1-гідрокси-4-{(3R)-3-[[{3-(трифторметил)бензоіл]аміно}ацетил]аміно}-піролідин-1-іл]циклогексил)-4-метокси-N-метилбензаміду, N-[2-(((3R)-1-{4-гідрокси-4-(6-морфолін-4-іл)піридин-3-іл]циклогексил)піролідин-3-іл]аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,

піролідин-1-іл]циклогексил)-N,N-
диметилнікотинаміду,
N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(4-
[[метиламіно]карбоніл]аміно)феніл]циклогексил]-
піролідин-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-
(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-[6-(1-гідрокси-1-
метилетил)піридин-3-іл]циклогексил]піролідин-3-
іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-[4-(1-гідрокси-1-
метилетил)феніл]циклогексил]-піролідин-3-
іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-[4-
(метоксиметил)феніл]циклогексил]піролідин-3-
іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3R)-1-[4-[3-фтор-4-(метоксиметил)феніл]-4-
гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)аміно]-2-
оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-(2-(((3R)-1-4-[4-[(диметиламіно)метил]феніл]-4-
гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-
оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-(2-(((3R)-1-4-[4-[(диметиламіно)метил]-3-
фторфеніл]-4-гідроксициклогексил]піролідин-3-
іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3R)-1-[4-гідроксі-4-(1H-індазол-5-
іл]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-
(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(1-метил-1H-індазол-5-
іл]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-
(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(2-метил-1H-індазол-5-
іл]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-
(трифторметил)бензаміду,
N,N-диметил-4-(4-((3R)-3-[[((3-
(трифторметил)бензоіл]аміно)ацетил]аміно]-
піролідин-1-іл]циклогексил)бензаміду,
N-(2-(((3R)-1-(4-[4-
[(метиламі-
но]карбоніл]феніл]циклогексил]піролідин-3-
іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-(2-(((3R)-1-(4-[4-[(морфолін-4-
іл]карбоніл]феніл]циклогексил]піролідин-3-
іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-(2-(((3R)-1-(4-[4-[(піперидин-1-
іл]карбоніл]феніл]циклогексил]піролідин-3-
іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3R)-1-[4-[3-фтор-4-(піролідин-1-
ілкарбоніл]феніл]циклогексил]піролідин-3-
іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-оксо-2-(((3R)-1-(4-[5-(піролідин-1-
ілкарбоніл]пирин-2-іл]циклогексил]піролідин-3-
іл)аміно)етил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N,N-диметил-6-(4-((3R)-3-[[((3-
(трифторметил)бензоіл]аміно)ацетил]аміно]-
піролідин-1-іл]циклогексил)нікотинаміду,
N-[2-(((3R)-1-[4-[5-(морфолін-4-ілкарбоніл]піридин-
2-іл]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-
3-(трифторметил)бензаміду,
N-(2-оксо-2-(((3R)-1-(4-піридин-2-
ілциклогексил]піролідин-3-іл)аміно)етил]-3-
(трифторметил)бензаміду,
N-(2-оксо-2-(((3R)-1-(4-піридин-3-
ілциклогексил]піролідин-3-іл)аміно)етил]-3-
(трифторметил)бензаміду,
N-(2-оксо-2-((3R)-1-(4-піридин-4-

N-2-(((3R)-1-(4,4-дифенілциклогексил)піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду, N-2-(((3R)-1-[транс-2-(бензилокси)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду, N-2-(((3R)-1-[цис-2-(бензоіламіно)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду, N-2-оксо-2-(((3R)-1-[цис-2-((фенілацетил)аміно)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)етил]-3-(трифторметил)бензаміду, N-2-(((3R)-1-[цис-2-(бензиламіно)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду, N-2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(1,3-тіазол-2-іл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду, N-2-(((3R)-1-[4-(5-етил-1,3-тіазол-2-іл)-4-гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду, 2-(1-гідрокси-4-((3R)-3-(((3-((трифторметил)бензоіл)аміно)ацетил)аміно)-піролідин-1-іл)циклогексил)-N-метил-1,3-тіазол-5-карбоксаміду, 3-(трифторметил)-N-2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(1,3-тіазол-5-іл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]бензаміду, метил-[5-(1-гідрокси-4-((3R)-3-(((3-((трифторметил)бензоіл)аміно)ацетил)аміно)-піролідин-1-іл)циклогексил)-1,3-тіазол-2-іл]карбамату, N-2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-іл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду, N-2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(5-піридин-3-іл-1,3-тіазол-2-іл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду, N-2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-[5-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду, 2-(1-гідрокси-4-((3R)-3-(((3-((трифторметил)бензоіл)аміно)ацетил)аміно)-піролідин-1-іл)циклогексил)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду, 2-(1-гідрокси-4-((3R)-3-(((3-((трифторметил)бензоіл)аміно)ацетил)аміно)-піролідин-1-іл)циклогексил)-N,N-диметил-1,3-тіазол-5-карбоксаміду, N-2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-[5-(піролідин-1-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду, N-2-(((3R)-1-[4-(5-аліл-1,3-тіазол-2-іл)-4-гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду, N-2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(5-пропіл-1,3-тіазол-2-іл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду, N-етил-2-(1-гідрокси-4-((3R)-3-(((3-((трифторметил)бензоіл)аміно)ацетил)аміно)-піролідин-1-іл)циклогексил)-1,3-тіазол-5-карбоксаміду, N-2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(5-феніл-1,3-тіазол-2-іл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-

оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(2-піридин-2-іл-1,3-тіазол-5-іл)]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3R)-1-[4-(1,3-бензотіазол-2-іл)-4-гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-оксо-2-(((3R)-1-[4-(1,3-тіазол-2-іл)]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)етил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-оксо-2-(((3R)-1-[4-[5-(піролідин-1-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)етил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-оксо-2-(((3R)-1-[4-(2-тієніл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)етил]-3-(трифторметил)бензаміду,
3-(трифторметил)-N-[2-(((3R)-1-[4-[5-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]бензаміду,
3-(трифторметил)-N-[2-(((3R)-1-[4-[5-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]бензаміду,
N-((3R)-1-[4-гідрокси-4-(2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-іл)]циклогексил]піролідин-3-іл)-4-оксо-4-[3-(трифторметил)феніл]бутанаміду,
4-[3-(трифторметил)феніл]-N-((3R)-1-[4-гідрокси-4-[5-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]]циклогексил]піролідин-3-іл)-4-оксобутанаміду,
4-[3-(трифторметил)феніл]-N-((3R)-1-[4-гідрокси-4-[5-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]]циклогексил]піролідин-3-іл)-4-оксобутанаміду,
N-((3R)-1-[4-гідрокси-4-[5-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]-4-гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)-4-[3-(трифторметил)феніл]бутанаміду,
N-((3R)-1-[4-[5-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]-4-гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)-2-(((3-(трифторметил)феніл)сульфоніл)аміно)ацетаміду,
N-((3R)-1-[4-гідрокси-4-[2-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-іл]]циклогексил]піролідин-3-іл)-3-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксаміду,
(4Z) і (4E)-4-(гідроксііміно)-N-((3R)-1-[4-гідрокси-4-[5-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]]циклогексил]піролідин-3-іл)-4-[3-(трифторметил)феніл]бутанаміду,
(4Z) і (4E)-4-(етоксііміно)-N-((3R)-1-[4-гідрокси-4-[5-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]]циклогексил]піролідин-3-іл)-4-[3-(трифторметил)феніл]бутанаміду,
N-[2-(((3R)-1-[4-фтор-4-(1,3-тіазол-2-іл)]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3R)-1-(4-фтор-4-піридин-3-іл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3R)-1-[4-фтор-4-(6-метоксипіридин-3-іл)]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-(((3R)-1-[4-фтор-4-[6-(1,3-оксазол-2-іл)піридин-3-іл]]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,

іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-{2-[(3R)-1-[4-[4'-(диметиламіно)біфеніл-4-іл]-4-гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-{2-[(3R)-1-[4-гідрокси-4-(4-піридин-3-іл)феніл]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-{2-[(3R)-1-[4-гідрокси-4-[4-(1H-піразол-4-іл)феніл]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-{2-[(3R)-1-[4-(3,3'-біпіридин-6-іл)-4-гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-{2-[(3R)-1-[4-(3,4'-біпіридин-6-іл)-4-гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-{2-[(3R)-1-[4-[5-(3-ацетилфеніл)піридин-2-іл]-4-гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-{2-[(3R)-1-[4-[5-(3-диметиламінофеніл)піридин-2-іл]-4-гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-{2-[(3R)-1-(4-гідрокси-4-[5-[4-(трифторметил)феніл]піридин-2-іл]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-(2-[(3R)-1-(4-гідрокси-4-[5-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин-2-іл]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно]-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду,
N-{2-[(3R)-1-[4-гідрокси-4-[5-(4-метоксифеніл)піридин-2-іл]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-{2-[(3R)-1-[4-гідрокси-4-[5-(3-метоксифеніл)піридин-2-іл]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-(2-[(3R)-1-(4-[5-[3-(амінокарбоніл)феніл]піридин-2-іл]-4-гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)аміно]-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду,
N-{2-[(3R)-1-[4-[5-(4-фторфеніл)піридин-2-іл]-4-гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-{2-[(3R)-1-[4-[5-(3,4-дифторфеніл)піридин-2-іл]-4-гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-{2-[(3R)-1-[4-[5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)піридин-2-іл]-4-гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-{2-[(3R)-1-[4-гідрокси-4-[5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іл]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-{2-[(3R)-1-[4-гідрокси-4-[5-(1H-піразол-4-іл)піридин-2-іл]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-{2-[(3R)-1-[4-[5-(1-бензофуран-2-іл)піридин-2-іл]-4-гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-{2-[(3R)-1-[4-[5-(1,3-бензодіоксол-5-іл)піридин-2-іл]-4-гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-{2-[(3R)-1-[4-[5-(2-формілфеніл)піридин-2-іл]-4-гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,

N-(4-{{(3R)-3-[[2-{{(3-
(трифторме-
тил)бензоїл]аміно}ацетил)аміно]піролідин-1-
іл}циклогексил)піридин-4-карбоксаміду,
6-метил-N-(4-{{(3R)-3-[[{{3-
(трифторме-
тил)бензоїл]аміно}ацетил)аміно]піролідин-1-
іл}циклогексил)піридин-2-карбоксаміду,
5-метил-N-(4-{{(3R)-3-[[{{3-
(трифторме-
тил)бензоїл]аміно}ацетил)аміно]піролідин-1-
іл}циклогексил)піридин-2-карбоксаміду,
4-метил-N-(4-{{(3R)-3-[[{{3-
(трифторме-
тил)бензоїл]аміно}ацетил)аміно]піролідин-1-
іл}циклогексил)піридин-2-карбоксаміду,
6-метокси-N-(4-{{(3R)-3-[[{{3-
(трифторметил)бензоїл]аміно}ацетил)аміно]-
піролідин-1-іл}циклогексил)піридин-2-
карбоксаміду,
N-(4-{{(3R)-3-[[2-{{(3-
(трифторме-
тил)бензоїл]аміно}ацетил)аміно]піролідин-1-
іл}циклогексил)хінолін-4-карбоксаміду,
N-(2-{{(3R)-1-(3-гідрокси-3-піридин-2-
ілбїцикло[3.2.1]окт-8-ил)піролідин-3-іл}аміно}-2-
оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-{{(3R)-1-[3-гідрокси-3-(5-метилпіридин-2-
ілбїцикло[3.2.1]окт-8-ил]піролідин-3-іл}аміно)-2-
оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-(2-{{(3R)-1-(3-гідрокси-3-піридин-3-
ілбїцикло[3.2.1]окт-8-ил)піролідин-3-іл}аміно}-2-
оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-{{(3R)-1-[3-гідрокси-3-(6-метоксипіридин-3-
ілбїцикло[3.2.1]окт-8-ил]піролідин-3-іл}аміно)-2-
оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-(2-{{(3R)-1-(8-гідрокси-8-фенілбїцикло[3.2.1]окт-
3-ил)піролідин-3-іл}аміно)-2-оксоетил)-3-
(трифторметил)бензаміду,
N-(2-{{(3R)-1-(5-гідрокси-5-фенілбїцикло[2.2.1]гепт-
2-ил)піролідин-3-іл}аміно)-2-оксоетил)-3-
(трифторметил)бензаміду,
N-(2-{{(3R)-1-(5-гідрокси-5-піридин-2-
ілбїцикло[2.2.1]гепт-2-ил)піролідин-3-іл}аміно)-2-
оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду,
N-(2-{{(3R)-1-(5-гідрокси-5-піридин-3-
ілбїцикло[2.2.1]гепт-2-ил)піролідин-3-іл}аміно)-2-
оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-{{(3R)-1-[5-гідрокси-5-(6-метоксипіридин-3-
ілбїцикло[2.2.1]гепт-2-ил]піролідин-3-іл}аміно)-2-
оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-(2-{{(3R)-1-(5-гідрокси-5-піридин-4-
ілбїцикло[2.2.1]гепт-2-ил)піролідин-3-іламіно}-2-
оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду,
N-(2-{{(3R,5S)-1-(4-гідрокси-4-фенілциклогексил)-5-
метилпіролідин-3-іл}аміно)-2-оксоетил)-3-
(трифторметил)бензаміду,
N-[2-{{(3R,5S)-1-[4-гідрокси-4-(4-
метилфеніл)циклогексил]-5-метилпіролідин-3-
іл}аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-(2-{{(3R,5S)-1-(4-гідрокси-4-піридин-2-
ілциклогексил)-5-метилпіролідин-3-іл}аміно)-2-
оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду,
N-(2-{{(3R,5S)-1-(4-гідрокси-4-піридин-3-
ілциклогексил)-5-метилпіролідин-3-іл}аміно)-2-

оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду, N-(2-(((3R,5S)-1-(4-гідрокси-4-піридин-4-ілциклогексил)-5-метилпіролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду, N-[2-(((3R,5S)-1-[4-гідрокси-4-(5-метилпіридин-2-іл)циклогексил]-5-метилпіролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду, N-[2-(((3R,5S)-1-[4-гідрокси-4-(6-метилпіридин-3-іл)циклогексил]-5-метилпіролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду, 2-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-N-[(3R)-1-(4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил)піролідін-3-іл]ацетаміду, N-[(3R)-1-(4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил)піролідін-3-іл]-2-[[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно]ацетаміду, N-[1-(((3R)-1-(4-фенілциклогексил)піролідін-3-іл)аміно)карбонілциклопропіл]-3-(трифторметил)бензаміду, N-(2-[[3-(фторметил)-1-(4-гідрокси-4-фенілциклогексил)піролідін-3-іл]аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду, N-[2-(((3R)-1-[(3aR,6aS)-5-гідрокси-5-(6-метоксипіридин-3-іл)октагідропентален-2-іл]піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду, N-[2-(((3R)-1-[(3aR,6aS)-5-гідрокси-5-фенілоктагідропентален-2-іл]піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду, N-[2-(((3R)-1-[(3aR,6aS)-5-гідрокси-5-піридин-3-ілоктагідропентален-2-іл]піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду, N-(2-[[3-(3R)-1-(5-гідрокси-5-піридин-3-ілбіцикло[2.2.2]окт-2-іл)піролідін-3-іл]аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду, N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(3-метилізотіазол-5-іл)циклогексил]піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду, N-{2-(((3R)-1-[4-3-(фторметил)ізотіазол-5-іл]-4-гідроксициклогексил)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензаміду, N-(2-[[3-(3R)-1-(4-гідрокси-4-ізотіазол-5-ілциклогексил)піролідін-3-іл]аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду, N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(4-піримідин-2-ілфеніл)циклогексил]піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду, N-[2-(((3R)-1-[4-(2-циклопропілпіримідин-5-іл)-4-гідроксициклогексил]піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду і N-(2-[[3-(3R)-1-(4-гідрокси-4-придазин-4-ілциклогексил)піролідін-3-іл]аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду.

8. Фармацевтична композиція для лікування запалення, ревматоїдного артриту, атеросклерозу, невропатичного болю, вовчака, системного червоного вовчака, рестенозу, імунних порушень і відторгнення трансплантатів у ссавця, що цього потребує, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за пп.1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7 у суміші з фар-

мацевтично прийнятним ексципієнтом, розріджувачем або носієм.

9. Спосіб модулювання активності рецепторів хемокінів у ссавця, який включає введення ефективною кількістю сполуки за пп.1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7.

10. Спосіб лікування CCR2-опосередкованого стану або захворювання у суб'єкта, причому вказаний спосіб включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективною кількістю сполуки за пп.1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7.

11. Спосіб лікування CCR5-опосередкованого стану або захворювання у суб'єкта, причому вказаний спосіб включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективною кількістю сполуки за пп.1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7.

12. Сполука за п.1, яка являє собою собою N-[2-(((3S,4S)-4-етокси-1-[4-гідрокси-4-(3,4-метилендіоксифеніл)циклогексил]піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід.

13. Сполука за п.1, яка являє собою собою N-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(6-метоксипіридин-3-іл)циклогексил]піролідін-3-ілкарбамоїл)метил)-3-трифторметилбензамід.

14. Сполука за п.1, яка являє собою собою N-(((R)-1-(4-гідрокси-4-піримідин-2-ілциклогексил)піролідін-3-ілкарбамоїл)метил)-3-трифторметилбензамід.

15. Сполука за п.1, яка являє собою собою N-(2-(((3R)-1-(4-гідрокси-4-піразин-2-ілциклогексил)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід.

16. Сполука за п.1, яка являє собою собою N-(2-(((3R)-1-(4-гідрокси-4-піримідин-4-ілциклогексил)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід.

17. Сполука, яка являє собою N-(2-[[3-(3R)-1-(4-гідрокси-4-піримідин-4-ілциклогексил)піролідін-3-іл]аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід, її рацемічна суміш, або її фармацевтично прийнятна сіль.

18. Сполука, яка являє собою N-(2-[[3-(3R)-1-(4-гідрокси-4-піримідин-4-ілциклогексил)піролідін-3-іл]аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід, або її фармацевтично прийнятна сіль.

19. Композиція, яка містить сполуку за п.17, її рацемічну суміш або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

20. Спосіб лікування розсіяного склерозу у пацієнта, який включає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективною кількістю сполуки за п.17, її рацемічної суміші або її фармацевтично прийнятної солі.

21. Спосіб лікування нефриту у пацієнта, який включає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективною кількістю сполуки за п.17, її рацемічної суміші або її фармацевтично прийнятної солі.

22. Спосіб за п.21, де вказаний нефрит являє собою гломерулонефрит.

Даний винахід відноситься до модуляторів рецепторів хемокінів, наприклад, антагоністів, і до їх

застосування як лікарських агентів. Даний винахід, крім того, відноситься до нових сполук і медичних

способів лікування запалень та інших захворювань, особливо таких, які зв'язані з накопиченням лімфоцитів або моноцитів, що спостерігається при ревматоїдному артриті, вовчаку, захворюванні "трансплантат проти хазяїна" і/або при відторгненні трансплантатів. Більш конкретно, даний винахід відноситься до похідних 3-амінопіролідину і до їх застосування як модуляторів рецепторів хемокінів.

Більш конкретно, даний винахід відноситься до нових протизапальних та імуномодуляторних біоактивних сполук і фармацевтичних композицій, що містять їх, які діють через антагонізм CCR2 рецептора (відомого також як MCP-1 рецептор), і тому приводять до інгібування моноцитного хемоатрактантного білка-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)). Нові сполуки є похідними 3-амінопіролідину. Винахід відноситься далі до нових сполук, призначених для використання у композиціях, до способів їх одержання, до проміжних сполук, які корисні для їх одержання, та до їх застосування як терапевтичних агентів.

Модулятори/антагоністи рецепторів хемокінів даного винаходу можуть бути ефективними як терапевтичні агенти і/або профілактичні агенти при таких захворюваннях, як атеросклероз, астма, фіброз легень, міокардит, виразковий коліт, псоріаз, нефрит (нефропатія), розсіяний склероз, вовчак, системний червоний вовчак, гепатит, панкреатит, саркоїдоз, при трансплантації органів, хвороба Крона, ендометріоз, застійна серцева недостатність, вірусний менінгіт, церебральний інфаркт, невралгія, хвороба Кавасакі та сепсис, при яких інфільтрація в тканині лейкоцитів крові, таких як моноцити і лімфоцити, відіграє основну роль в ініціюванні, розвитку або підтримці захворювання.

У даному винаході запропоновані також імуномодуляторні біоактивні сполуки та їх фармацевтичні композиції, що діють через антагонізм CCR5 рецепторів.

Міграція і транспорт лейкоцитів з кровоносних судин у хворі тканини є, очевидно, вирішальним компонентом в ініціюванні нормальних запальних реакцій при боротьбі з захворюванням. Цей процес, відомий також як процес залучення лейкоцитів, також відноситься до виникнення і розвитку запалень, що загрожують життю, також як і аутоімунних захворювань, які шкодять здоров'ю. Виникаючи при цих захворюваннях патологія є результатом атаки захисної імунної системи організму на нормальні тканини. Відповідно, запобігання і блокування залучення лейкоцитів до тканин-мішеней при запальних і аутоімунних захворюваннях могло б служити високо ефективним підходом до терапевтичного втручання.

Різні класи клітин лейкоцитів, що беруть участь у клітинних імунних реакціях, включають моноцити, лімфоцити, нейтрофіли, еозинофіли і базофіли. У більшості випадків лімфоцити є таким класом лейкоцитів, що ініціюють, координують і підтримують хронічні запальні реакції, і таким чином є звичайно найбільш важливим класом клітин, які необхідно блокувати від проникнення у ділянки запалень. Лімфоцити залучають моноцити у ділянки тканин, які разом з лімфоцитами відповідають

за більшість існуючих ушкоджень тканин, що спостерігаються при запальних захворюваннях. Відомо, що інфільтрація лімфоцитів і/або моноцитів приводить до широкого ряду хронічних, аутоімунних захворювань, а також до відторгнення трансплантованих органів. Такі захворювання включають, але ними не обмежуються, ревматоїдний артрит, хронічний контактний дерматит, запальні захворювання кишечника, вовчак, системний червоний вовчак, розсіяний склероз, атеросклероз, псоріаз, саркоїдоз, ідіопатичний фіброз легень, дерматоміозит, шкірну пухирчатку і споріднені захворювання (наприклад, звичайна пухирчатка, листовидна пухирчатка, еритематозна пухирчатка), гломерулонефрит, васкуліт, гепатит, діабет, відторгнення алотрансплантатів і реакцію "трансплантат проти хазяїна".

Процес, у результаті якого лейкоцити залишають потік крові і накопичуються у ділянках запалень, і виникає захворювання, має, принаймні, три стадії, що описуються як (1) переміщення, (2) активація/міцна адгезія і (3) трансендотеліальна міграція [Springer, T.A., *Nature* 346:425-433 (1990); Lawrence and Springer, *Cell* 65:859-873 (1991); Butcher, E.G., *Cell* 67:1033-1036 (1991)]. Друга стадія опосередкована на молекулярному рівні хемоатрактантними рецепторами. Хемоатрактантні рецептори на поверхні лейкоцитів потім зв'язують хемоатрактантні цитокіни, що секретуються клітинами на ділянках ушкоджень або інфікування. Рецепторне зв'язування активує лейкоцити, підвищує адгезивну здатність адгезивних молекул, що опосередковують трансендотеліальну міграцію і промоторують безпосередню міграцію клітин у напрямку джерела хемоатрактантних цитокінів.

Цитокіни, що викликають хемотаксис, (лейкоцитний хемоатрактант/активуючі фактори) відомі також як хемокіни, відомі також як інтеркрини і SIS цитокіни, являють собою групу запальних/імуномодуляторних поліпептидних факторів з молекулярною масою 6-15кДа, що вивільняються широким рядом клітин, таких як макрофаги, моноцити, еозинофіли, нейтрофіли, фібробласти, судинні ендотеліальні клітини, клітини гладких м'язів і тучні клітини у ділянках запалень (огляд у Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998); Rollins, Blood, 90, 909-928 (1997)). Крім того, хемокіни були описані Oppenheim, J.J. et al., *Annu. Rev. Immunol.*, 9: 617-648 (1991); Schall and Bacon, *Curr. Opin. Immunol.*, 6: 865-873 (1994); Baggiolini, M., et al., *Adv. Immunol.*, 55: 97-179 (1994). Хемокіни мають здатність стимулювати спрямовану міграцію клітин, процес, відомий як хемотаксис. Кожний хемокін містить чотири цистеїнових залишки (C) і два внутрішніх дисульфідних зв'язки. Хемокіни можна згрупувати у два підсімейства на підставі того, розташовані два амінотермінальних цистеїнових залишки безпосередньо поряд (CC сімейство) або розділені однією амінокислотою (CXC сімейство). Ці розходження корелюють з організацією цих двох підсімейств в окремі генні кластери. Всередині кожного генного кластера хемокіни звичайно демонструють подібність послідовностей від 25 до 60%. CXC хемокіни, такі як інтерлейкін-8 (IL-8), нейтрофіл-активуючий білок-2 (NAP-2) і білок, що

стимулює активність росту меланоми (MGSA), є хемотаксичними, головним чином, для нейтрофілів і Т лімфоцитів, тоді як СС хемокини, такі як RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , моноцито хемотаксичні білки (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4 і MCP-5) і еотаксини (-1 і -2), є хемотаксичними для, поряд з іншими типами клітин, макрофагів, Т лімфоцитів, еозинофілів, дендритних клітин і базофілів. Існують також хемокини лімфотактин-1, лімфотактин-2 (обидва С хемокини) і фрактактин (СХХХС хемокин), які не попадають в основні підсімейства хемокинів.

MCP-1 (відомий також як MCAF (скорочення для макрофаг-хемотаксичного і активуючого фактора) або JE) є СС хемокином, що продукується моноцитами/макрофагами, клітинами гладких м'язів, фібробластами і ендотеліальними клітинами судин, і викликає міграцію клітин і клітинну адгезію моноцитів (див. наприклад Valente, A.J., et al., *Biochemistry*, 1988, 27, 4162; Matsushima, K., et al., *J. Exp. Med.*, 1989, 169, 1485; Yoshimura, T., et al., *J. Immunol.*, 1989, 142, 1956; Rollins, B.J., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988, 85, 3738; Rollins, B.J., et al. *Blood*, 1991, 78, 1112; Jiang, Y., et al., *J. Immunol.*, 1992, 148, 2423; Vaddi, K., et al., *J. Immunol.*, 1994, 153, 4721), Т лімфоцитів пам'яті (див. наприклад, Cap, M.W., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 3652), Т лімфоцитів (див. наприклад, Loetscher, P., et al., *FASEB J.*, 1994, 8 1055) і природних клітин-кілерів (див. наприклад, Loetscher, P., et al., *J. Immunol.*, 1996, 156, 322; Allavena, P., et al., *Eur. J. Immunol.*, 1994, 24, 3233), також як базофілів, що опосередковують виділення гістаміну (див. наприклад, Alam, R., et al., *J. Clin. Invest.*, 1992, 89, 723; Bischoff, S. C., et al., *J. Exp. Med.*, 1992, 175, 1271; Kuna, P., et al., *J. Exp. Med.*, 1992, 175, 489). Крім того, повідомлялося про високу експресію MCP-1 при таких захворюваннях, де накопичення моноцитів/макрофагів і/або Т клітин, як вважають, є важливим фактором для виникнення або розвитку захворювань, таких як атеросклероз (див. наприклад, Hayes, I.M., et al., *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 1998, 18, 397; Takeya, M., et al., *Hum. Pathol.*, 1993, 24, 534; Yla-Herttuala, S., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 5252; Nelken, N.A., *J. Clin. Invest.*, 1991, 88, 1121), ревматоїдний артрит (див. наприклад, Koch, A.E., et al., *J. Clin. Invest.*, 1992, 90, 772; Akahoshi, T., et al., *Arthritis Rheum.*, 1993, 36, 762; Robinson, E., et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 101, 398), нефрит (див. наприклад, Noris, M., et al., *Lab. Invest.*, 1995, 73, 804; Wada, T., et al., *Kidney Int.*, 1996, 49, 761; Gesualdo, L., et al., *Kidney Int.*, 1997, 51, 155), нефропатія (див. наприклад, Saitoh, A., et al., *J. Clin. Lab. Anal.*, 1998, 12, 1; Yokoyama, H., et al., *J. Leukoc. Biol.*, 1998, 63, 493), фіброз легень, саркоїдоз легень (див. наприклад, Sugiyama, Y., et al., *Internal Medicine*, 1997, 36, 856), астма (див. наприклад, Karina, M., et al., *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 1997, 7, 254; Stephane, T.H., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 156, 1377; Sousa, A.R., et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1994, 10, 142), розсіяний склероз (див. наприклад, McManus, C., et al., *J. Neuroimmunol.*, 1998, 86, 20), псоріаз (див. наприклад, Gillitzer, R., et al., *J. Invest. Dermatol.*, 1993, 101, 127), запальні захворювання кишечника

(див. наприклад, Grimm, M.C., et al., *J. Leukoc. Biol.*, 1996, 59, 804; Reinecker, H.C., et al., *Gastroenterology*, 1995, 106, 40), міокардит (див. наприклад, Seino, Y., et al., *Cytokine*, 1995, 7, 301), ендометріоз (див. наприклад, Jolicœur, C., et al., *Am. J. Pathol.*, 1998, 152, 125), внутрішньочеревинні спайки (див. наприклад, Zeyneloglu, H.B., et al., *Human Reproduction*, 1998, 13, 1194), застійна серцева недостатність (див. наприклад, Aurust, P., et al., *Circulation*, 1998, 97, 1136), хронічні захворювання печінки (див. наприклад, Marra, F., et al., *Am. J. Pathol.*, 1998, 152, 423), вірусний менінгіт (див. наприклад, Lahrtz, F., et al., *Eur. J. Immunol.*, 1997, 27, 2484), хвороба Кавасакі (див. наприклад, Wong, M., et al., *J. Rheumatol.*, 1997, 24, 1179) і сепсис (див. наприклад, Salkowski, C.A., et al., *Infect. Immun.*, 1998, 66, 3569). Крім того, повідомлялося, що антитіла проти MCP-1 демонструють інгібуючий ефект або терапевтичний ефект на моделях тварин при таких захворюваннях як ревматоїдний артрит (див. наприклад, Schimmer, R.C., et al., *J. Immunol.*, 1998, 160, 1466; Schrier, D.J., *J. Leukoc. Biol.*, 1998, 63, 359; Ogata, H., et al., *J. Pathol.*, 1997, 182, 106), розсіяний склероз (див. наприклад, Karpus, W.J., et al., *J. Leukoc. Biol.*, 1997, 62, 681), нефрит (див. наприклад, Lloyd, C.M., et al., *J. Exp. Med.*, 1997, 185, 1371; Wada, T., et al., *FASEB J.*, 1996, 10, 1418), астма (див. наприклад, Gonzalo, J.-A., et al., *J. Exp. Med.*, 1998, 188, 157; Lukacs, N. W., *J. Immunol.*, 1997, 158, 4398), атеросклероз (див. наприклад, Guzman, L.A., et al., *Circulation*, 1993, 88 (suppl.), 1-371), гіперчутливість уповільненого типу (див. наприклад, Rand, M.L., et al., *Am. J. Pathol.*, 1996, 148, 855), легенева гіпертензія (див. наприклад, Kimura, H., et al., *Lab. Invest.*, 1998, 78, 571) і внутрішньочеревинні спайки (див. наприклад, Zeyneloglu, H.B., et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 179, 438). Повідомлялося також, що пептидні антагоністи MCP-1, MCP-1(9-76), інгібують артрит на моделях мишей (див. Gong, J.-H., *J. Exp.*, 4ed., 1997, 186, 131), також як і дослідження на MCP-1-дефіцитних мишах показали, що MCP-1 є необхідними для залучення моноцитів *in vivo* (див. Lu, B., et al., *J. Exp. Med.*, 1998, 187, 601; Gu, L., et al., *Moll. Cell*, 1998, 2, 275).

Опубліковані літературні дані вказують на те, що хемокини, такі як MCP-1 і MIP-1 α залучають моноцити і лімфоцити до збуджених ділянок і опосередковують їх активацію, і тому вважають, що вони, у кінцевому рахунку, залучені до ініціювання, розвитку і підтримки захворювання, в якому активно беруть участь моноцити і лімфоцити, такого як атеросклероз, рестеноз, ревматоїдний артрит, псоріаз, астма, виразковий коліт, нефрит (нефропатія), розсіяний склероз, фіброз легень, міокардит, гепатит, панкреатит, саркоїдоз, хвороба Крона, ендометріоз, застійна серцева недостатність, вірусний менінгіт, церебральний інфаркт, невропатія, хвороба Кавасакі та сепсис (див. наприклад, Rovin, B.H., et al., *Am. J. Kidney Dis.*, 1998, 31, 1065; Lloyd, C., et al., *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 1998, 7, 281; Conti, P., et al., *Allergy and Asthma Proc.*, 1998, 19, 121; Ransohoff, R.M., et al., *Trends Neurosci.*, 1998, 21, 154; MacDermott, R.P., et al., *Inflammatory Bowel Diseases*, 1998, 4, 54).

Хемокіни зв'язуються зі специфічними рецепторами на поверхні клітин, що належать до сімейства зв'язаних з G-білком семи-трансмембранодомених білків (огляд у Horuk, Trends Pharm. 25 Sci., 15, 159-165 (1994)), які називають "рецепторами хемокінів". При зв'язуванні зі спорідненими 1М лігандами, рецептори хемокінів перетворюють внутрішньоклітинний сигнал через асоційовані тривимірні G білки, що приводить, поряд з іншими реакціями, до швидкого підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію, до змін форми клітин, до посилення експресії клітинних адгезивних молекул, до дегрануляції і до промотування міграції клітин.

Гени, що кодують рецептори специфічних хемокінів, були клоновані, і тепер відомо, що ці рецептори являють собою зв'язані з G білком семи-трансмембранні рецептори, які є присутніми на різних популяціях лейкоцитів. До нашого часу було ідентифіковано, принаймні, п'ять СХС рецепторів хемокінів (CXCR1-CXCR5) і вісім СС рецепторів хемокінів (CCR1-CCR8). Наприклад, IL-8 є лігандом для CXCR1 і CXCR2, MIP-1a є лігандом для CCR1 і CCR5, і MCP-1 є лігандом для CCR2A і CCR2B (для посилання див., наприклад, Holmes, W.E., et al., Science 1991, 253, 1278-1280; Murphy P.M., et al., Science, 253, 1280-1283; Neote, K. et al, Cell, 1993, 72, 415-425; Charo, I.P., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91, 2752-2756; Yamagami, S., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1994, 202, 1156-1162; Combadiere, C, et al., The Journal of Biological Chemistry, 1995, 270, 16491-16494, Power, C.A., et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 19495-19500; Samson, M., et al., Biochemistry, 1996, 35, 3362-3367; Murphy, P.M., Annual Review of Immunology, 1994, 12, 592-633). Повідомлялося, що запалення легень і утворення гранулеми придушється у CCR1-дефіцитних мишей (див. Gao, J.-L., et al., J. Exp. Med., 1997, 185, 1959; Gerard, C, et al., J. Clin. Invest., 1997, 100, 2022), і що залучення макрофагів і утворення атеросклеротичних бляшок знижується у CCR2-дефіцитних мишей (див. Boring, L., et al., Nature, 1998, 394, 894; Kuziel, W.A., et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1997, 94, 12053; Kurihara, T., et al., J. Exp. Med., 1997, 186, 1757; Boring, L., et al., J. Clin. Invest., 1997, 100, 2552).

Відповідно, лікарські засоби, які інгібували б зв'язування хемокінів, таких як MCP-1 і/або MIP-1a, з цими рецепторами, наприклад, антагоністи рецепторів хемокінів, могли б бути корисні як фармацевтичні агенти, що інгібували б вплив хемокінів, таких як MCP-1 і/або MIP-1a, на клітини-мішені, але у попередньому рівні техніки немає вказівок відносно похідних 3-амінопіролідину, які володіють такими фармакологічними властивостями. Виявлення сполук, що модулюють функції CCR2 і/або CCR5, представляє чудовий підхід до створення лікарських засобів для розробки фармакологічних агентів для лікування запальних станів і захворювань, зв'язаних з активацією CCR2 і/або CCR5, таких як ревматоїдний артрит, вовчак та інші запальні захворювання. Даний винахід вирішує тривалу потребу у галузі модуляторів і антагоністів рецепторів хемокінів.

Враховуючи все викладене вище, важливою метою даного винаходу є створення антагоністів рецепторів хемокінів і модуляторів рецепторів хемокінів для лікування ревматоїдного артриту.

Іншою основною метою даного винаходу є створення антагоністів рецепторів хемокінів і їх застосування як лікарських засобів.

Додатковою метою даного винаходу є створення модуляторів рецепторів хемокінів і їх застосування як лікарських засобів.

Ще однією метою даного винаходу є створення похідних 3-амінопіролідину.

Інша мета даного винаходу відноситься до нових сполук і медичних способів лікування запалень.

Ще однією метою даного винаходу є створення нових протизапальних та імуномодуляторних біоактивних сполук і фармацевтичних композицій, що містять їх, які діють як антагоністи CCR2 рецепторів.

Додатковою метою даного винаходу є створення похідних 3-амінопіролідину і їх застосування як модуляторів рецепторів хемокінів.

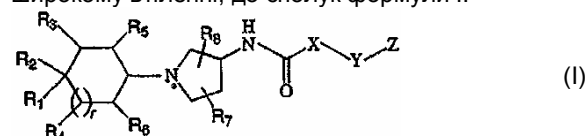
Ще однією додатковою метою даного винаходу є створення похідних 3-амінопіролідину і їх застосування для лікування і профілактики атеросклерозу і рестенозу.

Ще однією метою даного винаходу є створення похідних 3-амінопіролідину і їх застосування як модуляторів CCR5 рецепторів.

Ще однією основною метою даного винаходу є створення біоактивних сполук 3-амінопіролідину і фармацевтичних композицій, що містять їх, які діють як антагоністи CCR5 рецепторів.

Інші цілі і конкретні втілення даного винаходу будуть обговорюватися нижче. Однак, важливо відмітити, що багато додаткових варіантів даного винаходу, які не описані у розглянутій заявці, проте, можуть бути включені у суть і об'єм даного винаходу і/або у формулу винаходу.

Даний винахід відноситься, у його найбільш широкому втіленні, до сполук формули I:



їх енантіомерів, діастереоізомерів, енантіомерно збагачених сумішей, їх рацемічних сумішей, їх проліків, кристалічних форм, некристалічних форм, їх аморфних форм, їх сольватів, метаболітів і фармацевтично прийнятних солей, де:

X вибирають з групи, що складається з арилу, моно- або полізаміщеного * арилу, гетероциклу, гетероарилу, моно- або полізаміщеного гетероарилу, карбоциклу, моно- або полізаміщеного карбоциклу (C_RR₁₀)_n, де n=0-5;

Y являє собою зв'язок, або його вибирають з групи, що складається з кисню, сірки, азоту, амідного зв'язку, тіоамідного зв'язку, сульфонаміду, кетону, -CHON-, -CHO-алкілу-, оксиму або сечовини;

Z вибирають з групи, що складається з карбоциклу, арилу, гетероциклу або гетероарилу, що містить 0-3 замісники R₁₁, де R₁₁ незалежно виби-

рають з групи, яка складається з: галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, алкоксіалкілу, алкілтіо-алкілу, тіоалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкокси, нітро, аміно, моно- або дизаміщеного аміно, моно- або дизаміщеного аміноалкілу, карбоксилу, етерифікованого карбоксилу, карбоксамідо, або дизаміщеного карбоксамідо, карбамату, моно- або дизаміщеного карбамату, сульфонаміду, моно- або дизаміщеного сульфонаміду, алкілкарбонілу, циклічного алкілсульфонілу, арилсульфонілу, гетероарилсульфонілу, алкілкарбонілу, циклічного алкілкарбонілу, арилкарбонілу, гетероарилкарбонілу, тіокарбоксамідо, ціано і R_{11a} -арилу або R_{11a} -гетероарилу, де R_{11a} являє собою H, галоген, OH, аміно, моно- або дизаміщений аміно, моно-, ди- або тригалогеноалкіл, алкокси, моно-, ди- або тригалогеноалкокси, карбоксамід, сульфонамід, карбамат, сечовину або ціано;

R_1 незалежно вибирають з групи, яка складається з: карбоциклу, гетероциклу, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, арилалкенілу, гетероарилалкенілу, арилалкінілу, гетероарилалкінілу, ариламінкарбонілу, гетероариламінкарбонілу, арилкарбоксамідо, гетероарилкарбоксамідо, арилуреїдо, гетероарилуреїдо, арилокси, гетероарилокси, арилалкокси, гетероарилалкокси, ариламіно або гетероариламіно, і де зазначені групи карбоциклу, гетероциклу, арилу, арилалкілу, гетероарилу або гетероарилалкілу можуть бути заміщені 0-3 замісниками R_{1a} , де R_{1a} незалежно вибирають з групи, яка складається з: галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, алкоксіалкілу, алкілтіоалкілу, гідроксіалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкокси, нітро, аміно, моно- або дизаміщеного аміно, моно- або дизаміщеного аміноалкілу, амінокарбонілу, моно- або дизаміщеного амінокарбонілу, циклічного амінокарбонілу, аміносульфонілу, моно- або дизаміщеного аміносульфонілу, алкілкарбонілу, циклічного алкілкарбонілу, арилкарбонілу, гетероарилкарбонілу, алкілсульфонілу, циклічного алкілсульфонілу, арилсульфонілу, гетероарилсульфонілу, карбонової кислоти, етерифікованої карбонової кислоти, алкілкарбоніламіно, циклічного алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, ціано, арилалкілу, гетероарилалкілу, арилоксіалкілу, гетероарилоксіалкілу, арилтіоалкілу, гетероарилтіоалкілу, карбамату, моно- або дизаміщеного карбамату, R_{1b} -арилу або R_{1b} -гетероарилу, де R_{1b} являє собою H, галоген, OH, аміно, моно- або дизаміщений аміно, моно-, ди- або тригалогеноалкіл, алкокси, моно-, ди- або тригалогеноалкокси, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, аміноалкіл, моно- або дизаміщений аміноалкіл, карбоксамід, сульфонамід, карбамат, сечовину або ціано;

R_2 незалежно вибирають з групи, що складається з: H, аміно, моно- або дизаміщеного аміно, OH, карбоксилу, етерифікованого карбоксилу, карбоксаміду, N-монозаміщеного карбоксаміду і N,N-дизаміщеного карбоксаміду, ціано, алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, алкокси, тіоалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкілу, галогену, арилу або гетероарилу;

необов'язково R_1 і R_2 можуть бути зв'язані один з одним з утворенням спіроциклу;

R_3 , R_4 , R_5 і R_6 незалежно вибирають з групи, що складається з: H, аміно, OH, алкілу, галогеноалкілу, дигалогеноалкілу, тригалогеноалкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, алкокси і тіоалкілу,

необов'язково R_1 і R_3 можуть бути циклізовані з утворенням карбоциклу або гетероциклу, що містить 0-3 замісники R_a , де R_a вибирають з групи, що складається з галогену, алкілу, алкокси, тіоалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкокси, нітро, аміно, карбоксилу, етерифікованого карбоксилу, карбоксамідо, тіокарбоксамідо, ціано, моно-, дизаміщеного або полізаміщеного арилу і гетероциклу, які необов'язково містять 0-3 R_b , де R_b вибирають з групи, яка складається з галогену, алкілу, алкокси, тіоалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкокси, нітро, аміно, карбоксилу, етерифікованого карбоксилу, карбоксамідо, тіокарбоксамідо і ціано;

необов'язково R_3 і R_4 або R_5 і R_6 циклізовані з утворенням місточної біциклічної системи, що містить етиленовий місток;

необов'язково R_3 і R_6 циклізовані з утворенням місточної біциклічної системи, що містить метиленову групу або етиленову групу, або гетероатом, вибраний з групи, що складається з N, O і S;

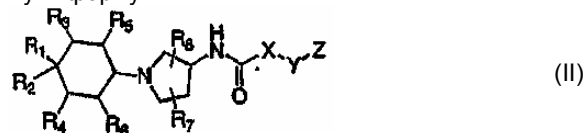
R_7 і R_8 незалежно вибирають з групи, що складається з водню, C_1 - C_8 алкілу, причому необов'язково ланцюг C_1 - C_8 алкілу може перериватися киснем або сіркою; алкокси, моно-, ди- або тригалогеноалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкокси, алкоксіалкілу, арилокси, гетероарилокси, арилалкокси, гетероарилалкокси, арилоксіалкілу, гетероарилоксіалкілу, арилалкоксіалкілу або гетероарил-алкоксіалкілу;

необов'язково R_7 і R_8 можуть бути циклізовані з утворенням спірокарбоциклу або спірогетероциклу;

R_9 і R_{10} незалежно вибирають з групи, що складається з H, OH, аміно, алкокси, моно- або дизаміщеного аміно, алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, карбоциклу або гетероциклу;

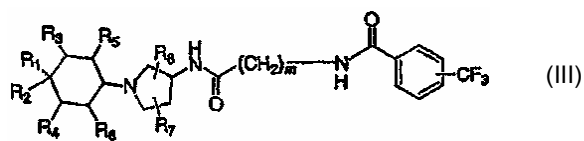
необов'язково R_9 і R_{10} можуть бути циклізовані з утворенням карбоциклу або гетероциклу; $i=0-3$.

У даному винаході запропоновані також сполуки формули II:



де значення X, Y, Z, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 і R_8 докладно розкриті нижче при описі переважних варіантів; стисло варто вказати, що кожна з груп замісників визначена як найбільш переважна підгрупа відповідних груп замісників, як визначено для сполук формули I.

Винахід, що розглядається, відноситься також до сполук формули III:



де значення R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 і R_8 докладно розкриті нижче при описі переважних варіантів; стисло варто вказати, що кожна з груп замісників визначена як найбільш переважна підгрупа відповідних груп замісників, як визначено для сполук формули I.

Винахід, що розглядається, відноситься також до фармацевтичних композицій, що містять проти-запальні і/або імунomodulatory сполуки формул I, II і III, як зазначено вище, які діють як антагоністи рецептора CCR2 (відомого також як рецептор MCP-1), і тому інгібують моноцитний хемоатрактантний білок-1 (MCP-1).

Винахід, що розглядається, відноситься також до фармацевтичних композицій, що містять проти-запальні і/або імунomodulatory сполуки формули I, II і III, як зазначено вище, які діють як антагоністи рецептора CCR5 (відомого також як рецептор MCP-1), і тому інгібують моноцитний хемоатрактантний білок-1 (MCP-1).

Даний винахід відноситься також до сполук формул I, II і III, які є модуляторами функцій рецепторів хемокінів CCR2, і які корисні для профілактики або лікування запальних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, алергійні захворювання, псоріаз, atopічний дерматит, вовчак та астма.

Даний винахід розкриває також сполуки формул I, II і III, які є модуляторами функцій рецепторів хемокінів CCR5, і які корисні для профілактики або лікування запальних станів і захворювань, таких як ревматоїдний артрит, алергійні захворювання, псоріаз, atopічний дерматит, вовчак та астма.

Далі даний винахід відноситься до способу модулювання активності рецепторів хемокінів у ссавців, що включає введення ефективної кількості сполуки формули I або II, або III.

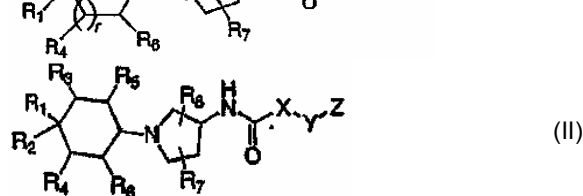
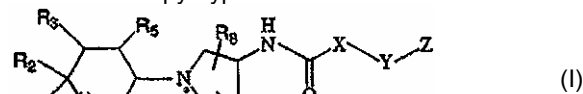
У даному винаході запропоновані також фармацевтичні композиції, що містять сполуки, вибрані з групи сполук формул I, II і III, і застосування цих сполук і композицій, що містять їх, для профілактики або лікування захворювань, в яких беруть участь рецептори хемокінів CCR2.

У даному винаході запропоновані також фармацевтичні композиції, що містять сполуки, вибрані з групи сполук формул I, II і III, і застосування цих сполук і композицій, що містять їх, для профілактики або лікування захворювань, в яких беруть участь рецептори хемокінів CCR5.

Крім того, у даному винаході запропонований спосіб лікування запалень, ревматоїдного артриту, вовчака, системного червоного вовчака, атеросклерозу, рестенозу, порушень імунної системи і відторгнення трансплантатів у ссавців, які потребують цього, що включає введення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить сполуку відповідно до формул I, II і III, у суміші з фармацевтично прийнятним ексципієнтом, розріджувачем або носієм.

Опис переважних варіантів

Даний винахід відноситься до сполук наступної хімічної структури I і II:



їх енантіомерів, діастереоізомерів, енантіомерно збагачених сумішей, їх рацемічних сумішей, їх проліків, кристалічних форм, некристалічних форм, їх аморфних форм, їх сольватів, метаболітів і фармацевтично прийнятних солей, де:

X вибирають з групи, що складається з арилу, моно- або полізаміщеного арилу, гетероциклу, гетероарилу, моно- або полізаміщеного гетероарилу, карбоциклу, моно- або полізаміщеного карбоциклу (CR_9R_{10}), де $n=0-5$;

Y являє собою зв'язок, або його вибирають з групи, що складається з кисню, сірки, азоту, амідного зв'язку, тіоамідного зв'язку, сульфонаміду, кетону, $-CHON-$, $-CHO-$ алкілу-, оксиму або сечовини;

Z вибирають з групи, що складається з карбоциклу, арилу, гетероциклу або гетероарилу, що містять 0-3 замісники R_{11} , де R_{11} незалежно вибирають з групи, що складається з: галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, алкоксилкілу, алкілтіоалкілу, тіоалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкокси, нітро, аміно, моно- або дизаміщеного аміно, моно- або дизаміщеного аміноалкілу, карбоксилу, етерифікованого карбоксилу, карбоксамідо, моно- або дизаміщеного карбоксамідо, карбамату, моно- або дизаміщеного карбамату, сульфонаміду, моно- або дизаміщеного сульфонаміду, алкілкарбонілу, циклічного алкілсульфонілу, арилсульфонілу, гетероарилсульфонілу, алкілкарбонілу, циклічного алкілкарбонілу, арилкарбонілу, гетероарилкарбонілу, тіокарбоксамідо, ціано і R_{11a} -арилу або R_{11a} -гетероарилу, де R_{11a} являє собою H, галоген, OH, аміно, моно- або дизаміщений аміно, моно-, ди- або тригалогеноалкіл, алкокси, моно-, ди- або тригалогеноалкокси, карбоксамід, сульфонамід, карбамат, сечовину або ціано;

R_1 незалежно вибирають з групи, що складається з: карбоциклу, гетероциклу, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, арилалкенілу, гетероарилалкенілу, арилалкінілу, гетероарилалкінілу, ариламінокарбонілу, гетероариламінокарбонілу, арилкарбоксамідо, гетероарилкарбоксамідо, арилуїїдо, гетероарилуїїдо, арилокси, гетероарилокси, арилалкокси, гетероарилалкокси, ариламіно або гетероариламіно, і де зазначені групи карбоциклу, гетероциклу, арилу, арилалкілу, гетероарилу або гетероарилалкілу можуть бути заміщені 0-3 замісниками R_{1a} , де R_{1a} незалежно вибирають з групи, що складається з: галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, алкоксилкілу, алкілтіоалкілу, алкілалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкокси, моно-, ди- або тригалогено-

ноалкокси, нітро, аміно, моно- або дизаміщеного аміно, моно- або дизаміщеного аміноалкілу, амінокарбонілу, моно- або дизаміщеного амінокарбонілу, циклічного амінокарбонілу, аміносальфонілу, моно- або дизаміщеного аміносальфонілу, алкілкарбонілу, циклічного алкілкарбонілу, арилкарбонілу, гетероарилкарбонілу, алкілсульфонілу, циклічного алкілсульфонілу, арилсульфонілу, гетероарилсульфонілу, карбонової кислоти, етерифікованої карбонової кислоти, алкілкарбоніламіно, циклічного алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, ціано, арилалкілу, гетероарилалкілу, арилоксіалкілу, гетероарилоксіалкілу, арилтіоалкілу, гетероарилтіоалкілу, карбамату, моно- або дизаміщеного карбамату, R_{1b} -арилу або R_{1b} -гетероарилу, де R_{1b} являє собою Н, галоген, ОН, аміно, моно- або дизаміщений аміно, моно-, ди- або тригалогеноалкіл, алкокси, моно-, ди- або тригалогеноалкокси, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, аміноалкіл, моно- або дизаміщений аміноалкіл, карбоксамід, сульфонамід, карбамат, сечовину або ціано;

R_2 незалежно вибирають з групи, що складається з: Н, аміно, моно- або дизаміщеного аміно, ОН, карбоксилу, етерифікованого карбоксилу, карбоксаміду, N-монозаміщеного карбоксаміду і N,N-дизаміщеного карбоксаміду, ціано, алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, алкокси, тіоалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкілу, галогену, арилу або гетероарилу;

необов'язково R_1 і R_2 можуть бути зв'язані один з одним з утворенням спіроциклу;

R_3 , R_4 , R_5 і R_6 незалежно вибирають з групи, що складається з: Н, аміно, ОН, алкілу, галогеноалкілу, дигалогеноалкілу, тригалогеноалкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, алкокси і тіоалкілу,

необов'язково R_1 і R_3 можуть бути циклізовані з утворенням карбоциклу або гетероциклу, що містить 0-3 замісники R_a , де R_a вибирають з групи, що складається з галогену, алкілу, алкокси, тіоалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкокси, нітро, аміно, карбоксилу, етерифікованого карбоксилу, карбоксамідо, тіокарбоксамідо, ціано, моно-, дизаміщеного або полізаміщеного арилу і гетероциклу, які необов'язково містять 0-3 R_b , де R_b вибирають з групи, що складається з галогену, алкілу, алкокси, тіоалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкокси, нітро, аміно, карбоксилу, етерифікованого карбоксилу, карбоксамідо, тіокарбоксамідо і ціано;

необов'язково R_3 і R_4 або R_5 і R_6 циклізовані з утворенням місточної біциклічної системи, що містить етиленовий місток;

необов'язково R_3 і R_6 циклізовані з утворенням місточної біциклічної системи, що містить метиленову групу або етиленову групу, або гетероатом, вибраний з групи, що складається з N, O і S;

R_7 і R_8 незалежно вибирають з групи, що складається з водню, C_1 - C_8 алкілу, причому необов'язково ланцюг C_1 - C_8 алкілу може перериватися киснем або сіркою; алкокси, моно-, ди- або тригалогеноалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкокси, алкоксіалкілу, арилокси, гетероарилокси,

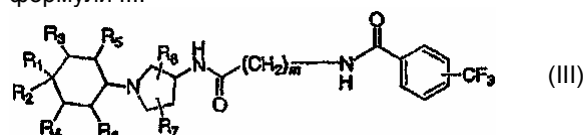
арилалкокси, гетероарилалкокси, арилоксіалкілу, гетероарилоксіалкілу, арилалкоксіалкілу або гетероарилалкоксі-алкілу;

необов'язково R_7 і R_8 можуть бути циклізовані з утворенням спірокарбоциклу або спірогетероциклу;

R_9 і R_{10} незалежно вибирають з групи, що складається з Н, ОН, аміно, алкокси, моно- або дизаміщеного аміно, алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, карбоциклу або гетероциклу;

необов'язково R_9 і R_{10} можуть бути циклізовані з утворенням карбоциклу або гетероциклу; і $r=0-3$.

Даний винахід відноситься також до сполуки формули III:



її енантіомерів, діастереоізомерів, енантіомерно збагачених сумішей, і рацемічних сумішей, проліків, кристалічних форм, некристалічних форм, її аморфних форм, її сольватів, її метаболітів і фармацевтично прийнятних солей, де:

R_1 незалежно вибирають з групи, що складається з: карбоциклу, гетероциклу, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, арилалкенілу, гетероарилалкенілу, арилалкінілу, гетероарилалкінілу, ариламинокarbonілу, гетероариламинокarbonілу, арилкарбоксамідо, гетероарилкарбоксамідо, арилуреїдо, гетероарилуреїдо, арилокси, гетероарилокси, арилалкокси, гетероарилалкокси, ариламино або гетероариламіно, і де зазначені групи карбоциклу, гетероциклу, арилу, арилалкілу, гетероарилу або гетероарилалкілу можуть бути заміщені 0-3 замісниками R_{1a} , де R_{1a} незалежно вибирають з групи, що складається з: галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, алкоксіалкілу, алкілтіоалкілу, гідроксіалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкокси, нітро, аміно, моно- або дизаміщеного аміно, моно- або дизаміщеного аміноалкілу, амінокарбонілу, моно- або дизаміщеного амінокарбонілу, циклічного амінокарбонілу, аміносальфонілу, моно- або дизаміщеного аміносальфонілу, алкілкарбонілу, циклічного алкілкарбонілу, арилкарбонілу, гетероарилкарбонілу, алкілсульфонілу, циклічного алкілсульфонілу, арилсульфонілу, гетероарилсульфонілу, карбонової кислоти, етерифікованої карбонової кислоти, алкілкарбоніламіно, циклічного алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, ціано, арилалкілу, гетероарилалкілу, арилоксіалкілу, гетероарилоксіалкілу, арилтіоалкілу, гетероарилтіоалкілу, карбамату, моно- або дизаміщеного карбамату, R_{1b} -арилу або R_{1b} -гетероарилу, де R_{1b} являє собою Н, галоген, ОН, аміно, моно- або дизаміщений аміно, моно-, ди- або тригалогеноалкіл, алкокси, моно-, ди- або тригалогеноалкокси, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, аміноалкіл, моно- або дизаміщений аміноалкіл, карбоксамід, сульфонамід, карбамат, сечовину або ціано;

R_2 незалежно вибирають з групи, що складається з: Н, аміно, моно- або дизаміщеного аміно, ОН, карбоксилу, етерифікованого карбоксилу, карбоксаміду, N-монозаміщеного карбоксаміду і N,N-дизаміщеного карбоксаміду, ціано, алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, алкокси, тіоалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкілу, галогену, арилу або гетероарилу;

необов'язково R_1 і R_2 можуть бути зв'язані один з одним з утворенням спіроциклу;

R_3 , R_4 , R_5 і R_6 незалежно вибирають з групи, що складається з: Н, аміно, ОН, алкілу, галогеноалкілу, дигалогеноалкілу, тригалогеноалкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, алкокси і тіоалкілу,

необов'язково R_1 і R_3 можуть бути циклізовані з утворенням карбоциклу або гетероциклу, що містить 0-3 замісники R_a , де R_a вибирають з групи, що складається з галогену, алкілу, алкокси, тіоалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкокси, нітро, аміно, карбоксилу, етерифікованого карбоксилу, карбоксамідо, тіокарбоксамідо, ціано, моно-, дизаміщеного або полізаміщеного арилу і гетероциклу, що необов'язково містять 0-3 R_b , де R_b вибирають з групи, що складається з галогену, алкілу, алкокси, тіоалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкокси, нітро, аміно, карбоксилу, етерифікованого карбоксилу, карбоксамідо, тіокарбоксамідо і ціано;

необов'язково R_3 і R_4 або R_5 і R_6 циклізовані з утворенням містечкової біциклічної системи, що містить етиленовий місток;

необов'язково R_3 і R_6 циклізовані з утворенням містечкової біциклічної системи, що містить метиленову групу або етиленову групу, або гетероатом, вибраний з групи, що складається з N, O і S;

R_7 і R_8 незалежно вибирають з групи, що складається з водню, C_1 - C_8 алкілу, причому необов'язково ланцюг C_1 - C_8 алкілу може перериватися киснем або сіркою; алкокси, моно-, ди- або тригалогеноалкілу, моно-, ди- або тригалогеноалкокси, алкоксіалкілу, арилокси, гетероарилокси, арилалкокси, гетероарилалкокси, арилоксіалкілу, гетероарилоксіалкілу, арилалкоксіалкілу або гетероарил-алкоксіалкілу;

необов'язково R_7 і R_8 можуть бути циклізовані з утворенням спірокарбоциклу або спірогетероциклу;

і $m=0-5$.

Як було визначено вище у відношенні сполуки формул I і II, X вибирають з групи, що складається з арилу, моно- або полізаміщеного арилу, гетероциклу, гетероарилу, моно- або полізаміщеного гетероарилу, карбоциклу, моно- або полізаміщеного карбоциклу (CR_9R_{10})_n, де $n=0-5$. Термін арильні групи включає ароматичні карбоциклічні групи, такі як феніл, біфеніліл, інденіл, нафтил і конденсовані з гетероциклічними ароматичні групи, такі як 2-бензотієніл, 3-бензотієніл, 2-бензофураніл, 3-бензофураніл, 2-індоліл, 3-індоліл, 2-хінолініл, 3-хінолініл, 2-бензотіазол, 2-бензооксазол, 2-бензімідазол, 1-ізохінолініл, 4-хінолініл, 1-ізоіндоліл, 3-ізоіндоліл і акридиніл. Термін гетероциклічна група включає ароматичні і неароматичні

кільця, які, наприклад, містять від 3 до 20, переважно від 4 до 10 атомів у кільці, щонайменше, один з яких є гетероатомом, таким як кисень, сірка, фосфор або азот. Приклади таких груп включають фурил, тієніл, піроліл, піролідиніл, імідазоліл, триазоліл, тiazоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, триазиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, бензотієніл або бензофурил. Інші приклади включають неароматичні гетероциклічні кільця, які є неароматичними карбоциклічними кільцями, що містять один або більше гетероатомів, таких як азот, кисень або сірка у кільці. Кільце може бути п'яти-, шести-, семи- або восьмичленним. Приклади включають 2-тетрагідрофураніл, 3-тетрагідрофураніл, 2-тетрагідротієніл, 3-тетрагідротієніл, 2-морфоліно, 3-морфоліно, 4-морфоліно, 2-тіоморфоліно, 3-тіоморфоліно, 4-тіоморфоліно, 1-піролідиніл, 2-піролідиніл, 3-піролідиніл, 1-піперазиніл, 2-піперазиніл, 1-піперидиніл, 2-піперидиніл, 3-піперидиніл, 4-піперидиніл і 4-тіазолідиніл. У тому випадку, коли X і Z мають однакові значення, тоді ідентичні визначення застосовні до їх визначень. Крім того, якщо гетероарильні або гетероциклічні групи являють собою азотвмісні гетероцикли, азот може бути модифікований, і може існувати у формі $N \rightarrow O^-$ (N оксиди) і такі оксиди включені в об'єм даного винаходу. У випадку сірковмісних гетероциклів, оксиди сірки також включені в об'єм даного винаходу.

Замісники біля арильних груп, арилалкільних груп, гетероарильних груп, гетероарилалкільних груп і гетероциклічних груп даного винаходу вибирають з групи, що складається з галогену, алкілу, алкокси, моногалогеноалкокси, дигалогеноалкокси, тригалогеноалкокси, тіоалкілу і моногалогеноалкілу, дигалогеноалкілу, тригалогеноалкілу, нітро, аміно, карбокси, етерифікованої карбокси, карбоксаміду, тіокарбоксамідо і ціано. Зокрема, замісники можна також вибрати з групи, що складається з трифторметилу, C_{1-4} алкілу, галогену, трифторметокси, фторметокси, дифторметокси, C_{1-5} алкокси, C_{1-5} алканойлу, C_{1-5} алканойлокси, C_{1-5} алкіламіно, ді(C_{1-5} алкіл)аміно, C_{1-5} алканойламіно, нітро, карбокси, карбамоїлу, C_{1-5} алкоксикарбонілу, тіолу, C_{1-5} сульфонамідо, карбамоїл C_{1-5} алкілу, N-(C_{1-5} алкіл)карбамоїл C_{1-5} алкілу, N-(C_{1-5} алкіл)₂карбамоїл C_{1-5} алкілу, гідроксид C_{1-5} алкілу або C_{1-5} алкоксид C_{1-4} алкілу.

Терміни гало або галоген, самі по собі або як частина іншого замісника, означають, якщо не вказано інше, атоми фтору, хлору, бромі і йоду. Аналогічно, такі терміни як галогеноалкіл, включають моногалогеноалкіл і полігалогеноалкіл. Наприклад, термін галогено(C_{1-4})алкіл включає трифторметил, 2,2,2-трифторетил, 4-хлорбутил, 3-бромпропіл і тому подібне.

Термін алкіл, якщо його використовують окремо або як суфікс, включає нерозгалужений ланцюг і розгалужені структури, такі як первинні алкільні групи, вторинні алкільні групи і третинні алкільні групи. Такі групи можуть містити аж до 15, переважно аж до 8, і більш переважно аж до 4 атомів вуглецю. Аналогічно, терміни алкеніл і алкініл від-

носяться до ненасичених, нерозгалужених або розгалужених структур, що містять, наприклад, від 2 до 12, переважно від 2 до 6 атомів вуглецю. Циклічні фрагменти, такі як циклоалкіл, циклоалкеніл і циклоалкініл подібні за природою, але містять, щонайменше, 3 атоми вуглецю. Приклади насичених вуглеводневих радикалів включають такі групи, як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, ізобутил, втор-бутил, циклогексил, (циклогексил)метил, циклопропілметил, гомологи та ізомери, наприклад, н-пентилу, н-гексилу, н-гептилу, н-октилу і тому подібне. Приклади ненасичених алкільних груп включають вініл, 2-пропеніл, кротил, 2-ізопентеніл, 2-(бутадієніл), 2,4-пентадієніл, 3-(1,4-пентадієніл), етиніл, 1- і 3-пропініл, 3-бутиніл, і вищі гомологи та ізомери. У заявці, що розглядається, термін циклоалкіл включає адамантильні групи та інші місточкові сполуки. Терміни алкокси, алкіламіно та алкілтіо (або тіоалкокси) використовують в їх звичайному значенні, і вони відносяться до таких алкільних груп, що приєднані до іншої частини молекули через атом кисню, аміногрупу або атом сірки, відповідно. Тому такі терміни як алкокси і тіоалкіл включають алкільні фрагменти як визначено вище, приєднані до відповідної функціональної групи.

Інші придатні замісники, які можна використувати біля багатьох вуглецевих кілець даного винаходу, таких як циклоаліфатичні, ароматичні, неароматичні гетероциклічні кільця або бензильні групи, включають, наприклад, -ОН, галоген (-Br, -Cl, -I і -F), -O(аліфатична, заміщена аліфатична, бензильна, заміщена бензильна, фенільна, заміщена фенільна, ароматична або заміщена ароматична група), -CN, -NO₂, -COOH, -NH₂, -NH(аліфатична група, заміщена аліфатична, бензильна, заміщена бензильна, фенільна, заміщена фенільна, ароматична або заміщена ароматична група), -N(аліфатична група, заміщена аліфатична, бензильна, заміщена бензильна, фенільна, заміщена фенільна, ароматична або заміщена ароматична група)₂, -COO(аліфатична група, заміщена аліфатична, бензильна, заміщена бензильна, фенільна, заміщена фенільна, ароматична або заміщена ароматична група), -CONH₂, -CONH(аліфатична, заміщена аліфатична група, бензильна, заміщена бензильна, фенільна, заміщена фенільна, ароматична або заміщена ароматична група), -SH, -S(аліфатична, заміщена аліфатична група, бензильна, заміщена бензильна, фенільна, заміщена фенільна, ароматична або заміщена ароматична група) і -NH-C(=NH)-NH₂. Заміщене неароматичне гетероциклічне кільце, бензильна група або ароматична група можуть також містити аліфатичну або заміщену аліфатичну групу як замісник. Заміщена алкільна або аліфатична група може також містити неароматичне гетероциклічне кільце, бензильну, заміщену бензильну, ароматичну або заміщену ароматичну групу як замісник. Заміщене неароматичне гетероциклічне кільце може також містити =O, =S, =NH або =N(аліфатична, ароматична або заміщена ароматична група) як замісник. Заміщена аліфатична, заміщена ароматична група, заміщене неаромати-

чне гетероциклічне кільце або заміщена бензильна група можуть містити більше одного замісника.

Карбоциклічний замісник, як визначено для R₁, включає циклоалкіл, що містить 3-10 атомів вуглецю, і біциклічну або поліциклічну місточкові системи, такі як норборнаніл, адамантил і біцикло[2.2.2]октил. Карбоциклічний замісник, як визначено для R₁, може бути додатково заміщений гетероциклічним або гетероарильним кільцем, таким як піридил, піролідініл, і всі ті, які були визначені для X вище.

Конкретні приклади R₁ замісників включають феніл, піридин-2-іл, 4-метилфеніл, 3-метилфеніл, 2-метилфеніл, 4-бромфеніл, 3-бромфеніл, 4-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-трифторметилфеніл, 3-трифторметилфеніл, 2-трифторметилфеніл, 2-метоксифеніл, 3-піридил, 4-піридил, 2-метокси-5-піридил, 2-етокси-5-піридил, 3,4-метилendioксифеніл, 4-фторфеніл, 3-трифторметил-1H-піразол-1-іл, 3-фторфеніл, 4-метоксифеніл, 3-метоксифеніл, піридин-4-іл, піридин-3-іл, 5-метилпіридин-2-іл, 6-метилпіридин-2-іл, хінолін-4-іл, 3-метил-1H-піразол-1-іл, 3,5-диметил-1H-піразол-1-іл, 4-трифторметилфеніл, 3-трифторметилфеніл, 3,4-метилendioксифеніл, 4-ціанофеніл, 4-(метиламінокарбоніл)феніл, 1-оксидопіридин-4-іл, піридин-2-іл, піридин-3-іл, піридин-4-іл, 4-метилпіридин-2-іл, 5-метил-піридин-2-іл, 6-метилпіридин-2-іл, 6-метоксипіридин-2-іл, 6-метоксипіридин-3-іл, 6-метилпіридин-3-іл, 6-етилпіридин-3-іл, 6-ізопропілпіридин-3-іл, 6-циклопропілпіридин-3-іл, 1-оксидопіридин-3-іл, 1-оксидопіридин-2-іл, 3-ціанофеніл, 3-(метиламінокарбоніл)феніл, 4-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл, 5-(морфолін-4-ілкарбоніл)піридин-2-іл, 6-(морфолін-4-ілкарбоніл)піридин-3-іл, 4-(4-метилпіперазин-1-ілкарбоніл)феніл, 6-(азетин-1-іл)піридин-3-іл, 5-ціанопіридин-2-іл, 6-ціанопіридин-3-іл, 5-(метоксиметил)піридин-2-іл, 5-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-2-іл, 5-диметиламінометил, 4-етиламінокарбоніл феніл, 4-ізопропіламінокарбонілфеніл, 4-трет-бутиламінокарбонілфеніл, 4-диметиламінокарбонілфеніл, 4-(азетидин-1-іл)карбонілфеніл, 4-(піролідін-1-іл)карбонілфеніл, 4-(морфолін-4-іл)карбонілфеніл, 4-(диметиламінокарбоніл)-2-метил феніл, 2-метил-4-(метиламінокарбоніл)феніл, 3-метил-4-(метиламінокарбоніл)феніл, 4-(диметиламінокарбоніл)-3-метилфеніл, 3-метил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)феніл, 4-(диметиламінокарбоніл)-3-фторфеніл, 4-[(2,2,2-трифтор-етил)амінокарбоніл] феніл, 3-фтор-4-метиламінокарбонілфеніл, 4-етиламінокарбоніл-3-фторфеніл, 3-метиламінокарбонілфеніл, 3-диметиламінокарбонілфеніл, 5-диметиламінокарбоніл-2-метоксифеніл, 2-метокси-5-метиламінокарбонілфеніл, 3-(метиламінокарбоніламіно)феніл, 6-(морфолін-4-іл)піридин-3-іл, 6-диметиламінопіридин-3-іл, 6-ізопропіламінопіридин-3-іл, 6-(піролідін-1-іл)піридин-3-іл, 6-циклопропіламінопіридин-3-іл, 6-етоксипіридин-3-іл, 6-(2-фторетокси)піридин-3-іл, 6-(2,2-дифторетокси)піридин-3-іл, 6-(2,2,2-

трифторетокси)піридин-3-іл, 4-йодофеніл, 5-(піролідін-1-ілкарбоніл)-2-піридил, 5-(морфолін-4-ілкарбоніл)-2-піридил, 5-диметиламінокарбоніл-2-піридил, 4-метиламінокарбоніламінофеніл, 6-(1-гідрокси-1-метил етил)піридин-3-іл, 4-(1-гідрокси-1-метил етил)феніл, 4-(метоксиметил)феніл, 3-фтор-4-(метоксиметил)феніл, 4-(диметиламіно)феніл, 4-(диметиламіно)-3-фторфеніл, 1H-індазол-5-іл, 1-метил-1H-індазол-5-іл, 2-метил-1H-індазол-5-іл, 1,3-тіазол-2-іл, 5-етил-1,3-тіазол-2-іл, 5-(метиламінокарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл, 1,3-тіазол-5-іл, 2-(метоксикарбоніламіно)-1,3-тіазол-5-іл, 2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-іл, 5-(піридин-3-іл)-1,3-тіазол-2-іл, 5-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл, 5-амінокарбоніл-1,3-тіазол-2-іл, 5-диметиламінокарбоніл-1,3-тіазол-2-іл, 5-(піролідін-1-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл, 5-аліл-1,3-тіазол-2-іл, 5-пропіл-1,3-тіазол-2-іл, 5-етиламінокарбоніл-1,3-тіазол-2-іл, 5-феніл-1,3-тіазол-2-іл, 5-метил-1,3-тіазол-2-іл, 5-гідроксиметил-1,3-тіазол-2-іл, 5-(1-гідрокси-1-метилетил)-1,3-тіазол-2-іл, 5-метоксиметил-1,3-тіазол-2-іл, 5-(2-піридил)-1,3-тіазол-2-іл, 2-(піролідін-1-іл)-1,3-тіазол-4-іл, 2-(морфолін-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл, 2-метил-1,3-тіазол-5-іл, 2-(1-гідрокси-1-метилетил)-1,3-тіазол-5-іл, 2-(піролідін-1-іл)-1,3-тіазол-5-іл, 2-етокси-1,3-тіазол-5-іл, 2-етил-1,3-тіазол-5-іл, 2-(піролідін-1-ілметил)-1,3-тіазол-5-іл, 2-(морфолін-4-іл)-1,3-тіазол-5-іл, 2-метоксиметил-1,3-тіазол-5-іл, 2-ізобутил-1,3-тіазол-5-іл, 2-етиламінокарбоніл-1,3-тіазол-5-іл, 2-(піролідін-1-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-5-іл, 2-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-5-іл, 2-(3-піридил)-1,3-тіазол-5-іл, 2-(2-піридил)-1,3-тіазол-5-іл, 4-метил-1,3-тіазол-2-іл, 1,3-бензотіазол-2-іл, піримідин-5-іл, піримідин-2-іл, піридазин-4-іл, піридазин-3-іл, піразин-2-іл, 2-метоксипіримідин-5-іл, 2-етоксипіримідин-5-іл, 2-(2-фторетокси)піримідин-5-іл, 2-метилпіримідин-5-іл, 2-етилпіримідин-5-іл, 2-ізопропілпіримідин-5-іл, 2-циклопропілпіримідин-5-іл, піримідин-4-іл, 4-(піримідин-5-іл)феніл, 4-(1,3-оксазол-2-іл)феніл, 4-(1H-імідазол-1-іл)феніл, 4-(морфолін-4-іл)феніл, 5-(піразин-2-іл)піридин-2-іл, 4-(1-метил-1H-імідазол-5-іл)феніл, 4-(4,6-диметилпіримідин-5-іл)феніл, 6-бромпіридин-3-іл, 5-бромпіридин-2-іл, 4'-(метилсульфоніл)біфеніл-4-іл, 3'-(метилсульфоніл)біфеніл-4-іл, 3'-(метоксикарбоніл)біфеніл-4-іл, 4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)феніл, 4'-(диметиламіно)біфеніл-4-іл, 4-(піридин-3-іл)феніл, 4-(1H-піразол-4-іл)феніл, 3,3'-біпіридин-6-іл, 3,4'-біпіридин-6-іл, 5-(3-ацетилфеніл)піридин-2-іл, 5-[3-(диметиламіно)феніл]піридин-2-іл, 5-[3-(трифторметил)феніл]піридин-2-іл, 5-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин-2-іл, 5-(4-метоксифеніл)піридин-2-іл, 5-(3-метоксифеніл)піридин-2-іл, 5-[3-(амінокарбоніл)феніл]піридин-2-іл, 5-(4-фторфеніл)піридин-2-іл, 5-(3,4-дифторфеніл)піридин-2-іл, 5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)піридин-2-іл, 5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іл, 5-(1H-піразол-4-іл)піридин-2-іл, 5-(1-бензофуран-2-іл)піридин-2-іл, 5-(1,3-бензодіоксол-5-іл)піридин-2-іл, 5-(2-формілфеніл)піридин-2-іл, 4-(2'-формілбіфеніл)-4-

іл, 5-(1,3-оксазол-2-іл)піридин-2-іл, 6-(1,3-оксазол-2-іл)піридин-3-іл, 4-(1,3-тіазол-2-іл)феніл, 5-(1,3-тіазол-2-іл)піридин-2-іл, 6-(1,3-тіазол-2-іл)піридин-3-іл, 6-(1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл, 5-(1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл, 6-фенілпіридин-3-іл, 5-(піримідин-5-іл)піридин-2-іл, 5-(піримідин-2-іл)піридин-2-іл, 5-(3-амінокарбоніл феніл)піридин-2-іл, 4-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)феніл, 4-(1H-імідазол-4-іл)феніл, 5-[2-(гідроксиметил)феніл]піридин-2-іл, 2'-(гідроксиметил)біфеніл-4-іл, 5-[2-[(диметиламіно)метил]феніл]піридин-2-іл, 2'-[[(диметиламіно)метил]біфеніл-4-іл, 5-фторметилпіразин-2-іл, 5-дифторметилпіразин-2-іл, 5-метилпіразин-2-іл, 2-метилпіримідин-5-іл, 2-фторметилпіримідин-5-іл, 2-дифторметилпіримідин-5-іл, 2-трифторметилпіримідин-5-іл, 2-циклопропілпіримідин-5-іл, ізотіазол-5-іл, 3-метилізотіазол-5-іл, 3-фторметилізотіазол-5-іл, 4-(диметиламінокарбоніл)феніл, 4-(метиламінокарбоніл)феніл, 4-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл, 4-(піперидин-1-ілкарбоніл)феніл, 3-фтор-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)феніл, 5-(піролідін-1-ілкарбоніл)піридин-2-іл, 5-(диметиламінокарбоніл)піридин-2-іл, 5-(морфолін-4-ілкарбоніл)піридин-2-іл, хінолін-4-іл, 6-метоксипіридин-3-іл, 6-(морфолін-4-іл)піридин-3-іл, 4-(диметиламінометил)феніл, 5-(диметиламінометил)піридин-2-іл, 5-(диметиламінокарбоніл)піридин-2-іл, 4-[гідрокси(піридин-3-іл)метил]феніл, 6-[[(гідрокси(піридин-3-іл)метил]піридин-3-іл, 6-(диметиламінокарбоніл)піридин-3-іл, 4-(4-гідроксипіперидин-1-ілкарбоніл)феніл, 4-(4-метоксипіперидин-1-ілкарбоніл)феніл, 5-(4-метоксипіперидин-1-ілкарбоніл)піридин-2-іл, 6-(4-метоксипіперидин-1-ілкарбоніл)піридин-3-іл, фенокси, бензилокси, 2-тієніл, 5-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл, 5-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл, 2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-іл, 2-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-іл, 5-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл, 4-(піримідин-2-іл)феніл, 4-(піримідин-4-іл)феніл і 5-(метоксиметил)піридин-2-іл.

Радикали R_3 і R_4 або R_5 і R_6 циклізовані з утворенням містечкової біциклічної системи, що містить етиленовий місток, яка включає систему біцикло[2.2.2]октил і всі його ізомерні форми, адамантил і всі його ізомерні форми, що необов'язково можуть бути заміщені гетероциклом, гетероарилом, гідроксилом, аміно, галогеном, а також тими замісниками, що забезпечують одержання стабільних молекул, такими як C_1 - C_5 алкокси, галоген, галогеноалкіл і всі ті замісники, що визначені вище.

Радикали R_3 і R_6 циклізовані з утворенням містечкової біциклічної системи, що містить метиленову групу, або гетероатом, вибраний з групи, яка складається з N, O і S, що включає норборнаніл і всі ті стабільні містечкові системи, що також містять гетероатоми, визначені вище. Вони також можуть бути необов'язково заміщені гетероциклом, гетероарилом, гідроксилом, аміно, галогеном, а також тими замісниками, які забезпечують одержання стабільних молекул, такими як C_1 -

C₅алкокси, галоген, галогеноалкіл і всі ті замісники, що визначені вище.

Якщо R₇ і R₈ незалежно вибирають з алкоксигруп, таких як OR, де R може бути вибраний з групи, що складається з H, бут-2-ин-1-ілу, бензилу, піридин-2-ілметилу, піридин-3-ілметилу, пропоксиди і етоксиди.

Якщо не зазначено інше, то мається на увазі, що сполуки, представлені наведеною вище формулою, включають фармацевтично прийнятні солі, їх проліки, енантіомери, діастереоізомери, їх рацемічні суміші, кристалічні форми, некристалічні форми, аморфні форми та їх сольвати.

Термін фармацевтично прийнятні солі включає солі активних сполук, що одержують з відносно нетоксичними кислотами або основами, в залежності від конкретних замісників біля розкритих у даному описі сполук. Якщо сполуки даного винаходу містять відносно кислотні функціональні групи, можна одержати основно-адитивні солі, здійснюючи контактування нейтральної форми таких сполук з достатньою кількістю потрібної основи, або у чистому виді, або у придатному інертному розчиннику. Приклади фармацевтично прийнятних основно-адитивних солей включають солі натрію, калію, кальцію, амонію, органічного аміну або магнію, або аналогічні солі. Якщо сполуки даного винаходу містять відносно основні функціональні групи, кислотна-адитивні солі можна одержати, здійснюючи контактування нейтральної форми таких сполук з достатньою кількістю потрібної кислоти, або у чистому виді, або у придатному інертному розчиннику. Приклади фармацевтично прийнятних кислотна-адитивних солей включають такі, які одержані з неорганічних кислот, таких як хлористоводнева, бромистоводнева, азотна, карбонова, фосфорна, частково нейтралізованих фосфорних кислот, сірчаної, частково нейтралізованої сірчаної, йодистоводневої або фосфорної кислот і т.п., також як і солі, одержані з відносно нетоксичних органічних кислот, таких як оцтова, пропіонова, ізомасляна, малеїнова, малінова, бензойна, бурштинова, коркова, фумарова, мигдальна, фталева, бензолсульфонова, п-толуолсульфонова, лимонна, винна, метансульфонова і тому подібне. Вони включають також солі амінокислот, таких як аргінат і тому подібне, і солі органічних кислот, таких як глюкуронова або галактуринової кислоти і тому подібне. Деякі конкретні сполуки даного винаходу можуть містити одночасно основні і кислотні функціональні групи, що дозволяють перетворювати їх або в основно-адитивні солі, або в кислотна-адитивні солі.

Нейтральні форми сполук даного винаходу можна відновити, здійснюючи контактування солі з основою або кислотою, і виділяючи вихідну сполу-

ку звичайним способом. Вихідна форма сполуки відрізняється від різних сольових форм деякими фізичними властивостями, такими як розчинність у полярних розчинниках, але в іншому солі еквівалентні вихідній формі сполуки для цілей даного винаходу.

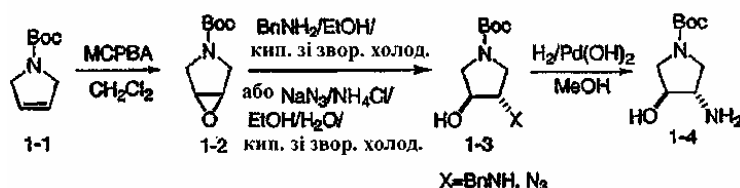
Як було зазначено вище, деякі зі сполук даного винаходу містять хіральні або асиметричні атоми вуглецю (оптичні центри) або подвійні зв'язки; припускається, що всі рацемати, діастереоізомери, геометричні ізомери та індивідуальні оптичні ізомери включені в об'єм даного винаходу.

Деякі зі сполук формули I, II або III можуть існувати у несольватованих формах, також як у сольватованих формах, включаючи пдратні форми. Взагалі, сольватовані форми еквівалентні несольватованим формам і вони повинні бути включені в об'єм даного винаходу. Деякі сполуки даного винаходу можуть існувати у множині кристалічних або аморфних форм. Взагалі, усі фізичні форми еквівалентні для застосувань, що розглядаються у даному винаході, і включені в об'єм даного винаходу.

На додаток до сольових форм, у даному винаході запропоновані сполуки, що можуть бути у формі проліків. Проліки розкритих у даному описі сполук являють собою такі сполуки, що легко піддаються хімічним змінам у фізіологічних умовах, що приводить до одержання сполук даного винаходу. Крім того, проліки можна перетворити у сполуки даного винаходу, використовуючи хімічні або біологічні способи в ex-vivo оточенні. Наприклад, проліки можуть повільно перетворюватися у сполуки даного винаходу, будучи вміщені у трансдермальні пластири разом з відповідним ферментом або хімічним реагентом.

Сполуки даного винаходу можна одержати рядом способів, добре відомих фахівцям у галузі органічного синтезу. Різні проміжні сполуки 3-амінопіролідину можна одержати з комерційних джерел або синтезувати, використовуючи способи, представлені на схемах 1-6. Трет-бутил-транс-3-аміно-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилат 1-4 можна синтезувати, виходячи з трет-бутил-2,5-дигідро-1Н-пірол-1-карбоксилату 1-1 (Схема 1). У результаті епоксидування 1-1, використовуючи окисник, такий як м-хлорпероксибензойна кислота (mCPBA), з подальшим розкриттям кільця бензиламіном або азидом натрію, одержують трет-бутил-транс-3-азидо-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилат або трет-бутил-транс-3-азидо-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилат 1-3. У результаті гідронування, використовуючи каталізатор, такий як паладій на вугіллі або гідроксид паладію, одержують сполуку 1-4.

Схема 1



Бензил-транс-3-аміно-4-гідроксипіролідін-1-карбоксилат 2-3 можна синтезувати, використовуючи послідовність реакцій, представлену на схемі 2. У результаті епоксидування бензил-3-піролін-1-карбоксилату 2-1, використовуючи окисник, такий як mCPBA, з подальшим розкриттям кільця гідроксидом амонію, одержують сполуку 2-3.

Схема 2

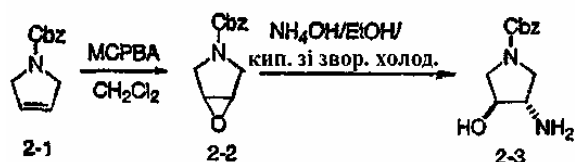
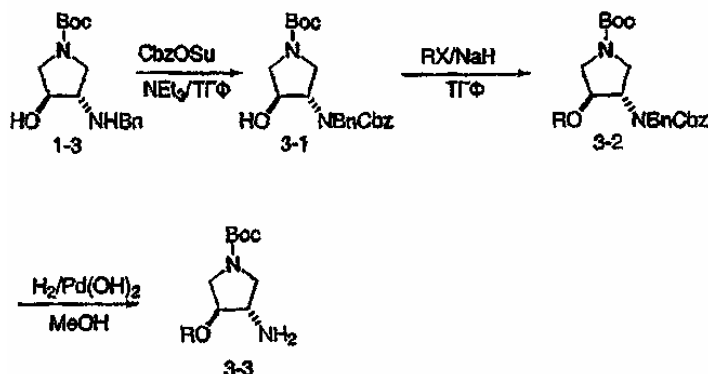


Схема 3

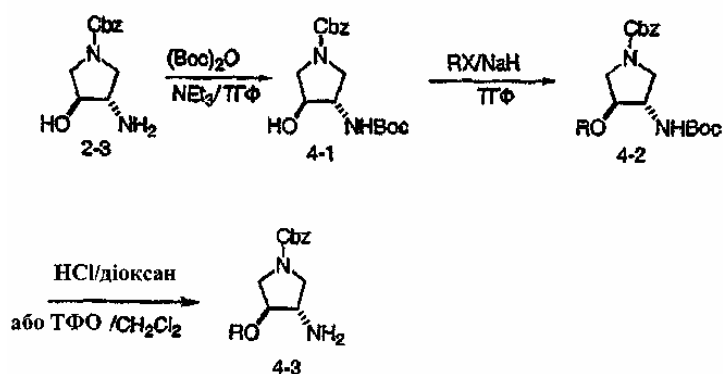


Альтернативно, алкілювання по 4-гідрокси біля піролідину можна здійснити, використовуючи спосіб, представлений на схемі 4. У результаті введення Boc захисних груп у проміжні сполуки 2-3, з подальшим алкілюванням алкілгалогенідом, вико-

Введення алкілу по 4-гідрокси біля піролідину можна здійснити, використовуючи послідовність реакцій, представлену на схемі 3. Здійснюючи реакцію проміжної сполуки 1-3 з N-(бензилоксикарбонілокси)сукцинімідом (CbzOSu), одержують сполуку 3-1. Після алкілювання гідроксильної групи алкілгалогенідом, використовуючи гідрід натрію, бензильні і Cbz групи видаляють, здійснюючи гідрування з використанням паладієвого каталізатора, такого як гідроксид паладію, і одержують похідні 3-алкоксипіролідину формули 3-3.

ристовуючи гідрід натрію як основу, одержують проміжну сполуку 4-2. Обробляючи сполуку 4-2 кислотою, такою як HCl у діоксані або TFA, одержують сполуки формули 4-3.

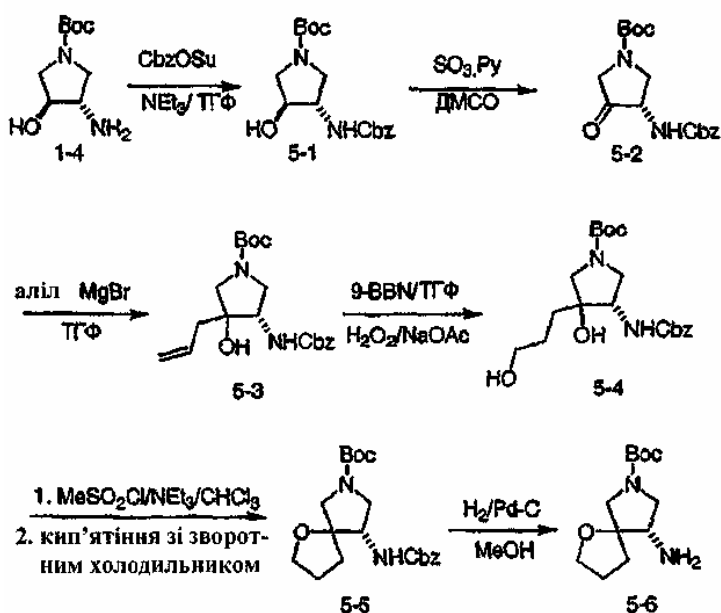
Схема 4



Похідні спіропіролідину, такі як сполука формули 5-6, можна синтезувати, використовуючи послідовність реакцій, представлену на схемі 5. Вводячи Cbz захисні групи у проміжну сполуку 1-4, з подальшим окисненням, використовуючи окисник, такий як комплекс триоксиду сірки і піридину, одержують кетон 5-2. У результаті приєднання алілмагнійброміду до кетону 5-2 одержують тре-

тинний спирт 5-3. Олефін у сполуці 5-3 перетворюють у спирт, обробляючи 9-BBN/H₂O₂. Після обробки одержаного спирту метансульфонілхлоридом, реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником, здійснюючи замикання кільця та одержуючи продукт 5-5. У результаті видалення Cbz за допомогою гідрування, одержують сполуку 5-6.

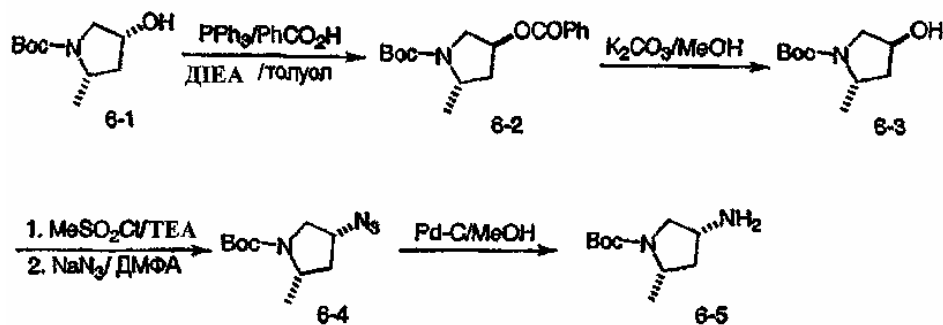
Схема 5



5-Алкілзаміщені похідні 3-амінопіролідину, такі як сполука формули 6-5, можна одержати, використовуючи послідовність реакцій, представлену на схемі 6. Сполуку 6-1, яку синтезують відповідно до способів, розкритих у літературі (T. Rosen, et al. J. Med. Chem. 1988, 31, 1598-1611), піддають реакції сполучення Мітсунобу з бензойною кислотою, одержуючи складний ефір 6-2. У результаті гідролізу складного ефіру, використовуючи

$K_2CO_3/MeOH$, одержують спирт 6-3. У результаті реакції спирту з метансульфонілхлоридом з подальшою обробкою одержаного мезитату азидом натрію при підвищеній температурі, одержують азидосполуку 6-4. Перетворення азидо у сполуці 6-4 в аміногрупу із застосуванням гідрування і використанням каталізатора, такого, як Pd-C, дає сполуки формули 6-5.

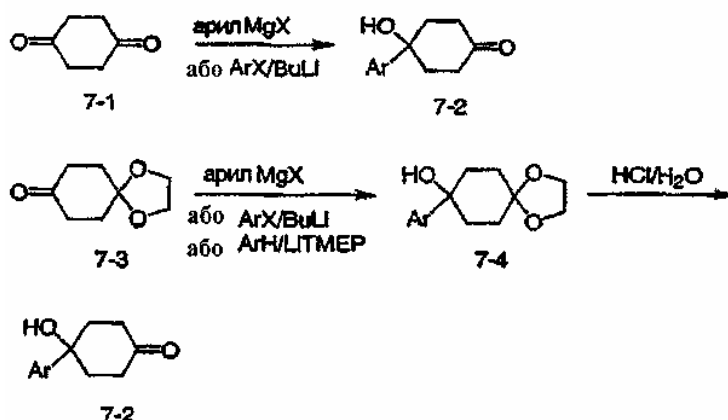
Схема 6



Різні похідні циклогексанону можна синтезувати, використовуючи послідовності реакцій, представлені на схемах 7-19. Сполуки формули 7-2 можна одержати шляхом приєднання арилмагнійгалогеніду або арилгалогенід/ $BuLi$ до 1,4-циклогександіону 7-1. Альтернативно, сполуки 7-2

можна синтезувати шляхом приєднання арилмагнійгалогеніду, арилгалогенід/ $BuLi$ або гетероарилН/літій-тетраметилпіперидину до моноетилкеталю 1,4-циклогександіону 7-3, з подальшою обробкою кислотою одержаного кеталю 7-4.

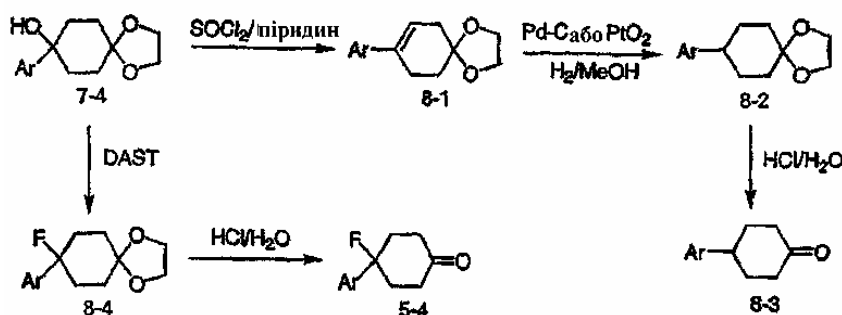
Схема 7



Похідні 4-арилциклогексанону формул 8-3 і 8-5 можна синтезувати, використовуючи послідовність реакцій, представлену на схемі 8. Проміжну сполуку 7-4 піддають обробці агентом, що дегідратує, таким як тіонілхлорид/піридин, з подальшим відновленням одержаного олефіну шляхом гідруван-

ня з використанням каталізатора, такого як Pd-C або PtO₂. Обробка проміжної сполуки 7-4 DAST перетворює гідроксигрупу у групу фтору. У результаті видалення кеталю у сполуках 8-2 і 8-4 шляхом обробки кислотою одержують кетони формул 8-3 і 8-5.

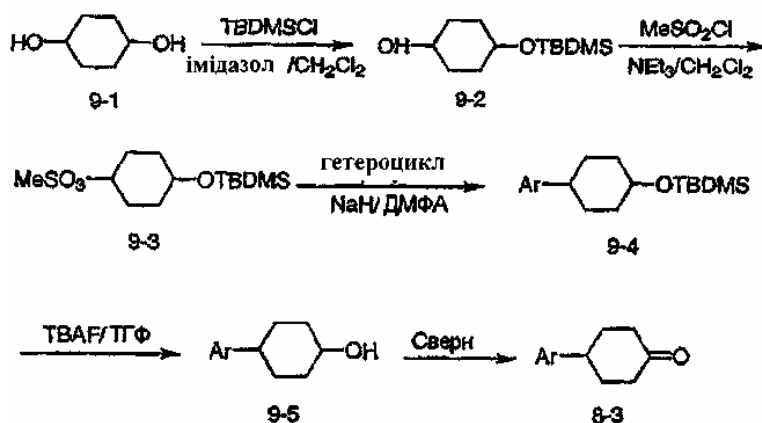
Схема 8



Альтернативно, сполуки формули 8-3 можна одержати, використовуючи послідовність реакцій, представлену на схемі 9. Монозахист циклогексан-1,4-діолу 9-1 трет-бутилдиметилсилілом (TBDMS) з подальшим мезилуванням приводить до одержання мезилату 9-3. Заміна мезилату гетероари-

лом, таким як піразол, імідазол, триазол або тетразол, приводить до одержання проміжної сполуки 9-4. У результаті видалення TBDMS групи з використанням TBAF з подальшим окисненням за Сверном одержують сполуки формули 8-3.

Схема 9

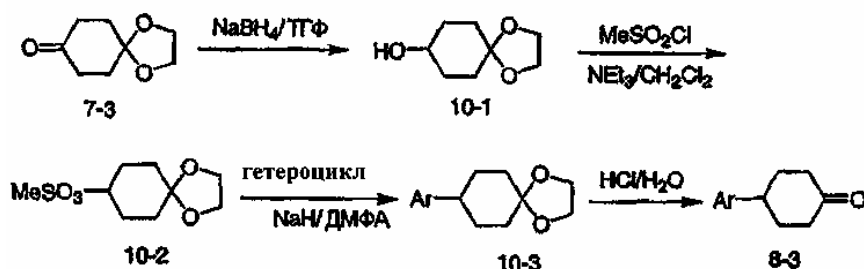


Аг являє собою заміщений піразол, імідазол, триазол або тетразол.

Альтернативно, сполуки формули 8-3 можна синтезувати відповідно до схеми 10. У результаті відновлення кетону 7-3, за допомогою відновного агента, такого як боргідрид натрію, утворюється спирт 10-1, що перетворюють у мезилат 10-2,

шляхом обробки метансульфонілхлоридом. Заміщення мезилату 10-2 гетероциклом, таким як піразол, імідазол, триазол або тетразол, приводить до одержання проміжної сполуки 10-3, яку перетворюють у сполуки формули 8-3 шляхом обробки кислотою, такою як HCl.

Схема 10 .

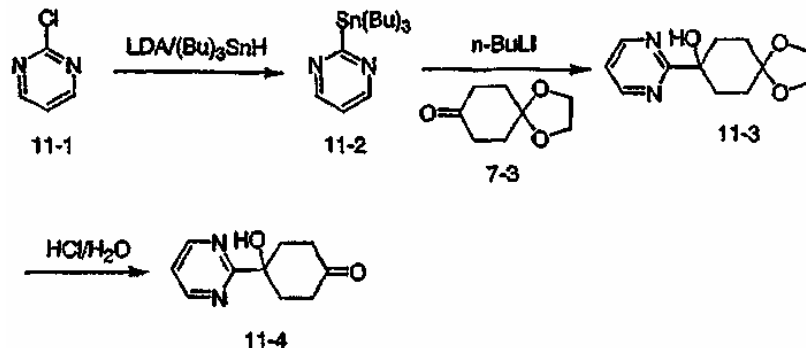


Аг являє собою заміщений піразол, імідазол, триазол або тетразол.

4-гідрокси-4-(піримідин-2-іл)циклогексанон 11-4 можна синтезувати, використовуючи послідовність реакцій, представлену на схемі 11. 2-хлорпіримідин 11-1 піддають обробці LDA/(Bu)₃SnH, одержуючи похідне станілпіриміди-

ну 11-2. У результаті обробки сполуки 11-2 н-бутиллітєм і подальшого гасіння моноетиленкеталем 1,4-циклогександіону 7-3 одержують проміжний кеталь 11-3. Видалення захисних груп кеталю кислотою, такою як HCl, приводить до одержання кетону 11-4.

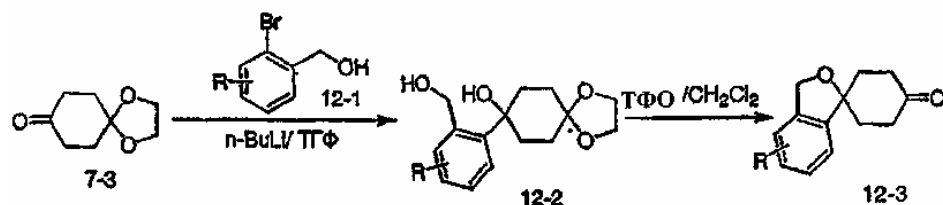
Схема 11



Похідні спіроциклогексанону формули 12-3 можна синтезувати, використовуючи послідовність реакцій, представлену на схемі 12. У результаті обробки R-заміщеного 2-бромбензилового спирту 12-1 н-бутиллітєм і додавання одержаного розчи-

ну до моноетиленкеталю 1,4-циклогександіону 7-3 одержують аддукт 12-2. Обробка сполуки 12-2 TFA/CH₂Cl₂ приводить до замикання кільця і одночасного видалення кеталю, у результаті чого утворюється спірокетон 12-3.

Схема 12



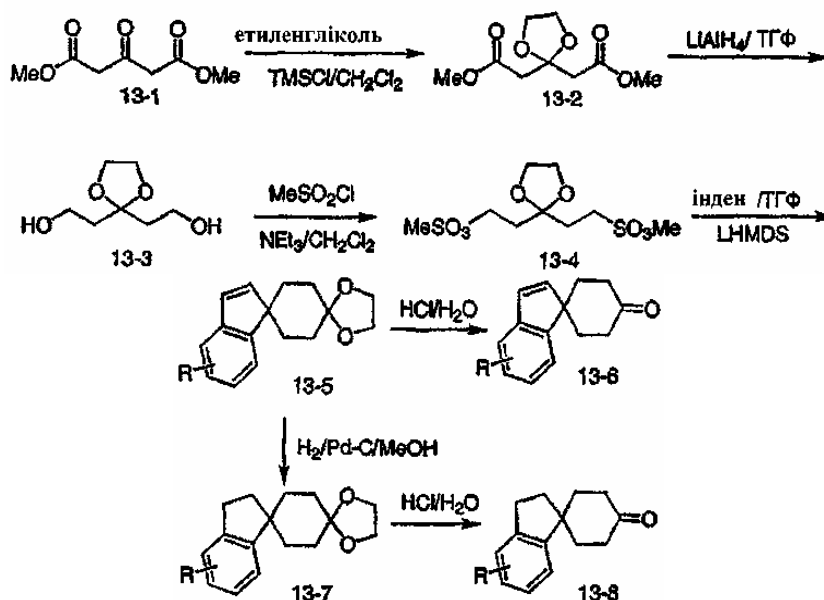
Спірокетони формул 13-6 і 13-8 можна одержати, використовуючи послідовність реакцій, представлену на схемі 13. Після захисту кетону у

сполуці 13-1 з використанням етиленгліколю/TMSCl, складний дієфір 13-2 відновлюють до діолу 13-3, використовуючи відновний агент, такий

як літіялюмінійгідрид. Одержаний діол перетворюють у димезилат 13-4, який піддають взаємодії з похідним індену, використовуючи LHMDs, і одержуючи проміжну сполуку спіроіндену 13-5. У результаті гідратування сполуки 13-5 одержують похід-

не спіроіндану 13-7. У результаті видалення захисних груп кеталю у сполуках 13-5 і 13-7 з використанням кислоти, такої як HCl, одержують відповідні кетони 13-6 і 13-8.

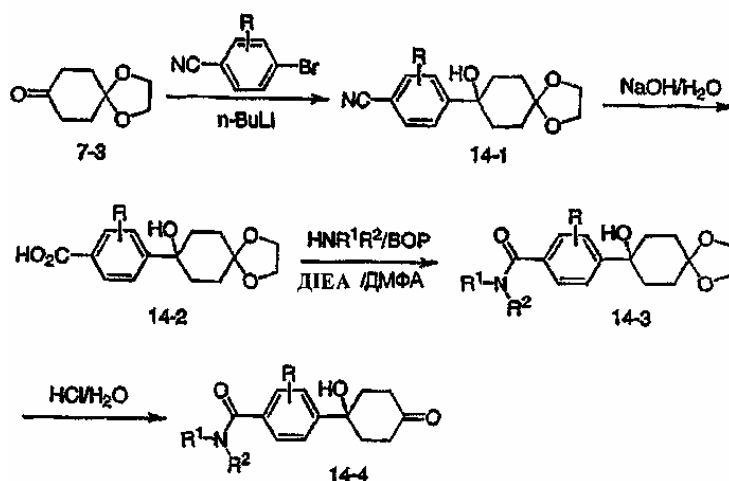
Схема 13



На схемі 14 представлений синтез сполуки формули 14-4. У результаті обробки R-заміщеного 4-ціанофенілброміду n-бутиллітієм з подальшим гасінням моноетиленкеталем 1,4-циклогександіону 7-3 одержують проміжну сполуку 14-1. Після гідро-

лізу ціаногрупи основою здійснюють взаємодію одержаної карбонової кислоти з аміном, використовуючи зв'язувальний агент, такий як BOP, і одержуючи амід 14-3. У результаті обробки кеталю 14-3 кислотою одержують кетони формули 14-4.

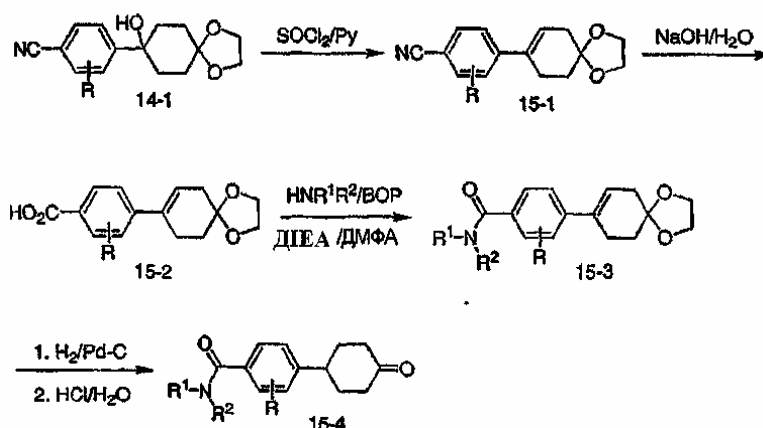
Схема 14



Сполуки формули 15-4 можна одержати, використовуючи послідовність реакцій, представлену на схемі 15. У результаті дегідратації проміжної гідроксисполуки 14-1 шляхом обробки сумішшю тіонілхлорид/піридин одержують олефінову проміжну сполуку 15-1. У результаті гідролізу ціано у сполуці 15-1 за допомогою основи і подальшого

приєднання одержаної карбонової кислоти до аміну, одержують амідну проміжну сполуку 15-3. Потім одержують сполуки формули 15-4 шляхом гідратування сполуки 15-3 з використанням каталізатора, такого як Pd-C, з подальшою обробкою кислотою.

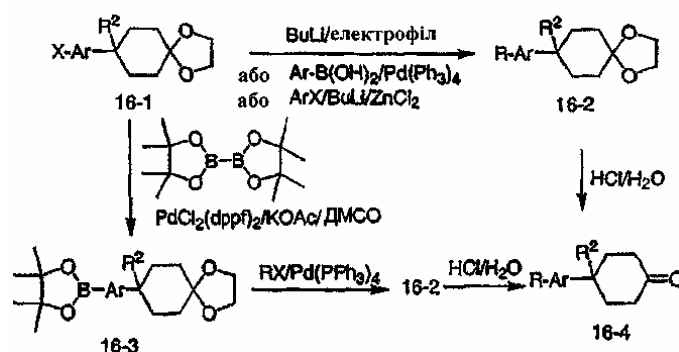
Схема 15



Введення замісника в арил або гетероарил у положенні 4-циклогексанону можна здійснити, виходячи з проміжного кеталу 16-1, де X являє собою бром або йод. У результаті обробки кеталу 16-1 бутилітєм з подальшим гасінням електрофільною сполукою, такою як алкілгалогенід, альдегід, кетон, ізоціанат, хлорформіат або карбонат, сполученням Сузукі сполуки 16-1 з бороною ки-

слоту або реакцією сполуки 16-1 з арилZnX (X являє собою галогенід) одержують R-заміщене арилпохідне 16-2. Альтернативно, сполуки формули 16-2 можна одержати, перетворюючи 16-1 у складний бороновий ефір, з подальшою реакцією сполучення Сузукі одержаного боронового складного ефіру і RX (X являє собою Br, I). Після обробки кеталу 16-2 кислотою одержують кетон 16-4.

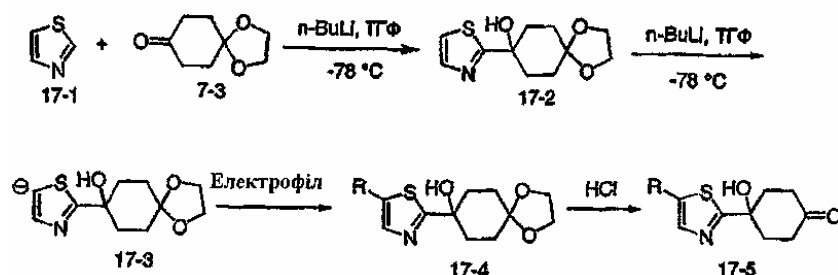
Схема 16



Якщо Ar у сполуці 16-4 являє собою тіазольний залишок, введення R замісника можна здійснити, використовуючи послідовності реакцій, представлених на схемах 17-19. 5-Il-заміщені похідні 1,3-тіазол-2-ілу формули 17-5 можна одержати, використовуючи послідовність реакцій, представлену на схемі 17. У результаті обробки 1,3-тіазолу н-бутилітєм з подальшим гасінням моноетилен-

кеталем 1,4-циклогександіону 7-3 утворюється проміжна сполука 17-2. Літіювання у положенні 5 тіазолу з подальшим гасінням електрофільною сполукою, такою як алкілгалогенід, ізоціанат, діоксид вуглецю, альдегід або кетон, приводить до одержання проміжної сполуки 17-4. Перетворення кеталу у кетон 17-5 здійснюють обробкою кислотою.

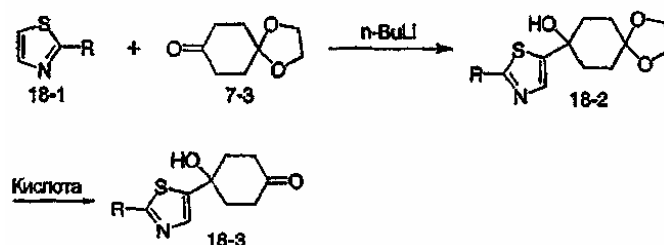
Схема 17



Синтез 2-R-заміщених похідних 1,3-тіазол-5-ілу формули 18-3 включає літіювання 18-1 з подальшим гасінням моноетиленкеталем 1,4-

циклогександіону і перетворенням одержаного кеталю у кетон.

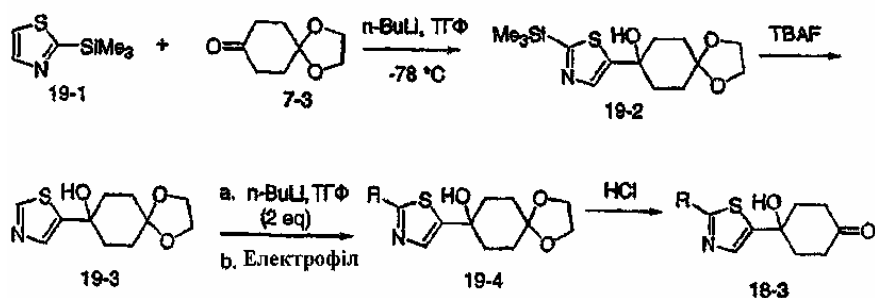
Схема 18



Альтернативно, сполуки формули 18-3 можна одержати, використовуючи послідовність реакцій, представлену на схемі 19. Літіювання 2-триметилсиліл-захищеного тіазолу 19-1 з подальшим гасінням сполукою 7-3 дає проміжну сполуку 19-2. Після видалення триметилсилільних груп за

допомогою TBAF, літіювання сполуки 19-3 з подальшим гасінням електрофільною сполукою, такою як алкілгалогенід, альдегід, кетон, ізоціанат, хлорформіат або карбонат, приводить до одержання 5-N-заміщеного похідного тіазолу 19-4. Після обробки 19-4 кислотою одержують кетон 18-3.

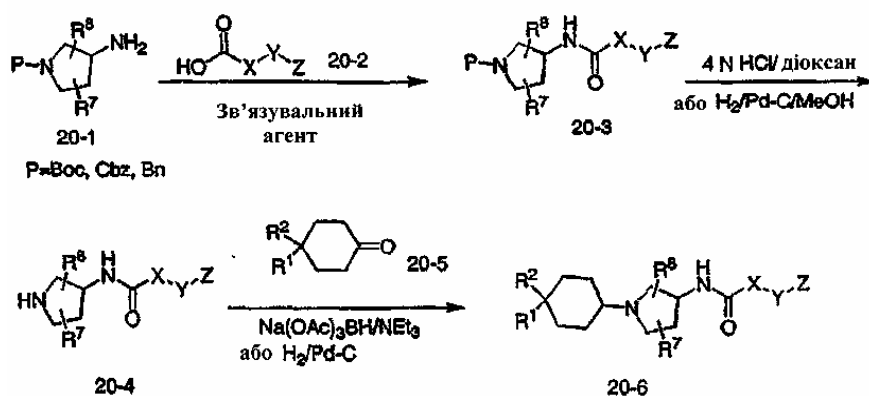
Схема 19

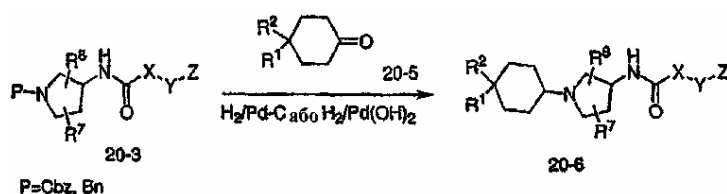


Кінцеві сполуки формули I можна одержати, об'єднуючи проміжні сполуки 3-амінопіролідину з проміжними сполуками циклогексанону, як представлено на схемі 20. Сполучення похідних 3-амінопіролідину 20-1 з карбоною кислотою формули 20-2 з використанням зв'язувального агента, такого як BOP, хлорформіат або EDC, приводить до утворення амідів 20-3. Після видалення захисної групи (P) біля азоту піролідину з використанням кислоти або гідрування, відновне аміну-

вання одержаного піролідину 20-4 кетоном формули 20-5 з використанням відновного агента, такого як триацетоксиборгідрид натрію, або каталітичного гідрювання дає цільові сполуки формули 20-6. Альтернативно, сполуки формули 20-6 можна одержати шляхом відновного амінування сполуки 20-3 (P являє собою Cbz, Bn) кетоном формули 20-5 шляхом гідрювання з використанням каталізатора, такого як Pd-C або Pd(OH)₂.

Схема 20

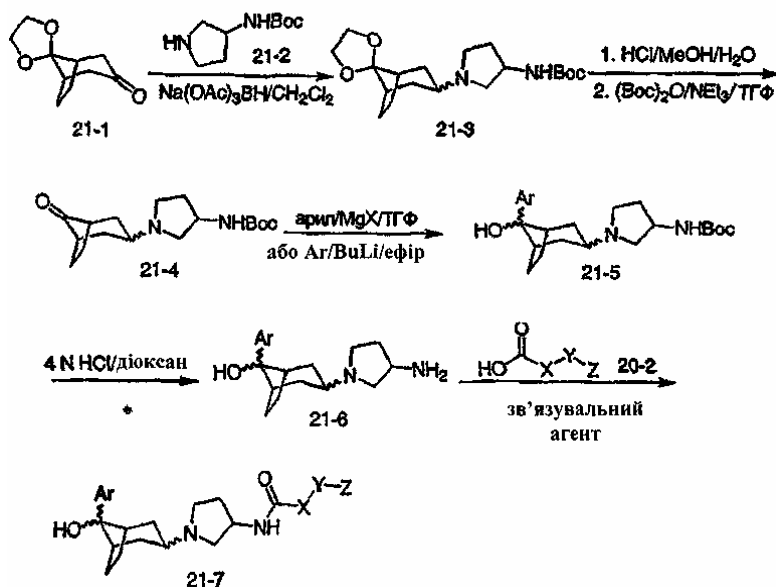




Альтернативно, різні кінцеві сполуки формули I можна синтезувати, використовуючи послідовність реакцій, представлену на схемі 21. У результаті відновного амінування 3-трет-бутоксикарбоніламінопіролідину 21-2 кетоном 21-1 (M. Povarny et al. Tetrahedron Lett. 1984, 25, 131L-1312) з використанням відновного агента, такого як триацетоксиборгідрид натрію, одержують проміжну сполуку 21-3. Обробка сполуки 21-3 кислотою у водному розчині перетворює кеталь у кетон і при цьому одночасно відбувається видалення Boc

груп. Одержаний амін піддають взаємодії з ди-трет-бутилдикарбонатом, одержуючи Boc-захищену проміжну сполуку амінокетону 21-4. У результаті приєднання арилMgX або ArX/BuLi до кетону 21-4 утворюється спирт 21-5. Видалення Boc за допомогою кислоти, такої як 4н HCl, у діоксані, з подальшим приєднанням одержаного аміну 21-6 до карбонової кислоти формули 20-2 за допомогою зв'язувального агента, такого як BOP, дає цільові сполуки формули 21-7.

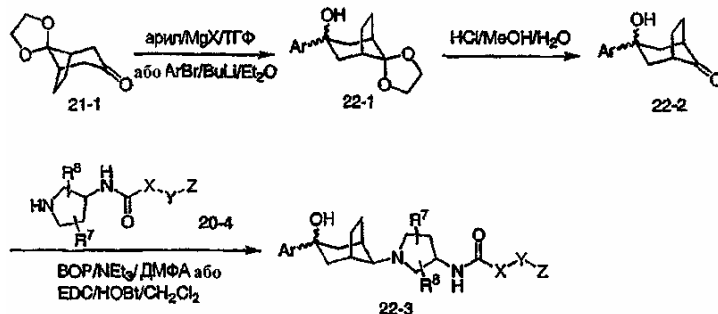
Схема 21



Альтернативно, різні кінцеві сполуки формули I можна одержати, використовуючи послідовність реакцій, представлену на схемі 22. У результаті приєднання арилMgX або ArX/BuLi до кетону 21-1 (M. Povarny et al. Tetrahedron Lett. 1984, 25, 131L-1312) одержують спирт 22-1. Кеталь у 22-1 перетворюють у кетон, обробляючи кислотою, такою як

HCl у водному розчині. Одержаний кетон 22-2 піддають відновному амінуванню проміжною сполукою піролідину 20-4 з використанням відновного агента, такого як триацетоксиборгідрид натрію, одержуючи у результаті цільові сполуки формули 22-3.

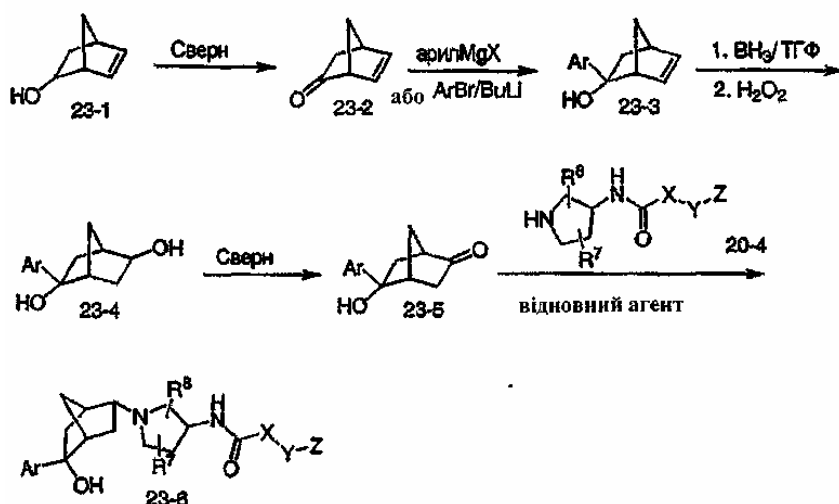
Схема 22



Альтернативно, різні сполуки формули I можна синтезувати, використовуючи послідовність реакцій, представлену на схемі 23. Окиснення за Сверном 5-норборнен-2-олу (23-1) (G.T. Wang et al. J. Org. Chem. 2001, 66, 2052-2056) з подальшим приєднанням арилMgX або ArX/BuLi до одержаного кетону 23-2 приводить до утворення третинного спирту 23-3 (C.J. Collins, B.M. Benjamin, J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 1652-1661). Олефін у сполуці

23-3 перетворюють у спирт 23-4, обробляючи сумішню боран/перекис водню (C.J. Collins, B.M. Benjamin, J. Org. Chem. 1972, 37, 4358-4366). У результаті окиснення за Сверном спирту одержують кетон 23-5, який піддають відновному амінуванню похідним піролідину 20-4 з використанням відновного агента, такого як триацетоксиборгідрид натрію, і одержують цільові сполуки формули 23-6.

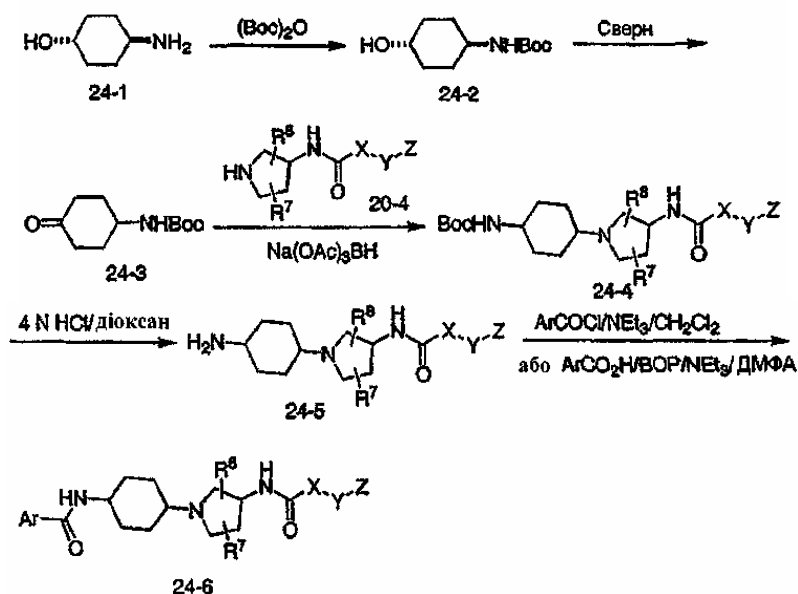
Схема 23



Альтернативно, різні сполуки формули I можна синтезувати, використовуючи послідовність реакцій, представлену на схемі 24. Здійснення взаємодії транс-4-аміноциклогексанолу 24-1 з ди-трет-бутилдикарбонатом приводить до одержання транс-4-трет-бутоксикарбоніламіноциклогексанолу 24-2, який піддають реакції окиснення за Сверном, одержуючи кетон 24-3. У результаті відновного амінування кетону 24-3 похідним піролідину 20-4 з

використанням відновного агента, такого як триацетоксиборгідрид натрію, одержують проміжну сполуку 24-4. Після видалення Boc у сполуці 24-4 з використанням кислоти, такої як 4н HCl у діоксані, одержаний амін 24-5 ацилюють арилкарбонною хлорангідридом або арилкарбонною кислотою, використовуючи зв'язувальний агент, такий як BOP, і одержують цільові сполуки формули 24-6.

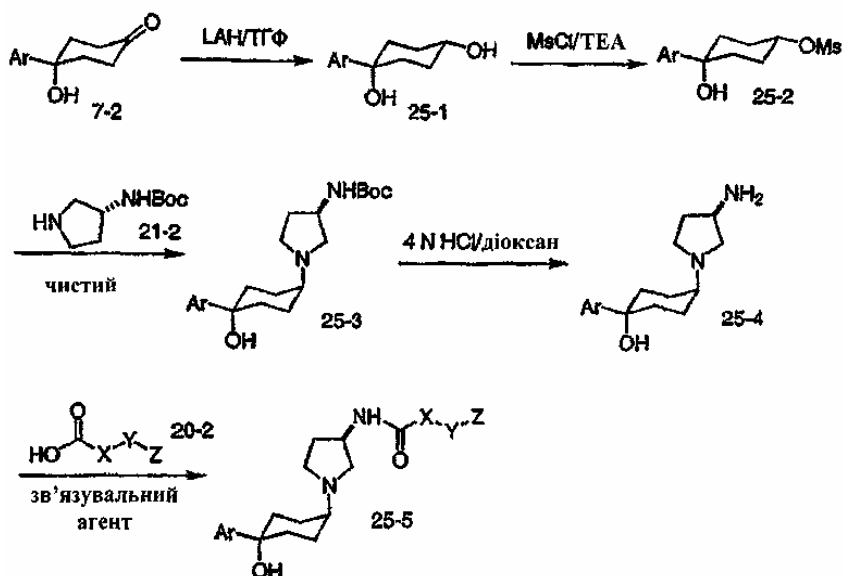
Схема 24



Альтернативно, сполуки формули I можна одержати, використовуючи послідовність реакцій, представлену на схемі 25. У результаті відновлення проміжної сполуки кетону 7-2 з використанням відновного агента, такого як літійалюмінійгідрид або боргідрид натрію, одержують цис-діол 25-1. Селективне мезилування можна здійснити, обробляючи сполуку 25-1 одним еквівалентом мета-

нсульфонілхлориду, одержуючи транс-мезилат 25-2. Заміна мезилату похідним 3-амінопіролідину, таким як 21-2, приводить до одержання транс-1,4-дизаміщеного похідного циклогексану 25-3. У результаті видалення Boc груп за допомогою кислоти з подальшою реакцією сполучення одержаного аміну з карбоною кислотою формули 20-2 одержують цільові сполуки формули 25-5.

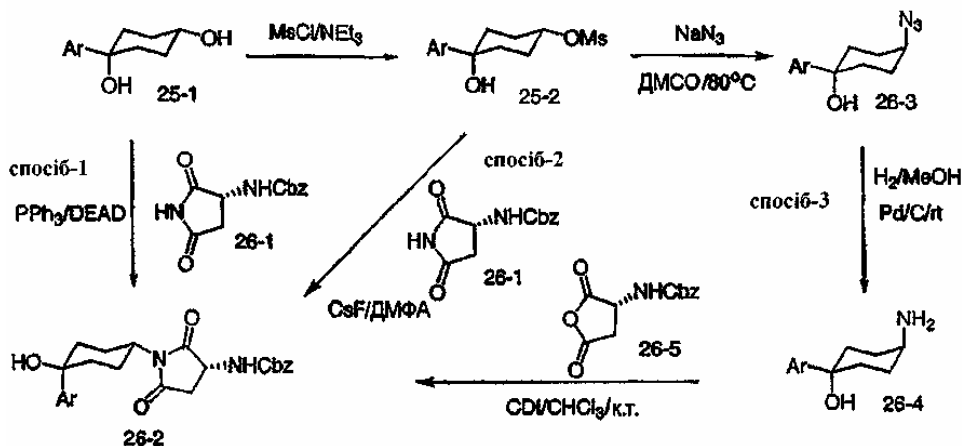
Схема 25



Альтернативно, сполуки формули I можна синтезувати, використовуючи послідовності реакцій, представлені на схемах 26-27. Проміжну сполуку 26-2 можна одержати трьома способами (Схема 26). Спосіб-1 включає реакцію сполучення Мітсунобу спирту 25-1 із сукцинімідом 26-1, який одержують, обробляючи D-аспарагін сумішшю тіонілхлорид/метанол (етерифікація) з подальшою циклізацією за допомогою основи, такої як NaOH.

Спосіб-2 включає заміну проміжної сполуки мезилату 25-2 сукцинімідом 26-1 у присутності основи, такої як CsF. У способі-3, мезилат 25-2 замінюють азидом натрію і одержану проміжну азидосполуку 26-3 відновлюють до аміну (26-4) гідруванням. Розкриття кільця ангідриду D-аспарагінової кислоти 26-5 за допомогою 26-4, з подальшим замиканням кільця за допомогою карбонілдімідазолу приводить до одержання проміжної сполуки 26-2.

Схема 26



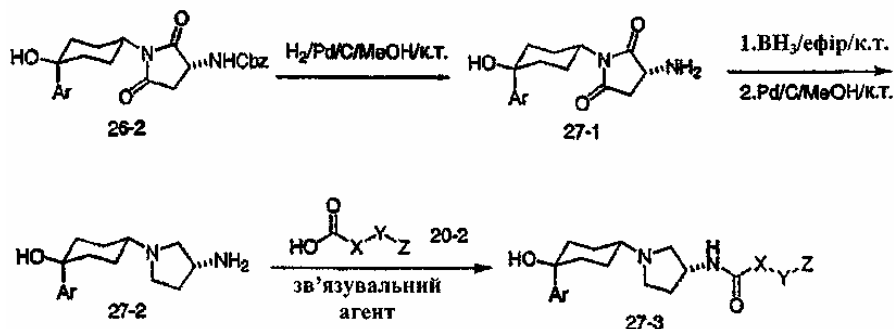
Перетворення проміжної сполуки 26-2 у кінцеві продукти 27-3 можна здійснити, використовуючи

послідовність реакцій, представлену на схемі 27. Після видалення Cbz групи у 26-2 гідруванням

сукцинімід 27-1 відновлюють до піролідину, обробляючи бораном, з подальшим руйнуванням комплексу шляхом гідрування. У результаті реакції сполучення аміну 27-2 і карбонової кислоти фор-

мули 20-2 з використанням зв'язувального агента, такого як BOP, хлорформіат або EDC, одержують кінцеві сполуки формули 27-3.

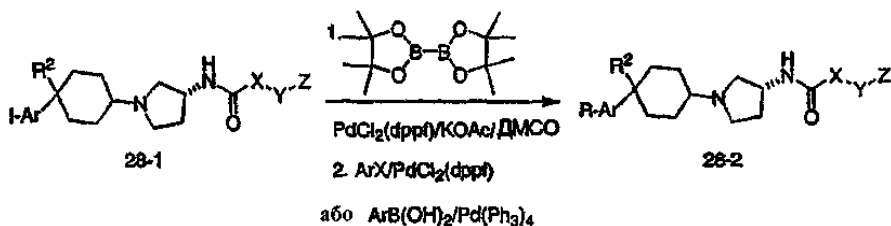
Схема 27



Альтернативно, кінцеві сполуки формули 1- можна одержати, використовуючи послідовність реакцій, представлену на схемі 28. Якщо Ar залишок біля циклогексилу у 28-1 містить групу йоду, йод можна перетворити в ефір боронової кислоти. Здійснюючи реакцію сполучення одержаного ефіру

боронової кислоти і ArX (X являє собою Br, I) у присутності $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, одержують R-заміщені сполуки формули 28-2. Альтернативно, сполуки формули 28-2 можна одержати, здійснюючи реакцію сполучення Сузукі боронової кислоти зі сполукою 28-1.

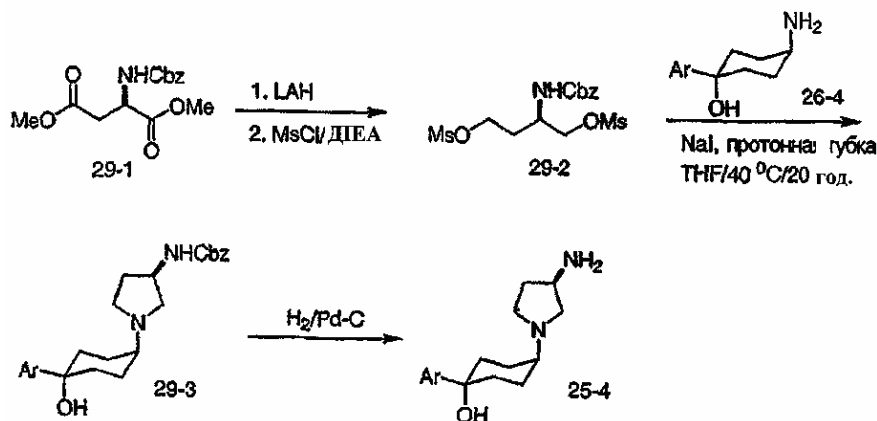
Схема 28



Альтернативно, проміжні сполуки формули 25-4 можна одержати, використовуючи послідовність реакцій, представлену на схемі 29. Відновлюючи N-Cbz-захищений диметиловий ефір D-аспарагінової кислоти 29-1 за допомогою відновного агента, такого як LAH, з подальшою обробкою одержаного діолу метансульфонілхлоридом, одержують димезилат 29-2. Обробляючи проміжну

сполуку аміну 26-4 димезилатом 29-2 у присутності NaI і «протонної губки», одержують похідне піролідину 29-3. У результаті видалення Cbz групи у сполуці 29-3 гідруванням з використанням катализатора, такого як Pd-C, одержують проміжну сполуку формули 25-4.

Схема 29



Альтернативно, сполуки формули I можна одержати, використовуючи послідовність реакцій, представлену на схемі 30. У результаті відновного амінування похідного піролідину формули 30-1 похідним кетону формули 30-2 з використанням відновного агента, такого як триацетоксиборгидрид натрію, одержують проміжну сполуку 30-3. Видалення захисних груп Р (Р являє собою Boc або Cbz) і подальше здійснення реакції сполучення одержаного аміну і карбонової кислоти формули 20-2, приводить до одержання сполуки формули 30-5.

Сполуки даного винаходу можуть бути модуляторами MCP-1 рецепторів, наприклад, антагоністами, і можуть мати здатність інгібувати зв'язування MCP-1 з його рецепторами. Дивно, що сполуки блокують міграцію Т клітин *in vitro* і здійснюють сильний вплив на залучення запальних клітин у багатьох моделях запальних захворювань. Тому сполуки формули I корисні як агенти для лікування запальних захворювань, особливо таких, які зв'язані з накопиченням лімфоцитів і/або моноцитів, таких як артрит, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, невропатичний біль, атеросклероз і відторгнення трансплантатів. Крім того, ці сполуки можна застосовувати для лікування порушень типу алергійної гіперчутливості, таких як астма та алергійні риніти, що характеризуються активацією базофілів і залученням еозинофілів, а також для лікування рестенозу і хронічних або гострих імунних розладів.

Модулювання активності рецепторів хемокінів, як це використано у контексті даного винаходу, включає антагонізм, агонізм, частковий антагонізм і/або частковий агонізм активності, зв'язаної з конкретними рецепторами хемокінів, переважно з CCR2 рецепторами. Термін композиція, у тому значенні, як використано у даному описі, включає продукт, що містить специфічні інгредієнти у конкретних кількостях, також як будь-який продукт, що одержаний, безпосередньо або опосередковано, у результаті комбінації специфічних інгредієнтів у конкретних кількостях. Під терміном фармацевтично прийнятний мають на увазі носій, розріджувач або ексципієнт, які повинні бути сумісними з іншими інгредієнтами композиції, і не повинні шкідливо впливати на реципієнта, який приймає їх.

Сполуки формули I даного винаходу, і композиції, що містять їх, можна використовувати для модулювання активності рецепторів хемокінів, особливо CCR2. Відповідно, сполуками даного винаходу є такі сполуки, що інгібують, принаймні, одну функцію або характеристику CCR2 білка ссавців, наприклад, CCR2 білка людини. Здатність сполуки інгібувати таку функцію можна продемонструвати за допомогою аналізу зв'язування (наприклад, зв'язування ліганду або зв'язування промотору), аналізу передачі сигналів (наприклад, активації G білка ссавців, індукування швидкого і короткочасного підвищення концентрації кальцію, що не містить цитозолів) і/або функції клітинної реакції (наприклад, стимуляції хемотаксису, екзоцитозу або виділення медіатора запалення лейкоцитами).

Далі даний винахід ілюструється наступними прикладами, які ні в якому разі не слід розглядати як обмежувальні.

Приклади

Використовувані нижче реагенти і розчинники можна одержати з комерційних джерел, таких як Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis., USA). Результати мас-спектрометричних досліджень представлені як співвідношення маси до заряду, з подальшою вказівкою відносного вмісту кожного з іонів (у дужках). У таблицях наведено одне значення для M+H (або, якщо зазначено, M-H) іона, що містить найбільш звичайні атомні ізотопи. Ізотопна сполука відповідає очікуваній формулі у всіх випадках.

Приклад 1

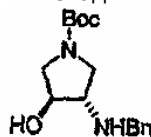
Стадія А



Трет-бутил-6-окса-3-азабіцикло [3.1.0] гексан-3-карбоксилат

До розчину 3-хлорпероксибензойної кислоти (13,0г, 75,3ммоль) у CH_2Cl_2 (50мл), охолодженого на бані з льодом, по краплях додають розчин трет-бутил-2,5-дигідропіролкарбоксилату (5г, 29,5ммоль) у CH_2Cl_2 (50мл). Суміш перемішують на бані з льодом протягом 30 хвилин і при кімнатній температурі протягом ночі. Тверду частину відфільтровують. Фільтрат двічі промивають розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушать над MgSO_4 і концентрують. У результаті хроматографії на силікагелі, елюючи 20% EtOAc у гексанах, одержують 4,75г потрібної сполуки у вигляді масла. МС обчислено: $(\text{M}+\text{H})^+$ 186, знайдено: 186.

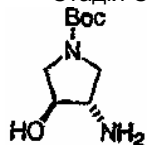
Стадія В



Трет-бутил-(3S,4S)-3-(бензиламіно)-4-гідроксипіролідін-1-карбоксилат

Розчин епоксиду (4,6г, 24,9ммоль) зі стадії А і бензиламіну (5,2г, 48,6ммоль) в етанолі перемішують при 85°C протягом ночі. Розчинник видаляють шляхом концентрування при зниженому тиску, одержуючи тверду речовину. Тверду речовину промивають змішаним розчинником, що складається з 50% суміші EtOAc/гексани, одержуючи 6,2г потрібної сполуки. МС обчислено: $(\text{M}+\text{H})^+$ 293, знайдено: 293.

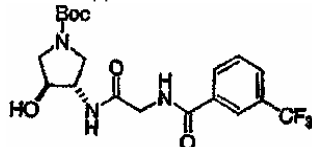
Стадія С



Трет-бутил-(3S,4S)-3-аміно-4-гідроксипіролідін-1-карбоксилат

Розчин проміжної сполуки (5,4г, 18,5ммоль) зі стадії В, Pd(OH)₂/C (0,3г) у MeOH (200мл) перемішують в атмосфері водню при тиску 55 фунт/кв.дюйм протягом ночі. Каталізатор відфільтровують, фільтрат концентрують, одержуючи 3,7г потрібного продукту у вигляді твердої речовини. МС обчислено: (M+H)⁺ 203, знайдено: 203.

Стадія D

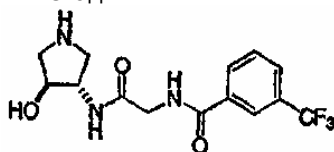


Трет-бутил-(3S,4S)-3-гідрокси-4-[[[3-(трифторметил)бензоїл]аміно]ацетил]аміно]піролідін-1-карбоксилат

До розчину 3-(трифторметил)бензоїлхлориду (21г, 98,7ммоль) у толуолі (400мл), охолодженого на бані з льодом, додають розчин гідрохлориду метилового складного ефіру гліцину (11,5г, 94ммоль) і триетиламіну (100мл) у воді (210мл) і ТГФ (65мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 8 годин дві фази розділяють. Водний шар екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають NaHCO₃ і насиченим розчином солі, сушать над MgSO₄ і концентрують. Залишок поміщають у MeOH (150мл) і ТГФ (300мл). Додають 2н розчин NaOH (300мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, підкислюють концентрованою HCl (pH=2) і двічі екстрагують EtOAc. Органічну фазу промивають насиченим розчином солі, сушать над MgSO₄ і концентрують. У результаті кристалізації із суміші EtOAc/гексани одержують 18г потрібного продукту (3-трифторметилбензоїламіно)оцтової кислоти у вигляді твердої речовини. МС обчислено: (M+H)⁺ 248, знайдено: 248.

До розчину одержаної вище карбонової кислоти (3,2г, 13ммоль) і аміноспирту (2,02г, 10ммоль), одержаного на стадії С, у ДМФА (15мл), охолодженого на бані з льодом, додають NEt₃ (4,2мл, 30ммоль) і потім BOP (5,8г, 13ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додають сольовий розчин (100мл). Розчин двічі екстрагують EtOAc. Органічну фазу промивають NaHCO₃ і насиченим розчином солі, сушать над MgSO₄ і концентрують. У результаті хроматографії на силікагелі, елюючи спочатку сумішшю 70% EtOAc/гексани і потім 20% MeOH/EtOAc, одержують 3,7г потрібного продукту у вигляді твердої речовини. МС обчислено: (M+H)⁺ 432, знайдено: 332 (M+H-Boc)⁺.

Стадія E

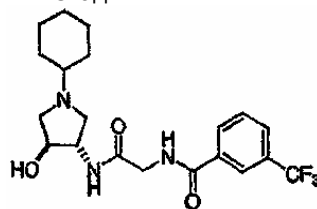


N-(2-[[[(3S,4S)-4-гідроксипіролідін-3-іл]аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Продукт (3,7г, 8,6ммоль) зі стадії D розчиняють у CH₂Cl₂ (10мл) і TFA (10мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 40 хви-

лин, леткі сполуки видаляють. В результаті концентрування при зниженому тиску, одержують потрібний продукт у вигляді масла. МС обчислено: (M+H)⁺ 332, знайдено: 446 (M+H+TFA)⁺.

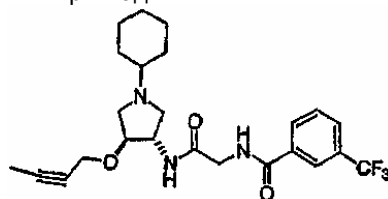
Стадія F



N-(2-[[[(3S,4S)-1-циклогексил-4-гідроксипіролідін-3-іл]аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

До розчину проміжної сполуки (444мг, 1ммоль) зі стадії E і циклогексанону (196мг, 2ммоль) у ТГФ (5мл) додають NEt₃ (0,42мл, 3ммоль) і потім Na(OAc)3BH (424мг, 2ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і виливають у розчин NaCl. Одержаний розчин двічі екстрагують EtOAc. Об'єднані EtOAc шари промивають NaHCO₃ і насиченим розчином солі, сушать над MgSO₄ і концентрують. У результаті хроматографії на силікагелі одержують 324мг потрібного продукту. МС обчислено: (M+H)⁺ 414, знайдено: 414.

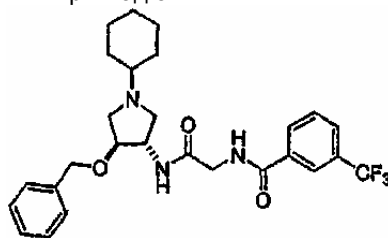
Приклад 2



N-(2-[[[(3S,4S)-4-(бут-2-ин-1-ілокси)-1-циклогексилпіролідін-3-іл]аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

До розчину сполуки прикладу 1 (41мг, 0,1ммоль) у ТГФ (3мл), охолодженого на бані з льодом, додають NaNH (16мг, 0,4ммоль) і потім 2-бутинілбромід (9,6мкл, 0,11ммоль). Після перемішування на бані з льодом протягом 3 годин додають насичений NH₄Cl і потім EtOAc. EtOAc шар виділяють, промивають насиченим розчином солі, сушать над MgSO₄ і концентрують. У результаті очищення з використанням ВЕРХ з оберненою фазою, одержують зазначену у заголовку сполуку у вигляді порошку. МС обчислено: (M+H)⁺ 466, знайдено: 466.

Приклад 3

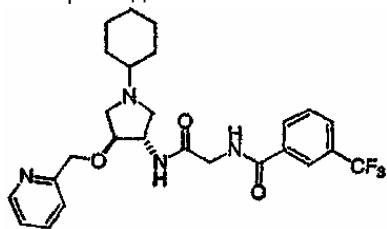


N-(2-[[[(3S,4S)-4-(бензилокси)-1-циклогексилпіролідін-3-іл]аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують у результаті алкілювання сполуки прикладу 1 бензилбромідом з подальшим використанням методики,

розкритої у прикладі 2. МС обчислено: $(M+H)^+$ 504, знайдено: 504.

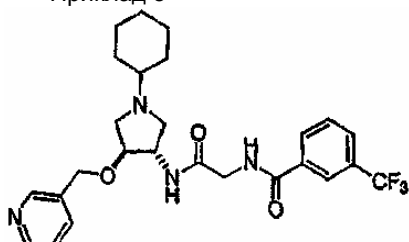
Приклад 4



N-(2-(((3S,4S)-1-циклогексил-4-(піридин-2-ілметокси)піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують аналогічно способу прикладу 3. МС обчислено: $(M+H)^+$ 505, знайдено: 505.

Приклад 5

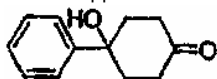


N-(2-(((3S,4S)-1-циклогексил-4-(піридин-3-ілметокси)піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують аналогічно способу прикладу 3. МС обчислено: $(M+H)^+$ 505, знайдено: 505.

Приклад 6

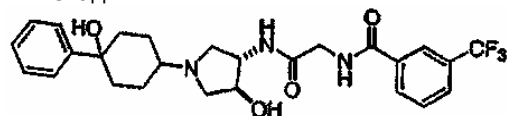
Стадія А



4-гідрокси-4-фенілциклогексанон

До розчину 1,4-циклогександіону (6,72г, 60ммоль) у ТГФ (100мл), охолодженого на бані з льодом, додають 1М розчин фенілмагнійброміду у ТГФ (20мл, 20ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин і гасять розчином NH_4Cl . Одержаний розчин тричі екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі, сушать над $MgSO_4$ і концентрують. У результаті хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 1:1 EtOAc/гексани, одержують 0,83г (22%) зазначеної у заголовку сполуки. МС обчислено: $(M+H)^+$ 190, знайдено: 173 $(M+H-H_2O)^+$.

Стадія В



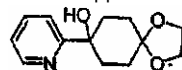
N-(2-(((3S,4S)-4-гідрокси-1-(4-гідрокси-4-фенілциклогексил)піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

До розчину кетону зі стадії А (198мг, 1,1ммоль) і проміжної сполуки піролідину зі стадії Е прикладу 1 (331мг, 1ммоль) у ТГФ додають $Na(OAc)3BH$ (424мг, 2ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і виливають у розчин

$NaCl$. Одержаний розчин двічі екстрагують EtOAc. Об'єднані EtOAc шари промивають $NaHCO_3$ і насиченим розчином солі, сушать над $MgSO_4$ і концентрують. У результаті хроматографії на силікагелі одержують 150мг ізомеру, що швидко виходить, (транс-ізомер, МС обчислено: $(M+H)^+$ 506, знайдено: 506) і 130мг ізомеру, що повільно виходить (цис-ізомер, МС обчислено: $(M+H)^+$ 506, знайдено: 506).

Приклад 7

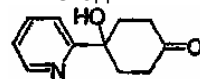
Стадія А



8-піридин-2-іл-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол

До розчину 2-бромпіридину (14г, 88,6ммоль) у безводному ефірі (300мл), охолодженого до $-78^\circ C$, повільно додають розчин 2,5М бутиллітію (36мл). Після додавання перемішування продовжують при $-78^\circ C$ протягом 1 години. Повільно додають розчин моноетиленкеталю 1,4-циклогександіону (15г, 96ммоль) у безводному ефірі (300мл). Після завершення додавання суміш залишають нагріватися до $0^\circ C$ і перемішування продовжують протягом 1 години. Реакцію гасять, додаючи водний розчин (100мл) амонійхлориду (4,5г). Органічну фазу виділяють і водну фазу екстрагують метиленхлоридом 4 рази. Об'єднані органічні фази сушать над $MgSO_4$ і концентрують. У результаті кристалізації з EtOAc одержують 7г потрібного продукту. Маточний розчин очищають на силікагелі, елюючи сумішшю 10% MeOH/EtOAc, одержуючи 3г потрібного продукту. МС обчислено: $(M+H)^+$ 236, знайдено: 236,0.

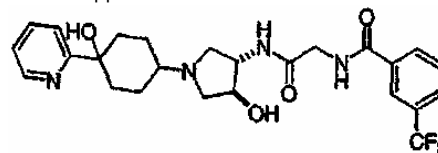
Стадія В



4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексанон

Одержаний вище продукт розчиняють у ТГФ (30мл) і 3н розчин HCl у воді (30мл). Суміш перемішують при $50^\circ C$ протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури $NaHCO_3$ додають до розчину при перемішуванні доки не припиняється виділення бульбашок. Органічну фазу виділяють і водний шар тричі екстрагують ТГФ. Об'єднані органічні фази сушать над $MgSO_4$ і концентрують. Залишок ретельно розтирають з EtOAc, одержуючи 5,5г зазначеної у заголовку сполуки. МС обчислено: $(M+H)^+$ 192, знайдено: 192.

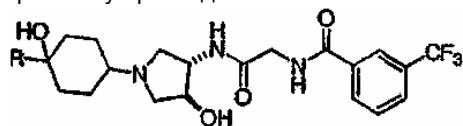
Стадія С



N-(2-(((3S,4S)-4-гідрокси-1-(4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил)піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

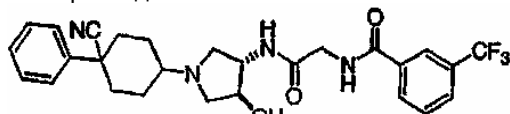
У результаті відновного амінування кетону зі стадії В похідним піролідину зі стадії Е прикладу 1, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 6, одержують зазначену у заголовку сполуку. МС обчислено: $(M+H)^+$ 507; знайдено: 507.

Наступні сполуки одержують способами, розкритими у прикладах 6 і 7.



Приклад №	R	МС (M+H) ⁺
8	4-метилфеніл	520
9	3-метил феніл	520
10	2-метилфеніл	520
11	4-бромфеніл	584
12	3-бромфеніл	584
13	4-хлорфеніл	539
14	3-хлорфеніл	539
15	4-трифторметилфеніл	574
16	3-трифторметилфеніл	574
17	2-трифторметилфеніл	574
18	4-метоксифеніл	536
19	3-метоксифеніл	536
20	2-метоксифеніл	536
21	піридин-3-іл	507
22	піридин-4-іл	507
23	6-метоксипіридин-3-іл	537
24	6-етоксипіридин-3-іл	551
25	3,4-метилendioксифеніл	550

Приклад 26

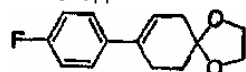


N-[2-((3S,4S)-1-(4-ціано-4-фенілциклогексил)-4-гідроксипіролідин-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують у результаті відновного амінування 4-ціано-4-фенілциклогексанону проміжною сполукою зі стадії Е прикладу 1, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 6. МС обчислено: (M+H)⁺ 515, знайдено: 515.

Приклад 27

Стадія А

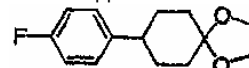


8-(4-фторфеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен

До розчину моноетиленкеталю 1,4-циклогександіону (8,1г, 50ммоль) у ТГФ (20мл) при 10°C додають 1М розчин 4-фторфенілмагнійброміду у ТГФ (65мл, 65ммоль). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин перед тим, як гасять насиченим розчином NH₄Cl. Розчин тричі екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі, сушать над MgSO₄ і концентрують. Залишок поміщають у толуол (80мл). Додають моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (80мг). Суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником з видаленням води, використовуючи пастку Дина-Старка, протягом 2 годин. Одержаний розчин промивають насиченим NaHCO₃ і насиченим розчином солі, сушать над

MgSO₄ і концентрують. У результаті очищення на силікагелі, елюючи 5%, 10% і потім 15% EtOAc у гексанах, одержують зазначену у заголовку сполуку (8,8г, 75%) у вигляді твердої речовини. МС обчислено: (M+H)⁺ 235, знайдено: 235.

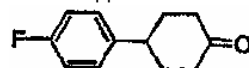
Стадія В



8-(4-фторфеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан

Проміжну сполуку зі стадії А (8,8г, 37,6ммоль) розчиняють у толуолі і додають PtO₂ (0,5г). Одержану суміш перемішують в атмосфері водню при атмосферному тиску протягом ночі. Каталізатор відфільтровують і фільтрат видаляють при зниженому тиску. Використовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, елюючи 5% і потім 10% EtOAc у гексанах, одержують зазначену у заголовку сполуку (8,6г, 98%) у вигляді масла. МС обчислено: (M+H)⁺ 237, знайдено: 237.

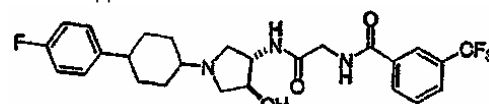
Стадія С



4-(4-фторфеніл)циклогексанон

Розчин проміжної сполуки зі стадії В (8,6г, 36,5ммоль) у толуолі (40мл), ТГФ (20мл) і 10% H₂SO₄ у воді (25мл) перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури органічний шар виділяють, промивають насиченим розчином солі, сушать над MgSO₄ і концентрують. Використовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, елюючи 5% і потім 10% EtOAc у гексанах, одержують зазначену у заголовку сполуку (6,0г, 86%) у вигляді масла. МС обчислено: (M+H)⁺ 193, знайдено: 193.

Стадія D

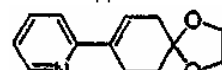


N-[2-((3S,4S)-1-[4-(4-фторфеніл)циклогексил]-4-гідроксипіролідин-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують у результаті відновного амінування кетону зі стадії С проміжною сполукою зі стадії Е прикладу 1, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 6. МС обчислено: (M+H)⁺ 508, знайдено: 508.

Приклад 28

Стадія А

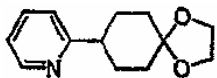


2-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл)піридин

Кеталь (2г, 8,5ммоль), одержаний на стадії А прикладу 7, розчиняють у піридині (40мл) і розчин охолоджують на бані з льодом. Додають SOCl₂ (3,1мл, 42,5ммоль). Розчин залишають нагріватися до кімнатної температури і перемішування продовжують протягом ночі. Реакцію гасять, додаючи лід і потім воду. Одержаний розчин тричі екстрагують EtOAc. Об'єднані EtOAc шари сушать над MgSO₄ і концентрують. Використовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, елюючи сумішшю від 0 до 55% EtOAc/гексани, одержують 1,54г за-

значеної у заголовку сполуки. МС обчислено: $(M+H)^+$ 218, знайдено: 218.

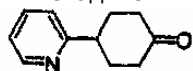
Стадія В



2-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-ил)піридин

Олефін (1,54г, 7,1ммоль), одержаний вище, розчиняють у MeOH (40мл) і додають Pd/C (160мг). Систему гідрують при 53фунт/кв.дюйм протягом 3 годин. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують, одержуючи зазначену у заголовку сполуку. МС обчислено: $(M+H)^+$ 220, знайдено: 220.

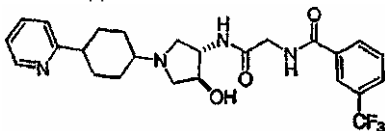
Стадія С



4-піридин-3-ілциклогексанон

Одержаний вище кеталь перетворюють у кетон, обробляючи водною HCl, за способом, розкритим для стадії В прикладу 7. МС обчислено: $(M+H)^+$ 176, знайдено: 176.

Стадія D

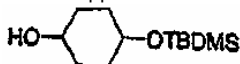


N-(2-((3S,4S)-4-гідрокси-1-(4-піридин-2-ілциклогексил)піролідин-3-іл]аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують у результаті відновного амінування одержаного вище кетону, похідним піролідину, одержаним на стадії Е, прикладу 1, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 6. МС обчислено: $(M+H)^+$ 490, знайдено: 490.

Приклад 29

Стадія А

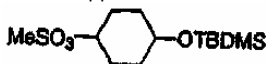


4-[[трет-

бутил(диметил)силіл]окси]циклогексанол

До розчину 1,4-циклогександіолу (5г, 43ммоль), імідазолу (2,92г, 43ммоль) і NEt_3 (7мл) у CH_2Cl_2 (100мл), охолодженого на бані з льодом, додають трет-бутилдиметилсилілхлорид (6,47г, 43ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Додають воду і органічну фазу виділяють. Водний шар екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать над $MgSO_4$ і концентрують. Використовуючи хроматографічну колонку із силікагелем, елюючи сумішшю 3:1 EtOAc/гексани, одержують зазначену у заголовку сполуку (4,2г, 42%) у вигляді масла. МС обчислено: $(M+H)^+$ 231, знайдено: 231.

Стадія В

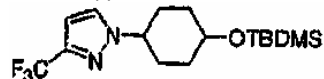


4-[[трет-

бутил(диметил)силіл]окси]циклогексилметансульфонат

До розчину силільної проміжної сполуки, одержаної на стадії А, у CH_2Cl_2 (40мл), охолодженого на бані з льодом, додають NEt_3 (6мл), потім метансульфонілхлорид (1,8мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин розчин розбавляють водою. Органічну фазу виділяють і водний шар екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать над $MgSO_4$ і концентрують. У результаті очищення на силікагелі, елюючи сумішшю 2:1 EtOAc/гексани, одержують зазначену у заголовку сполуку (4,6г, 82%) у вигляді масла. МС обчислено: $(M+H)^+$ 309, знайдено: 309.

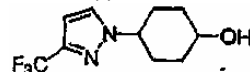
Стадія С



1-(4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]циклогексил)-3-(трифторметил)-1H-піразол

До розчину 3-трифторметил-1H-піразолу (1,0г, 7,35ммоль) у ДМФА (10мл), охолодженого на бані з льодом, додають NaH (0,3г, 60% у мінеральному маслі). Суміш перемішують протягом 10 хвилин перед тим, як додають мезилат (1,13г, 3,68ммоль) зі стадії В у ДМФА (5мл). Перемішування продовжують при кімнатній температурі протягом 1 години і потім при 100°C протягом ночі. Після того, як розчин охолоджують до кімнатної температури, його виливають у льодяну воду і тричі екстрагують EtOAc. Об'єднані екстракти промивають насиченим розчином солі, сушать над $MgSO_4$ і концентрують. Використовуючи очищення на силікагелі, елюючи сумішшю 5:1 EtOAc/гексани, одержують зазначену у заголовку сполуку (0,56г, 44%) у вигляді масла. МС обчислено: $(M+H)^+$ 349, знайдено: 349.

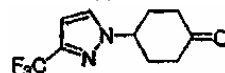
Стадія D



4-[3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]циклогексанол

Проміжну сполуку (0,56г, 1,6ммоль) зі стадії С розчиняють у CH_2Cl_2 (10мл) і додають 1М розчин TBAF у CH_2Cl_2 (5мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин розчин розбавляють CH_2Cl_2 . Одержаний розчин промивають насиченим розчином солі, сушать над $MgSO_4$ і концентрують. Використовуючи очищення на силікагелі, елюючи сумішшю 2:1 EtOAc/гексани, одержують зазначену у заголовку сполуку (0,27г, 71%) у вигляді масла. МС обчислено: $(M+H)^+$ 235, знайдено: 235.

Стадія Е

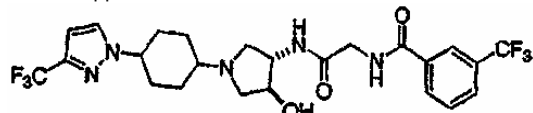


4-[3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]циклогексанон

До розчину оксалілхлориду (0,25мл, 2,88ммоль) у ТГФ (10мл) охолодженого до -78°C додають ДМСО (0,3мл, 4,23ммоль). Суміш перемішують протягом 20 хвилин і додають розчин спирту зі стадії D (0,27г, 1,15ммоль) у ТГФ (2мл) і потім NEt_3 (1мл, 7,1ммоль). Після перемішування

при кімнатній температурі протягом 2 годин розчин розбавляють EtOAc. Одержаний розчин промивають насиченим розчином солі, сушать над MgSO_4 і концентрують. Використовуючи очищення на силікагелі, елюючи сумішшю 2:1 EtOAc/гексани, одержують зазначену у заголовку сполуку (0,22г, 82%) у вигляді масла. МС обчислено: $(\text{M}+\text{H})^+$ 233, знайдено: 233.

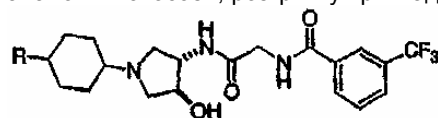
Стадія F



N-{2-[(3S,4S)-4-гідрокси-1-{4-[3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]циклогексил}піролідин-3-іл)аміно]-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують у результаті відновного амінування кетону зі стадії E похідним піролідину зі стадії E, прикладу 1, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 6. МС обчислено $(\text{M}+\text{H})^+$ 548, знайдено: 548.

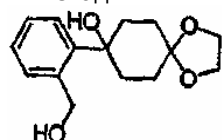
Наступні сполуки одержують, використовуючи аналогічні способи, розкриті у прикладах 27-29.



Приклад №	R	МС (M+H) ⁺
30	3-фторфеніл	508
31	4-хлорфеніл	523
32	3-хлорфеніл	523
33	4-бромфеніл	568
34	3-бромфеніл	568
35	4-метилфеніл	504
36	3-метилфеніл	504
37	2-метилфеніл	504
38	4-метоксифеніл	520
39	3-метоксифеніл	520
40	піридин-4-іл	490
41	піридин-3-іл	490
42	5-метилпіридин-2-іл	504
43	6-метилпіридин-2-іл	504
44	хінолін-4-іл	540
45	3-метил-1Н-піразол-1-іл	494
46	3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл	508
47	4-трифторметилфеніл	558
48	3-трифторметилфеніл	558
49	3,4-метилendioксифеніл	534

Приклад 50

Стадія А

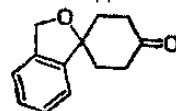


8-[2-(гідроксиметил)феніл]-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол

До розчину 2-бромбензилового спирту (3,0г, 16ммоль) у ТГФ (40мл), охолодженого до -78°C,

додають 2,5М розчин n-BuLi у гексанах (14,1мл). Суміш перемішують при -4°C протягом 1 години і знову охолоджують до -78°C. Додають розчин моноетиленкеталю 1,4-циклогександіону (2,5г, 16ммоль) у ТГФ (10мл) протягом 15 хвилин. Перемішування продовжують при -78°C протягом 30 хвилин і при -4°C протягом 1 години. Реакцію гасять, додаючи розчин NH_4Cl у воді. Одержаний розчин тричі екстрагують EtOAc. Об'єднані екстракти промивають насиченим розчином солі, сушать над MgSO_4 і концентрують. Використовуючи очищення на силікагелі, елюючи сумішшю 5% MeOH/ CH_2Cl_2 , одержують зазначену у заголовку сполуку. МС обчислено: $(\text{M}+\text{H})^+$ 265, знайдено: 287 $(\text{M}+\text{Na})^+$.

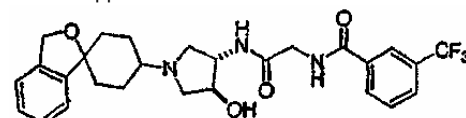
Стадія В



3Н,4'Н-спіро[2-бензофуран-1,1'-циклогексан]-4'-он

Кеталь розчиняють у суміші 80% TFA/ CH_2Cl_2 . Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3,5 годин розчин концентрують. Залишок поміщають у EtOAc. Одержаний розчин промивають 1Н NaOH і насиченим розчином солі, сушать над MgSO_4 і концентрують.

Стадія С

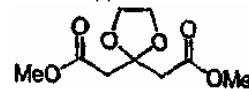


N-(2-[(3S,4S)-4-гідрокси-1-(3Н-спіро[2-бензофуран-1,1'-циклогексан]-4'-іл)піролідин-3-іл)аміно]-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують у результаті відновного амінування кетону зі стадії В проміжною сполукою зі стадії Е прикладу 1, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 6. МС $(\text{M}+\text{H})^+$ 518, знайдено: 518.

Приклад 51

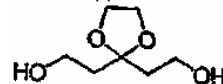
Стадія А



Диметил-2,2'-(1,3-діоксолан-2,2-дііл)діацетат

До розчину 4,2г (24ммоль) диметил-3-оксопентандіоату і 2,7мл (48ммоль) етиленгліколю у 50мл метиленхлориду додають 12мл (96ммоль) TMSCl при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при 50°C протягом 3 днів. Реакцію гасять насиченим водним розчином NaHCO_3 . Водний шар екстрагують ефіром. Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 , випарюють при зниженому тиску. У результаті хроматографії на силікагелі одержують потрібний продукт, диметил-2,2'-(1,3-діоксолан-2,2-дііл)діацетат (2,6г, 12ммоль, вихід: 50%): МС (m/e): 219 $(\text{M}+1)^+$.

Стадія В



2,2'-(1,3-Діоксолан-2,2-дііл)діетанол

До розчину 2,6г (12ммоль) диметил-2,2'-(1,3-діоксолан-2,2-дііл)діацетату у 100мл сухого ТГФ додають 1,4г (36ммоль) ЛАН при 0°C. Реакційну суміш потім кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години, гасять 15% водним розчином NaOH (3мл) і водою (3мл). Суміш перемішують протягом ночі і фільтрують через целіт. Залишок двічі промивають ТГФ (100мл×2). Об'єднані органічні фази випарюють. У результаті хроматографії на силікагелі одержують 1,3г (8,0ммоль, вихід: 66%) 2,2'-(1,3-діоксолан-2,2-дііл)діетанолу: МС (m/e): 163 (M+1)⁺.

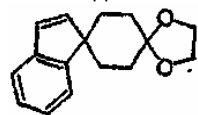
Стадія С



1,3-діоксолан-2,2-діілдіетан-2,1-діілдиметансульфонат

До розчину 2,2'-(1,3-діоксолан-2,2-дііл)діетанолу (1,3г, 8,0ммоль) у метиленхлориді (100мл) додають триетиламін (3,4мл, 24ммоль) при кімнатній температурі. Розчин охолоджують до температури -40°C і потім по краплях додають мезилхлорид (1,65мл, 20ммоль). Реакційну суміш перемішують при -40°C протягом 30 хвилин, потім поступово нагрівають до 0°C. Реакцію гасять насиченим водним розчином NaHCO₃. Водний шар екстрагують метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином солі, сушать над Na₂SO₄, потім випарюють, одержуючи неочищений продукт, 1,3-діоксолан-2,2-діілдіетан-2,1-діілдиметансульфонат: МС (m/e): 319 (M+1)⁺.

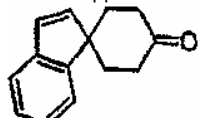
Стадія D



Диспіро[1,3-діоксолан-2,1'-циклогексан-4',1''-інден]

До розчину індену (0,5г, 4,3ммоль) у ТГФ (10мл), охолодженого на бані з льодом, додають 1М розчин LHMDs у ТГФ (8,6мл, 8,6ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин додають розчин одержаного вище неочищеного димезилату у ТГФ (5мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і гасять, додаючи холодну воду. Одержаний розчин двічі екстрагують EtOAc. Об'єднані екстракти сушать над MgSO₄ і концентрують. Використовуючи очищення на силікагелі, елюючи сумішшю 1:5 EtOAc/гексани, одержують 250мг (26%) зазначеної у заголовку сполуки. МС обчислено: (M+H)⁺ 243, знайдено: 243.

Стадія E

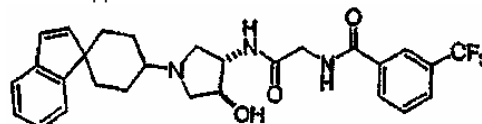


4H-спіро[циклогексан-1,1'-інден]-4-он

До розчину кеталу зі стадії D (0,24г, 1ммоль) у ТГФ (3мл) додають розчин 1н HCl (3мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі 4 розчин розбавляють EtOAc і розчином насиченого NaHCO₃. Органічну фазу виділяють і

водний шар двічі екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать над MgSO₄ і концентрують. У результаті очищення на силікагелі, елюючи сумішшю 1:5 EtOAc/гексани, одержують 170мг (86%) зазначеної у заголовку сполуки. МС обчислено: (M+H)⁺ 199, знайдено: 199.

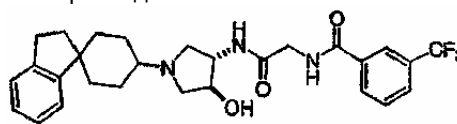
Стадія F



N-(2-(((3S,4S)-4-гідрокси-1-спіро[циклогексан-1,1'-інден]-4-ілпіролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

У результаті відновного амінування проміжної сполуки піролідину зі стадії E прикладу 1 кетоном зі стадії E, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 6, одержують зазначену у заголовку сполуку. МС обчислено: (M+H)⁺ 514, знайдено: 514.

Приклад 52

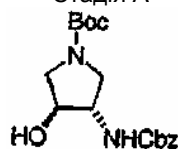


N-(2-(((3S,4S)-1-(2',3'-дигідроспіро[циклогексан-1,1'-інден]-4-іл)-4-гідроксипіролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

У результаті гідратування сполуки прикладу 52, використовуючи Pd/C як каталізатор, одержують зазначену у заголовку сполуку. МС обчислено: (M+H)⁺ 516; знайдено: 516.

Приклад 53

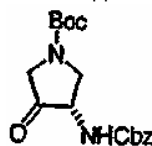
Стадія A



Трет-бутил-(3S,4S)-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилат

До розчину 1,4г аміну, одержаного на стадії С прикладу 1 (6,9ммоль) у ТГФ (40мл), додають 2,1г CbzSu (8,4ммоль) і потім Et₃N (1,1мл, 7,6ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляють у вакуумі. Залишок поміщають у суміш EtOAc/вода. Дві фази розділяють і водну фазу двічі екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушать над Na₂SO₄ і концентрують у вакуумі. У результаті хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 2:1 гексан/EtOAc, одержують 1,6г (68%) зазначеної у заголовку сполуки. МС знайдено: 237,2 (M-Boc+1)⁺, 336,9 (M+1)⁺, 359,2 (M+Na)⁺.

Стадія B



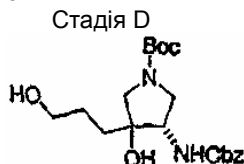
Трет-бутил-(3S)-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-4-оксипіролідин-1-карбоксилат

До розчину 0,7мл оксалілхлориду у ТГФ (10мл), охолодженого до -78°C , додають 1,5мл безводного ДМСО. Після перемішування протягом 5 хвилин додають розчин 1,6г проміжної сполуки спирту зі стадії А у 20мл безводного ТГФ і потім додають 2,3мл триетиламіну. Охолоджувальну баню видаляють. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 0,5 години. Реакційну суміш гасять, використовуючи суміш 50/50мл EtOAc/вода. Водну фазу двічі екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 і концентрують у вакуумі. У результаті хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш 2:1 гексан/EtOAc, одержують 1,44г зазначеної у заголовку сполуки. МС (M+H)⁺ 335.



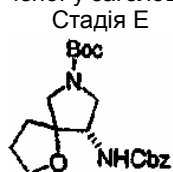
Трет-бутил-(4S)-3-аліл-4-[[[(бензилокси)карбоніл]аміно]-3-гідроксипіролідін-1-карбоксилат

До розчину 1,44г кетону зі стадії В у 20мл безводного ТГФ, охолодженого до 0°C , додають розчин 6,2мл 1М алілмагнійброміду. Розчин відразу набуває темного забарвлення. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш гасять, використовуючи суміш 50/50мл EtOAc/вода. Водну фазу двічі екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 і концентрують у вакуумі. У результаті хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш 3:1-2:1 гексан/EtOAc як елюент, одержують 0,85г зазначеної у заголовку сполуки. МС (M+H)⁺ 377.



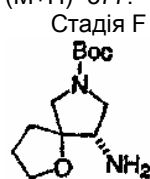
Трет-бутил-(4S)-4-[[[(бензилокси)карбоніл]аміно]-3-гідрокси-3-(3-гідроксипропіл)піролідін-1-карбоксилат

До розчину 0,85г алілового спирту зі стадії С у 20мл безводного ТГФ додають розчин 15мл 0,5н 9-BBN. Реакційну суміш перемішують протягом 2 днів. Додають воду (0,5мл), потім 1мл 30% H_2O_2 і 1мл суміші NaOAc/вода. Після перемішування протягом 1 години органічну фазу виділяють. Водний розчин нейтралізують HCl і двічі екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 . Розчинник видаляють у вакуумі. У результаті хроматографії на силікагелі, використовуючи чистий EtOAc як елюент, одержують 0,80г зазначеної у заголовку сполуки. МС (M+H)⁺ 395.



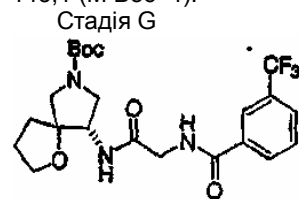
Трет-бутил-(9S)-9-[[[(бензилокси)карбоніл]аміно]-1-окса-7-азаспіро[4,4]нонан-7-карбоксилат

До розчину 0,80г діолу зі стадії D у 15мл дихлорметану при 0°C додають 0,2мл метансульфонілхлориду і 0,8мл триетиламіну. Після перемішування протягом 1 години суміш кип'ятять зі зворотним холодильником при 60°C протягом ночі. Розчинник видаляють у вакуумі. Залишок поміщають у суміш EtOAc/вода і дві фази розділяють. Водну фазу двічі екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 . Розчинник видаляють у вакуумі. У результаті хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш 15% EtOAc/гексан до 100% EtOAc як елюент, одержують 0,32г зазначеної у заголовку сполуки. МС (M+H)⁺ 377.



Трет-бутил-(9S)-9-аміно-1-окса-7-азаспіро[4,4]нонан-7-карбоксилат

Зразок, одержаний вище (0,3г), розчиняють у 10мл метанолу. Додають 0,2г Pd/C. Одержану суміш перемішують при тиску 1атм. H_2 (балон) протягом ночі і фільтрують. Розчинник видаляють у вакуумі, одержуючи 0,22г неочищеного продукту. У результаті хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 2:1 EtOAc/MeOH, одержують 0,13г (64%) зазначеної у заголовку сполуки. МС знайдено: 143,1 (M-Boc+1).



Трет-бутил-(9S)-9-[[[3-(трифторметил)бензоїл]аміно]ацетил]аміно]-1-окса-7-азаспіро[4,4]нонан-7-карбоксилат

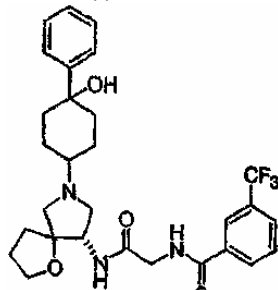
До розчину аміну зі стадії F (0,13г, 0,54ммоль) і (3-трифторметилбензоїламіно)оцтової кислоти (0,133г, 0,54ммоль) у ДМФА (7мл) на бані з льодом додають реагент BOP (0,238г, 0,54ммоль) і потім триетиламін (0,5мл, 3,5ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляють при 60°C при високому вакуумі. Залишок поміщають у водний розчин суміші EtOAc/NaHCO₃. Дві фази розділяють і водну фазу двічі екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 і концентрують у вакуумі. У результаті хроматографії на силікагелі, елюючи EtOAc, одержують 0,18г (70%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді суміші двох діастереоізомерів. МС (M+H)⁺ 472.



N-{2-[(98)-1-окса-7-азаспіро[4,4]нон-9-іламіно]-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензамід

Проміжну сполуку зі стадії G (0,18г) змішують з 5мл суміші 4н HCl/діоксан. Розчин перемішують протягом 2 годин і концентрують у вакуумі. МС (M+H)⁺ 372.

Стадія I

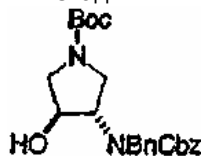


N-(2-[(9S)-7-(4-гідрокси-4-фенілциклогексил)-1-окса-7-азаспіро[4,4]нон-9-іл]аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

До розчину аміну зі стадії H (90мг, 0,243ммоль) і 4-гідрокси-4-фенілциклогексанону (43мг, 0,226ммоль) у ТГФ (5мл) додають триацетоксиборгідрид натрію (129мг, 0,61ммоль) і потім Et₃N (0,29мл, 2ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляють у вакуумі. Залишок поміщають у водний розчин суміші EtOAc/NaHCO₃. Дві фази розділяють і водний шар двічі екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать (Na₂SO₄) і концентрують. У результаті очищення за допомогою препаративної ВЕРХ одержують два ізомери. МС: 546,4 (M+1)⁺.

Приклад 54

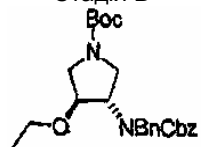
Стадія A



Трет-бутил-(3S,4S)-3-{бензил[(бензилокси)карбоніл]аміно}-4-гідроксипіролідін-1-карбоксилат

До розчину проміжної сполуки зі стадії B прикладу 1 (3,2г, 11ммоль) і N-(бензилоксикарбонілокси)сукциніміду (4,23г, 11ммоль) у ДМФА (20мл) додають 4 NEt₃ (4,6мл, 33ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і розбавляють водою. Одержаний розчин тричі екстрагують EtOAc. Об'єднані екстракти тричі промивають насиченим розчином солі, сушать над MgSO₄ і концентрують. У результаті хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 30% EtOAc/гексани, одержують зазначену у заголовку сполуку (2,5г, 53%) у вигляді масла. МС обчислено: (M+H)⁺ 427, знайдено: 449 (M+Na)⁺.

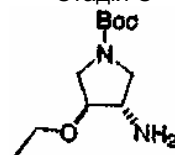
Стадія B



Трет-бутил-(3S,4S)-3-{бензил[(бензилокси)карбоніл]аміно}-4-етоксипіролідін-1-карбоксилат

До розчину одержаної вище проміжної сполуки (1г, 2,3ммоль) у ТГФ (6мл), охолодженого на бані з льодом, додають NaN (184мг, 4,6ммоль). Після перемішування суміші протягом 30 хвилин додають йодоетан (0,96мл, 12ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і гасять водним розчином NH₄Cl. Одержаний розчин тричі екстрагують EtOAc. Об'єднані екстракти промивають насиченим розчином солі, сушать над MgSO₄ і концентрують. У результаті хроматографії на силікагелі, елюючи 10% EtOAc у гексанах, одержують зазначену у заголовку сполуку (0,9г, 90%) у вигляді масла. МС (M+H)⁺ 455, знайдено: 478 (M+Na)⁺.

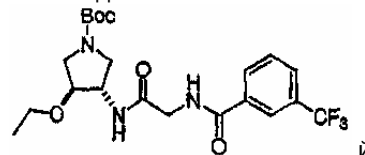
Стадія C



Трет-бутил-(3S,4S)-3-аміно-4-етоксипіролідін-1-карбоксилат

Одержану вище проміжну сполуку (2,0г, 4,5ммоль) розчиняють у MeOH. Додають Pd(OH)₂ на вугіллі (0,2г). Суміш перемішують при тиску 55фунт/кв.дюйм протягом ночі. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують. МС обчислено: (M+H)⁺ 231, знайдено: 231.

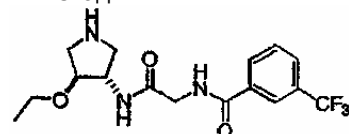
Стадія D



Трет-бутил-(3S,4S)-3-етокси-4-[(3-трифторметил)бензоїл]аміно)ацетил]аміно]піролідін-1-карбоксилат

До розчину аміну (1,0г, 4,43ммоль) і (3-трифторметилбензоїламіно)оцтової кислоти (1,09г, 4,43ммоль) у ДМФА (20мл), охолодженого на бані з льодом, додають BOP (1,96г, 4,43ммоль) і потім NEt₃ (5мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і концентрують при зниженому тиску. Залишок поміщають у EtOAc. Одержаний розчин промивають NaHCO₃ і насиченим розчином солі, сушать над MgSO₄ і концентрують. У результаті хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 2:1 EtOAc/гексани, одержують зазначену у заголовку сполуку (1,8г, 88%) у вигляді твердої речовини. МС (M+H)⁺ 460, знайдено: 460.

Стадія E

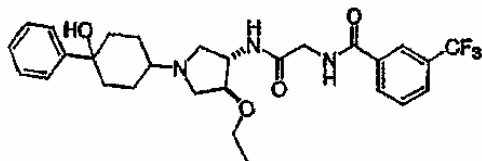


N-(2-[(3S,4S)-4-етоксипіролідін-3-іл]аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

Одержану вище проміжну сполуку розчиняють у 4н HCl у діоксані (20мл). Після перемішування

при кімнатній температурі протягом 2 годин розчинник відпарюють, одержуючи тверду речовину. МС обчислено: $(M+H)^+$ 360, знайдено: 360.

Стадія F

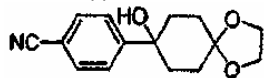


N-[2-(((3S,4S)-4-етокси-1-(4-гідрокси-4-фенілциклогексил)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

У результаті відновного амінування одержано вище аміну кетоном зі стадії А прикладу 6, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 6, одержують зазначену у заголовку сполуку. МС обчислено: $(M+H)^+$ 534, знайдено: 534.

Приклад 55

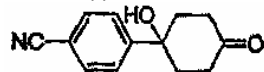
Стадія А



4-(8-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-ил)бензонітрил

Розчин 4-бромбензонітрилу (10г, 0,055моль) у 260мл сухого ТГФ і 70мл сухого гексану в атмосфері аргону охолоджують до -100°C на бані із сумішшю рідкий азот- Et_2O . По краплях додають н-бутиллітій (34,3мл, 0,055моль, 1,6М розчин у гексані) таким чином, щоб внутрішня температура не перевищувала -95°C . Оранжевий розчин перемішують додатково 10 хвилин при температурі від -100°C до -95°C і потім обробляють по краплях протягом 10 хвилин розчином моноетиленкеталю 1,4-циклогександіону (8,75г, 0,055моль) у 55мл сухого ТГФ, знову ретельно підтримуючи температуру нижче -95°C . Реакційну суміш перемішують протягом 10 хвилин при температурі від -100°C до -95°C , залишають нагріватися до 20°C і виливають у льодяну воду (400мл). Органічний шар відділяють і водний шар двічі екстрагують Et_2O (200мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над MgSO_4 і випарюють, одержуючи 14,1г твердої кристалічної речовини білого кольору. У результаті ретельного розтирання з Et_2O одержують 9,9г (70% вихід) кристалів білого кольору: ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,6-2,2 (8H, м, циклогексан), 3,97 (4H, с, кеталь), 7,63 (4H, с, Ar); МС: 260 ($M+1$) $^+$.

Стадія В

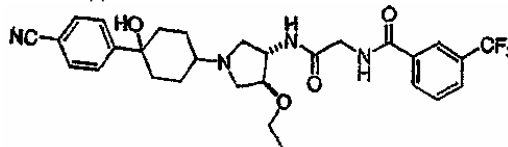


4-(1-гідрокси-4-оксоциклогексил)бензонітрил

4-(8-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-ил)бензонітрил (520мг, 2,0ммоль) розчиняють у змішаному розчиннику, що складається з 10мл ТГФ і 10мл водного розчину 1н HCl при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім перемішують при 60°C протягом 1 години. Розчин охолоджують до кімнатної температури, доводячи величину рН до 7-8 насиченим водним розчином NaHCO_3 . Органічний шар виділяють і водний шар двічі екстрагують EtOAc (20мл \times 2). Об'єднані органічні екстракти сушать над MgSO_4 і випарюють, одержуючи

маслянистий залишок. У результаті хроматографії на силікагелі (флеш-хроматографія), використовуючи суміш 40% етилацетат-гексан, одержують 410мг (95%) потрібного продукту: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,7 (2H, д, $J=11,0\text{Гц}$), 7,42 (2H, д, $J=10,7\text{Гц}$), 4,10 (H, с), 2,79-2,74 (2H, м), 2,63-2,49 (2H, м), 1,95-1,89 (2H, м), 1,67-1,59 (2H, м); МС: 216 ($M+1$) $^+$.

Стадія С

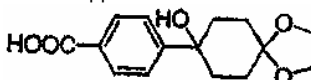


N-[2-(((3S,4S)-1-[4-(4-ціанопеніл)-4-гідроксициклогексил]-4-етоксипіролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

У результаті відновного амінування одержано вище кетону проміжною сполукою зі стадії Е прикладу 54, використовуючи триацетоксиборгідрид натрію як відновний агент, після хроматографії одержують зазначену у заголовку сполуку. МС: 559 ($M+1$) $^+$.

Приклад 56

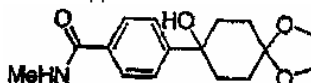
Стадія А



4-(8-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-ил)бензойна кислота

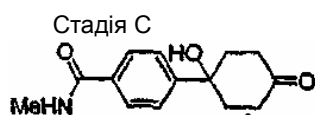
Суміш 4-(8-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-ил)бензонітрилу (7,5г, 0,029моль) у 190мл 2-метоксіетанолу і 190мл 2,5н NaOH нагрівають на паровій бані протягом 15 годин. Розчин охолоджують на бані з льодом, величину рН доводять до 7-8, використовуючи концентровану HCl , і випарюють досуха. Додають воду (375мл) і величину рН доводять до 2, використовуючи HCl . Тверду речовину жовто-коричневого кольору відфільтровують і промивають водою, одержуючи 7,6г (94% вихід) 4-(8-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-ил)бензойну кислоту: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,6-2,3 (8H, м, циклогексан), 4,00 (4H, с, кеталь), 7,60 (2H, с, Ar), 8,00 (2H, Ar); МС: 279 ($M+1$) $^+$.

Стадія В



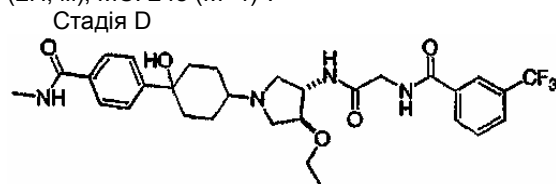
4-(8-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-ил)-N-метилбензамід

4-(8-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-ил)бензойну кислоту (560мг, 2ммоль), метиламін (1,2мл, 2,0М розчин у ТГФ), реагент ВОР (1,07г, 2,4ммоль) і 0,8мл (6ммоль) триетиламіну розчиняють у 15мл ДМФА при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. У результаті хроматографії на силікагелі (флеш-хроматографія), використовуючи 50% етилацетат-гексан, одержують 410мг (70%) потрібного продукту: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,76 (2H, д, $J=11,2\text{Гц}$), 7,56 (2H, д, $J=10,9\text{Гц}$), 5,01 (H, с), 3,90 (4H, с), 3,37 (3H, с), 2,80-2,75 (2H, м), 2,60-2,45 (2H, м), 1,95-1,90 (2H, м), 1,63-1,52 (2H, м); МС: 292 ($M+1$) $^+$.



4-(1-гідрокси-4-оксоциклогексил)-N-метилбензамід

4-(8-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-ил)-N-метилбензамід (410мг, 1,4ммоль) розчиняють у змішаному розчиннику, який складається з 7мл ТГФ і 7мл водного розчину 1н HCl, при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім перемішують при 60°C протягом 1 години. Розчин охолоджують до кімнатної температури, величину рН доводять до 7-8, використовуючи водний розчин насиченого NaHCO₃. Органічний шар виділяють і водний шар двічі екстрагують EA (20мл×2). Об'єднані органічні екстракти сушать над MgSO₄ і випарюють, одержуючи маслянистий залишок. У результаті хроматографії на силікагелі (флеш-хроматографія), використовуючи суміш 40% етилацетат-гексан, одержують 410мг (90%) потрібного продукту: ¹ЯМР (CDCl₃) δ 7,78 (2H, д, J=11,2Гц), 7,51 (2H, д, J=10,9Гц), 4,10 (H, с), 3,37 (3H, с), 2,79-2,74 (2H, м), 2,63-2,49 (2H, м), 1,95-1,89 (2H, м), 1,67-1,59 (2H, м); МС: 248 (M+1)⁺.

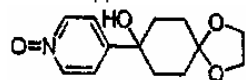


N-(2-(((3S,4S)-4-етокси-1-(4-гідрокси-4-[(метиламіно)карбоніл]феніл)циклогексил)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують у результаті відновного амінування одержаного вище кетону проміжною сполукою зі стадії Е прикладу 54, використовуючи триацетоксиборгідрид натрію як відновний агент і потім хроматографію. МС (M+H)⁺ 591.

Приклад 57

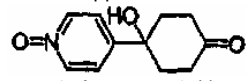
Стадія А



8-(1-оксидопіридин-4-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол

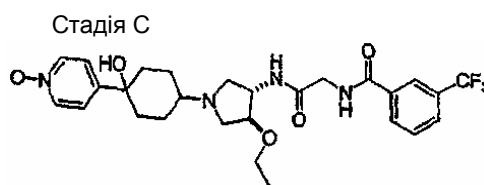
До розчину 2,35г (10ммоль) 8-піридин-4-іл-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу (одержаного за способом прикладу 7) у 20мл метиленхлориду додають 2,6г (15ммоль) ТРВА. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5 години. У результаті хроматографії на силікагелі одержують зазначену у заголовку сполуку (2,45г, 98%).

Стадія В



4-гідрокси-4-(1-оксидопіридин-4-іл)циклогексанон

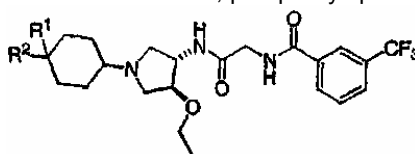
Зазначену у заголовку сполуку синтезують з 8-(1-оксидопіридин-4-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу, використовуючи звичайну методику видалення захисних груп.



N-(2-(((3S,4S)-4-етокси-1-(4-гідрокси-4-(1-оксидопіридин-4-іл)циклогексил)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

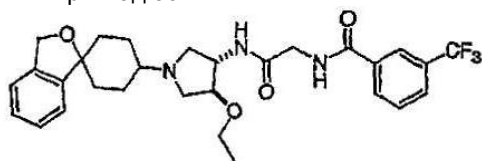
Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи звичайну методику відновного амінування. МС (M+H)⁺ 551.

Наступні сполуки одержують, використовуючи аналогічні способи, розкриті у прикладах 54-57.



Приклад №	R ¹	R ²	МС (M+H) ⁺
58	ОН	4-метилфеніл	548
59	ОН	4-метоксифеніл	564
60	ОН	3-метоксифеніл	564
61	ОН	4-фторфеніл	552
62	ОН	3-фторфеніл	552
63	ОН	4-хлорфеніл	568
64	ОН	3,4-метилендіоксифеніл	578
65	ОН	піридин-2-іл	535
66	ОН	піридин-3-іл	535
67	ОН	піридин-4-іл	535
68	ОН	4-метилпіридин-2-іл	549
69	ОН	5-метилпіридин-2-іл	549
70	ОН	6-метилпіридин-2-іл	549
71	ОН	6-метоксипіридин-3-іл	565
72	ОН	1-оксидопіридин-3-іл	551
73	ОН	1-оксидопіридин-2-іл	551
74	ОН	хінолін-4-іл	585
75	ОН	3-ціанфеніл	559
76	ОН	3-(метиламінокарбоніл)феніл	591
77	Н	піридин-3-іл	519
78	Н	піридин-4-іл	519
79	Н	піридин-2-іл	519
80	Н	1-оксидопіридин-2-іл	535
81	Н	1-оксидопіридин-3-іл	535
82	Н	1-оксидопіридин-4-іл	535
83	Н	6-метоксипіридин-3-іл	549
84	Н	4-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл	631
85	Н	5-(морфолін-4-ілкарбоніл)піридин-2-іл	632
86	Н	6-(морфолін-4-ілкарбоніл)піридин-3-іл	632
87	Н	4-(4-метилпіперазин-1-ілкарбоніл)феніл	644
88	Н	3-метил-1Н-піразол-1-іл	522
89	Н	3-трифторметил-1Н-піразол-1-іл	576

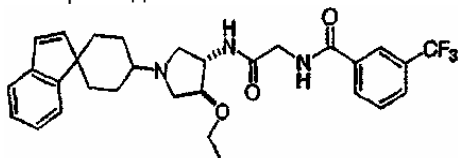
Приклад 90



N-(2-(((3S,4S)-4-етокси-1-(3H-спіро[2-бензофуран-1,1'-циклогексан]-4'-іл)піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи послідовність реакцій, розкриту у прикладі 54. МС обчислено: $(M+H)^+$ 546, знайдено: 546.

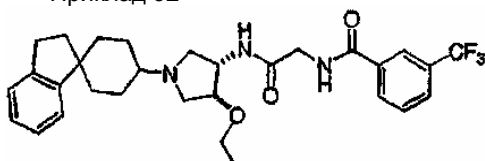
Приклад 91



N-(2-(((3S,4S)-4-етокси-1-спіро[циклогексан-1,1'-інден]-4-іл)піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи послідовність реакцій, розкриту у прикладі 52. МС обчислено: $(M+H)^+$ 542, знайдено: 542.

Приклад 92



N-(2-(((3S,4S)-1-(2',3'-дигідроспіро[циклогексан-1,1'-інден]-4-іл)-4-етоксипіролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи послідовність реакцій, розкриту у прикладі 54. МС обчислено: $(M+H)^+$ 544, знайдено: 544.

Приклад 93

Стадія А

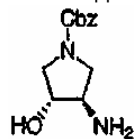


Бензил-6-окса-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат

До розчину 30г (133ммоль) бензил-3-піролін-1-карбоксилату у 700мл метиленхлориду додають 57,2г (200ммоль) тСРВА. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і гасять, використовуючи 250мл 20% водного розчину NaHCO_3 . Органічну фазу виділяють і водний шар екстрагують метиленхлоридом двічі (100мл \times 2). Об'єднані екстракти двічі промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 (250мл \times 2), насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 , випарюють при зниженому тиску. У результаті хроматографії на силікагелі, використовуючи су-

міш 40% EtOAc-гексан, одержують зазначену у заголовку сполуку (24г, 83%). МС $(M+H)^+$ 220.

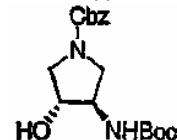
Стадія В



Бензил-(3S,4S)-3-аміно-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилат

До розчину 20,7г (94,4ммоль) бензил-6-окса-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилату у 80мл метанолу додають 80мл гідроксиду амонію. Реакційну суміш перемішують при 60°C протягом ночі. Після концентрування реакційної суміші при зниженому тиску одержують маслянистий залишок (22,3г, 94,4ммоль), який використовують безпосередньо у подальшій N-Вос-захисній реакції. МС $(M+H)^+$ 237.

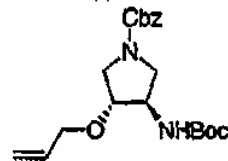
Стадія С



Бензил-(3S,4S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилат

До розчину 22,3г (94,4ммоль) одержаного вище аміноспирту у 200мл ТГФ додають 26,8г (123ммоль) ди-трет-бутилдикарбонату і 17,1мл (123ммоль) триетиламіну при 0°C. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасять, використовуючи 100мл етилацетату і 100мл води. Органічну фазу виділяють і водний шар двічі екстрагують етилацетатом (100мл \times 2). Об'єднані екстракти двічі промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 (250мл \times 2), насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 , випарюють при зниженому тиску. У результаті хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш 70% EtOAc-гексан, одержують зазначену у заголовку сполуку (27,3г, 86%). МС $(M+H)^+$ 337.

Стадія D

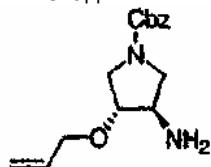


Бензил-(3S,4S)-3-(алілокси)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піролідин-1-карбоксилат

До розчину 26г (77ммоль) бензил-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-гідроксипіролідин-1-карбоксилату у 120мл ТГФ додають 5г (211ммоль) гідриду натрію при 0°C. Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 1 години, потім додають 10мл (115ммоль) алілброміду. Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і безперервно перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Щоб погасити реакцію додають воду (50мл). Органічну фазу виділяють і водний шар двічі екстрагують етилацетатом (100мл \times 2). Об'єднані екстракти промивають насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 , випарюють при зниже-

ному тиску. У результаті хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш 25% EtOAc-гексан, одержують зазначену у заголовку сполуку (21,3г, 73%). МС (M+H)⁺ 377.

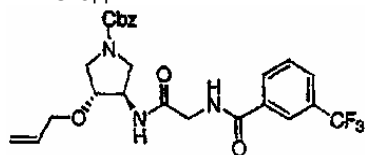
Стадія Е



Бензил-(3S,4S)-3-(алілокси)-4-амінопіролідін-1-карбоксилат

До розчину 21,3г (56,6ммоль) бензил-3-(алілокси)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піролідін-1-карбоксилату у 125мл ТГФ додають 250мл розчину 4н НСІ у діоксані. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин, концентрують при зниженому тиску, одержуючи маслянистий залишок. Залишок знову розчиняють у 200мл насиченого водного розчину NaHCO₃. рН суміші доводять до 7-8, потім двічі екстрагують етилацетатом (100мл×2). Об'єднані екстракти промивають насиченим розчином солі, сушать над Na₂SO₄, випарюють при зниженому тиску, одержуючи маслянистий залишок. У результаті хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 5% MeOH-EtOAc, одержують зазначену у заголовку сполуку (10,5г, 68%). МС (M+H)⁺ 277.

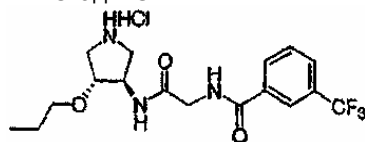
Стадія F



Бензил-(3S,4S)-3-(алілокси)-4-[(3-(трифторметил)бензоїл)аміно]ацетил)аміно]піролідін-1-карбоксилат

До розчину 10г (36ммоль) бензил-3-(алілокси)-4-амінопіролідін-1-карбоксилату у 150мл ДМФА додають 12г (105ммоль) N-метилморfolіну, 19г (44ммоль) реагенту BOP і 10г (39ммоль) похідного гліцинової кислоти при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. У результаті хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 50% EtOAc-гексан, одержують зазначену у заголовку сполуку (14,5г, 79,8%). МС (M+H)⁺ 506.

Стадія G

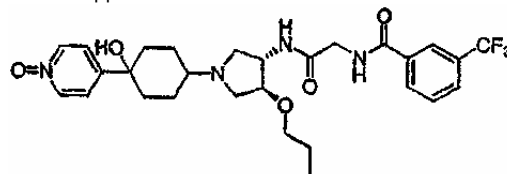


Гідрохлорид N-(2-оксо-2-[(3S,4S)-4-пропоксипіролідін-3-іл]аміно)етил)-3-(трифторметил)бензамід

До розчину 3,7г бензил-3-(алілокси)-4-[(3-(трифторметил)бензоїл)аміно]ацетил)аміно]піролідін-1-карбоксилату у 35мл метанолу додають 3,6мл 6н водного розчину НСІ і 171мг Pd/C (10% на вугіллі).

Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері водню (40фунт/кв.дюйм) протягом ночі. Суміш фільтрують через целіт і концентрують при зниженому тиску, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,73г, 58%). МС (M+H)⁺ 374.

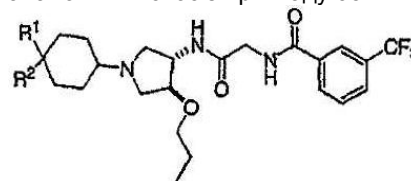
Стадія H



N-[2-[(3S,4S)-1-[4-(4-гідрокси-4-(1-оксидопіридин-4-іл)циклогексил)-4-пропоксипіролідін-3-іл]аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

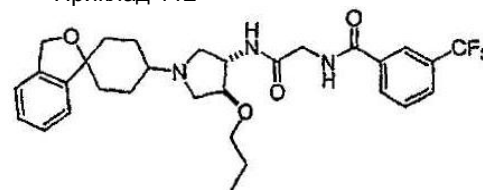
Зазначену сполуку синтезують з гідрохлориду N-(2-оксо-2-[(4-пропоксипіролідін-3-іл)аміно]етил)-3-(трифторметил)бензаміду і 4-гідрокси-4-(1-оксидопіридин-4-іл)циклогексанону, використовуючи конкретний спосіб відновного амінування. МС (m/e): 565 (M+1)⁺.

Наступні сполуки одержують, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 93.



Приклад №	R ¹	R ²	МС (M+H) ⁺
94	ОН	феніл	548
95	ОН	4-метоксифеніл	578
96	ОН	3,4-метилендіоксифеніл	592
97	ОН	піридин-2-іл	549
98	ОН	піридин-3-іл	549
99	ОН	піридин-4-іл	549
100	ОН	хінолін-4-іл	599
101	ОН	6-метоксипіридин-3-іл	579
102	ОН	4-метилпіридин-2-іл	563
103	ОН	5-метилпіридин-2-іл	563
104	ОН	6-метилпіридин-2-іл	563
105	ОН	6-метоксипіридин-2-іл	579
106	ОН	1-оксидопіридин-3-іл	565
107	Н	піридин-3-іл	533
108	Н	піридин-4-іл	533
109	Н	3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл	550
110	Н	3-метил-1Н-піразол-1-іл	536
111	Н	1-оксидопіридин-3-іл	549

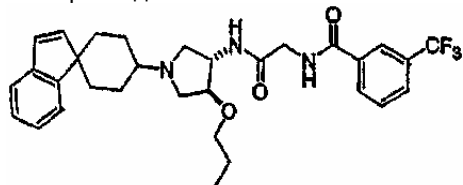
Приклад 112



N-(2-оксо-2-[[[(3S,4S)-4-пропокси-1-(3H-спіро[2-бензофуран-1,1'-циклогексан]-4'-іл)піролідін-3-іл]аміно]етил)-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи послідовність реакцій, розкрити у прикладі 93. МС обчислено: $(M+H)^+$ 560, знайдено: 560.

Приклад 113

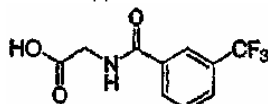


N-(2-оксо-2-[[[(3S,4S)-4-пропокси-1-спіро[циклогексан-1,1'-інден]-4-ілпіролідін-3-іл]аміно]етил)-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи послідовність реакцій, розкрити у прикладі 93. МС обчислено: $(M+H)^+$ 556, знайдено: 556.

Приклад 114

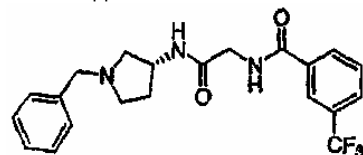
Стадія А



(3-трифторметилбензоїламіно)оцтова кислота

До розчину гліцину, що швидко перемішується, (15,014г, 0,20моль) у MeCN (400мл) і 2М NaOH (250мл) при 0°C повільно додають розчин 3-(трифторметил)бензоїлхлориду (41,714г, 0,20моль) у 75мл MeCN протягом 30 хвилин. Каламутний жовтий розчин перемішують при 0°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш підкислюють, використовуючи 3М HCl, до pH=3, потім видаляють MeCN, використовуючи роторний випарник. Одержану суміш потім екстрагують EtOAc (400мл×3). Об'єднані органічні шари сушать, фільтрують і концентрують, одержуючи тверду речовину світло жовтого кольору (48,53г), яку ретельно розтирають з толуолом (500мл). Після фільтрування тверду речовину промивають холодним толуолом доти, доки фільтрат не стає безбарвним. Після сушіння у вакуумі протягом вихідних днів, одержують продукт у вигляді порошку білого кольору: 44,60г (90%) МС $(M+H)^+$ =248,1. $^1\text{ЯМР}$ (DMSO- d_6) δ 12,70 (ушир.с, 1H), 9,17 (м, 1H), 8,20 (дд, 2H), 7,94 (дд, 1H), 7,78 (м, 1H), 3,97 (д, 2H).

Стадія В

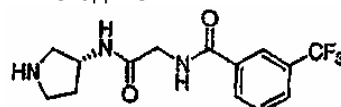


N-(2-[[[(3R)-1-бензилпіролідін-3-іл]аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

До розчину (3-трифторметилбензоїламіно)оцтової кислоти (4,2г, 17ммоль) і NMM (2,8мл, 25,5ммоль) у сухому ТГФ (30мл) при температурі (-10)-(-15)°C в атмосфері N_2 , повільно додають ізобутилхлорформіат (2,4мл, 17,85ммоль) за допомогою шприца. Реакційна

суміш поступово стає рожевою. Через 15 хвилин розчин (3R)-1-бензилпіролідін-3-аміну (3,0г, 17ммоль) у ТГФ (15мл) по краплях додають до одержаного вище змішаного ангідриду протягом 20 хвилин, підтримуючи температуру реакційної суміші <-10°C. Реакційна суміш набуває темно червоного кольору. Через 1 годину реакційну суміш залишають нагріватися до кімнатної температури і гасять водою (25мл), екстрагують EtOAc×3, сушать, фільтрують і концентрують, одержуючи тверду речовину оранжевого кольору. Додають MeCN і концентрують для видалення EtOAc. Потім додають MeCN (15-20мл), щоб одержати суспензію, яку охолоджують на бані з льодом, і перемішують протягом 30 хвилин. Після фільтрування твердий продукт промивають холодним MeCN (10-15мл) доти, доки фільтрат не стає безбарвним. Після сушіння у високому вакуумі протягом ночі, одержують тверду речовину блідо жовтого кольору: 5,0г (73%). МС $(M+H)^+$ =406,2; $^1\text{ЯМР}$ ($CDCl_3$) δ 8,16 (с, 1H), 8,00 (дд, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,25 (м, 6H), 7,06 (м, 1H), 6,39 (м, 1H), 4,48 (м, 1H), 4,04 (д, 2H), 3,62 (д, 2H), 2,86 (м, 1H), 2,63 (м, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,36 (м, 2H).

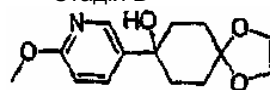
Стадія С



N-((R)-піролідін-3-ілкарбамоїлметил)-3-трифторметил-бензамід

У шейкер Парра, що містить сполуку зі стадії В (14,0г, 34,5ммоль), розчинену у MeOH (50мл), додають гідроксид паладію (2,8г, 20ваг.%). Суспензію струшують при кімнатній температурі в атмосфері водню (55фунт/кв.дюйм) протягом ночі. Суміш фільтрують через целіт і концентрують, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини; вихід 10,5г, 97%; $^1\text{ЯМР}$ ($CDCl_3$) δ 9,06 (т, 1H), 8,20 (м, 3H), 7,94 (д, 1H), 7,75 (т, 1H), 4,23 (м, 1H), 3,89 (д, 2H), 3,00-3,22 (м, 4H), 2,82 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,73 (м, 1H); МС m/z =316,3 $(M+H)^+$.

Стадія D

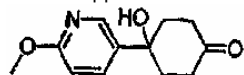


8-(6-метоксипіридин-3-іл)-1,4-діоксапіро[4,5]декан-8-ол

У сухій 3-горлій колбі 5-бром-2-метоксипіридин (12,6г, 67,2ммоль) розчиняють у сухому ТГФ (130мл) і охолоджують до -78°C в атмосфері N_2 . По краплях додають 2,5М n-BuLi у гексанах (28,2мл, 70,4ммоль) і суміш перемішують при -78°C протягом 50 хвилин. До піридинової суміші повільно додають розчин моноетиленкеталю 1,4-циклогександіону (10,0г, 64,0ммоль) у сухому ТГФ (25мл). Одержану суміш перемішують при -78°C протягом 80 хвилин. Реакцію гасять, використовуючи насичений розчин NH_4Cl , і екстрагують CH_2Cl_2 (3×). Об'єднані екстракти сушать ($MgSO_4$), фільтрують і концентрують, одержуючи масло жовтого кольору. У результаті хроматографії на силікагелі (флеш-хроматографія), елюючи сумішшю 10% MeOH/ CH_2Cl_2 , одержують зазначену у заголовку

сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору; вихід 16,5г, 62,2ммоль, 97%; $^1\text{ЯМР}$ (CDCl_3) δ 8,26 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 6,69 (д, 1H), 3,96 (т, 4H), 3,91 (с, 3H), 2,21 (с, 1H), 2,08 (м, 4H), 1,82 (м, 2H), 1-66 (м, 2H); $\text{МС } m/z=266,1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

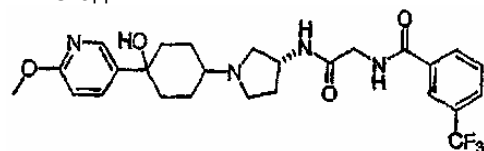
Стадія Е



4-гідрокси-4-(6-метоксипіридин-3-іл)циклогексанон

До розчину кеталю зі стадії D (11,5г, 43,3ммоль) у ТГФ (100мл) додають 3н HCl (75мл) і розчин перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. рН розчину доводять до -11, додаючи 3н розчин NaOH . Після видалення більшої частини ТГФ на роторному випарнику, водну частину екстрагують CH_2Cl_2 (3х). Об'єднані екстракти сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору; вихід 8,2г, 37,1ммоль, 86%; $^1\text{ЯМР}$ (CDCl_3) δ 8,26 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 6,73 (д, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,91 (м, 2H), 2,78 (с, 1H), 2,32 (м, 2H), 2,21 (м, 4H); $\text{МС } m/z=222,1$.

Стадія F

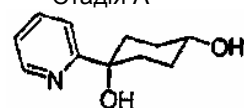


N-((3R)-1-(4-гідрокси-4-(6-метоксипіридин-3-іл)циклогексил)піролідін-3-іл)карбамоїл}метил)-3-трифторметилбензамід

У суху колбу, що містить розчин N-((R)-піролідін-3-іл)карбамоїлметил)-3-трифторметилбензаміду (5,0г, 15,9ммоль) у сухому CH_2Cl_2 (1,0л), додають кетон зі стадії Е (4,56г, 20,6ммоль) і потім триацетоксиборгідрид натрію (6,72г, 31,7ммоль). Одержану суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш нейтралізують, використовуючи NaOH (250мл) і екстрагують CH_2Cl_2 (3х). Об'єднані екстракти сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують, одержуючи липку тверду речовину. Використовуючи флеш-хроматографію на силікагелі та елюючи сумішшю 1% NH_4OH /15% MeOH/EtOAc , одержують потрібний ізомер у вигляді білої твердої речовини; вихід (тільки менш полярний ізомер) 3,68г, 7,1ммоль, 45%; $^1\text{ЯМР}$ (CDCl_3) δ 8,28 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,75 (дд, 2H), 7,55 (м, 2H), 6,90 (д, 1H), 6,72 (д, 1H), 4,44 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,87 (м, 1H), 2,65 (м, 2H), 2,27 (м, 4H), 2,11 (ушир.с, 1H), 1,93 (м, 2H), 1,64 (м, 5H); $\text{МС } m/z=521,2$ ($\text{M}+\text{H}$).

Приклад 115

Стадія А

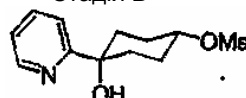


Цис-1-піридин-2-ілциклогексан-1,4-діол

До розчину LAH (50мл, 1,0М ТГФ) в 1л 4-горлії колбі додають ТГФ (150мл) і потім по краплях додають розчин 4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексанону (10,0г, 52,3ммоль) у ТГФ (100мл)

протягом 1,5 години. Температура протягом всієї реакції складає близько 30°C. Про завершення реакції судять за даними ВЕРХ аналізу, і за даними ВЕРХ співвідношення транс-діолу до цис-діолу складає 1:9. Реакцію гасять, повільно додаючи воду (8мл) і 15% NaOH (2мл), і суміш фільтрують через целіт. Фільтрат концентрують, одержуючи масло (10,1г), яке піддають хроматографії на силікагелі (350г), елюючи сумішшю 1% $\text{TEA}/5\%$ $\text{IPA}/\text{гексан}$ (400мл) і потім сумішшю 1% $\text{TEA}/15\%$ $\text{IPA}/10\%$ $\text{tBME}/\text{гексан}$ (6л). Відповідні фракції об'єднують і концентрують у вакуумі, одержуючи цис-1-піридин-2-ілциклогексан-1,4-діол (6,3г, 63%) у вигляді білої твердої речовини. PXMC : 194,3 ($\text{M}+\text{H}$, 100%). $^1\text{ЯМР}$ (CDCl_3) δ 8,54 (дд, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,39 (д, 1H), 5,09 (ушир.с, 1H), 3,82-3,76 (м, 1H), 2,56-2,49 (м, 1H), 2,01-1,98 (м, 2H), 1,96-1,84 (м, 2H), 1,80-1,75 (м, 2H), 1,64-1,58 (м, 2H).

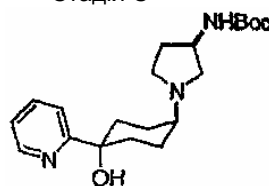
Стадія В



Цис-4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексилметансульфонат

До розчину спирту зі стадії А (6,3г, 32,6ммоль) і TEA (13,6мл, 97,8ммоль) у ТГФ (100мл) при 0°C додають мезилхлорид (3,78мл, 48,9ммоль). Після перемішування протягом 1,5 години реакція завершується, про що судять за даними PXMC . Реакцію гасять, додаючи 20% KHCO_3 (40мл) і екстрагують EtOAc (300мл). Органічний шар промивають 10% KHCO_3 , потім насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Залишок кристалізують у толуолі (100мл) при 70°C і тверду речовину сушать повітрям, одержуючи кристалічну тверду речовину (5,25г, 59,4%). PXMC : 272,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%); $^1\text{ЯМР}$ (CDCl_3) δ 8,54 (д, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,26 (дд, 1H), 5,20 (ушир.с, 1H), 4,86-4,77 (м, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,30-2,10 (м, 4H), 1,96-1,88 (м, 2H), 1,80-1,78 (м, 2H).

Стадія С

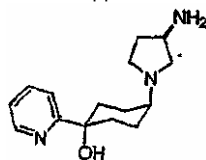


Трет-бутил[(3R)-1-(транс-4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил)піролідін-3-іл]карбамат

4-Гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексилметансульфонат (0,245г, 0,9ммоль) і трет-бутил-(3R)-піролідін-3-ілкарбамат (1,6г, 8,59ммоль) зважують і поміщають в ампулу для мікрохвильової печі. Чисту реакційну суміш поміщають у мікрохвильову піч на 15 хвилин при температурі 71°C. Суміш піддають хроматографії на силікагелі, елюючи 1% NH_4OH у суміші етилацетат/метанол (100/0 до 10/90), одержуючи трет-бутил-[(3R)-1-(4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил)піролідін-3-іл]карбамат. PXMC : 362,2 ($\text{M}+\text{H}$, 100%). $^1\text{ЯМР}$ (CDCl_3) δ 8,52 (м, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,19 (м, 1H), 4,86 (ушир.с,

2H), 4,20 (ушир.с, 1H), 2,82 (м, 1H), 2,68 (с, 1H), 2,56 (м, 1H), 2,40 (м, 1H), 2,31 (с, 1H), 2,27-2,17 (м, 3H), 2,04-1,98 (м, 2H), 1,78-1,74 (м, 3H), 1,61 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

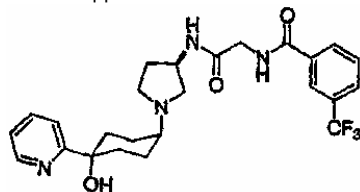
Стадія D



Транс-4-[(3R)-3-амінопіролідін-1-іл]-1-піридин-2-ілциклогексанол

Трет-бутил[(3R)-1-(4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил)піролідін-3-іл]карбамат (50мг, 0,14ммоль) додають 4,0М HCl у 1,4-діоксан (3мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 5 хвилин продукт осаджується. До суміші додають метанол (0,6мл) і розчин стає майже прозорим, причому присутня деяка кількість смолистої речовини. За даними ВЕРХ і РХМС реакція завершується через 2,5 години. Одержану суміш концентрують, одержуючи HCl сіль 4-[(3R)-3-амінопіролідін-1-іл]-1-піридин-2-ілциклогексанолу (72мг, 99%). РХМС: 262,1 (M+H, 100%).

Стадія E

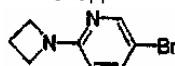


N-(2-[(3R)-1-(4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил)піролідін-3-іл]аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

До розчину 4-[(3R)-3-амінопіролідін-1-іл]-1-піридин-2-ілциклогексанолу (69мг, 0,26ммоль) у безводному ТГФ (5мл) додають TEA (0,10мл) та інший розчин (3-трифторметилбензоїламіно)оцтової кислоти (60мг, 0,24ммоль), гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду (50мг, 0,26ммоль) у ТГФ (5,0мл) при кімнатній температурі і потім додають ДМФА (0,07мл) і додаткову кількість TEA (0,05мл), щоб все перевести у розчин. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, гасять водою (25мл) і екстрагують етилацетатом (4×35мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок піддають хроматографії на силікагелі, елюючи 1% NH₄OH у суміші етилацетат/метанол (100/0 до 10/90), потім очищують, використовуючи ВЕРХ, елюючи 0,05% TFA у суміші CH₃CN/вода, одержуючи TFA сіль біс(трифторацетат)N-(2-[(3R)-1-(4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил)піролідін-3-іл]аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду (68мг, 57%). РХМС: 491 (M+H, 100%). ¹ЯМР (CD₃OD) δ 8,20 (с, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,67 (т, 1H), 6,96 (с, 2H), 4,37 (м, 1H), 4,01 (с, 2H), 2,88 (м, 1H), 2,77 (м, 1H), 2,61 (м, 1H), 2,52 (м, 2H), 2,44 (кв., 1H), 2,21 (м, 2H), 1,96 (м, 2H), 1,65 (м, 3H), 1,40 (м, 2H).

Приклад 116

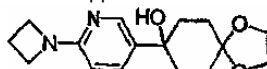
Стадія A



2-азетидин-1-іл-5-бромпіридин

Суміш HCl солі азетидину (590мг, 6,3ммоль), 5-бром-2-фторпіридину (1,11г, 6,3ммоль), Cs₂CO₃ (4,1г, 12,6ммоль) і сухого ДМСО (7мл) перемішують і нагрівають при 95°C протягом 20 годин. Реакційну суміш охолоджують і фільтрують. Тверду речовину обробляють H₂O, екстрагують CH₂Cl₂×3. Об'єднані органічні шари сушать, фільтрують, одержуючи 1,15г (86%) потрібного продукту у вигляді твердої речовини світло жовтого кольору. МС (M+H⁺)=213,0/215,0. ¹ЯМР (CDCl₃) δ 8,18 (д, 1H), 7,50 (дд, 1H), 6,18 (д, 1H), 4,03 (т, 4H), 2,40 (кв., 2H).

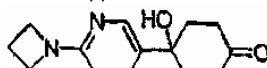
Стадія B



8-(6-азетидин-1-ілпіридин-3-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол

2-азетидин-1-іл-5-бромпіридин (64мг, 0,30ммоль) розчиняють у сухому ТГФ (1,5мл) і охолоджують до -78°C, додаючи потім n-BuLi (0,196мл, 1,6М у гексанах). Через 30 хвилин по краплях додають розчин моноетиленкеталю 1,4-циклогександіону (44,6мг, 0,286ммоль) у сухому ТГФ (0,2мл) при -78°C при постійному перемішуванні. Через 1 годину реакцію гасять, використовуючи NH₄Cl (водн.), і повільно нагрівають до кімнатної температури. Водний шар екстрагують CH₂Cl₂×3, сушать, фільтрують і концентрують, одержуючи неочищений продукт, який очищують, використовуючи флеш-хроматографію на колонці (100% EtOAc), одержуючи 35мг (43%) твердого продукту білого кольору. МС (M+H⁺) 291,1.

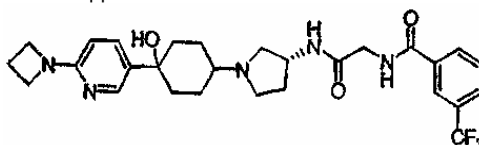
Стадія C



4-(6-азетидин-1-ілпіридин-3-іл)-4-гідроксциклогексанон

8-(6-азетидин-1-ілпіридин-3-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол (35мг) розчиняють у ТГФ (1,2мл) і потім додають 3М HCl (0,8мл) при кімнатній температурі. Одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім підлюговують, використовуючи 6н NaOH на бані з льодом до pH=10. Водний шар екстрагують CH₂Cl₂×3. Об'єднані органічні шари сушать, фільтрують і випарюють на роторному випарнику, одержуючи 28мг (97%) білої твердої речовини без додаткового очищення. МС (M+H⁺)=247,0.

Стадія D

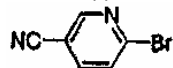


N-[2-[(3R)-1-[4-(6-азетидин-1-ілпіридин-3-іл)-4-гідроксцикло-гексил]піролідін-3-іл]аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

До розчину 4-(6-азетидин-1-ілпіридин-3-іл)-4-гідроксициклогексанону (115мг, 0,467ммоль) і N-((R)-піролідин-3-ілкарбамоїлметил)-3-трифторметилбензаміду (140,4мг, 0,445ммоль) у сухому CH_2Cl_2 (19мл) додають $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (198мг, 0,934ммоль) однією порцією в атмосфері N_2 при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують в атмосфері азоту протягом ночі (16 годин) і обробляють Na_2CO_3 (водн.), екстрагують $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \times 3$, сушать, фільтрують і концентрують, одержуючи неочищений продукт, який очищають колонковою хроматографією (20:80:0,5 $\text{MeOH}/\text{EtOAc}/\text{NH}_4\text{OH}$), одержуючи 60мг (25%) потрібного ізомерного продукту (верхня пляма на ТШХ) у вигляді білої твердої речовини. МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 546,1$. $^1\text{ЯМР}$ (CD_3OD) δ 8,24 (м, 2H), 8,17 (м, 2H), 7,88 (м, 2H), 7,74 (м, 2H), 6,56 (д, 1H), 4,36 (м, 2H), 4,27 (м, 3H), 4,06 (м, 3H), 3,86 (м, 1H), 3,48 (м, 2H), 3,20 (м, 1H), 2,69 (м, 1H), 2,60 (м, 2H), 2,35-2,30 (м, 4H), 2,20-1,97 (м, 4H), 1,73 (м, 2H).

Приклад 117

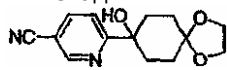
Стадія А



6-бромнікотинонітрил

6-хлорнікотинонітрил (13,8г, 100ммоль) нагрівають при 145°C у трибромистому фосфорі (150мл) протягом 32 годин. Після охолодження суміш концентрують у вакуумі. До залишку додають трибромистий фосфор (150мл) і суміш нагрівають при 145°C ще протягом 32 годин. Після охолодження суміш концентрують у вакуумі і додають суміш лід-вода (500мл). Додають бікарбонат натрію, щоб нейтралізувати суміш, і продукт екстрагують етилацетатом ($3 \times 250\text{мл}$). Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином солі і сушать над сульфатом магнію. Розчинник видаляють у вакуумі і залишок піддають хроматографії (гексани-етилацетат), одержуючи 14,9г (81%) 6-бромнікотинонітрилу у вигляді білої твердої речовини: $^1\text{ЯМР}$ (400МГц, CDCl_3) δ 7,66 (д, $J=11,0\text{Гц}$, 1H), 7,80 (дд, $J=3,1, 11,0\text{Гц}$, 1H), 8,67 (д, $J=3,1\text{Гц}$, 1H); МС m/z 183,0, 185,0 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Стадія В

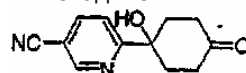


6-(8-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)нікотинонітрил

Розчин 6-бромнікотинонітрилу (2г, 0,011ммоль) у 50мл сухого ТГФ і 15мл сухого гексану в атмосфері аргону охолоджують до -100°C на бані із сумішшю рідкий азот- Et_2O . Швидко по краплях додають н-бутиллітій (7,5мл, 0,011ммоль, 1,6М розчин у гексані) таким чином, щоб внутрішня температура не перевищувала -95°C . Оранжевий розчин перемішують додатково протягом 10 хвилин при температурі від -100°C до -95°C і потім обробляють по краплях протягом 10 хвилин розчином моноетиленкеталю 1,4-циклогександіону (1,8г, 0,011ммоль) у 55мл сухого ТГФ, знову ретельно підтримуючи температуру нижче -95°C . Реакційну суміш перемішують протягом 10 хвилин при температурі від -100°C до -95°C , залишають нагріватися до 20°C і виливають у льодяну воду (400мл).

Органічний шар виділяють і водний шар двічі екстрагують Et_2O (200мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над MgSO_4 і випарюють, одержуючи 2,8г білої твердої кристалічної речовини. У результаті ретельного розтирання з Et_2O одержують 1,9г (67% вихід) кристалів білого кольору: МС: 261 $(\text{M}+1)^+$.

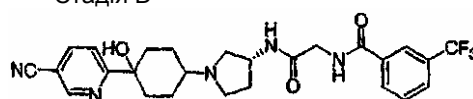
Стадія С



6-(1-гідрокси-4-оксоциклогексил)нікотинонітрил

Зазначену у заголовку сполуку синтезують з 6-(8-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)нікотинонітрилу, використовуючи звичайну методику видалення захисних груп, що і для 4-(1-гідрокси-4-оксоциклогексил)бензонітрилу.

Стадія D

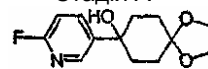


N-[2-(((3R)-1-[4-(5-ціанопіридин-2-іл)-4-гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку синтезують, використовуючи методику відновного амінування, аналогічно прикладу 114. МС $(\text{M}+\text{H})^+ 516$.

Приклад 118

Стадія А

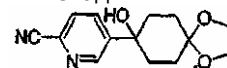


S

8-(6-фторпіридин-3-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол

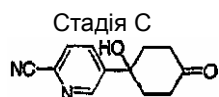
Розчин 5-бром-2-фторпіридину (2г, 0,011ммоль) у 50мл сухого ефіру в атмосфері азоту охолоджують до -78°C . По краплях додають н-бутиллітій (7,5мл, 0,011ммоль, 1,6М розчин у гексані) і TMEDA (2,5г, 0,022ммоль). Оранжевий розчин перемішують протягом додатково 1 години при -78°C і потім обробляють по краплях протягом 10 хвилин розчином моноетиленкеталю 1,4-циклогександіону (1,8г, 0,011ммоль) у 20мл сухого ТГФ. Реакційну суміш перемішують протягом 1 години, залишають нагріватися до 20°C і виливають у льодяну воду (400мл). Органічний шар виділяють і водний шар двічі екстрагують EtOAc (20мл \times 2). Об'єднані органічні екстракти сушать над MgSO_4 і випарюють, одержуючи 2г твердої білої речовини. У результаті хроматографії на силікагелі одержують 1,7г (67% вихід) кристалів білого кольору: МС: 254 $(\text{M}+1)^+$.

Стадія В



5-(8-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)піридин-2-карбонітрил

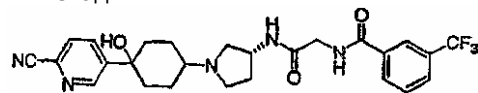
До розчину 1,7г (6,6ммоль) 8-(6-фторпіридин-3-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу у 20мл ДМФА додають KCN (430г, 6,6ммоль) і 18-краун-6 ефір (1,8г, 6,6ммоль). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 днів. У результаті хроматографії на силікагелі одержують 5-(8-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)піридин-2-карбонітрил (620мг, 36%): МС (m/e) : 261 $(\text{M}+1)^+$.



5-(1-гідрокси-4-оксоциклогексил)піридин-2-карбонітрил

Зазначену у заголовку сполуку синтезують з 5-(8-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-ил)піридин-2-карбонітрилу, використовуючи звичайну методику видалення захисних груп, що і для 4-(1-гідрокси-4-оксоциклогексил)бензонітрилу.

Стадія D

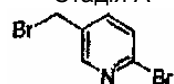


N-[2-(((3R)-1-[4-(6-ціанопіридин-3-іл)-4-гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку синтезують, використовуючи спосіб відновного амінування, аналогічно прикладу 114. МС 516 (M+H)⁺.

Приклад 119

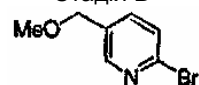
Стадія A



2-бром-5-бромметилпіридин

2-бром-5-метилпіридин (5,00г, 29,1ммоль) і N-бромсукцинімід (5,22г, 29,3ммоль) розчиняють у чотирьохлористому вуглеці (40мл) в атмосфері азоту. Додають перекис бензоїлу (0,35г, 1,4ммоль) і суміш нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом чотирьох годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури, фільтрують і промивають сумішшю NaHCO₃/H₂O. Суміш адсорбують на силікагелі і потім піддають хроматографії, здійснюючи градієнтне елюювання від гексану до 10% етилацетат/гексан. Чисті фракції об'єднують і концентрують, одержуючи потрібний монобромований продукт у вигляді твердої речовини блідо жовтого кольору, 3,60г (49%). РХ/МС (позитивний іон) m/z=249,8, 251,8, 253,8 (M+H)⁺.

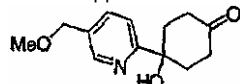
Стадія B



2-бром-5-(метоксиметил)піридин

2-бром-5-бромметилпіридин, 4 (3,58г, 14,3ммоль) розчиняють у метанолі (20мл) в атмосфері азоту. Додають метоксид натрію (0,89г, 15,7ммоль, 95%) і суміш перемішують при кімнатній температурі. Через 3 години, метанол відганяють на роторному випарнику, залишок розчиняють у дихлорметані і промивають водою. Органічні екстракти адсорбують на силікагелі і піддають хроматографії, здійснюючи градієнтне елюювання від гексану до суміші 20% етилацетат/гексан. Чисті фракції об'єднують і концентрують, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла, 2,62г (90%). РХ/МС (позитивний іон) m/z=202,0, 204,0 (M+H)⁺.

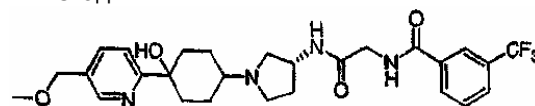
Стадія C



4-гідрокси-4-[5-(метоксиметил)піридин-2-іл]циклогексанон

2-бром-5-(метоксиметил)піридин (2,61г, 12,9ммоль) розчиняють у сухому ТГФ (40мл) в атмосфері азоту і охолоджують до -78°C. По краплях додають н-бутиллітій (6,20мл, 15,5ммоль, 2,5М у гексані) протягом 10 хвилин, у результаті чого утворюється розчин чорного кольору. Через 15 хвилин по краплях додають розчин 1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ону (2,21г, 14,1ммоль) у ТГФ протягом 2 хвилин і суміш поступово нагрівають до кімнатної температури протягом 3 годин. За даними ТШХ (50% етилацетат/гексан) і РХ/МС перетворення закінчилося. Додають водну HCl (14мл, 6,0М), суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі і потім нейтралізують, використовуючи NaHCO₃/H₂O. Суміш тричі екстрагують етилацетатом, об'єднані екстракти адсорбують на силікагелі і піддають хроматографії, здійснюючи градієнтне елюювання від гексану до суміші 40% етилацетат/гексан. Чисті фракції об'єднують і концентрують, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини, 1,00г (33%). РХ/МС (позитивний іон) m/z=236,1 (M+H)⁺.

Стадія D

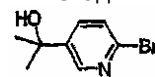


N-[2-(((3R)-1-[4-(6-ціанопіридин-3-іл)-4-гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Гідрохлорид N-[2-оксо-2-(((3R)-піролідин-3-іламіно)етил)-3-(трифторметил)бензаміду (100мг, 0,284ммоль) і 4-гідрокси-4-[5-(метоксиметил)піридин-2-іл]циклогексанон (67,0мг, 0,284ммоль) розчиняють у 2-пропанолі (15мл). Додають триетиламін (80мкл, 0,57ммоль) і триацетоксиборгидрид натрію (120мг, 0,57ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш адсорбують на силікагелі і піддають хроматографії, елюючи дихлорметаном до суміші 10% метанол/дихлорметан/0,5% гідроксид амонію. Фракції об'єднують, одержуючи чистий вищий R_f ізомер у вигляді твердої білої речовини (90мг, 59%) і чистий нижчий R_f ізомер у вигляді твердої білої речовини (39мг, 26%). Вищий R_f продукт: РХ/МС (позитивний іон) m/z=535,2 (M+H); нижчий R_f продукт: РХ/МС (позитивний іон) m/z=535,2 (M+H)⁺.

Приклад 120

Стадія A

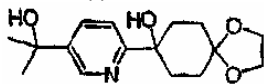


2-(6-бромпіридин-3-іл)пропан-2-ол

2,5-дибромпіридин 3,05г (12,5ммоль) розчиняють у 20мл ТГФ і 120мл безводного ефіру та охолоджують до -78°C. Повільно по краплях через шприц додають 5,0мл н-бутиллітій (2,5М, 12,5ммоль) протягом 30хв. Після перемішування при -78°C протягом 30 хвилин додають ацетон (2мл, 20ммоль). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури протягом двох годин і потім гасять, використовуючи 10мл води. Суміш двічі

екстрагують, використовуючи EtOAc. Об'єднані екстракти сушать і концентрують. Після кристалізації, використовуючи 20% EtOAc у гексані, одержують 1,30г білих кристалів (48% вихід), МС: 215,0, 217,0 ($M^+ + 1$).

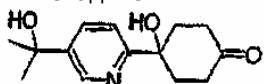
Стадія В



8-[5-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-2-іл]-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол

2-(6-бромпіридин-3-іл)пропан-2-ол (1,08г, 5ммоль) розчиняють у 10мл ТГФ і 50мл безводного ефіру. Після того, як розчин охолоджують до -78°C , повільно по краплях додають через шприц 4,20мл н-бутиллітію (2,5М, 11ммоль) протягом 10 хвилин. Після перемішування при -78°C протягом 30 хвилин додають моноетиленкеталь 1,4-циклогександіону (0,80г, 5ммоль). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури протягом двох годин і потім гасять, додаючи 5мл води. Суміш двічі екстрагують, використовуючи EtOAc. Об'єднані екстракти сушать і концентрують. Після обробки за допомогою флеш-хроматографії на колонці, використовуючи 40-70% EtOAc у гексані, одержують 0,48г білих кристалів (42% вихід), МС: 294,1 ($M^+ + 1$).

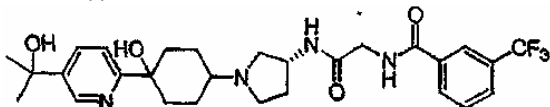
Стадія С



4-гідрокси-4-[5-(1-гідрокси-1-метилетил)метил]піридин-2-іл]-циклогексанон

8-[5-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-2-іл]-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол (0,18г, 2,9ммоль) розчиняють у 10мл ТГФ і додають 10мл 2н розчину HCl. Після перемішування протягом двох годин реакційну суміш нейтралізують до pH~8-9, використовуючи насичений водний розчин NaHCO_3 , і двічі екстрагують, використовуючи EtOAc. Об'єднані екстракти сушать і концентрують, одержуючи 0,15г білої твердої речовини (98% вихід), МС: 250,2 ($M^+ + 1$).

Стадія D

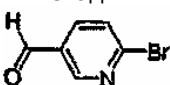


N-{2-[(3R)-1-{4-гідрокси-4-[5-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-2-іл]циклогексил}піролідін-3-іл)аміно}-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують з кетону зі стадії С відповідно до способу прикладу 114. МС: 549 ($M + H$) $^+$.

Приклад 121

Стадія А

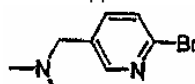


6-бромпіридин-3-карбальдегід

2,5-дибромпіридин 9,48г (40ммоль) розчиняють у 60мл ТГФ і 150мл безводного ефіру. Після того, як розчин охолоджують до -78°C , повільно по краплях додають через шприц 16мл н-бутиллітію (2,5М, 40ммоль) протягом 30 хвилин. Після пере-

мішування при -78°C протягом 30 хвилин додають N,N-диметилформамід (3,5г, 48ммоль). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури протягом двох годин і потім гасять, додаючи 10мл води. Суміш двічі екстрагують, використовуючи EtOAc. Об'єднані екстракти сушать і концентрують. Після флеш-хроматографічної обробки на колонці, використовуючи 30-40% EtOAc у гексані, одержують 2,80г білої твердої речовини (28% вихід), МС: 186,0, 188,0 ($M^+ + 1$).

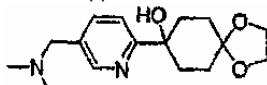
Стадія В



1-(6-бромпіридин-3-іл)-N,N-диметилметанамін

До розчину тетраізопроксиду титану (6,4г, 22ммоль) і 2,0М диметиламіну у метанолі (22мл, 44ммоль) додають 6-бромпіридин-3-карбальдегід (2,10г, 11ммоль) у 20мл метанолу. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5 годин додають боргідрид натрію (0,43г, 11ммоль) і суміш перемішують протягом ночі. Реакцію гасять, додаючи 10мл води, і двічі екстрагують, використовуючи EtOAc. Об'єднані екстракти сушать і концентрують. Після обробки за допомогою флеш-хроматографії на колонці, використовуючи 20-40% метанол у EtOAc і 0,5% NH_4OH , одержують 1,15г масла (47% вихід), МС: 214,0, 216,0 ($M^+ + 1$).

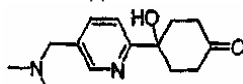
Стадія С



8-[5-[(диметиламіно)метил]піридин-2-іл]-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол

1-(6-бромпіридин-3-іл)-N,N-диметилметанамін (1,15г, 5,4ммоль) розчиняють у 30мл ТГФ і 80мл безводного ефіру. Після того, як розчин охолоджують до -78°C , повільно по краплях додають через шприц 2,60мл н-бутиллітію (2,5М, 6,40ммоль) протягом 10 хвилин. Після перемішування при -78°C протягом 30 хвилин додають моноетиленкеталь 1,4-циклогександіону (1,01г, 6,4ммоль). Реакційну суміш залишають нагріватися до кімнатної температури протягом двох годин і потім гасять, додаючи 10мл води. Суміш двічі екстрагують, використовуючи EtOAc. Об'єднані екстракти сушать і концентрують. Після обробки за допомогою флеш-хроматографії на колонці, використовуючи 20-40% метанол у EtOAc і 0,5% NH_4OH , одержують 0,85г масла (54% вихід), МС: 293,20 ($M^+ + 1$).

Стадія D

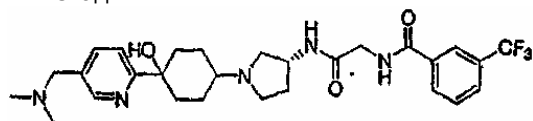


4-[5-[(диметиламіно)метил]піридин-2-іл]-4-гідроксициклогексанон

8-[5-[(диметиламіно)метил]піридин-2-іл]-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол (0,85г, 2,9ммоль) розчиняють у 10мл ТГФ і додають 10мл 2н розчину HCl. Після перемішування протягом двох годин реакційну суміш нейтралізують до pH приблизно 8-9, додаючи насичений водний розчин NaHCO_3 і двічі екстрагують, використовуючи EtOAc. Об'єд-

нані екстракти сушать і концентрують, одержуючи 0,37г білої твердої речовини (51% вихід), МС: 249,2 (M⁺+1).

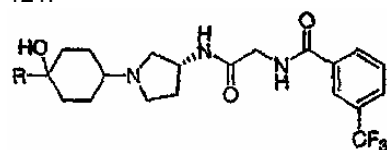
Стадія Е



N-(2-(((3R)-1-(4-{5-[(диметиламіно)метил]пірвдин-2-іл}-4-гідроксициклогексил)піролідин-3-іл)аміно}-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують з кетону зі стадії D відповідно до способу прикладу 114. МС 548 (M+H)⁺.

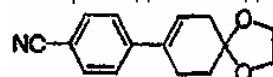
Сполуки наступних прикладів одержують способами, аналогічно розкритим у прикладах 114-121.



Приклад №	R	МС (M+H) ⁺
122	піридин-3-іл	491
123	піридин-4-іл	491
124	6-метилпіридин-2-іл	505
125	5-метилпіридин-2-іл	505
126	4-метилпіридин-2-іл	505
127	1-оксидопіридин-3-іл	507
128	1-оксидопіридин-4-іл	507
129	1-оксидопіридин-2-іл	507
130	6-метоксипіридин-2-іл	521
131	хінолін-4-іл	541
132	4-ціанофеніл	515
133	3-ціанофеніл	515
134	4-(метиламінокарбоніл)феніл	547
135	4-(етиламінокарбоніл)феніл	561
136	4-(ізопропіламінокарбоніл)феніл	575
137	4-(трет-бутиламінокарбоніл)феніл	589
138	4-(диметиламінокарбоніл)феніл	561
139	4-[(азетидин-1-іл)карбоніл]феніл	573
140	4-[(піролідин-1-іл)карбоніл]феніл	587
141	4-[(морфолін-4-іл)карбоніл]феніл	603
142	4-(диметиламінокарбоніл)-2-метилфеніл	575
143	2-метил-4-(метиламінокарбоніл)феніл	561
144	3-метил-4-(метиламінокарбоніл)феніл	561
145	4-(диметиламінокарбоніл)-3-метилфеніл	575
146	3-метил-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)феніл	601

147	4-(диметиламінокарбоніл)-3-фторфеніл	579
148	4-[(2,2,2-трифторетил)амінокарбоніл]феніл	615
149	3-фтор-4-(метиламінокарбоніл)феніл	565
150	4-(етиламінокарбоніл)-3-фторфеніл	579
151	3-(метиламінокарбоніл)феніл	547
152	3-(диметиламінокарбоніл)феніл	561
153	5-(диметиламінокарбоніл)-2-метоксифеніл	591
154	2-метокси-5-(метиламінокарбоніл)феніл	577
155	3-(метиламінокарбоніламіно)феніл	562
156	6-(морфолін-4-іл)піридин-3-іл	576
157	6-диметиламінопіридин-3-іл	534
158	6-ізопропіламінопіридин-3-іл	549
159	6-(піролідин-1-іл)піридин-3-іл	560
160	6-циклопропіламінопіридин-3-іл	546
161	6-етоксипіридин-3-іл	535
162	6-(2-фторетокси)піридин-3-іл	553
163	6-(2,2-дифторетокси)піридин-3-іл	571
164	6-(2,2,2-трифторетокси)піридин-3-іл	589
165	феніл	490
166	4-метилфеніл	504
167	4-фторфеніл	508
168	3-фторфеніл	508
169	4-бромфеніл	568
170	4-йодофеніл	616
171	5-(піролідин-1-ілкарбоніл)-2-піридил	588
172	5-(морфолін-4-ілкарбоніл)-2-піридил	604
173	5-диметиламінокарбоніл-2-піридил	562
174	4-метиламінокарбоніламінофеніл	562
175	6-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-3-іл	549
176	4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл	548
177	4-(метоксиметил)феніл	534
178	3-фтор-4-(метоксиметил)феніл	552
179	4-(диметиламінометил)феніл	547
180	4-(диметиламінометил)-3-фторфеніл	565
181	1H-індазол-5-іл	530
182	1-метил-1H-індазол-5-іл	544
183	2-метил-1H-індазол-5-іл	544

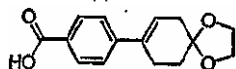
Приклад 184 Стадія А



4-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл)бензонітрил

До розчину 4-(8-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)бензонітрилу (7,8г) у метиленхлориді (100мл) додають триетиламін (21мл) при кімнатній температурі. Розчин охолоджують до -40°C і потім по краплях додають мезилхлорид (4,7мл). Реакційну суміш перемішують при -40°C протягом 30 хвилин, потім поступово нагрівають до кімнатної температури і безперервно перемішують протягом ночі. Реакцію гасять, використовуючи насичений водний розчин NaHCO_3 . Водний шар екстрагують метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 , потім випарюють. Залишок очищають колонковою хроматографією (гексан/ EtOAc =5/1), одержуючи продукт 5,2г у вигляді білої твердої речовини (вихід: 71%): $^1\text{ЯМР}$ (CDCl_3) δ 7,62-7,55 (2H, м), 7,50-7,45 (2H, м), 6,17-6,13 (1H, м), 4,02 (4H, с), 2,68-2,62 (2H, м), 2,53-2,47 (2H, м), 1,96-1,92 (2H, м); МС: 242 ($\text{M}+1$) $^+$.

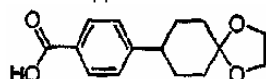
Стадія В



4-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл)бензойна кислота

Суміш 4-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл)бензонітрил (5,2г, 0,021моль) у 190мл 2-метоксіетанолу і 190мл 2,5н NaOH нагрівають на паровій бані протягом 15 годин. Розчин охолоджують на бані з льодом, рН доводять до 7-8, використовуючи концентровану HCl , і випарюють досуха. Додають воду (375мл) і величину рН доводять до 2, використовуючи HCl . Жовто-коричневу тверду речовину відфільтровують і промивають водою, одержуючи 5,3г (94% вихід) 4-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл)бензойної кислоти: $^1\text{ЯМР}$ (CDCl_3) δ 8,06-8,01 (2H, м), 7,53-7,46 (2H, м), 6,18-6,14 (1H, м), 4,03 (4H, с), 2,73-2,67 (2H, м), 2,52-2,49 (2H, м), 2,00-1,93 (2H, м); МС: 260 ($\text{M}+1$) $^+$.

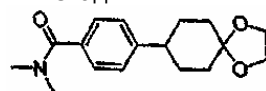
Стадія С



4-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)бензойна кислота

До розчину 5,3г 4-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл)бензойної кислоти в 30мл метанолу додають 2,3г Pd/C (10ваг.к%). Суспензію перемішують в атмосфері H_2 (балон) протягом 1 години, фільтрують через шар целіту і концентрують досуха, одержуючи потрібний продукт (5,2г, вихід: 97%) у вигляді білої твердої речовини: $^1\text{ЯМР}$ (CDCl_3) δ 8,06-8,01 (2H, м), 7,58-7,53 (2H, м), 4,02 (4H, с), 2,73-2,67 (2H, м), 2,70-2,61 (1H, м), 1,93-1,64 (8H, м); МС: 262 ($\text{M}+1$) $^+$.

Стадія D

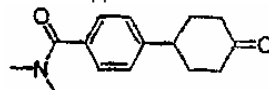


4-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)-N,N-диметилбензамід

564мг (2ммоль) 4-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)бензойної кислоти, N,N-диметиламін (1,2мл,

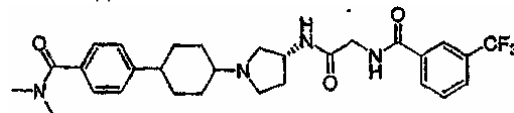
2,0М розчин у ТГФ), реагент BOP (1,07г, 2,4ммоль) і 0,8мл (6ммоль) триетиламіну розчиняють у 15мл ДМФА при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. У результаті хроматографії на силікагелі (флеш-хроматографія), використовуючи суміш 50% етилацетат-гексан, одержують 466мг (80%) потрібного продукту, 4-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)-N,N-диметилбензамід: $^1\text{ЯМР}$ (CDCl_3) δ 7,39 (2H, д, $J=11,6\text{Гц}$), 7,29 (2H, д, $J=0,6\text{Гц}$), 3,93 (4H, с), 3,17-2,99 (7H, м), 2,55-2,49 (4H, м), 2,13-2,10 (2H, м), 2,00-1,90 (2H, м); МС: 289 ($\text{M}+1$) $^+$.

Стадія E



N,N-диметил-4-(4-оксоциклогексил)бензамід 466мг (1,6ммоль) 4-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)-N,N-диметилбензаміду розчиняють у змішаному розчиннику, який складається з 8мл ТГФ і 8мл 1н водного розчину HCl , при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім перемішують при 60°C протягом 1 години. Розчин охолоджують до кімнатної температури, величину рН доводять до приблизно 7-8 насиченим водним розчином NaHCO_3 . Органічний шар виділяють і водний шар двічі екстрагують EtOAc (20мл \times 2). Об'єднані органічні екстракти сушать над MgSO_4 і випарюють, одержуючи маслянистий залишок. У результаті хроматографії на силікагелі (флеш-хроматографія), використовуючи суміш 40% етилацетат-гексан, одержують 360мг (90%) потрібного продукту, M,M-диметил-4-(4-оксоциклогексил)бензаміду. $^1\text{ЯМР}$ (CDCl_3) δ 7,39 (2H, д, $J=11,6\text{Гц}$), 7,29 (2H, д, $J=10,6\text{Гц}$), 3,15-2,99 (7H, м), 2,56-2,49 (4H, м), 2,15-2,10 (2H, м), 2,01-1,94 (2H, м); МС: 245 ($\text{M}+1$) $^+$.

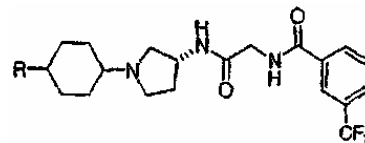
Стадія F



N,N-диметил-4-(4-((3R)-3-((3-(трифторметил)бензоїл)аміно)ацетил)аміно)піролідін-1-іл)циклогексил)бензамід

100мг (0,4ммоль) N,N-диметил-4-(4-оксоциклогексил)бензаміду і 126мг (0,4ммоль) N-{2-оксо-2-((3R)-тролідін-3-іламіно)етил}-3-(трифтор-метил)бензаміду розчиняють у 10мл метиленхлориду. До розчину додають 170мг (0,8ммоль) триацетоксиборгідриду натрію. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. У результаті хроматографії на силікагелі одержують кінцевий цільовий продукт 45мг (верхня пляма на ТШХ і перший пік на ВЕРХ), вихід: 22%. МС 545 ($\text{M}+1$) $^+$.

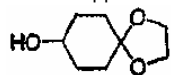
Сполуки наступних прикладів одержують аналогічним способом



Приклад №	R	MC (M+H) ⁺
185	4-(метиламінокарбоніл)феніл	531
186	4-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл	587
187	4-(піперидин-1-ілкарбоніл)феніл	585
188	3-фтор-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)феніл	589
189	5-(піролідин-1-ілкарбоніл)піридин-2-іл	572
190	5-(диметиламінокарбоніл)піридин-2-іл	546
191	5-(морфолін-4-ілкарбоніл)піридин-2-іл	588
192	піридин-2-іл	475
193	піридин-3-іл	475
194	піридин-4-іл	475
195	1-оксидопіридин-2-іл	491
196	1-оксидопіридин-3-іл	491
197	1-оксидопіридин-4-іл	491
198	хінолін-4-іл	525
199	6-метоксипіридин-3-іл	505
200	6-(морфолін-4-іл)піридин-3-іл	560
201	4-(диметиламінометил)феніл	531
202	5-(диметиламінометил)піридин-2-іл	532
203	5-(диметиламінокарбоніл)піридин-2-іл	546
204	4-[гідрокси(піридин-3-іл)метил]феніл	581
205	6-[гідрокси(піридин-3-іл)метил]піридин-3-іл	582
206	6-(диметиламінокарбоніл)піридин-3-іл	546
207	4-(4-гідроксипіперидин-1-ілкарбоніл)феніл	601
208	4-(4-метоксипіперидин-1-ілкарбоніл)феніл	615
209	5-(4-метоксипіперидин-1-ілкарбоніл)піридин-2-іл	616
210	6-(4-метоксипіперидин-1-ілкарбоніл)піридин-3-іл	616

Приклад 211

Стадія А

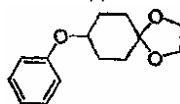


1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол

До моноетиленкеталю 1,4-циклогександіону (5,0г, 32ммоль) у 20мл суміші MeOH/вода (1:1) додають NaBH₄ (1,21г, 32ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. MeOH видаляють на роторному випарнику. Водний шар екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари сушать (MgSO₄) і концентрують, одержу-

ючи масло, що зберігають під високим вакуумом протягом ночі, одержуючи 5,12г 1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу у вигляді масла. MC(EI) обчислено: (M+H)⁺=159,1; знайдено: 159,2.

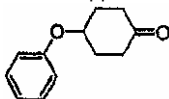
Стадія В



8-фенокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декан

До розчину 1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу (1,05г, 6,63ммоль), фенолу (0,75г, 7,95ммоль), трифенілфосфіну (1,91г, 7,29ммоль) у CH₂Cl₂ (20мл) додають діізопропілазодикарбоксилат (1,57мл, 7,95ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері азоту, реакційну суміш концентрують. Залишок піддають флеш-хроматографії, використовуючи суміш 10:90 гексан-EtOAc, одержуючи 1,09г 8-фенокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декану. MC(EI) обчислено: (M+H)⁺=235,1; знайдено: 235,0.

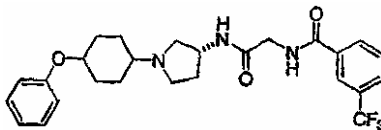
Стадія С



4-феноксидіоксаспіро[4,5]деканон

Розчин 8-фенокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декану (1,05г, 4,48ммоль) у 20мл ТГФ/3н HCl (1:1) перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Водну частину екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари сушать (MgSO₄) і концентрують, одержуючи 4-феноксидіоксаспіро[4,5]деканон у вигляді масла. MC(EI) обчислено: M+H=191,1; знайдено: 191,0.

Стадія D

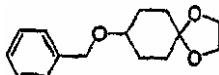


N-(2-оксо-2-((3R)-1-(4-феноксидіоксаспіро[4,5]декан-8-ил)аміно)етил)-3-(трифторметил)бензамід

До суміші 4-феноксидіоксаспіро[4,5]деканону (0,091г, 0,475ммоль) і N-[2-оксо-2-((2-оксо-2-((3R)-піролідин-3-іламіно)етил)аміно)етил]-3-(трифторметил)бензаміду в 2% AcOH/CH₂Cl₂ (10мл) додають NaB(OAc)₃H (0,134г, 0,634ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері азоту реакційну суміш розбавляють EtOAc і промивають насиченим Na₂CO₃. Водну частину екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари сушать (MgSO₄), концентрують і піддають флеш-хроматографії (EtOAc до EtOAc:MeOH:Et₃N=9:1:0,1), одержуючи 0,12г зазначеної у заголовку сполуки. MC(EI) обчислено: (M+H)⁺=490,2; знайдено: 490,0.

Приклад 212

Стадія А

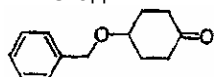


8-(бензилокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан

До суміші 1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу (1,18г, 7,46ммоль) і NaN (0,358г, 8,96ммоль) у

ДМФА (5мл) при 0°C додають бензилбромід (1,06мл, 8,95ммоль). Після перемішування протягом ночі в атмосфері азоту додають воду і EtOAc. Водний шар екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари сушать (MgSO₄), концентрують і піддають флеш-хроматографії, використовуючи суміш 10% EtOAc/гексан, одержуючи 1,524г зазначеної у заголовку сполуки. МС(EI) обчислено: (M+1)⁺=249Д, знайдено: 249,2. ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ (м.ч.) 7,35 (5H, м), 4,52 (2H, с), 3,95 (4H, м), 3,5 (1H, м), 1,95-1,50 (8H, м).

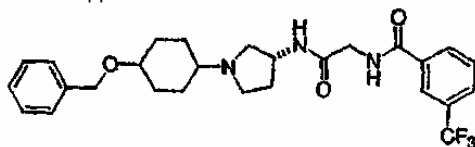
Стадія В



4-(бензилокси)циклогексанон

Зазначену у заголовку сполуку одержують на стадії А відповідно до способу, розкритого для стадії С прикладу 211. МС(EI) обчислено: (M+H)⁺=205,1; знайдено: 205,0.

Стадія С

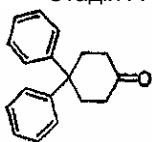


N-[2-((3R)-1-[4-(бензилокси)циклогексил]піролідин-3-іл]аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують на стадії В відповідно до способу, розкритого для стадії D прикладу 211. МС(EI) обчислено: (M+H)⁺=504,2; знайдено: 504,4.

Приклад 213

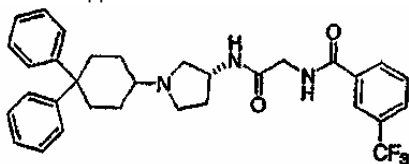
Стадія А



4,4-дифенілциклогексанон

В апарат Парра для гідрування поміщають 4,4-дифеніл-2-циклогексен-1-он (0,91г, 3,66), розчинений у метанолі (20мл), потім додають 10% Pd/C (0,2г). Цю суміш гідрують при 50фунт/кв.дюйм протягом ночі. Після того, як каталізатор відфільтровують і промивають метанолом, фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи 0,90г 4,4-дифенілциклогексанону. МС(EI) обчислено: M+H=251,1; знайдено: 251,1.

Стадія В

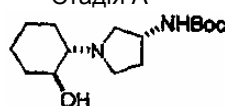


N-(2-((3R)-1-(4,4-дифенілциклогексил)піролідин-3-іл]аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують на стадії А відповідно до способу, розкритого для стадії D прикладу 211. МС(EI) обчислено: (M+H)⁺=550,3; знайдено: 550,5.

Приклад 214

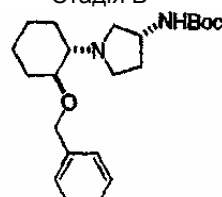
Стадія А



Трет-бутил[(3R)-1-(транс-2-гідроксициклогексил)піролідин-3-іл]карбамат

В ампулу поміщають циклогексеноксид (2,34мл, 23,2ммоль), трет-бутил-(3R)-тролідин-3-ілкарбамат (2,16ммоль) і MeOH (2мл). Ампулу із сумішшю запаюють, нагрівають при 60°C і перемішують протягом ночі. Реакційну суміш концентрують, одержуючи 3,29г трет-бутил-[(3R)-1-(2-гідроксициклогексил)піролідин-3-іл]карбамату. МС(EI) обчислено: (M+H)⁺=285,2; знайдено: 285,1.

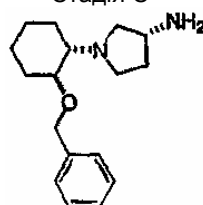
Стадія В



Трет-бутил[(3R)-1-[транс-2-(бензилокси)циклогексил]піролідин-3-іл]карбамат

До суміші трет-бутил[(3R)-1-(транс-2-гідроксициклогексил)піролідин-3-іл]карбамату (0,70г, 2,46ммоль) і 60% NaH (0,108г, 2,71ммоль) у ДМФА (5мл) при 0°C додають бензилбромід (0,79мл, 2,71ммоль). Після перемішування протягом ночі в атмосфері азоту додають воду і EtOAc. Водний шар екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари сушать (MgSO₄), концентрують і піддають флеш-хроматографії (EtOAc до 10% MeOH/EtOAc), одержуючи 0,60г зазначеної у заголовку сполуки. МС(EI) обчислено: (M+H)⁺=375,3; знайдено: 375,4.

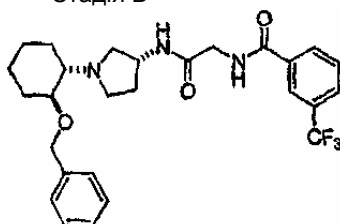
Стадія С



(3R)-1-[транс-2-(бензилокси)циклогексил]піролідин-3-амін

Суміш трет-бутил[(3R)-1-[2-(транс-бензилокси)циклогексил]піролідин-3-іл]карбамату (0,60г, 1,602ммоль) у 4н HCl/діоксан (10мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчин концентрують, одержуючи 0,55г зазначеної у заголовку сполуки у вигляді солі 2HCl. МС(EI) обчислено: (M+1)⁺=275,2; знайдено: 275,3.

Стадія D

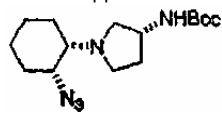


N-[2-(((3R)-1-[транс-2-(бензилокси)циклогексил]піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

До перемішаного розчину солі 2HCl (3R)-1-[транс-2-(бензилокси)цикло-гексил]піролідін-3-аміну (0,14г, 0,45ммоль) і (3-трифторметилбензоїл-аміно)оцтової кислоти (ОД 11г, 0,45ммоль) у CH_2Cl_2 (5мл) додають Et_3N (0,188мл, 1,35ммоль) і потім EDC (0,0863г, 0,45ммоль) і HOBt (0,069г, 0,45ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш розбавляють EtOAc і промивають насиченим Na_2CO_3 і насиченим розчином солі. Органічні шари сушать (MgSO_4), концентрують і піддають флеш-хроматографії, (EtOAc до 10% MeOH/EtOAc), одержуючи 0,186г зазначеної у заголовку сполуки. MC(EI) обчислено: $\text{M}+1=504,2$; знайдено: 504,4.

Приклад 215

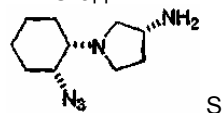
Стадія А



Трет-бутил[(3R)-1-(цис-2-азидоциклогексил)піролідін-3-іл]карбамат

До суміші трет-бутил[(3R)-1-(2-гідроксициклогексил)піролідін-3-іл]карбамату (3,29г, 11,60ммоль) і Et_3N (3,23мл, 23,17) у CH_2Cl_2 (20мл) додають MsCl (1,08мл, 12,86ммоль) при 0°C . Після перемішування протягом ночі в атмосфері азоту додають воду і EtOAc. Водний шар екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари сушать (MgSO_4) і концентрують. Залишок змішують з NaN_3 у 20мл ДМФА і перемішують при 80°C протягом ночі в атмосфері азоту. Потім реакційну суміш розбавляють EtOAc і промивають водою (3×). Органічні шари сушать (MgSO_4) і концентрують, одержуючи 2,87г зазначеної у заголовку сполуки. MC(EI) обчислено: $\text{M}+1=310,2$; знайдено: 310,1.

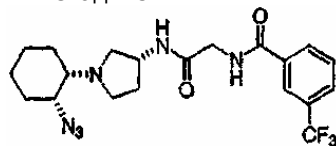
Стадія В



(3R)-1-(цис-2-азидоциклогексил)піролідін-3-амін

Суміш трет-бутил[(3R)-1-(цис-2-азидоциклогексил)піролідін-3-іл]карбамату (0,57г, 1,842ммоль) у 4н HCl/діоксан (10мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчин концентрують, одержуючи 0,48г зазначеної у заголовку сполуки у вигляді солі HCl. MC(EI) обчислено: $\text{M}+1=210,2$; знайдено: 210,2.

Стадія С

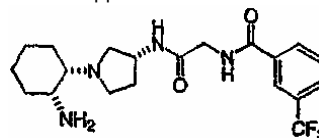


N-(2-(((3R)-1-(цис-2-азидоциклогексил)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

До перемішаного розчину (3R)-1-(цис-2-азидоциклогексил)піролідін-3-аміну (0,453г,

1,842ммоль) і (3-трифторметилбензоїл-аміно)оцтової кислоти (0,478г, 1,934ммоль) у CH_2Cl_2 (15мл) додають Et_3N (0,57мл, 4,06ммоль), а потім EDC (0,389г, 2,03ммоль) і HOBt (0,287г, 2,13ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Потім реакційну суміш розбавляють EtOAc і промивають насиченим Na_2CO_3 і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO_4), концентрують і піддають флеш-хроматографії (EtOAc до 10% MeOH/EtOAc), одержуючи 0,745г зазначеної у заголовку сполуки. MC(EI) обчислено: $\text{M}+1=439,3$; знайдено: 439,4.

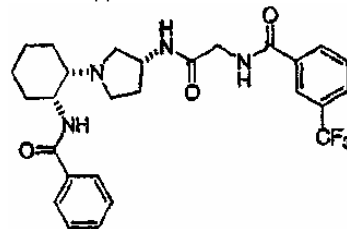
Стадія D



N-(2-(((3R)-1-(цис-2-аміноциклогексил)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

В апарат Парра для гідрування поміщають N-(2-(((3R)-1-(цис-2-азидоцикло-гексил)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід (0,745г, 1,70ммоль), розчинений у метанолі (20мл), потім додають 10% Pd/C (0,15г). Суміш гідрують при 50фунт/кв.дюйм протягом 3 годин. Після того, як каталізатор відфільтровують і промивають метанолом, фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи 0,70г N-(2-(((3R)-1-(цис-2-аміноциклогексил)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду. MC(EI) обчислено: $\text{M}+1=413,2$; знайдено: 413,3.

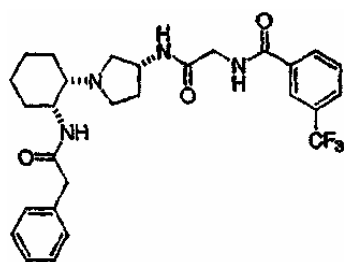
Стадія E



N-(2-(((3R)-1-(цис-2-(бензоїл-аміно)циклогексил)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

До перемішаного розчину N-(2-(((3R)-1-(цис-2-аміноциклогексил)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду (0,48г, 0,6ммоль) і бензойної кислоти (0,088г, 0,72ммоль) у CH_2Cl_2 (5мл) додають Et_3N (0,25мл, 1,8ммоль), а потім EDC (0,138г, 0,72ммоль) і HOBt (0,097г, 0,72ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш розбавляють EtOAc і промивають насиченим Na_2CO_3 і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO_4), концентрують і піддають флеш-хроматографії (EtOAc до 10% MeOH/EtOAc), одержуючи 0,13г зазначеної у заголовку сполуки. MC(EI) обчислено: $\text{M}+1=517,2$; знайдено: 517,3.

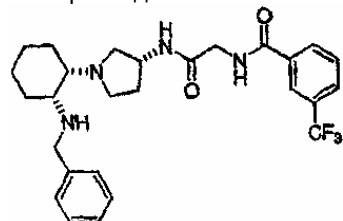
Приклад 216



N-[2-оксо-2-((3R)-1-((2-((фенілацетил)аміно)циклогексил)піролідін-3-іл)аміно)етил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують відповідно до методики прикладу 215. МС(EI) обчислено: $(M+H)^+ = 531,3$; знайдено: 531,3.

Приклад 217

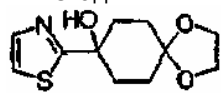


N-[2-((3R)-1-((2-((бензиламіно)циклогексил)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

До суміші бензальдегіду (0,061мл, 0,6ммоль) і N-[2-((3R)-1-((2-((аміно)циклогексил)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду (0,278г, 0,60ммоль) у CH_2Cl_2 (10мл) додають $NaB(OAc)_3H$ (0,128г, 0,60ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері азоту, реакційну суміш розбавляють EtOAc і промивають насиченим Na_2CO_3 . Водний шар екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари сушать над $(MgSO_4)$, концентрують і піддають флеш-хроматографії (EtOAc до EtOAc:MeOH:Et₃N = 9:1:0,5), одержуючи 0,21г зазначеної у заголовку сполуки. МС(EI) обчислено: $(M+H)^+ = 503,3$; знайдено: 503,4.

Приклад 218

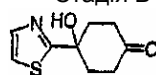
Стадія А



8-(1,3-тіазол-2-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол

Розчин н-бутиллітію (8,1мл 1,6М розчину у гексані, 12,92ммоль) додають до тіазолу (1,0г, 11,75ммоль) у ТГФ (10мл) при $-78^\circ C$ при перемішуванні в атмосфері азоту. Після перемішування при $-78^\circ C$ протягом 1 години додають через шприц розчин моноетиленкеталю 1,4-циклогександіону (1,84г, 11,75ммоль) у ТГФ (10мл) до розчину літєвої сполуки і перемішують протягом 3 годин при $-78^\circ C$. Додають воду (5мл), реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та екстрагують, використовуючи EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари сушать $(MgSO_4)$, фільтрують, концентрують у вакуумі і піддають хроматографії, одержуючи 2,531г 8-(1,3-тіазол-2-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу з виходом 89%. МС(EI) обчислено: $(M+H)^+ = 242,1$; знайдено: 242,2.

Стадія В

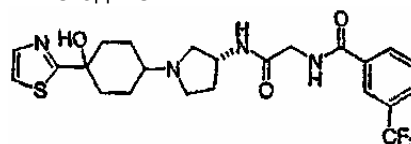


4-гідрокси-4-(1,3-тіазол-2-іл)циклогексанон

Розчин

8-(1,3-тіазол-2-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу (1,0г, 4,14ммоль) у 20мл ТГФ/3н HCl (1:1) перемішують протягом 1 години при $50^\circ C$. Після охолодження до кімнатної температури суміш обробляють Na_2CO_3 до pH8 і екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl, сушать $(MgSO_4)$ і концентрують, одержуючи 0,82г 4-гідрокси-4-(1,3-тіазол-2-іл)циклогексанону з 99% виходом. МС(EI) обчислено: $(M+H)^+ = 198,1$; знайдено: 198,2.

Стадія С

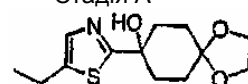


N-[2-((3R)-1-((4-гідрокси-4-(1,3-тіазол-2-іл)циклогексил)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

До суміші 4-гідрокси-4-(1,3-тіазол-2-іл)циклогексанону (0,075г, 0,38ммоль) і N-[2-оксо-2-((3R)-1-((2-((аміно)етил)аміно)етил)-3-(трифторметил)бензаміду (0,10г, 0,317ммоль) у 2% $AcOH/CH_2Cl_2$ (10мл) додають $NaB(OAc)_3H$ (0,134г, 0,634ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері азоту, реакційну суміш розбавляють EtOAc і промивають насиченим Na_2CO_3 . Водну частину екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари сушать $(MgSO_4)$, концентрують і піддають флеш-хроматографії [EtOAc до MeOH/EtOAc/Et₃N (1:9) потім до 5% MeOH/EtOAc/Et₃N (1:9:0,5)], одержуючи 0,141г зазначеної у заголовку сполуки з 90% виходом. МС(EI) обчислено: $(M+H)^+ = 497,2$; знайдено: 497,3.

Приклад 219

Стадія А

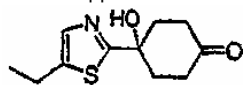


8-(5-етил-1,3-тіазол-2-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол

Розчин н-бутиллітію (5,70мл 1,6М розчину у гексані, 9,12ммоль) додають до 8-(1,3-тіазол-2-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу (1,00г, 4,14ммоль) у ТГФ (10мл) при $-78^\circ C$ при перемішуванні в атмосфері азоту. Після перемішування при $-78^\circ C$ протягом 1 години етилідодид (0,736мл, 9,12ммоль) додають до розчину літєвої сполуки через шприц при $-78^\circ C$. Реакційну суміш залишають повільно нагріватися до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Додають воду і EtOAc. Водний шар екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари промивають насиченим NaCl, сушать $(MgSO_4)$, концентрують і піддають флеш-хроматографії, використовуючи 20% EtOAc/гексан, одержуючи 0,79г зазначеної у заголовку сполуки з

71% виходом. МС(EI) обчислено: $(M+H)^+ = 270,1$; знайдено: 270,1.

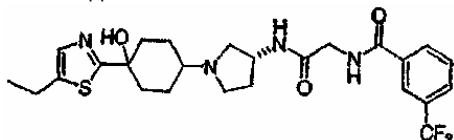
Стадія В



4-(5-етил-1,3-тіазол-2-іл)-4-гідроксициклогексанон

Зазначену у заголовку сполуку одержують з кеталю зі стадії А, використовуючи спосіб, аналогічно розкритому на стадії В прикладу 218. МС(EI) обчислено: $(M+H)^+ = 226,1$; знайдено: 226,2.

Стадія С

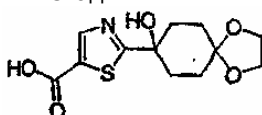


N-[2-(((3R)-1-[4-(5-етил-1,3-тіазол-2-іл)-4-гідроксициклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують з кетону зі стадії В, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 218. МС(EI) обчислено: $(M+H)^+ = 525,2$; знайдено: 525,2.

Приклад 220

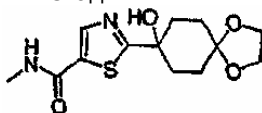
Стадія А



2-(8-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-ил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

Розчин н-бутиллітію (17,1мл 1,6М розчин у гексані 27,35ммоль) додають до 8-(1,3-тіазол-2-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу (3,00г, 12,43ммоль) у ТГФ (50мл) при -78°C при перемішуванні в атмосфері азоту. Після перемішування при -78°C протягом 1 години сухий лід (10г, 227ммоль) додають до розчину літєвої сполуки і перемішують протягом 2 годин при -78°C . Додають воду і розчин нагрівають до кімнатної температури. Суміш потім обробляють 1н НСІ до значення рН3-4, і екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl, сушать (MgSO_4), концентрують і піддають хроматографії (EtOAc до 1% AcOH/EtOAc), одержуючи 3,23г 2-(8-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-ил)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти. МС(EI) обчислено: $(M+H)^+ = 286,1$; знайдено: 286,0.

Стадія В

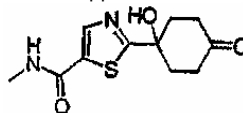


2-(8-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-ил)-N-метил-1,3-тіазол-4-карбоксамід

До перемішаного розчину 2-(8-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-ил)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (0,30г, 1,05ммоль) і метиламіну (2М у ТГФ, 2мл, 4ммоль) у CH_2Cl_2 (10мл) додають Et_3N (0,5мл, 3,6ммоль), а потім EDC (0,242г, 1,262ммоль) і HOBT (0,193г, 1,26ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом

ночі. Потім реакційну суміш розбавляють EtOAc і промивають насиченим Na_2CO_3 і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO_4), концентрують і піддають флеш-хроматографії (50% EtOAc EtOAc), одержуючи 0,16г зазначеної у заголовку сполуки з 50% виходом. МС(EI) обчислено: $(M+H)^+ = 299,1$; знайдено: 299,0.

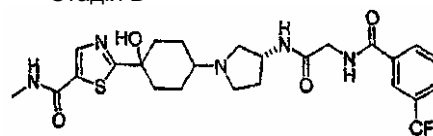
Стадія С



2-(1-гідрокси-4-оксоциклогексил)-N-метил-1,3-тіазол-4-карбоксамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують шляхом перетворення кеталю зі стадії В у кетон, використовуючи спосіб, аналогічно розкритому на стадії В прикладу 218. МС(EI) обчислено: $(M+H)^+ = 255,1$; знайдено: 255,0.

Стадія D

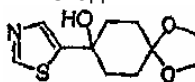


2-(1-гідрокси-4-((3R)-3-(((3-трифторметил)бензоіл)аміно)ацетил)аміно)піролідин-1-іл}циклогексил)-N-метил-1,3-тіазол-5-карбоксамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують з кетону зі стадії С, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 218. МС(EI) обчислено: $(M+H)^+ = 554,2$; знайдено: 554,1.

Приклад 221

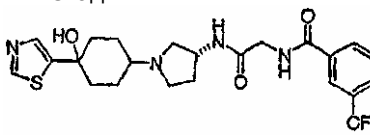
Стадія А



8-(1,3-тіазол-5-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол

2-TMS-тіазол (2,5г, 15,89ммоль) додають до розчину н-бутиллітію (11,9мл 1,6М розчин у гексані, 19,07ммоль) у ТГФ (20мл) при -78°C при перемішуванні в атмосфері азоту. Після перемішування при -78°C протягом 0,5 години розчин моноетилкеталю 1,4-циклогександіону (2,48г, 15,89ммоль) у ТГФ (20мл) додають до розчину літєвої сполуки через шприц і перемішують протягом 1 години при -78°C . Додають воду (5мл) і EtOAc, реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та екстрагують, використовуючи EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари сушать (MgSO_4), фільтрують і кристалізують з EtOAc, одержуючи 3,4г 8-(1,3-тіазол-5-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу з 90% виходом. МС(EI) обчислено: $(M+H)^+ = 242,1$; знайдено: 242,1.

Стадія В

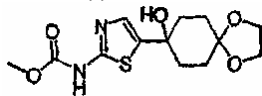


3-(трифторметил)-N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(1,3-тіазол-5-іл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують з 8-(1,3-тіазол-5-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу використовуючи аналогічний спосіб прикладу 218. МС(EI): Обчислено: $(M+H)^+ = 497,1$, знайдено: 497,1

Приклад 222

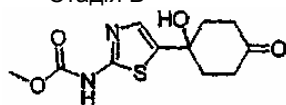
Стадія А



Метил[5-(8-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-іл)-1,3-тіазол-2-іл]карбамат

Розчин н-бутиллітію (10,0мл 1,6М розчин у гексані, 15,93ммоль) додають до метил-1,3-тіазол-2-ілкарбамату (1,05г, 6,64ммоль) у ТГФ (10мл) при -78°C при перемішуванні в атмосфері азоту. Після перемішування при -78°C протягом 1 години розчин моноетиленкеталю 1,4-циклогександіону (1,84г, 11,75ммоль) у ТГФ (10мл) додають до розчину літійової сполуки через шприц при -78°C . Реакційну суміш залишають повільно нагріватися до кімнатної температури і перемішують протягом ночі, додають воду і EtOAc. Водний шар екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари промивають насиченим NaCl, сушать (MgSO_4), концентрують і піддають флеш-хроматографії, (50% EtOAc/гексан до 75% EtOAc/гексан), одержуючи 0,744г зазначеної у заголовку сполуки з 51% виходом. МС(EI) обчислено: $(M+H)^+ = 315,1$; знайдено: 315,0.

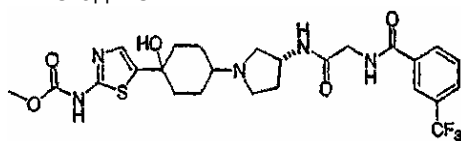
Стадія В



Метил[5-(1-гідрокси-4-оксоциклогексил)-1,3-тіазол-2-іл]карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують з кеталю зі стадії А, використовуючи спосіб, аналогічно розкритому на стадії В прикладу 218. МС(EI) обчислено: $(M+H)^+ = 270,1$; знайдено: 270,0.

Стадія С

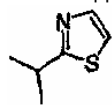


Метил[5-(1-гідрокси-4-((3R)-3-((трифторметил)бензоїл)аміно)ацетил)аміно]піролідін-1-іл)циклогексил)-1,3-тіазол-2-іл]карбамат

Зазначену у заголовку сполуку одержують з кетону зі стадії В, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 218. МС(EI) обчислено: $(M+H)^+ = 569,2$; знайдено: 569,1.

Приклад 223

Стадія А

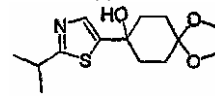


2-ізопропіл-1,3-тіазол

В апарат Парра для гідрування поміщають 2-ізопропеніл-1,3-тіазол (1,8г, 14,38), розчинений у метанолі (25мл), потім додають $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0,6г). Цю суміш гідрують при 50фунт/кв.дюйм протягом 48

годин. Після того, як каталізатор відфільтровують і промивають метанолом, фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи 1,65г 2-ізопропіл-1,3-тіазолу з 92% виходом. МС(EI) обчислено: $(M+H)^+ = 128,1$; знайдено: 128,0.

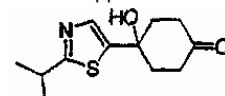
Стадія В



8-(2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол

Зазначену у заголовку сполуку одержують з проміжної сполуки зі стадії А, використовуючи спосіб, аналогічно розкритому на стадії А прикладу 221. МС(EI) обчислено: $(M+H)^+ = 284,1$; знайдено: 284,2.

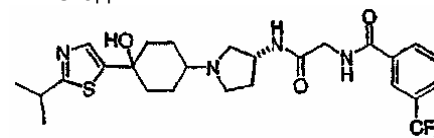
Стадія С



4-гідрокси-4-(2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-іл)циклогексанон

Розчин 8-(2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу (0,714г, 2,52ммоль) у 15мл ТГФ/ін HCl (1:1) перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш обробляють Na_2CO_3 , доводячи величину pH до 8, і екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl, сушать (MgSO_4) і концентрують, одержуючи 0,65г 4-гідрокси-4-(2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-іл)циклогексанону з 98% виходом. МС(EI) обчислено: $(M+H)^+ = 240,1$; знайдено: 240,0.

Стадія D

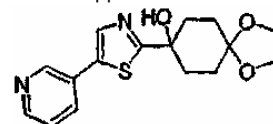


N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-іл)циклогексил]піролідін-3-іл)аміно)-2-окоетил]-3-(трифторметил)бензамід

В апарат Парра для гідрування поміщають 4-гідрокси-4-(2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-іл)циклогексанон (0,363г, 1,52ммоль) і N-[2-оксо-2-((2-оксо-2-((3R)-піролідін-3-іламіно)етил)аміно)етил]-3-(трифторметил)бензамід (0,435г, 1,38ммоль), розчинені у CH_2Cl_2 (20мл), потім додають 10% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0,8г). Суміш гідрують при 50фунт/кв.дюйм протягом 24 годин. Після того, як каталізатор відфільтровують і промивають метанолом, фільтрат концентрують у вакуумі і піддають хроматографії, одержуючи 0,345г зазначеної у заголовку сполуки з 62% виходом. МС(EI) обчислено: $(M+H)^+ = 539,2$; знайдено: 539,1.

Приклад 224

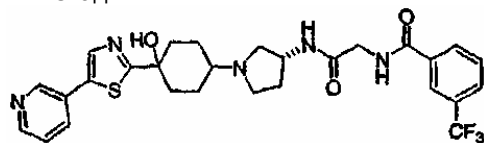
Стадія А



8-(5-піридин-3-іл-1,3-тіазол-2-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол

Розчин н-бутиллітію (7,8мл 1,6М розчин у гексані, 12,45ммоль) додають до 8-(1,3-тіазол-5-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу (1,0г, 4,15ммоль) у ТГФ (20мл) при -78°C при перемішуванні в атмосфері азоту. Після перемішування при -78°C протягом 0,5 години додають 12,5мл 0,5М розчину $ZnCl_2$ (6,23ммоль) у ТГФ. Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 0,5 години і через шприц додають суміш 3-бромпіридину (0,40мл, 4,15ммоль) і $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,11г, 0,16ммоль) у 5мл ТГФ. Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом ночі реакцію гасять, використовуючи 10мл насиченого розчину NH_4Cl . Водний шар екстрагують, використовуючи $EtOAc$ (3×). Об'єднані органічні шари сушать ($MgSO_4$), фільтрують, концентрують у вакуумі і піддають хроматографії, одержуючи 0,68г зазначеної у заголовку сполуки з 52% виходом. $MS(EI)$ обчислено: $(M+H)^+=319,1$; знайдено: 319,1.

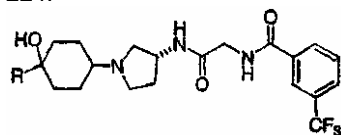
Стадія В



N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(5-піридин-3-іл-1,3-тіазол-2-іл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують з кеталю зі стадії А, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 218. $MS(EI)$: Обчислено: $(M+H)^+=574,2$. Знайдено: 574,1.

Наступні приклади одержують, використовуючи аналогічні способи, розкриті у прикладах 218-224.

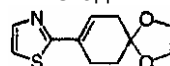


Приклад №	R	MC·(M+H) ⁺
225	5-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл	610
226	5-амінокарбоніл-1,3-тіазол-2-іл	540
227	5-диметиламінокарбоніл-1,3-тіазол-2-іл	568
228	5-(піролідин-1-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл	594
229	5-аліл-1,3-тіазол-2-іл	536
230	5-пропіл-1,3-тіазол-2-іл	538
231	5-етиламінокарбоніл-1,3-тіазол-2-іл	568
232	5-феніл-1,3-тіазол-2-іл	573
233	5-метил-1,3-тіазол-2-іл	511
234	5-гідроксиметил-1,3-тіазол-2-іл	527
235	5-(1-гідрокси-1-метилетил)-1,3-тіазол-2-іл	555

236	5-метоксиметил-1,3-тіазол-2-іл	541
237	5-(піридин-2-іл)-1,3-тіазол-2-іл	574
238	2-(піролідин-1-іл)-1,3-тіазол-4-іл	566
239	2-(морфолін-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл	(M-H ₂ O+H) ⁺ =564
240	2-метил-1,3-тіазол-5-іл	511
241	2-(1-гідрокси-1-метилетил)-1,3-тіазол-5-іл	555
242	2-(піролідин-1-іл)-1,3-тіазол-5-іл	566
243	2-етокси-1,3-тіазол-5-іл	541
244	2-етил-1,3-тіазол-5-іл	525
245	2-(піролідин-1-ілметил)-1,3-тіазол-5-іл	580
246	2-(морфолін-4-іл)-1,3-тіазол-5-іл	582
247	2-метоксиметил-1,3-тіазол-5-іл	541
248	2-ізобутил-1,3-тіазол-5-іл	553
249	2-етиламінокарбоніл-1,3-тіазол-5-іл	568
250	2-(піролідин-1-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-5-іл	594
251	2-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-5-іл	610
252	2-(піридин-3-іл)-1,3-тіазол-5-іл	574
253	2-(піридин-2-іл)-1,3-тіазол-5-іл	574
254	4-метил-1,3-тіазол-2-іл	511
255	1,3-бензотіазол-2-іл	547

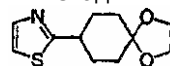
Приклад 256

Стадія А



2-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл)-1,3-тіазол
До суміші 8-(1,3-тіазол-2-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу (0,8г, 3,32ммоль) у піридині (10мл) при 0°C додають тіонілхлорид (2,5мл, 34,3ммоль) в атмосфері азоту. Після перемішування протягом 2 годин при 0°C в атмосфері азоту додають воду і $EtOAc$. Водний шар екстрагують $EtOAc$ (3×). Об'єднані органічні шари промивають насиченим $NaCl$, сушать ($MgSO_4$), концентрують і піддають флеш-хроматографії, використовуючи суміш 10% $EtOAc$ /гексан, одержуючи 0,27г зазначеної у заголовку сполуки з 36% виходом. $MS(EI)$ обчислено: $(M+1)^+=224,1$; знайдено: 224,2.

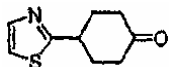
Стадія В



2-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)-1,3-тіазол
В апарат Парра для гідрування поміщають 2-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл)-1,3-тіазол (0,22г, 0,99ммоль), розчинений у метанолі (15мл), потім додають 10% Pd/C (0,08г). Цю суміш гідрують при 50фунт/кв.дюйм протягом ночі. Після того, як каталізатор відфільтровують і промивають метанолом, фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи 0,21г 2-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)-1,3-тіазолу з

95% виходом. МС(ЕІ) обчислено: $(M+1)^+ = 226, 1$; знайдено: 225,9.

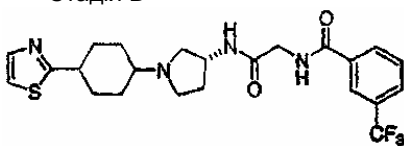
Стадія С



4-(1,3-тіазол-2-іл)циклогексанон

Розчин 2-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-ил)-і;3-тіазолу (0,21г, 0,93ммоль) у 10мл ТГФ/3н НСІ (1:1) перемішують протягом 2 годин при 50°C. Після охолодження до кімнатної температури суміш обробляють Na_2CO_3 , доводячи величину рН до 8, і екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl , сушать (MgSO_4) і концентрують, одержуючи 0,16г 4-(1,3-тіазол-2-іл)циклогексанону з виходом 95%. МС(ЕІ) обчислено: $(M+H)^+ = 182,1$; знайдено: 181,9.

Стадія D

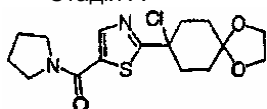


N-[2-оксо-2-((3R)-1-[4-(1,3-тіазол-2-іл)циклогексил]піролідін-3-іл)аміноетил]-3-(трифторметил)бензамід

До суміші 4-(1,3-тіазол-2-іл)циклогексанону (0,069г, 0,38ммоль) і N-[2-оксо-2-((3R)-піролідін-3-іламіно)етил]аміноетил]-3-(трифторметил)бензаміду (0,10г, 0,32ммоль) у 2% $\text{AcOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10мл) додають $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ (0,134г, 0,634ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері азоту, реакційну суміш розбавляють EtOAc і промивають насиченим Na_2CO_3 . Водний шар екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари сушать (MgSO_4), концентрують, піддають флеш-хроматографії [EtOAc до MeOH/EtOAc (1:9), потім до 5% $\text{MeOH}/\text{EtOAc}/\text{Et}_3\text{N}$ (1:9:0,5)], одержуючи 0,129г зазначеної у заголовку сполуки з виходом 85%. МС(ЕІ) обчислено: $(M+H)^+ = 480,2$; знайдено: 480,3.

Приклад 257

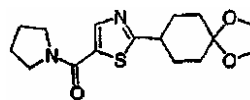
Стадія A



2-(8-хлор-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-ил)-5-(піролідін-1-ілкарбоніл)-1,3-тіазол

До суміші 8-[5-(піролідін-1-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]-1,4-діокса-спіро[4,5]декан-8-олу (0,2г, 3,32ммоль) у піридині (3мл) при 0°C додають тіонілхлорид (0,5мл, 6,86ммоль) в атмосфері азоту. Суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Після того, як розчин концентрують, додають воду і EtOAc . Водний шар екстрагують EtOAc (2×). Об'єднані органічні шари промивають насиченим NaCl , сушать (MgSO_4), концентрують і піддають флеш-хроматографії (50% $\text{EtOAc}/\text{гексан}$ до EtOAc), одержуючи 0,10г зазначеної у заголовку сполуки з виходом 53%. МС(ЕІ) обчислено: $(M+1)^+ = 356,1$; знайдено: 357,0.

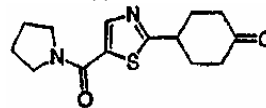
Стадія B



2-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-ил)-5-(піролідін-1-ілкарбоніл)-1,3-тіазол

В апарат Парра для гідрування поміщають 2-(8-хлор-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-ил)-5-(піролідін-1-ілкарбоніл)-1,3-тіазол (0,095г, 0,266ммоль), розчинений у метанолі (10мл), потім додають 10% Pd/C (0,02г). Суміш гідрують при 50фунт/кв.дюйм протягом ночі. Після того, як каталізатор відфільтровують і промивають метанолом, фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи 0,083г 2-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-ил)-5-(піролідін-1-ілкарбоніл)-1,3-тіазолу з виходом 97%. МС(ЕІ) обчислено: $(M+H)^+ = 322,1$; знайдено: 322,0.

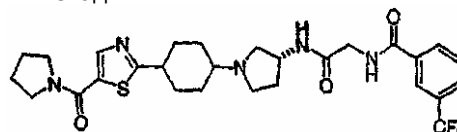
Стадія C



4-[5-(піролідін-1-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]циклогексанон

Зазначену у заголовку сполуку одержують з кеталю зі стадії B, використовуючи спосіб, аналогічно розкритому на стадії C прикладу 256. МС(ЕІ) обчислено: $(M+H)^+ = 279,1$; знайдено: 279,0.

Стадія D

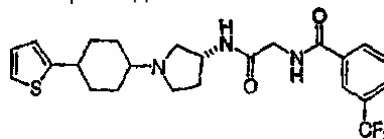


N-[2-оксо-2-(((3R)-1-[4-[5-(піролідін-1-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]циклогексил]піролідін-3-іл)аміно)етил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують з кетону зі стадії C, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 256. МС(ЕІ) обчислено: $(M+H)^+ = 578,2$; знайдено: 578,1.

Сполуки, що наводяться нижче у прикладах, одержують аналогічним способом.

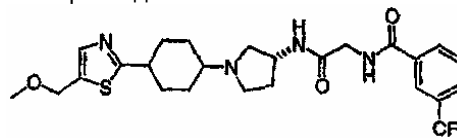
Приклад 258



N-[2-оксо-2-(((3R)-1-[4-(2-тієніл)циклогексил]піролідін-3-іл)аміно)етил]-3-(трифторметил)бензамід

МС(ЕІ): Обчислено: $(M+H)^+ = 479,2$, знайдено: 479,3.

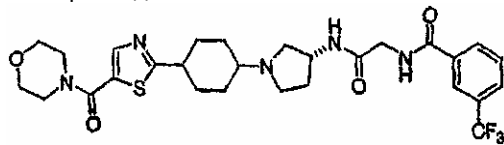
Приклад 259



3-(трифторметил)-N-[2-(((3R)-1-[4-[5-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]циклогексил]піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]бензамід

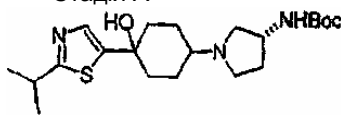
МС(ЕІ): Обчислено: $(M+H)^+ = 525,2$, знайдено: 525,2.

Приклад 260



3-(трифторметил)-N-{2-[(3R)-1-[4-(5-морфолін-4-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]циклогексил]піролідін-3-іл}аміно-2-оксоетилбензамід

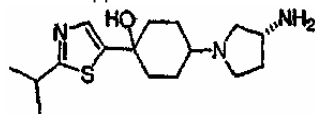
МС(ЕІ): Обчислено: $(M+H)^+$ 594,2, знайдено: 594,2.

Приклад 261
Стадія А

Трет-бутил{(3R)-1-[4-гідрокси-4-(2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-іл)циклогексил]піролідін-3-іл}карбамат

В апарат Парра для гідрування поміщають 4-гідрокси-4-(2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-іл)циклогексанон (0,50г, 2,09ммоль) і трет-бутил-(3R)-піролідін-3-ілкарбамат (0,373г, 2,0ммоль), розчинений у CH_2Cl_2 (20мл), потім додають 10% Pd/C (0,12г). Суміш гідрують при 35фунт/кв.дюйм протягом 24 годин. Після того, як каталізатор відфільтровують і промивають метанолом, фільтрат концентрують у вакуумі і піддають хроматографії, використовуючи MeOH/EtOAc/Et₃N (1:9:0,1) одержуючи 0,62г зазначеної у заголовку сполуки з виходом 76%. МС(ЕІ) обчислено: $(M+H)^+$ 409,2; знайдено: 410,2.

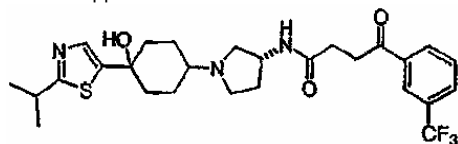
Стадія В



4-[(3R)-3-амінопіролідін-1-іл]-1-(2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-іл)циклогексанол

Суміш трет-бутил{(3R)-1-[4-гідрокси-4-(2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-іл)циклогексил]піролідін-3-іл}карбамату (0,50г, 1,22ммоль) у 4н HCl/діоксан (10мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчин концентрують, одержуючи 0,397г зазначеної у заголовку сполуки у вигляді солі 2HCl. МС(ЕІ) обчислено: $(M+H)^+$ 309,2; знайдено: 310,2.

Стадія С



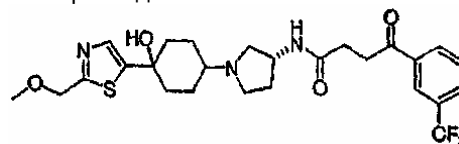
N-{(3R)-1-[4-гідрокси-4-(2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-іл)циклогексил]піролідін-3-іл}-4-оксо-4-[3-(трифторметил)феніл]бутанамід

До перемішаного розчину 3HCl солі 4-[(3R)-3-амінопіролідін-1-іл]-1-(2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-іл)циклогексанолу (0,233г, 0,557ммоль) і 4-оксо-4-[3-(трифторметил)феніл]бутанової кислоти (0,15г, 0,61ммоль) у ДМФА (5мл) додають Et₃N (0,34мл, 2,44ммоль) і потім BOP (0,296г, 0,67ммоль). Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній темпера-

турі. Потім реакційну суміш розбавляють EtOAc і промивають насиченим Na₂CO₃ і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO₄), концентрують і піддають флеш-хроматографії (EtOAc до 10% MeOH/EtOAc), одержуючи 0,075г зазначеної у заголовку сполуки. МС(ЕІ) обчислено: $(M+H)^+$ 538,2; знайдено: 538,1.

Наведені нижче у прикладах сполуки одержують аналогічним способом.

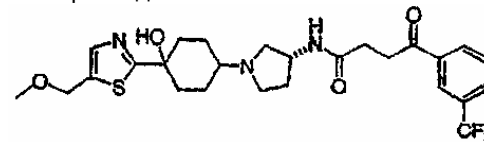
Приклад 262



4-[3-(трифторметил)феніл]-N-[(3R)-1-[4-гідрокси-4-[5-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]циклогексил]піролідін-3-іл]-4-оксобутанамід

МС(ЕІ): Обчислено: $(M+H)^+$ 540,2, знайдено: 540,2.

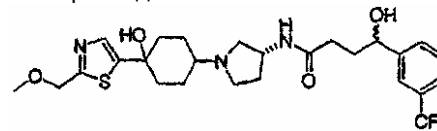
Приклад 263



4-[3-(трифторметил)феніл]-N-[(3R)-1-[4-гідрокси-4-[5-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]циклогексил]піролідін-3-іл]-4-оксобутанамід

МС(ЕІ): Обчислено: $(M+H)^+$ 540,2, знайдено: 540,2.

Приклад 264

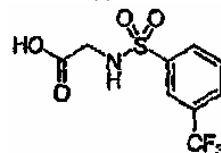


N-[(3R)-1-[4-гідрокси-4-[5-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]-4-гідроксициклогексил]піролідін-3-іл]-4-оксо-4-[3-(трифторметил)феніл]бутанамід

До розчину N-[(3R)-1-[4-гідрокси-4-[5-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]циклогексил]піролідін-3-іл]-4-оксо-4-[3-(трифторметил)феніл]бутанаміду (19,2мг, 0,036ммоль) у метанолі (1,0мл) додають тетрагідроборат натрію (2,7мг, 0,071ммоль) і суміш перемішують протягом 1 години. Суміш очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ, елюючи H₂O/CH₃CN/0,05% TFA, одержуючи потрібну сполуку у вигляді суміші двох діастереоізомерів (10мг, 99,7% чистий). РХМС: 542,2 ($M+H^+$ 100%); ¹ЯМР (CD₃OD) δ 7,70 (с, 1H), 7,63-7,53 (м, 4H), 4,80-4,77 (м, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,4 (м, 1H); 3,96-3,93 (м, 1H), 3,84-3,72 (м, 1H), 3,57-3,49 (м, 1H), 3,38 (с, 3H), 3,24-3,12 (м, 0,5H), 3,10-3,06 (м, 0,5H), 2,53-2,51 (м, 0,5H), 2,36-2,31 (м, 4,5H), 2,19 (с, 2H), 2,09-1,99 (м, 6H), 1,92-1,86 (м, 2H).

Приклад 265

Стадія А

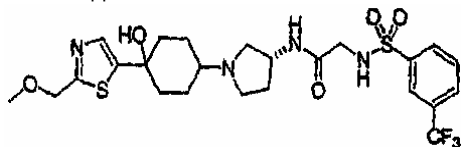


[(3-трифторфеніл)сульфоніл]амінооцтова кислота

До розчину гліцину (0,75г, ммоль) у воді (30мл) і ТГФ (30мл) при 0°C порціями протягом 5 хвилин додають

3-(трифторметил)бензолсульфонілхлорид (2,44г, 10ммоль). Після завершення додавання реакційну суміш перемішують протягом додатково 0,5 години при кімнатній температурі і потім охолоджують на бані з льодом. Після підкислення реакційної суміші концентрованою HCl до pH1, неочищений продукт екстрагують етилацетатом. Органічні екстракти об'єднують, промивають насиченим розчином солі (50мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі, при цьому утворюється щільний осад білої твердої речовини. Продукт перекристалізовують з водного етанолу, одержуючи потрібну сполуку ([[(3-трифторфеніл)сульфоніл]амінооцтову кислоту, 58%) у вигляді білої твердої кристалічної речовини з наступними характеристиками: РХМС: 282,2 (M-H)⁺.

Стадія В

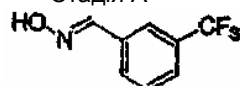


N-((3R)-1-{4-[5-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]-4-гідроксицикло-гексил}піролідін-3-іл)-2-([[(3-трифторметил)феніл]сульфоніл]аміно)ацетамід

До розчину ([[(3-трифторметил)феніл]сульфоніл]аміно)оцтової кислоти (64мг, 0,22ммоль) і дигідрохлориду 4-[(3R)-3-амінопіролідін-1-іл]-1-[5-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]циклогексанолу (72мг, 0,19ммоль) у ДМФА (5мл) при 0°C додають TEA (38мг, 0,38ммоль) і BOP, гексафторфосфат (бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфонію (99мг, 0,22ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин, гасять водою (5мл) і екстрагують етилацетатом (2×25мл). Органічні екстракти об'єднують, промивають насиченим розчином солі (10мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі. Залишок піддають хроматографії на силікагелі, елюючи 1% гідроксидом амонію у суміші етилацетат/метанол (100/0 до 90/10). Відповідні фракції об'єднують, одержуючи два ізомери потрібної сполуки у співвідношенні 1:1 з наступними характеристиками: МС: 577,4 (M+H)⁺ 100%).

Приклад 266

Стадія А

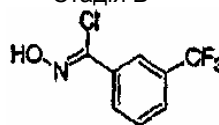


3-(трифторметил)бензальдегідоксим

У колбу, що містить 3-трифторбензальдегід (1,74г, 10ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (0,76г, 11ммоль) у метанолі (25мл) додають TEA (0,65г, 11ммоль). Реакційну суміш нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин, нейтралізують до pH6,0 і екстрагують етилацетатом (3×20мл). Органічні екстракти об'єднують, промивають насиченим розчином солі (20мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у

вакуумі, одержуючи 3-(трифторметил)бензальдегідоксим (1,9г) у вигляді безбарвного масла. РХМС: 190,2 (M+H)⁺, 100%).

Стадія В

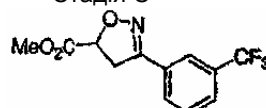


N-гідрокси-3-

(трифторметил)бензолкарбоксимідоілхлорид

У суху колбу, що містить 3-(трифторметил)бензальдегідоксим (1,89г, 10ммоль) у метиленхлориді (100мл) повільно додають N-хлорсукцинімід (1,40г, 10,5ммоль) при 0°C. Реакційну суміш нагрівають при 45°C протягом 2 годин, виливають на лід, розбавляють H₂O (20мл) і екстрагують EtOAc (100мл). Органічну фазу промивають H₂O (2×25мл) і насиченим розчином солі (25мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі, одержуючи N-гідрокси-3-(трифторметил)бензолкарбоксимідоілхлорид (2г, 90%). РХМС: 224,4 (M+H)⁺.

Стадія С

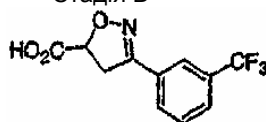


Метил-3-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат

У колбу, що містить N-гідрокси-3-(трифторметил)бензолкарбоксимідоіл-хлорид (2,0г, 8,9ммоль) і метилакрилат (0,7г, 8ммоль) у метиленхлориді (100мл) при 0°C, в інертній атмосфері додають TEA (0,90г, 8,8ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівають до кімнатної температури, перемішують протягом 20 годин, гасять водою (30мл) і екстрагують метиленхлоридом (2×50мл). Органічні екстракти об'єднують, промивають насиченим розчином солі (50мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і піддають хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю метиленхлорид/метанол (100/1 до 95/5).

Відповідні фракції об'єднують і концентрують у вакуумі, одержуючи метил-3-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат (2,3г, 100%): РХМС: 274,2 (M+H)⁺, 100%; ¹ЯМР (CDCl₃) δ 8,03 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,59 (дд, 1H), 5,28 (дд, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,71 (дд, 2H).

Стадія D

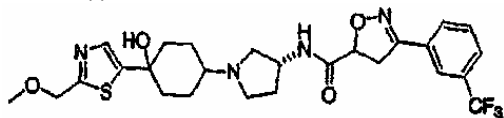


3-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-карбонова кислота

До розчину метил-3-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилату (2,3г, 8,4ммоль) у ТГФ (10мл) додають 2М розчин гідроксиду натрію у воді (10мл) при температурі 0°C. Реакційну суміш повільно нагрівають до кімнатної температури, перемішують протягом 2 годин, нейтралізують, використовуючи 2н HCl, до pH7 і екстрагують етилацетатом (2×50мл). Органічні екстра-

кти об'єднують, промивають насиченим розчином солі (50мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі. Залишок піддають хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю метиленхлорид/метанол (95/5 до 80/20). Відповідні фракції об'єднують і концентрують у вакуумі, одержуючи 3-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-карбонову кислоту (2,18г, 100%) у вигляді білої твердої кристалічної речовини РХМС: 258,2 (M-H⁻, 100%).

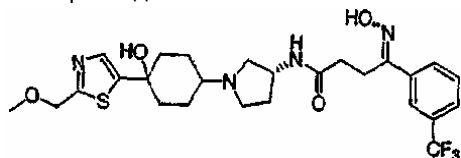
Стадія Е



N-((3R)-1-{4-гідрокси-4-[2-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-іл]циклогексил}піролідин-3-іл)-3-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксамід

До розчину дигідрохлориду 4-[(3R)-3-амінопіролідин-1-іл]-1-[2-(метоксиметил)-1,3-тіазол-4-іл]циклогексанолу (90,0мг, 0,234ммоль) у ДМФА (5мл) додають 3-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-карбонову кислоту (60,7мг, 0,234ммоль), гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду (49,4мг, 0,258ммоль) і TEA (28,4мг, 0,281ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин, гасять водою (5мл) і екстрагують етилацетатом (2×25мл). Органічні екстракти об'єднують, промивають насиченим розчином солі (10мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі. Залишок піддають хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 1% гідроксиду амонію в етилацетаті/метанол (100/0 до 90/10). Відповідні фракції об'єднують, одержуючи цис- і транс-ізомери у співвідношенні 1:1. Кожен ізомер очищають далі за допомогою ВЕРХ, елюючи сумішшю H₂O/CH₃CN/TFA (10/90/0,05 до 100/0/0,05), одержуючи TFA сіль N-((3R)-1-{4-гідрокси-4-[2-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-іл]циклогексил}піролідин-3-іл)-3-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксаміду (всього 40мг, 31%) у вигляді твердих речовин. РХМС: 553 (M+H⁺ 100%). За даними аналітичної ВЕРХ кожна фракція демонструє два піки (1:1) і має ступінь чистоти більше 95%.

Приклад 267

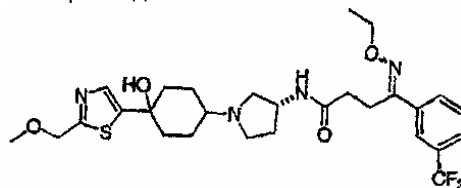


(4Z) і (4E)-4-(гідроксиіміно)-N-((3R)-1-{4-гідрокси-4-[5-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]циклогексил}піролідин-3-іл)-4-[3-(трифторметил)феніл]бутанамід

До розчину N-((3R)-1-{4-гідрокси-4-[5-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]циклогексил}піролідин-3-іл)-4-оксо-4-[3-(трифторметил)феніл]бутанаміду (19,2мг, 0,036ммоль) у метанолі (1,0мл) додають гідрохлорид гідроксиламіну (9,9мг, 0,14ммоль) і TEA (14мг,

0,14ммоль). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 4 годин суміш концентрують і залишок очищають використовуючи препаративну ВЕРХ, елюючи сумішшю H₂O/CH₃CN/0,05% TFA, одержуючи потрібні сполуки у вигляді солі TFA (15мг, 97% чистоти). РХМС: 555,2 (M+H⁺); ¹ЯМР (CD₃OD) δ 7,98 (с, 1H), 7,92 (м, 1H), 7,67-7,55 (м, 3H), 4,64 (с, 2H), 4,31 (м, 1H), 3,86-3,66 (м, 2H), 3,50-3,45 (м, 1H), 3,44 (с, 3H), 3,20 (м, 0,5H), 3,11 (м, 2H), 2,98 (м, 0,5H), 2,51 (с, 3H), 2,33 (м, 2H), 2,16 (с, 2H), 1,97 (м, 4H), 1,84 (м, 2H).

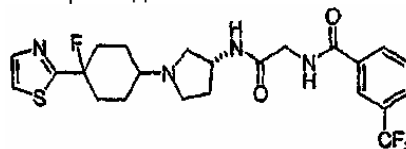
Приклад 268



(4Z) і (4E)-4-(етоксиіміно)-N-((3R)-1-{4-гідрокси-4-[5-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]циклогексил}піролідин-3-іл)-4-[3-(трифторметил)феніл]бутанамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 267. МС(M+H)⁺ 583,2.

Приклад 269

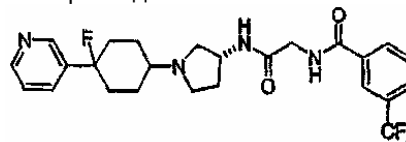


N-2-(((3R)-1-{4-фтор-4-(1,3-тіазол-2-іл)циклогексил}піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

DAST (0,2мл, 1,5ммоль) додають до N-2-(((3R)-1-{4-гідрокси-4-(1,3-тіазол-2-іл)циклогексил}піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду (0,06г, 0,12ммоль) у CH₂Cl₂ (5мл) при -78°C при перемішуванні в атмосфері азоту. Розчин залишають повільно нагріватися до 0°C і перемішують протягом 1 години. Додають воду і EtOAc. Водний шар екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари промивають насиченим NaCl, сушать (MgSO₄), концентрують і очищають, використовуючи флеш-хроматографію і ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи 0,020г зазначеної у заголовку сполуки з виходом 31%. МС(EI) обчислено: (M+H)⁺=499,2; знайдено: 499,1.

Наведені нижче у прикладах сполуки одержують аналогічним способом.

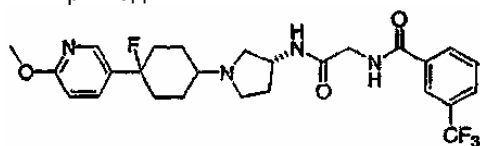
Приклад 270



N-2-(((3R)-1-{4-фтор-4-піридин-3-іл}циклогексил}піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

МС(M+H)⁺ 493,2.

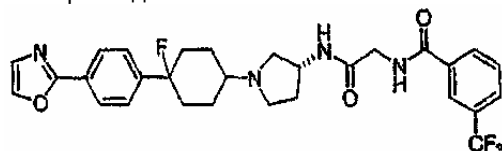
Приклад 271



N-[2-(((3R)-1-[4-фтор-4-(6-метоксипіридин-3-іл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

МС(M+H)⁺ 523,2

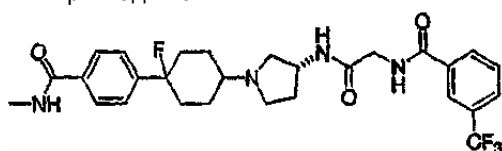
Приклад 272



N-[2-(((3R)-1-[1-(4-фтор-4-[6-(1,3-оксазол-2-іл)піридин-3-іл]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

МС(M+H)⁺ 560.

Приклад 273

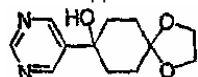


N-(2-(((3R)-1-(4-фтор-4-[(метиламіно)карбоніл]феніл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

МС обчислено: (M+H)⁺ 549, знайдено: 549.

Приклад 274

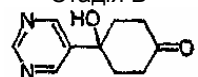
Стадія А



8-піримідин-5-іл-1,4-діоксаспіро [4,5] декан-8-ол

Розчин н-бутиллітію (4,32мл 1,6М розчину у гексані, 6,92ммоль) додають до 5-бромпіримідину (1,0г, 6,29ммоль) у ТГФ (10мл) при -78°C при перемішуванні в атмосфері азоту. Після перемішування при -78°C протягом 1 години, до розчину літєвої сполуки через шприц додають розчин моноетиленкеталу 1,4-циклогександіону (0,982г, 6,29ммоль) у ТГФ (10мл) і перемішують протягом 4 годин при -78°C. Додають воду (5мл), реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і екстрагують, використовуючи EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари сушать (MgSO₄), фільтрують, концентрують у вакуумі і піддають хроматографії, одержуючи 0,18г 8-піримідин-5-іл-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу з виходом 12%. МС(EI) обчислено: (M+H)⁺=237,1; знайдено: 237,2.

Стадія В

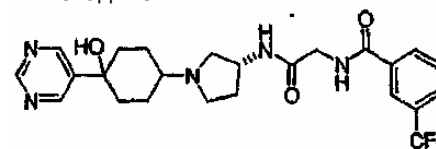


4-гідрокси-4-піримідин-5-ілциклогексанон

Розчин 8-піримідин-5-іл-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу (0,14г, 0,59ммоль) у 10мл суміші ТГФ/1н НCl (1:1) перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі. Суміш обробляють Na₂CO₃ до рН8 і екстрагують EtOAc

(3×). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином NaCl, сушать (MgSO₄) і концентрують, одержуючи 0,11г 4-гідрокси-4-піримідин-5-ілциклогексанону з виходом 79%. МС(EI) обчислено: (M+H)⁺=192,1; знайдено: 192,1.

Стадія С

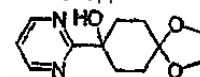


N-(2-(((3R)-1-(4-гідрокси-4-піримідин-5-ілциклогексил)піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують з кетону зі стадії В, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 218. МС(EI) обчислено: (M+H)⁺=492,2; знайдено: 492,2.

Приклад 275

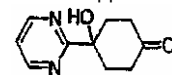
Стадія А



8-піримідин-2-іл-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол

До розчину 2-станілпіримідину (200ммоль, 80г), одержаного відповідно до літературних даних (Tetrahedron, 1994, 50, 275-284), у ТГФ (1л) додають н-бутиллітій (240ммоль, 150мл) при -78°C. Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин при -78°C і додають 1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-он (200ммоль, 30г). Реакційну суміш залишають при перемішуванні на ніч, при цьому вона нагрівається до кімнатної температури. Потім реакцію гасять, використовуючи NH₄Cl, і екстрагують, використовуючи EtOAc (3×400мл). Органічні шари об'єднують, сушать над MgSO₄ і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт використовують на наступній стадії.

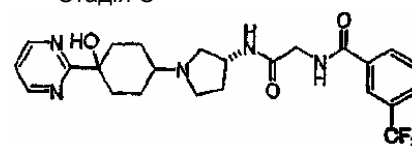
Стадія В



4-гідрокси-4-піримідин-2-ілциклогексанон

До продукту зі стадії А (190ммоль, 44г) у ТГФ (200мл) додають розчин HCl (300ммоль, 100мл). Реакційну суміш перемішують протягом 2 днів, потім реакційну суміш промивають діетиловим ефіром. Водний шар потім гасять, використовуючи NaOH (50%), доводячи рН до 11. Водний шар екстрагують, використовуючи EtOAc (6×300мл). Органічні шари об'єднують, сушать над MgSO₄ і концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії, одержуючи потрібний кетон (18г, 49%). МС [M+H]⁺ 193,1.

Стадія С



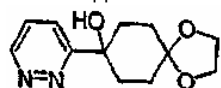
N-(((R)-1-(4-гідрокси-4-піримідин-2-ілциклогексил)піролідин-3-іл)карбамоїл)метил]-3-трифторметилбензамід

До продукту зі стадії С (62ммоль, 12г) у CH₂Cl₂ (500мл) додають N-((3R)-піролідин-3-

ілкарбаомілметил)-3-трифторметилбензамід (60ммоль, 20г) і потім триацетоксиборгідрид натрію (100ммоль, 30г). Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин і потім гасять, використовуючи NaOH (2М), доводячи рН до 11. Реакційну суміш екстрагують, використовуючи CH_2Cl_2 (3×300мл). Органічні шари об'єднують, сушать над MgSO_4 і потім концентрують у вакуумі. Залишок очищають, використовуючи флеш-хроматографію для поділу двох діастереоізомерів і потім обробляють, використовуючи ВЕРХ, одержуючи потрібний діастереоізомер аміну. МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 492,1.

Приклад 276

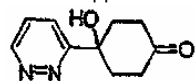
Стадія А



8-піридазин-3-іл-1,4-діокаспіро [4,5]декан-8-ол

До розчину піридазину (17,7ммоль, 1,28мл) у ТГФ (60мл) додають 2,2,6,6-тетраметилпєридин літію (71ммоль, 10г) при -78°C . Потім реакційну суміш перемішують протягом 6 хвилин і додають 1,4-діокаспіро[4,5]декан-8-он (71ммоль, 11г). Реакційну суміш перемішують протягом 5 годин при -78°C і потім реакцію гасять, використовуючи розчин етанолу, хлористоводневу кислоту і ТГФ (30мл, 1:1:1). Реакційну суміш залишають нагріватися до кімнатної температури і реакційну суміш екстрагують, використовуючи EtOAc. Органічні шари об'єднують і сушать над MgSO_4 . Залишок потім очищають, використовуючи флеш-хроматографію, одержуючи потрібний спирт (44%, 1,84г). МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 237,1.

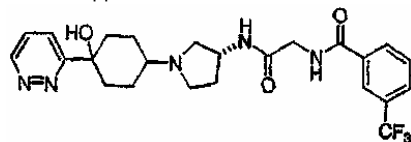
Стадія В



4-гідрокси-4-піридазин-3-ілциклогексанон

До продукту зі стадії А (7,79ммоль, 1,84г) у ТГФ (15мл) додають HCl (45ммоль, 15мл). Реакційну суміш перемішують протягом ночі і потім гасять, використовуючи Na_2CO_3 . Потім реакційну суміш екстрагують, використовуючи EtOAc (3×100мл). Органічні шари об'єднують, сушать і концентрують у вакуумі, одержуючи потрібний кетон (780мг, 52%). МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 193,1.

Стадія С

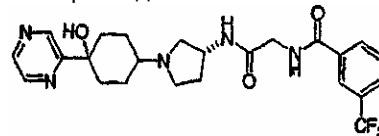


N-[2-((3R)-1-[4-гідрокси-4-піридазин-3-ілциклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

До продукту зі стадії В (1,19ммоль, 215мг) у CH_2Cl_2 (10мл) додають N-((3R)-піролідин-3-ілкарбаомілметил)-3-трифторметилбензамід (1,19ммоль, 375мг). Потім додають триацетоксиборгідрид натрію (2,38ммоль, 504мг) і реакційну суміш перемішують протягом 4 годин і потім гасять, використовуючи NaOH (1М). Водний шар екстрагують, використовуючи CH_2Cl_2 , потім органічний шар промивають насиченим розчином солі і

потім сушать над MgSO_4 . Органічні шари концентрують у вакуумі, одержуючи потрібний діастереоізомер аміну після флеш-хроматографії і ВЕРХ (17%, 10мг) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 492,1.

Приклад 277

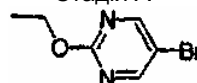


N-(2-((3R)-1-(4-гідрокси-4-піридазин-2-ілциклогексил)піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 276. МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 492,1.

Приклад 278

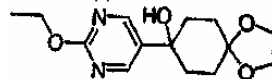
Стадія А



5-бром-2-етоксипіридин

До EtOH (15мл) дуже повільно додають гідрид натрію (14ммоль, 330мг) при 0°C . Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин і додають 5-бром-2-хлорпіримідин (3,2ммоль, 620мг). Реакційну суміш залишають нагріватися до кімнатної температури протягом ночі, потім гасять, використовуючи воду, і екстрагують EtOAc. Органічні шари об'єднують і концентрують у вакуумі, одержуючи потрібний бромід (470мг, 72%). МС $[\text{M}+2]^+$ 203,4.

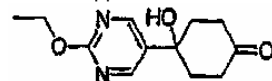
Стадія В



8-(2-етоксипіримідин-5-іл)-1,4-діокаспіро [4,5]декан-8-ол

До продукту зі стадії А (2,3ммоль, 471мг) у ТГФ (20мл), охолодженого до -78°C , по краплях додають н-бутиллітій (2,8ммоль, 1,7мл). Реакційну суміш, перемішують протягом 10 хвилин при -78°C і додають 1,4-діокаспіро[4,5]декан-8-он (3,5ммоль, 540мг). Реакційну суміш залишають нагріватися до кімнатної температури протягом 12 годин, потім реакцію гасять, використовуючи NH_4Cl , і потім екстрагують EtOAc (3×30мл). Органічні шари сушать над MgSO_4 і потім концентрують у вакуумі, одержуючи потрібний неочищений кеталь (22%, 184мг), який використовують на наступній стадії.

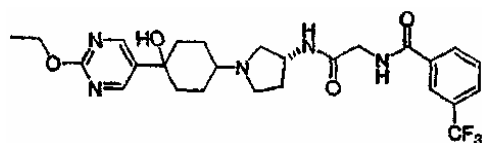
Стадія С



4-(2-етоксипіримідин-5-іл)-4-гідроксициклогексанон

До продукту зі стадії В (0,3ммоль, 184мг) додають розчин HCl у воді (30ммоль, 10мл). Реакційну суміш перемішують протягом ночі. Потім реакцію гасять, використовуючи NaOH (1н) до досягнення рН11. Потім реакційну суміш екстрагують, використовуючи EtOAc (2×30мл). Органічні шари сушать і концентрують у вакуумі. Залишок очищають, використовуючи ВЕРХ, одержуючи потрібний кетон (70%, 100мг). МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 237,1.

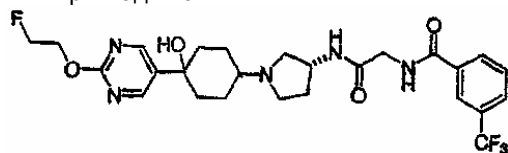
Стадія D



N-(2-(((3R)-1-(4-гідрокси-4-піразин-2-ілциклогексил)піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

До кетону зі стадії С (0,4ммоль, 100мг) у CH_2Cl_2 (10мл) додають N-((3R)-піролідин-3-ілкарбамоїлметил)-3-трифторметилбензамід (0,4ммоль, 100мг) і потім триацетоксиборгидрид натрію (0,8ммоль, 200мг). Реакційну суміш перемішують протягом ночі і потім гасять, використовуючи NaOH (1н). Реакційну суміш екстрагують, використовуючи EtOAc (3×10мл). Органічні шари об'єднують, сушать над MgSO_4 і потім концентрують у вакуумі. Залишок очищають, використовуючи ВЕРХ, одержуючи потрібний діастереоізомер аміну (18%, 40мг). $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ 536,1$.

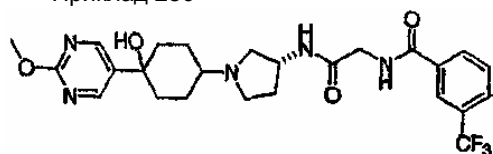
Приклад 279



N-(2-(((3R)-1-(4-[2-(2-фторетокси)піримідин-5-іл]-4-гідроксицикло-гексил)піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 278. $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ 554,2$.

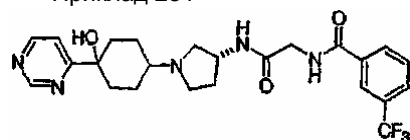
Приклад 280



N-(2-(((3R)-1-(4-гідрокси-4-(2-метоксипіримідин-5-іл)циклогексил)піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 278. $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ 522$.

Приклад 281

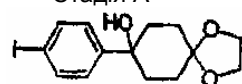


N-(2-(((3R)-1-(4-гідрокси-4-піримідин-4-ілциклогексил)піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 276. $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ 492,2$.

Приклад 282

Стадія А

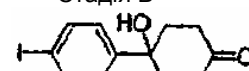


8-(4-йодофеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол

До розчину 1,4-дйодобензолу (16,5г, 50ммоль) у ТГФ (350мл) при -78°C додають n-BuLi

(2,5M, 24мл) протягом 1 години. Після перемішування протягом додатково 30 хвилин додають розчин 1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ону (7,8г, 50ммоль) у ТГФ (30мл) і одержану суміш перемішують протягом 3 годин. До суміші додають TMSCl (5,4г, 50ммоль), одержану суміш залишають нагріватися до кімнатної температури і перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш нейтралізують до значення pH 6,0 і екстрагують етилацетатом (3×50мл). Органічні екстракти об'єднують, промивають насиченим розчином солі (2×50мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі. Залишок піддають хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (95/5 до 100/0). Відповідні фракції об'єднують, одержуючи 8-(4-йодофеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол (12г, 66,6%), для якого PXCMS : 361,2 ($\text{M}+\text{H}^+$ 100%) і $\{8-(4-йодофеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-ил\}окси\}$ (триметил)силан (6г, 27%), для якого PXCMS : 433,1 ($\text{M}+\text{H}^+$ 100%).

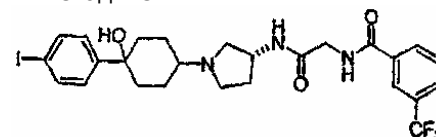
Стадія В



4-гідрокси-4-(4-йодофеніл)циклогексанон

До розчину 8-(4-йодофеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу (2г) в ацетоні (10мл) додають 5% HCl (20мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 14 годин. Суміш нейтралізують, використовуючи NaOH, до значення pH 7, концентрують на ротаторному випарнику і потім екстрагують етилацетатом (2×50мл). Органічні екстракти об'єднують, промивають насиченим розчином солі (2×50мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі, одержуючи 4-гідрокси-4-(4-йодофеніл)циклогексанон (1,7г, 98%). PXCMS : 317,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Стадія С

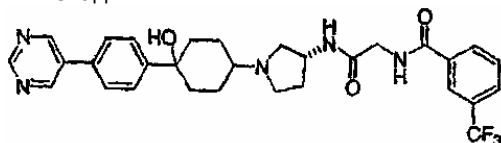


N-(2-(((3R)-1-(4-гідрокси-4-(4-йодофеніл)циклогексил)піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

До розчину 4-гідрокси-4-(4-йодофеніл)циклогексанону (624мг, 2ммоль) у CH_2Cl_2 (10мл) додають N-((3R)-піролідин-3-ілкарбамоїлметил)-3-трифторметилбензамід (730мг, 2ммоль) і потім $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (666мг, 3ммоль). Після перемішування протягом 1 години реакцію гасять, використовуючи 10% NaHCCb, і екстрагують EtOAc. Органічні екстракти об'єднують, промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі. Залишок піддають хроматографії на силікагелі, елюючи 1% NH_4OH у суміші етилацетат/метанол (100/0 до 10/90), одержуючи основний ізомер (544мг, 44,2%) і неосновний ізомер (446мг, 36,3% вихід). Для основного ізомеру PXCMS : 615,2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%); $^1\text{JAMP}$ (CDCl_3) δ 8,09, (с, 1H); 7,98, (д, 1H); 7,77, (д, 1H); 7,67, (д, 2H); 7,57, (т, 1H); 7,28, (д, 2H); 7,22, (т, 1H, NH); 6,44, (д, 1H, NH);

4,49, (м, 1H); 4,12, (м, 2H); 2,87, (м, 1H); 2,64, (м, 2H); 2,38, (м, 1H); 2,25, (м, 4H); 1,93, (м, 2H); 1,54-1,70, (м, 6H).

Стадія D

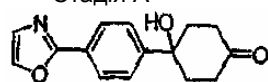


N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(4-піримідин-5-ілфеніл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

До розчину N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(4-йодофеніл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду (61мг, 0,1ммоль) і піримідин-5-ілборонової кислоти (26мг, 0,2ммоль) у ТГФ (5мл) додають 2М NaHCO₃ (5мл) і суміш дегазують, використовуючи N₂ тричі. Додають Pd(0) (PPh₃)₄ (5,7мг, 5%) і одержану суміш нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 4 годин. Суміш розбавляють етилацетатом (50мл) і органічний шар промивають насиченим розчином солі (2×10мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Залишок піддають хроматографії на силікагелі, елюючи 1% NH₄OH у суміші етилацетат/метанол (100/0 до 90/10); у результаті подальшого очищення ВЕРХ, елюючи 0,05% TFA у суміші AcCN/вода, одержують TFA сіль N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(4-піримідин-5-ілфеніл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду (28,5мг, 41%). РХМС: 568,4 (M+H⁺, 100%). Для нейтральної молекули: ¹ЯМР (CDCl₃) δ 9,15 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,76-7,67 (м, 5H), 4,45-4,40 (м, 1H), 4,05 (с, 2H), 2,86 (т, 2H), 2,60-2,53 (м, 2H), 2,42-2,38 (м, 2H), 2,32-2,68 (м, 2H), 2,05-2,01 (м, 2H), 1,75-1,72 (м, 2H), 1,67-1,63 (м, 3H); ¹⁹F ЯМР: (CDCl₃) δ -64,58.

Приклад 283

Стадія A

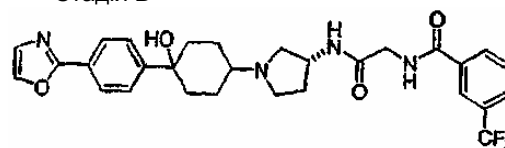


4-гідрокси-4-[4-(1,3-оксазол-2-іл)феніл]циклогексанон

До розчину оксазолу (240мг, 3,5ммоль) у ТГФ (5мл) при -78°C додають n-BuLi (1,6М, 2,6мл). Після того, як суміш перемішують протягом 1 години, додають розчин хлориду цинку у ТГФ (0,5М, 8,2мл) і одержану суміш залишають нагріватися до 0°C протягом 1 години. До суміші додають 8-(4-йодофеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол (1,35г, 3,5ммоль) і одержану суміш тричі дегазують, використовуючи N₂. До суспензії PdCl₂ (PPh₃)₂ (122мг, 5%) у ТГФ (2мл) додають n-BuLi (1,6М, 0,26мл) і одержану суміш додають у вище одержану суміш. Одержану суміш нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 4 годин. Одержану суміш розбавляють етилацетатом (50мл). Органічний шар фільтрують через целіт і фільтрат промивають насиченим розчином солі (2×10мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють у ТГФ (2,5мл) і обробляють 5% HCl (22,5мл) при кімнат-

ній температурі протягом 24 годин. Суміш нейтралізують 1н NaOH до pH7, концентрують на роторному випарнику і потім екстрагують EtOAc (2×50мл). Органічні екстракти об'єднують, промивають насиченим розчином солі (2×50мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі. Одержаний залишок піддають хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (100/0 до 0/100), одержуючи потрібну сполуку (0,56г, 62% після двох стадій). РХМС: 258,2 (M+H⁺, 100%). ¹ЯМР (CDCl₃) δ 8,06 (д, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,63 (д, 2H), 2,99-2,91 (м, 2H), 2,42-2,30 (м, 4H), 2,22-2,05 (м, 2H).

Стадія B

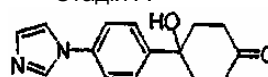


N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(4-оксазол-2-ілфеніл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують з кетону зі стадії A, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 282. МС (M+H⁺)⁺ 557,3.

Приклад 284

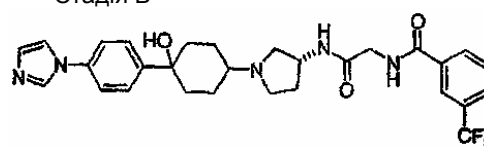
Стадія A



4-гідрокси-4-[4-(1H-імідазол-1-іл)феніл]циклогексанон

До розчину імідазолу (102мг, 15ммоль) і 8-(4-йодофеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу (316мг, 1ммоль) у ДМФА (1мл) додають CuI (19мг, 0,1ммоль) і Cs₂CO₃ (488мг, 1,5ммоль) і суміш перемішують при 190°C під дією мікрохвильового випромінювання протягом 10 хвилин. Суміш розбавляють етилацетатом (50мл) і водою (10мл). Органічний шар фільтрують через целіт і фільтрат промивають насиченим розчином солі (2×10мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють у ТГФ (1мл) і обробляють 5% HCl (9мл) при кімнатній температурі протягом 14 годин. Суміш нейтралізують NaOH до величини pH7, концентрують на роторному випарнику і потім екстрагують EtOAc (2×50мл). Органічні екстракти об'єднують, промивають насиченим розчином солі (2×50мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі. Одержаний залишок піддають хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (100/0 до 0/100), одержуючи потрібну сполуку (180мг, 70% за дві стадії). РХМС: 257,2 (M+H⁺, 100%); ¹ЯМР (CDCl₃) δ 7,82 (с, 1H), 7,64 (д, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 2,99-2,91 (м, 2H), 2,43-2,28 (м, 4H), 2,23-2,18 (м, 2H).

Стадія B

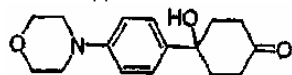


N-[2-(((3E)-1-[4-гідрокси-4-(4-1H-імідазол-1-ілфеніл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують з кетону зі стадії А, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 282. МС (М+Н)⁺ 556,3.

Приклад 285

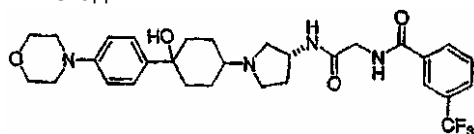
Стадія А



4-гідрокси-4-(4-морфолін-4-ілфеніл)циклогексанон

У висушену у термостаті колбу завантажують Pd₂(dba)₃ (4,6мг, 0,005ммоль), (о-біфеніл)P(трет-Бу)₂ (6,0мг, 0,02ммоль, 2мольних %) і NaOgreT-Bu (135мг, 1,4ммоль). Колбу відкачують, знову заповнюють азотом і потім закривають гумовою пробкою. Додають толуол (0,5мл), арилйодид (360мг, 1,0ммоль), морфолін (102мг, 1,2ммоль) і додатково толуол (0,5мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі доти, доки повністю не витратиться вихідний арилйодид, про що судять за даними ТШХ аналізу. Суміш розбавляють ефіром (20мл), фільтрують через целіт і концентрують у вакуумі. Неочищений залишок розчиняють у ТГФ (1мл) і обробляють 5% HCl (9мл) при кімнатній температурі протягом 14 годин. Суміш нейтралізують 1N NaOH до величини pH7, концентрують на роторному випарнику і потім екстрагують EtOAc (2×50мл). Органічні екстракти об'єднують, промивають насиченим розчином солі (2×50мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі. Одержаний залишок піддають хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (100/0 до 0/100), одержуючи потрібну сполуку (100мг, 36% після двох стадій). РХМС: 276,2 (М+Н⁺, 100%). ¹ЯМР (CDCl₃) δ 7,42 (д, 2H), 6,88 (д, 2H), 3,99-3,94 (м, 4H), 3,86-3,84 (м, 4H), 3,16-3,13 (м, 4H).

Стадія В

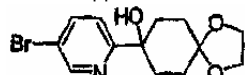


N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(4-морфолін-4-ілфеніл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують з кетону зі стадії А, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 282. МС (М+Н)⁺ 575,3.

Приклад 286

Стадія А

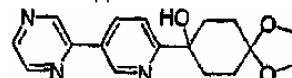


8-(5-бромпіридин-2-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол

До розчину 2,5-дибромпіридину (4,10г, 17ммоль) у безводному толуолі (250мл) при -78°C по краплях додають n-BuLi (1,6М, 12мл). Після перемішування при -78°C протягом 2,5 годин у реакційну суміш додають розчин 1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ону (2,73г, 17ммоль) у метиленхлориді (25мл), одержану суміш перемішу-

ють додатково протягом 1 години і залишають повільно нагріватися до кімнатної температури. Реакційну суміш виливають у водний NaHCO₃ (200мл) і потім екстрагують EtOAc (2×50мл). Органічні екстракти об'єднують, промивають насиченим розчином солі (2×50мл), сушать над MgSO₄, концентрують у вакуумі. Одержану тверду речовину ретельно розтирають з ефіром і фільтрат збирають. Ефір видаляють і тверду речовину піддають хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (2 до 1), одержуючи 8-(5-бромпіридин-2-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол (4,27г) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХМС: 316,10/314,10 (М+Н⁺, 100%). ¹ЯМР δ 8,6 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,38 (д, 1H), 4,6 (с, 1H), 4,0 (м, 4H), 2,2 (м, 4H), 1,7 (м, 4H).

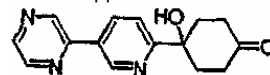
Стадія В



8-(5-піразин-2-ілпіридин-2-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол

До розчину 8-(5-бромпіридин-2-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу (0,50г, 1,59ммоль) у ТГФ (7,5мл) по краплях додають ізопропілмагнійхлорид (2М у ТГФ, 1,8мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 1 години розчин дегазують, використовуючи N₂ трічі. До іншого дегазованого розчину ТГФ (2,5мл) при кімнатній температурі додають ацетилацетонат нікелю (20мг, 0,080ммоль) і 1,2-біс(дифенілфосфіно)етан (32мг, 0,080ммоль), інтенсивно продуваючи азотом. Після перемішування протягом 10 хвилин додають 2-хлорпіразин (0,155мл, 1,59ммоль) і одержану суміш перемішують протягом 30 хвилин. Суміш потім переносять у свіжоприготований розчин реагенту Гриньяра, одержаного раніше. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин і гасять насиченим розчином NH₄Cl. Водний розчин екстрагують етилацетатом і об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі (2×50мл), сушать над MgSO₄, концентрують у вакуумі. Залишок піддають хроматографії на SiO₂, елюють сумішшю гексан/етилацетат (1:1) і відповідні фракції збирають, одержуючи 8-(5-піразин-2-ілпіридин-2-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол (95мг, 19%) у вигляді масла. РХМС: 314,2 (М+Н⁺, 100%).

Стадія С

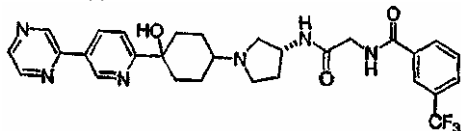


4-гідрокси-4-(5-піримідин-5-ілпіридин-2-іл)циклогексанон

До розчину 8-(5-піразин-2-ілпіридин-2-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу (95мг, 0,30ммоль) у ТГФ (2,0мл) додають -10% HCl (2мл). Реакційну суміш нагрівають при 40°C протягом 60 хвилин і охолоджують до кімнатної температури. Суміш нейтралізують, використовуючи твердий NaHCO₃, екстрагують етилацетатом. Органічні екстракти об'єднують, промивають насиченим розчином солі, сушать MgSO₄, концентрують у вакуумі. Залишок піддають хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (1:1), одержуючи по-

трібний продукт у вигляді білої твердої речовини (32мг, 40%). РХМС: 270,2 (M+H⁺ 100%); ¹ЯМР δ 9,22 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 5,36 (с, 1H), 3,04 (м, 2H), 2,44 (дд, 2H), 2,36 (м, 2H), 2,10 (м, 2H).

Стадія D

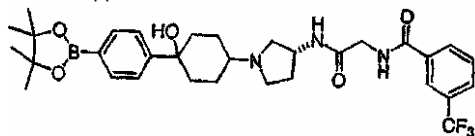


N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(5-(піразин-2-іл)піридин-2-іл)цикло-гексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують з кетону зі стадії C, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 282. МС (M+H)⁺ 569,3.

Приклад 287

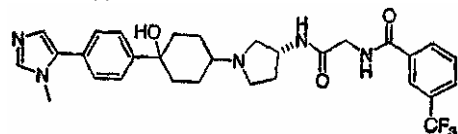
Стадія A



N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

У колбу завантажують біс(пінаколато)дибор (538мг, 2,1ммоль), KOAc (589мг, 6ммоль) і PdCl₂(dppf) [дихлор(дифенілфосфінофероцен)паладій] (49мг, 0,06ммоль) в атмосфері азоту. Розчин N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(4-йодофеніл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду (1,23г, 2ммоль) у ДМСО (12мл) у додатковій лійці дегазують, барботуючи через нього N₂; потім додають у колбу і суміш нагрівають до 70°C. Через 1 годину реакцію гасять водою, екстрагують CH₂Cl₂, концентрують, одержуючи потрібну сполуку (190мг, 15%). РХМС: 616,2 (M+H⁺, 100%).

Стадія B

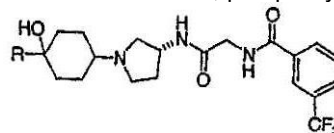


N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-[4-(1-метил-1H-імідазол-5-іл)феніл]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

У дегазований розчин суміші N-[2-(((3R)-1-[транс-4-гідрокси-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду (60мг, 0,1ммоль), 5-бром-1-метилімідазолу (63мг, 0,39ммоль) і водного Na₂CO₃ (0,5мл) у ДМФА (0,5мл) додають PdCl₂(dppf) (4мг, 0,005ммоль). Після перемішування при 80°C протягом 18 годин реакція завершується на 66% за даними РХМС. Неочищений продукт очищають, використовуючи препаративну РХМС, відповідні фракції об'єднують і сушать у сублімаційній сушарці, одержуючи ди-TFA сіль N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-[4-(1-метил-1H-імідазол-5-іл)феніл]циклогексил]піролідин-3-

іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду (8мг, 14%) у вигляді білого порошку. РХМС: 570,2 (M+H⁺, 100%); ¹⁹F ЯМР (CD₃OD) δ -64,6 (арил-CF₃); -77,50 (TFA); ¹ЯМР (CD₃OD) δ 9,02 (с, 1H); 8,18 (с, 1H); 8,12 (д, 1H); 7,81 (д, 2H); 7,78 (д, 1H); 7,63 (т, 1H); 7,55 (с, 1H); 7,32 (д, 2H); 4,40 (м, 1H); 4,11 (с, 2H); 3,90 (м, 1H) 3,83 (с, 3H); 3,48 (м, 2H); 3,20 (м, 1H); 2,70 (м, 1H); 2,37 (м, 3H); 2,24 (м, 2H); 2,01 (м, 2H); 1,82 (м, 3H).

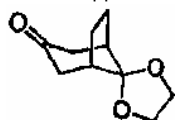
Наступні сполуки одержують, використовуючи аналогічні способи, розкриті у прикладах 282-287.



Приклад №	R	МС (M+H) ⁺
288	4-(4,6-диметилпіримідин-5-іл)феніл	596,4
289	6-бромпіридин-3-іл	569,3
290	5-бромпіридин-2-іл	569,3
291	4'-(метилсульфоніл)біфеніл-4-іл	644,4
292	3'-(метилсульфоніл)біфеніл-4-іл	644,4
293	3'-(метоксикарбоніл)біфеніл-4-іл	624,3
294	4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)феніл	624,3
295	4'-(диметиламіно)біфеніл-4-іл	609,4
296	4-(піридин-3-іл)феніл	567,3
297	4-(1H-піразол-4-іл)феніл	556,3
298	3,3'-біпіридин-6-іл	568,2
299	3,4'-біпіридин-6-іл	568,2
300	5-(3-ацетил феніл)піридин-2-іл	609,3
301	5-[3-(диметиламіно)феніл]піридин-2-іл	610,4
302	5-[3-(трифторметил)феніл]піридин-2-іл	634,3
303	5-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин-2-іл	645,2
304	5-(4-метоксифеніл)піридин-2-іл	597,3
305	5-(3-метоксифеніл)піридин-2-іл	597,3
306	5-[3-(амінокарбоніл)феніл]піридин-2-іл	610,3
307	5-(4-фторфеніл)піридин-2-іл	585,4
308	5-(3,4-дифторфеніл)піридин-2-іл	603,3
309	5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)піридин-2-іл	585,4
310	5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іл	571,4
311	5-(1H-піразол-4-іл)піридин-2-іл	557,3
312	5-(1-бензофуран-2-іл)піридин-2-іл	607,2
313	5-(1,3-бензодіоксол-5-іл)піридин-2-іл	611,3
314	5-(2-формілфеніл)піридин-2-іл	595,3
315	4-(2'-формілбіфеніл)-4-іл	594,3
316	5-(1,3-оксазол-2-іл)піридин-2-іл	558,4
317	6-(1,3-оксазол-2-іл)піридин-3-іл	558,4

338	5-метилпіридин-2-іл	532
339	4-метилпіридин-2-іл	532
340	6-метоксипіридин-2-іл	548
341	хінолін-4-іл	568

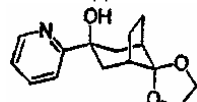
Приклад 342
Стадія А



3H-спіро[біцикло[3.2.1]октан-8,2'-
[1,3]діоксолан]-3-он

Зазначену у заголовку сполуку одержують відповідно до способу, розкритого у літературі (M. Povařny et al. Tetrahedron Lett. 1984, 25, 1311-1312), і наведених там посилань. МС обчислено: $(M+H)^+$ 183, знайдено: 183,0.

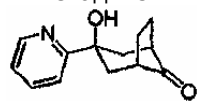
Стадія В



3-піридин-2-ілспіро[біцикло[3.2.1]октан-8,2'-
[1,3]діоксолан]-3-ол

До розчину 2-бромпіридину (0,04мл, 0,422ммоль) в ефірі (2мл), охолодженого до -78°C , додають 2,5М розчин бутиллітію у гексанах (0,17мл, 0,425ммоль). Після перемішування при -78°C протягом 1 години додають розчин кетону, одержаного на стадії А (70мг, 0,384ммоль), в ефірі (2мл). Перемішування продовжують при -78°C протягом 2 годин і реакційну суміш залишають нагріватися до 0°C , перш ніж її гасять розчином амонійхлориду. Одержаний розчин тричі екстрагують ефіром. Об'єднані ефірні шари сушать над MgSO_4 і концентрують. У результаті хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 50% EtOAc /гексани, одержують 58мг (60%) зазначеної у заголовку сполуки. МС обчислено: $(M+H)^+$ 262, знайдено: 262,1.

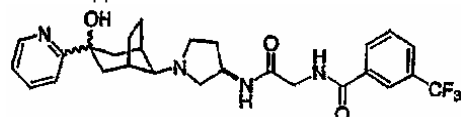
Стадія С



3-гідрокси-3-піридин-2-ілбіцикло[3.2.1]октан-8-
он

Кеталь (58мг, 0,22ммоль), одержаний на стадії В, розчиняють у MeOH (2мл) і 10% HCl (1мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі розчин кип'яють зі зворотним холодильником протягом 10 хвилин і нейтралізують, додаючи розчин NaOH після охолодження до кімнатної температури. Одержаний розчин конденсують на ротаторному випарнику при зниженому тиску, одержуючи неочищений продукт, який використовують на наступній стадії без додаткового очищення. МС обчислено: $(M+H)^+$ 218, знайдено: 218,0.

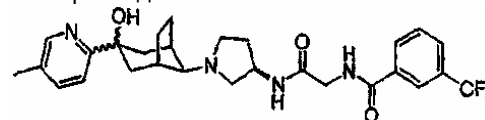
Стадія D



N-[2-(((3R)-1-(3-гідрокси-3-піридин-2-ілбіцикло[3.2.1]окт-8-ил)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

У результаті відновного амінування кетону, одержаного вище, похідним піролідину, одержаним на стадії В прикладу 1, використовуючи спосіб, аналогічно розкритому на стадії D, прикладу 1, одержують зазначену у заголовку сполуку у вигляді суміші (2:3) двох ізомерів. МС обчислено: $(M+H)^+$ 517, знайдено: 517,1.

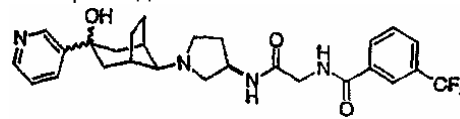
Приклад 343



N-[2-(((3R)-1-(3-гідрокси-3-(5-метилпіридин-2-іл)біцикло[3.2.1]окт-8-ил)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 342. МС обчислено: $(M+H)^+$ 531, знайдено: 531,2.

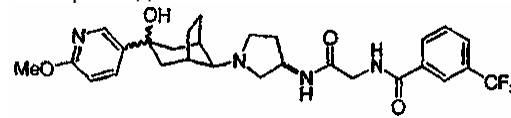
Приклад 344



N-[2-(((3R)-1-(3-гідрокси-3-(6-метоксипіридин-3-іл)біцикло[3.2.1]окт-8-ил)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 342. МС обчислено: $(M+H)^+$ 517, знайдено: 517,1.

Приклад 345

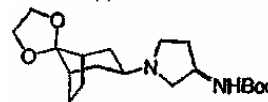


N-[2-(((3R)-1-(3-гідрокси-3-(6-метоксипіридин-3-іл)біцикло[3.2.1]окт-8-ил)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 342. МС обчислено: $(M+H)^+$ 547, знайдено: 547,2.

Приклад 346

Стадія А

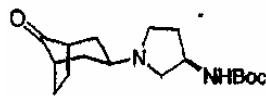


Трет-бутил[(3R)-1-спіро[біцикло[3.2.1]октан-8,2'-[1,3]діоксолан]-3-ілпіролідін-3-іл]карбамат

До розчину кетону (0,1г, 0,55ммоль), одержаного на стадії А прикладу 342, і (3R)-(+)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піролідину (0,1г, 0,55ммоль) у метиленхлориді (4мл) додають триацетоксиборгідрид натрію (0,13г, 0,60ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і гасять, використовуючи водний розчин бікарбонату натрію. Одержаний розчин тричі екстрагують EtOAc . Об'єднані EtOAc шари сушать над MgSO_4 і концентрують. Використовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, елюючи сумішшю 30% EtOAc /гексан, EtOAc і потім 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, одержують два ізомери зазначеної у

заголовку сполуки. МС обчислено: $(M+H)^+$ 353, знайдено: 353,1.

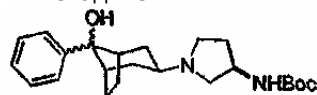
Стадія В



Трет-бутил[(3R)-1-(8-оксобіцикло[3.2.1]окт-3-ил)піролідін-3-іл]карбамат

Одержаний вище ізомер 1 (30мг, 0,085ммоль) розчиняють у MeOH (1мл) і 2н розчині HCl (0,5мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і кип'яять зі зворотним холодильником при 110°C протягом 2 годин. Після того, як розчин охолоджують до кімнатної температури, розчин нейтралізують розчином NaOH. Додають розчин ди-трет-бутидикарбонату (50мг) у ТГФ (2мл) і потім триетиламін (0,05мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі розчин розбавляють EtOAc. Органічну фазу виділяють і водний шар двічі екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать над $MgSO_4$ і концентрують. Використовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, здійснюючи градієнтне елювання CH_2Cl_2 , 5%, 10% і 20% MeOH/ CH_2Cl_2 , одержують 10мг зазначеної у заголовку сполуки. МС обчислено: $(M+H)^+$ 309, знайдено: 309,0.

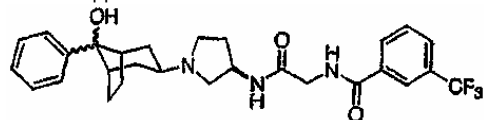
Стадія С



Трет-бутил[(3R)-1-(8-гідрокси-8-фенілбіцикло[3.2.1]окт-3-ил)піролідін-3-іл]карбамат

До розчину кетону, одержаного на стадії В (65мг, 0,21ммоль), у ТГФ (2мл) і охолодженого на бані з льодом, додають 1М розчин фенілмагнійброміду у ТГФ (0,25мл). Після перемішування при -78°C протягом 3 годин реакцію гасять, використовуючи водний розчин амонійхлориду. Одержаний розчин тричі екстрагують EtOAc. Об'єднані EtOAc шари сушать над $MgSO_4$ і концентрують. Використовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, елюючи 5%, 10% і 50% MeOH/ CH_2Cl_2 , одержують 27мг зазначеної у заголовку сполуки у вигляді суміші двох ізомерів (7:3). МС обчислено: $(M+H)^+$ 387, знайдено: 387,1.

Стадія D



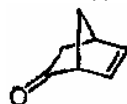
N-(2-[(3R)-1-(8-гідрокси-8-фенілбіцикло[3.2.1]окт-3-ил)піролідін-3-іл]аміно)-2-оксоетил-3-(трифторметил)бензамід

Спирт, одержаний на стадії С (27мг, 0,07ммоль), розчиняють у 2мл 4н HCl у діоксані. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години розчин концентрують. Залишок поміщають у ДМФА (1мл). Додають карбонову кислоту, одержану на стадії А прикладу 1 (25мг, 0,1ммоль), а потім BOP (45мг, 0,1ммоль) і триетиламін (0,05мл, 0,36ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 5 годин і розбавляють EtOAc. Одержаний розчин промивають бікарбонатом натрію і насиченим розчином солі,

сушать над $MgSO_4$ і концентрують. Очищаючи за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою, одержують 22мг зазначеної у заголовку сполуки у вигляді суміші двох ізомерів (7:3). МС обчислено: $(M+H)^+$ 516, знайдено: 516,1. Використовуючи спосіб, аналогічно розкритому вище, ізомер 2 зі стадії А перетворюють у зазначену у заголовку сполуку у вигляді окремого ізомеру. МС обчислено: $(M+H)^+$ 516, знайдено: 516,1.

Приклад 347

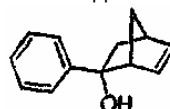
Стадія А



Біцикло [2.2.1] гепт-2-ен-5-он

Зазначену у заголовку сполуку одержують відповідно до розкритого у літературі способу (G.T. Wang et al. J. Org. Chem. 2001, 66, 2052-2056).

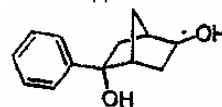
Стадія В



2-фенілбіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ол

Зазначену у заголовку сполуку одержують відповідно до розкритого у літературі способу (C.J. Collins, B.M. Benjamin, J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 1652-1661).

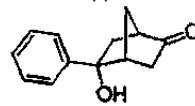
Стадія С



2-фенілбіцикло [2.2.1] гептан-2,5-діол

Зазначену у заголовку сполуку одержують відповідно до розкритого у літературі способу (C.J. Collins, B.M. Benjamin, J. Org. Chem. 1972, 37, 4358-4366).

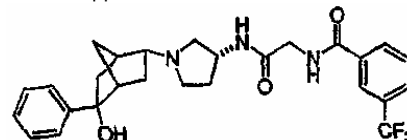
Стадія D



5-гідрокси-5-фенілбіцикло [2.2.1] гептан-2-он

Зазначену у заголовку сполуку одержують окисненням за Сверном спирту, одержаного вище. МС обчислено: $(M+H)^+$ 203, знайдено: 203 і 225 $(M+Na)^+$.

Стадія E

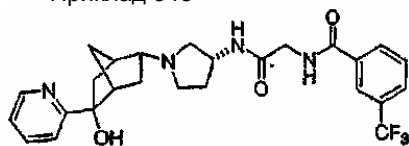


N-(2-[(3R)-1-(5-гідрокси-5-фенілбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)піролідін-3-іл]аміно)-2-оксоетил-3-(трифторметил)бензамід

До розчину кетону, одержаного на стадії D прикладу 45 (0,28г, 1,38ммоль), і проміжної сполуки піролідину, одержаного на стадії В прикладу 1 (0,43г, 1,38ммоль), у ТГФ (15мл) додають оцтову кислоту (0,1мл). Після того, як суміш перемішують при 50°C протягом 30 хвилин, розчин концентрують. Залишок додають у ТГФ (5мл). Додають три-

ацетоксиборгидрид натрію (300мг, 1,42ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакцію гасять, використовуючи водний розчин NaHCO_3 . Розчин тричі екстрагують EtOAc . Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі, сушать над MgSO_4 і концентрують. У результаті очищення ВЕРХ з оберненою фазою одержують зазначену у заголовку сполуку у вигляді солі TFA. МС обчислено: $(\text{M}+\text{H})^+$ 502, знайдено: 502.

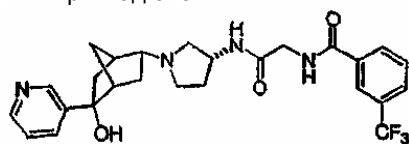
Приклад 348



N-(2-(((3R)-1-(5-гідрокси-5-піридин-2-іл)біцикло[2.2.1]гепт-2-іл)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 347. МС обчислено: $(\text{M}+\text{H})^+$ 503, знайдено: 503.

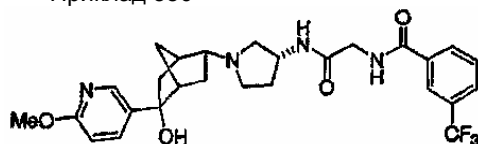
Приклад 349



N-(2-(((3R)-1-(5-гідрокси-5-піридин-3-іл)біцикло[2.2.1]гепт-2-іл)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 347. МС обчислено: $(\text{M}+\text{H})^+$ 503, знайдено: 503.

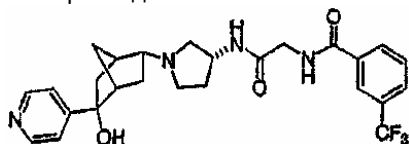
Приклад 350



N-[2-(((3R)-1-[5-гідрокси-5-(6-метоксипіридин-3-іл)біцикло[2.2.1]гепт-2-іл]піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 347. МС обчислено: $(\text{M}+\text{H})^+$ 533, знайдено: 533.

Приклад 351

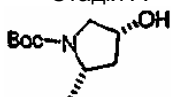


N-(2-(((3R)-1-(5-гідрокси-5-піридин-4-іл)біцикло[2.2.1]гепт-2-іл)піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 347. МС обчислено: $(\text{M}+\text{H})^+$ 503, знайдено: 503.

Приклад 352

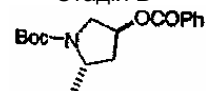
Стадія А



Трет-бутил-(2S,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку одержують відповідно до способу, розкритого у літературі (Т. Rosen, et al. J. Med. Chem. 1988, 31, 1598-1611).

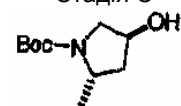
Стадія В



Трет-бутил-(2S,4S)-4-(бензоїлокси)-2-метилпіролідін-1-карбоксилат

До розчину спирту зі стадії А (0,81г, 4,0ммоль), бензойної кислоти (0,74г, 6,0ммоль) і трифенілфосфіну (2,11г, 8,0ммоль) у толуолі (20мл) додають DIAD (1,67мл, 8,0ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин розчин концентрують. Залишок очищують флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 0%, 5% і 20% EtOAc /гексани, і одержують 1,0г зазначеної у заголовку сполуки. МС обчислено: $(\text{M}+\text{H})^+$ 308, знайдено: 308,1.

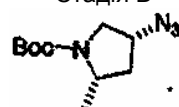
Стадія С



Трет-бутил-(2S,4S)-4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-карбоксилат

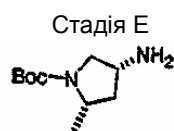
До розчину складного ефіру зі стадії В (1,0г, 3,48ммоль) у MeOH (30мл) додають K_2CO_3 (1,2г, 8,7ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин розчин концентрують. Залишок поміщають в ефір. Одержаний розчин промивають насиченим розчином солі, сушать над MgSO_4 і концентрують. Використовуючи флеш-хроматографію, здійснюючи градієнтне елювання від 0% до 20% до 40% EtOAc /гексани, одержують 0,56г зазначеної у заголовку сполуки. МС обчислено: $(\text{M}+\text{H})^+$ 202, знайдено: 202,1.

Стадія D



Трет-бутил-(2S,4R)-4-азидо-2-метилпіролідін-1-карбоксилат

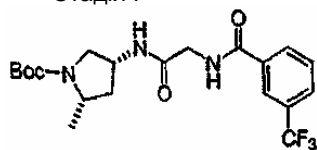
До розчину спирту зі стадії С (0,55г, 2,73ммоль) у метиленхлориді (30мл), охолодженого на бані з льодом, додають триетиламін (0,51мл, 3,69ммоль), потім метансульфонілхлорид (0,29мл, 3,69ммоль). Після перемішування на бані з льодом протягом 30 хвилин реакційну суміш продовжують перемішувати при кімнатній температурі протягом 40 хвилин. Розчин промивають водою, сушать над MgSO_4 і концентрують. Одержаний вище залишок розчиняють у ДМФА (15мл) і додають NaN_3 (1,06г, 16,3ммоль). Суміш перемішують при 50°C протягом ночі і розбавляють трет-бутилметилмовим ефіром. Одержаний розчин промивають насиченим розчином солі, 5% лимонною кислотою і насиченими розчинами NaHCO_3 , сушать над MgSO_4 і концентрують, одержуючи 0,58г зазначеної у заголовку сполуки. МС обчислено: $(\text{M}+\text{H})^+$ 227, знайдено: 227,2.



Трет-бутил-(2S,4R)-4-аміно-2-метилпіролідін-1-карбоксилат

До розчину одержаної вище азидосполуки (0,58г, 2,56ммоль) у MeOH (30мл) додають 5% Pd/C (100мг). Суміш перемішують в атмосфері водню (балон) протягом 3 годин. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують, одержуючи 0,5г зазначеної у заголовку сполуки. МС обчислено: $(M+H)^+$ 201, знайдено: 201,1.

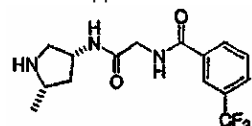
Стадія F



Трет-бутил-(2S,4R)-2-метил-4-[[[3-(трифторметил)бензоїл]аміно]ацетил]аміно]піролідін-1-карбоксилат

До розчину аміну зі стадії D (0,5г, 2,5ммоль), карбонової кислоти, одержаної на стадії A прикладу 114, і триетиламіну (0,7мл, 5,0ммоль) у метиленхлориді (25мл), охолодженого на бані з льодом, додають EDC (0,53г, 2,75ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі розчин концентрують. Залишок очищають на силікагелі, здійснюючи градієнтне елювання 0-4% MeOH/CH₂Cl₂, одержують 0,6г зазначеної у заголовку сполуки. МС обчислено: $(M+H)^+$ 430, знайдено: 430,1.

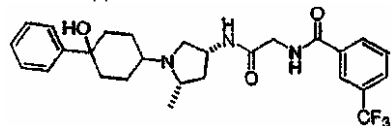
Стадія G



N-(2-[[[3R,5S)-5-метилпіролідін-3-іл]аміно]-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

Проміжну сполуку зі стадії F (0,6г, 1,4ммоль) розчиняють у MeOH (3мл) і розчині 4н HCl у діоксані (3мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин, розчин концентрують, одержуючи 0,56г зазначеної у заголовку сполуки. МС обчислено: $(M+H)^+$ 330, знайдено: 330,2.

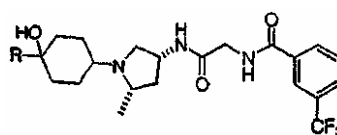
Стадія H



N-(2-[[[3R,5S)-1-(4-гідрокси-4-фенілциклогексил)-5-метилпіролідін-3-іл]аміно]-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

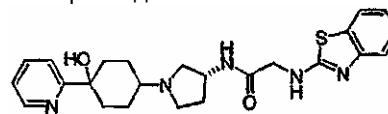
Зазначену у заголовку сполуку одержують у результаті відновного амінування аміну зі стадії G 4-гідрокси-4-фенілкетонном, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 114. МС обчислено: $(M+H)^+$ 504, знайдено: 504,1.

Сполуки, що наводяться нижче у прикладах, одержують, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 352.



Приклад №	R	МС (M+H) ⁺
353	4-метилфеніл	518
354	піридин-2-іл	505
355	5-метилпіридин-2-іл	519
356	піридин-3-іл	505
357	6-метоксипіридин-3-іл	535
358	піридин-4-іл	505

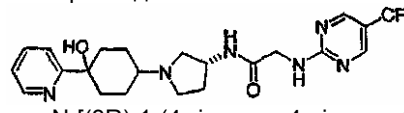
Приклад 359



2-(1,3-бензотіазол-2-іламіно)-N-(3R)-1-(4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил)піролідін-3-іл]ацетамід

Суміш 2-аміно-N-[(3R)-1-(4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил)піролідін-3-іл]ацетаміду (0,080г, 0,25ммоль), Et₃N (0,35мл, 2,5ммоль) і 2-хлорбензотіазолу (0,424г, 2,5ммоль) в ізопропанолі перемішують протягом ночі при 90°C. Реакційну суміш концентрують і піддають хроматографії, одержуючи 55мг зазначеної у заголовку сполуки з виходом 49%. МС(EI) обчислено: $(M+H)^+$ 452, 2; знайдено: 452,2.

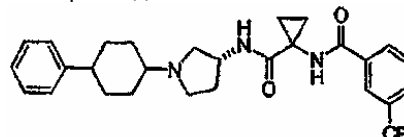
Приклад 360



N-[(3R)-1-(4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил)піролідін-3-іл]-2-[[[5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно]ацетамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 359. МС(EI) обчислено: $(M+H)^+$ 465,2; знайдено: 465,1.

Приклад 361

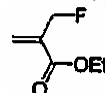


N-[1-[[[3R)-1-(4-фенілциклогексил)піролідін-3-іл]аміно]карбоніл]циклопропіл]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 114. МС(EI): Обчислено: $(M+H)^+$ 500,2, знайдено: 500,4. ¹ЯМР (CDCl₃) δ-8,61 (1H, д), 8,21 (1H, с), 8,15 (1H, д), 7,78 (1H, с), 7,75 (1H, д), 7,58 (1H, дд), 7,22 (5H, м), 4,81 (1H, м), 3,8 (1H, м), 3,62 (1H, дд), 3,17 (1H, м), 2,92 (2H, м), 2,8 (1H, м), 2,48 (1H, м), 2Д8 (2H, м), 2,1 (2H, м), 1,75 (3H, м), 1,55 (4H, м), 1,18 (2H, м).

Приклад 362

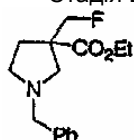
Стадія A



Етил-2-(фторметил)акрилат

До розчину етил-2-(гідроксиметил)акрилату (5г, 38ммоль) у 50мл метиленхлориду додають DAST (6,0мл, 46,1ммоль) при -78°C . Реакційну суміш перемішують при -78°C протягом 1 години, потім нагрівають до кімнатної температури і безперервно перемішують протягом ночі. Додають 20мл насиченого водного розчину NaHCO_3 і 20мл етилацетату, щоб погасити реакцію. Органічний шар виділяють і водний шар двічі екстрагують EtOAc (20мл \times 2). Об'єднані органічні екстракти сушать над MgSO_4 і випарюють, одержуючи маслянистий залишок (2,8г, вихід: 56%). МС (m/z): 131 ($\text{M}+1$)⁺.

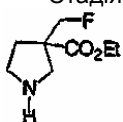
Стадія В



Етил-1-бензил-3-(фторметил)піролідін-3-карбоксилат

До розчину N-бензил-1-метокси-N-[(триметилсиліл)метил]метанаміну (2,5г, 21ммоль) і етил-2-(фторметил)акрилату (5,0г, 21ммоль) у метиленхлориді (30мл) додають TFA (0,15мл, 2,1ммоль) при 0°C . Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом ночі. Додають 20мл насиченого водного розчину NaHCO_3 і 20мл етилацетату, щоб погасити реакцію. Органічний шар виділяють і водний шар двічі екстрагують EtOAc (20мл \times 2). Об'єднані органічні екстракти сушать над MgSO_4 і випарюють, одержуючи маслянистий залишок. У результаті хроматографії на силікагелі сумішшю 10% EtOAc -гексан одержують 1,27г (4,8ммоль, вихід: 23%) етил-1-бензил-3-(фторметил)піролідін-3-карбоксилату: $^1\text{ЯМР}$ (400МГц, CDCl_3) δ 7,39-7,20 (5H, м), 4,62-4,44 (2H, м), 4,18-4,21 (2H, м), 3,62 (2H, с), 2,81-2,72 (2H, м), 2,60-2,50 (2H, м), 2,22 (2H, с), 1,25 (3H, т, J=6,7Гц); МС (m/e): 266 ($\text{M}+1$)⁺.

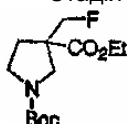
Стадія С



Етил-3-(фторметил)піролідін-3-карбоксилат

До розчину 1,27г (4,8ммоль) етил-1-бензил-3-(фторметил)піролідін-3-карбоксилату у 20мл метанолу додають 500мг Pd/C (10% на вугіллі) і 1,5г (24ммоль) HCOONH_4 . Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години, фільтрують через шар целіту і випарюють, одержуючи залишок. Залишок потім розчиняють в етилацетаті, одержаний розчин промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 , насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 , випарюють, одержуючи кінцевий неочищений продукт (426мг, 2,4ммоль, вихід: 50%); МС (m/e): 176 ($\text{M}+1$)⁺.

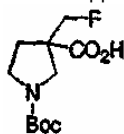
Стадія D



1-трет-бутил-3-етил-3-(фторметил)піролідін-1,3-дикарбоксилат

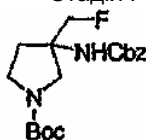
До розчину етил-3-(фторметил)піролідін-3-карбоксилату (2,4ммоль) у 20мл метиленхлориду додають 786мг (Boc) $_2\text{O}$ (3,6ммоль) і 0,67мл (4,8ммоль) триетиламіну при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом ночі. У результаті безпосередньої хроматографії на силікагелі одержують 562мг (2,0ммоль, вихід: 85%) потрібного продукту, 1-трет-бутил-3-етил-3-(фторметил)піролідін-1,3-дикарбоксилату: $^1\text{ЯМР}$ (400МГц, CDCl_3) δ 4,65-4,42 (2H, м), 4,28-4,19 (2H, м), 3,80-3,72 (1H, м), 3,56-3,40 (3H, м), 2,40-2,20 (1H, м), 2,08-1,93 (1H, м), 1,45 (9H, с), 1,32-1,25 (3H, м); МС (m/e): 276 ($\text{M}+1$)⁺.

Стадія E



1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(фторметил)піролідін-3-карбонова кислота
До розчину 562мг 1-трет-бутил-3-етил-3-(фторметил)піролідін-1,3-дикарбоксилату (2,0ммоль) у 10мл ТГФ і 5мл води додають 420мг $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (10ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 5 годин. Реакційну суміш гасять, використовуючи водний розчин HCl, і доводять рН до 3-4, екстрагують етилацетатом двічі (20мл \times 2). Об'єднані екстракти промивають насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 , випарюють, одержуючи кінцевий продукт (530мг, 2,0ммоль), 1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(фторметил)піролідін-3-карбонову кислоту: $^1\text{ЯМР}$ (400МГц, CDCl_3) δ 4,70-4,22 (2H, м), 3,81-3,75 (1H, м), 3,60-3,41 (3H, м), 2,41-2,30 (1H, м), 2,10-1,99 (1H, м), 1,47 (9H, с); МС (m/e): 248 ($\text{M}+1$)⁺.

Стадія F

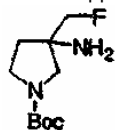


Трет-бутил-3-[[бензилоксикарбоніл]аміно]-3-(фторметил)піролідін-1-карбоксилат

До розчину 530мг (2,0ммоль) 1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-(фторметил)піролідін-3-карбонової кислоти у толуолі (30мл) додають 0,69мл (3,2ммоль) DPPA і 0,36мл (2,6ммоль) триетиламіну. Реакційну суміш перемішують при 110°C протягом 4 годин. Потім додають 0,33мл (3,2ммоль) бензилового спирту і реакційну суміш перемішують протягом ночі при 110°C . Суміш охолоджують і випарюють, одержуючи залишок. Залишок розчиняють у метиленхлориді, промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим водним розчином K_2CO_3 , насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 , випарюють. У результаті хроматографії на силікагелі одержують 540мг (1,53ммоль, вихід: 73%) потрібного продукту, трет-бутил-3-[[бензилоксикарбоніл]аміно]-3-(фторметил)піролідін-1-карбоксилату: $^1\text{ЯМР}$ (400МГц, CDCl_3) δ 7,40-7,35 (5H, м), 5,10 (2H, с), 4,94 (1H, с), 4,70-4,50 (2H, м), 3,60-3,40 (4H, м),

2,40-2,00 (2H, м), 1,45 (9H, с); МС (m/e): 353 (M+1)⁺.

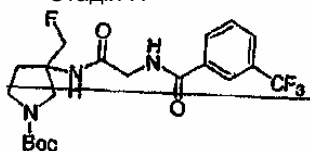
Стадія G



Трет-бутил-3-аміно-3-(фторметил)піролідін-1-карбоксилат

До розчину 540мг (1,53ммоль) трет-бутил-3-[[3-(бензил оксикарбоніл)аміно]-3-(фторметил)піролідін-1-карбоксилату у 10мл метанолу додають 330мг (10% на вугіллі) Pd/C. Суспензію перемішують при кімнатній температурі в атмосфері H₂ (балон) протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрують через шар целіту, випарюють, одержуючи 337мг (1,52ммоль, вихід: 99%) неочищеного продукту, трет-бутил-3-аміно-3-(фторметил)піролідін-1-карбоксилату: МС (m/e): 219 (M+1)⁺.

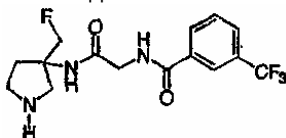
Стадія H



Трет-бутил-3-(фторметил)-3-[[3-(трифторметил)бензоїл]аміно]ацетил]аміно]піролідін-1-карбоксилат

337мг (1,52ммоль) трет-бутил-3-аміно-3-(фторметил)піролідін-1-карбоксилату, 457мг (1,85ммоль) [[3-(трифторметил)бензоїл]аміно]оцтової кислоти, BOP реагент (817мг, 1,85ммоль) і 0,64мл (4,6ммоль) триетиламіну розчиняють у 15мл ДМФА при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. У результаті безпосередньої хроматографії на силікагелі (флеш-хроматографія), використовуючи суміш 50% етилацетат-гексан, одержують 578мг (1,29ммоль, 84%) трет-бутил-3-(фторметил)-3-[[3-(трифторметил)бензоїл]аміно]ацетил]аміно]піролідін-1-карбоксилату: ¹ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,15-8,12 (1H, м), 8,05-7,98 (1H, м), 7,81-7,77 (1H, м), 7,63-7,58 (1H, м), 6,64-6,62 (1H, м), 4,20-4,16 (2H, м), 3,61-3,57 (2H, м), 3,55-3,42 (1H, м), 2,98-2,94 (2H, м), 2,90-2,86 (2H, м), 1,62-1,60 (2H, м), 1,45 (9H, с); МС (m/e): 448 (M+1)⁺.

Стадія I

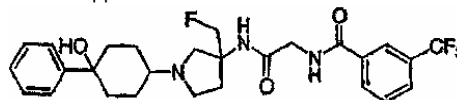


N-(2-[[3-(фторметил)піролідін-3-іл]аміно]-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

До розчину 578мг (1,29ммоль) трет-бутил-3-(фторметил)-3-[[3-(трифторметил)бензоїл]аміно]ацетил]аміно]піролідін-1-карбоксилату у 5мл ТГФ додають 2мл 4н розчину

HCl у діоксані. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години і випарюють, одержуючи тверду речовину жовтого кольору, HCl сіль N-(2-[[3-(фторметил)піролідін-3-іл]аміно]-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду: МС (m/e): 347 (M+1)⁺.

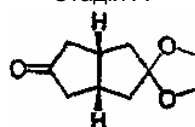
Стадія J



N-(2-[[3-(фторметил)-1-(4-гідрокси-4-фенілциклогексил)піролідін-3-іл]аміно]-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід 100мг (0,53ммоль) 4-гідрокси-4-фенілциклогексанону і 184мг (0,53ммоль) N-(2-[[3-(фторметил)піролідін-3-іл]аміно]-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду розчиняють у 10мл метиленхлориду. До розчину додають 221мг (1,06ммоль) триацетоксиборгідриду натрію. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. У результаті безпосередньої хроматографії на силікагелі одержують потрібний продукт: 41мг (верхня пляма на ТШХ і перший пік на хроматограмі ВЕРХ, вихід: 16,7%, МС: 522 (M+1)⁺) та інший ізомер: 51мг (другий пік на хроматограмі ВЕРХ, вихід: 20%, МС: 522 (M+1)⁺).

Приклад 363

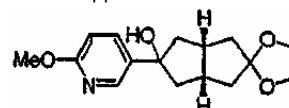
Стадія A



(3a'R,6a'S)-тетрагідро-1'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,2'-пентален]-5'(3'Н)-он

Цис-тетрагідропентален-2,5(1H,3H)-діон (5г, 36ммоль) і етиленгліколь (2,3г, 36ммоль) розчиняють у толуолі. До одержаного розчину додають РТSA (684мг, 3,6ммоль). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 12 годин, при цьому видаляють воду, яка утворюється. У результаті безпосередньої хроматографії на силікагелі одержують 2,0г (11ммоль, вихід: 31%) потрібного продукту, (3a'R,6a'S)-тетрагідро-1H-спіро[1,3-діоксолан-2,2'-пентален]-5'(3'H)-ону: МС (m/e): 183(M+1)⁺.

Стадія B

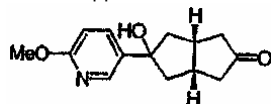


(3a'R,6a'S)-5'-(6-метоксипіридин-3-іл)гексагідро-1'Н-спіро[1,3-діоксолан-2,2'-пентален]-5'-ол

Розчин 5-бром-2-метоксипіридину (1г, 5,3ммоль) у 50мл сухого ТГФ в атмосфері азоту охолоджують до -78°C. По краплях додають н-бутиллітій (3,5мл, 5,6ммоль, 1,6М розчин у гексані). Оранжевий розчин перемішують протягом додатково 1 години при -78°C і потім обробляють по краплях протягом 10 хвилин розчином моноетиле-кеталу 1,4-циклогександіону (960мг, 5,3ммоль) у 20мл сухого ТГФ. Реакційну суміш перемішують протягом 1 години, залишають нагріватися до

20°C і виливають у льодяну воду (400мл). Органічний шар виділяють і водний шар двічі екстрагують EtOAc (20мл×2). Об'єднані органічні екстракти сушать над MgSO₄ і випарюють. У результаті хроматографії на силікагелі одержують 1,08г (3,7ммоль, вихід: 70%) білих кристалів, (3a'R,6a'S)-5'-(6-метоксипіридин-3-іл)гексагідро-1'H-спіро[1,3-діоксолан-2,2'-пентален]-5'-олу: МС: 292 (M+1)⁺.

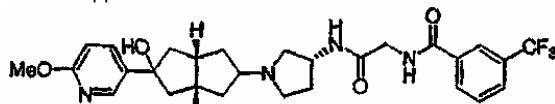
Стадія С



(3a'R,6a'S)-5-гідрокси-5-(6-метоксипіридин-3-іл)гексагідропентален-2(1H)-он

Зазначену у заголовку сполуку синтезують з (3a'R,6a'S)-5'-(6-метоксипіридин-3-іл)гексагідро-1'H-спіро[1,3-діоксолан-2,2'-пентален]-5'-олу, використовуючи звичайну методику видалення захисних груп.

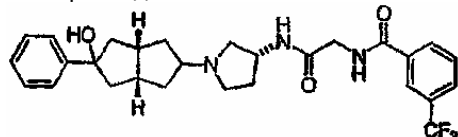
Стадія D



N-[2-(((3R)-1-((3a'R,6a'S)-5-гідрокси-5-(6-метоксипіридин-3-іл)октагідро-пентален-2-іл)піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку синтезують, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 114. МС (M+H)⁺ 547.

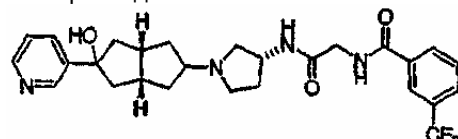
Приклад 364



N-[2-(((3R)-1-((3a'R,6a'S)-5-гідрокси-5-фенілоктагідро-пентален-2-іл)піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 363. МС (M+H)⁺ 516.

Приклад 365

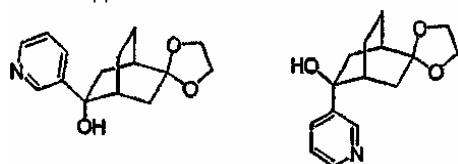


N-[2-(((3R)-1-((3a'R,6a'S)-5-гідрокси-5-піридин-3-ілоктагідро-пентален-2-іл)піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 363. МС (M+H)⁺ 517.

Приклад 366

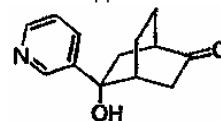
Стадія А



5-піридин-3-ілспіро[біцикло[2.2.2]октан-2,2'-[1,3]діоксолан]-5-ол

Розчин 3-бромпіридину (1,13г, 7,13ммоль) розчиняють у сухому ефірі в атмосфері азоту, охолоджують до -78°C і потім по краплях додають н-бутиллітій (4,50мл, 7,13ммоль, 1,6М у гексані). Через 30 хвилин по краплях додають розчин 5Н-спіро[біцикло[2.2.2]октан-2,2'-[1,3]діоксолан]-5-ону (0,65г, 3,56ммоль, J. Org. Chem. 1991, 56, 1052-1058) в ефірі і одержану суміш перемішують протягом двох годин при -78°C. Суміш потім нагрівають до 0°C і розбавляють етилацетатом. Органічний екстракт промивають NaHCO₃/H₂O і насиченим розчином солі і потім сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують. Залишок піддають хроматографії на силікагелі, використовуючи етилацетат як елюент, одержуючи два ізомерних продукти у вигляді білої твердої речовини: продукт з вищим R_f, 0,294г (32%); продукт з нижчим R_f, 0,220г (24%). Продукт з вищим R_f: ¹ЯМР (CDCl₃) δ 8,87 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 7,91 (дт, 1H), 7,27 (м, 1H), 3,92 (м, 4H), 2,69 (дт, 1H), 2,20 (м, 1H), 1,85-2,15 (м, 3H), 1,60-1,83 (м, 4H), 1,50 (м, 1H). Продукт з нижчим R_f: ¹ЯМР (CDCl₃) δ 8,80 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 7,86 (дт, 1H), 7,29 (м, 1H), 3,90-4,10 (м, 4H), 2,44 (дт, 1H), 2,33 (дд, 1H), 2,15-2,27 (м, 2H), 2,00 (м, 1H), 1,75-1,88 (м, 2H), 1,70 (м, 1H), 1,51 (м, 2H), 1,34 (м, 1H).

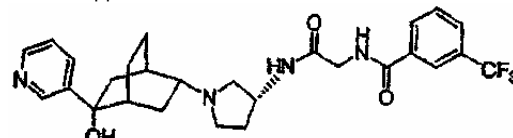
Стадія В



5-гідрокси-5-піридин-3-іл біцикло [2.2.2] октан-2-он

Спирт зі стадії А (ізомер з вищим R_f, 0,290г, 1,11ммоль) розчиняють у ТГФ (10мл) в атмосфері азоту. Додають хлористоводневу кислоту (2,0мл, 4,0М водний розчин, 8,0ммоль) і суміш перемішують протягом 4 годин при кімнатній температурі. Суміш потім розбавляють NaHCO₃/H₂O і двічі екстрагують етилацетатом. Екстракти промивають насиченим розчином солі, сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують, одержуючи світло-жовту тверду речовину, 0,204г (85%). Неочищений продукт 2 використовують безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення. ¹ЯМР (CDCl₃) δ 8,74 (с, 1H), 8,52 (д, 1H), 7,72 (дт, 1H), 7,30 (дд, 1H), 2,66 (дт, 1H), 2,53 (м, 2H), 2,41 (т, 1H), 2,18 (т, 1H), 2,13 (д, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,99 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 1,62 (м, 2H).

Стадія С



N-[2-(((3R)-1-((3a'R,6a'S)-5-гідрокси-5-піридин-3-ілоктагідро-пентален-2-іл)піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Гідрохлорид N-[2-оксо-2-((3R)-піролідин-3-іламіно)етил]-3-(трифторметил)бензаміду (100мг, 0,284ммоль) і 5-гідрокси-5-піридин-3-ілоктагідро-пентален-2-он (62,0мг, 0,284ммоль) розчиняють у сухому ТГФ (10мл). Додають три-

етиламін (80мкл, 0,57ммоль) і триацетоксиборгидрид натрію (120мг, 0,57ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. За даними ТШХ відбувається перетворення у потрібні продукти у співвідношенні ізомерів приблизно 1:1. Адсорбують реакційну суміш на силікагелі і піддають хроматографії, елюючи дихлорметаном до суміші 10% метанол/дихлорметан/0,5% гідроксид амонію. Фракції об'єднують, одержуючи чистий ізомер з вищим Rf і чистий ізомер з нижчим Rf. Продукт з вищим Rf: PX/MC (позитивний іон) $m/z=517,1$ ($M+H$)⁺; продукт з нижчим Rf: PX/MC (позитивний іон) $m/z=517,2$ ($M+H$)⁺.

Приклад 367

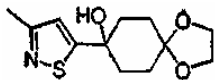
Стадія А



3-метилізотіазол

Зазначену у заголовку сполуку одержують відповідно до способу, розкритого у літературі (Lucchesini, F.; Pied, N.; Rocci, M., *Heterocycles*, 1989, 29, 97). При 0°C, 3-бутин-2-он (2,5мл, 0,032ммоль) і гідроксиламін-О-сульфонову кислоту (3,67г, 0,0324ммоль) змішують у воді (15мл, 0,83ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин, порціями повільно додають твердий бікарбонат натрію (3,0г, 0,036ммоль) (30 хвилин). До одержаної таким чином реакційної суміші по краплях додають розчин дигідрату кислого сірчистого натрію (3,3г, 0,036ммоль) у воді (25мл, 1,4ммоль). Потім видаляють баню з льодом. Перемішування продовжують ще протягом 4 годин при кімнатній температурі. Суміш екстрагують ефіром. Екстракт сушать і концентрують. У результаті хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю ефір/гексан (1/3), одержують 1,37г (48,2%) зазначеної у заголовку сполуки.

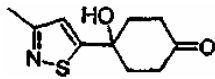
Стадія В



8-(3-метилізотіазол-5-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол

При -78°C, 1,5М н-бутиллітій у гексані (6,7мл) повільно додають до розчину 3-метилізотіазолу (1,0г, 0,010ммоль) у тетрагідрофурані (15мл) протягом 20 хвилин. Після перемішування протягом ще 30 хвилин, протягом 10 хвилин додають 1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-он (1,56г, 0,00999ммоль) у тетрагідрофурані (5мл). Реакційну суміш перемішують ще протягом 2 годин при -78°C і залишають нагріватися протягом ночі до кімнатної температури. Після того, як суміш гасить насиченим розчином солі, суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар сушать і концентрують. У результаті хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю гексан/EtOAc (1:5-1:1), одержують 1,8г (70,6%) зазначеної у заголовку сполуки. MC ($M+H$)⁺ 256.

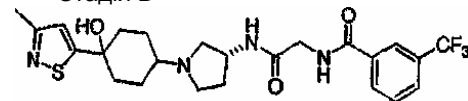
Стадія С



4-гідрокси-4-(3-метилізотіазол-5-іл)циклогексанон

8-(3-метилізотіазол-5-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол (0,76г, 0,0030ммоль) розчиняють у тетрагідрофурані (10мл) і додають 3,0М розчин хлористого водню у воді (5,0мл). Суміш перемішують протягом ночі. Додають твердий карбонат калію, щоб нейтралізувати кислоту, і EtOAc додають, щоб екстрагувати продукт. Екстракт сушать і концентрують, одержуючи неочищений продукт, який використовують безпосередньо на наступній стадії.

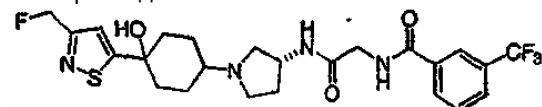
Стадія D



N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(3-метилізотіазол-5-іл)циклогексил]піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують з кетону зі стадії D, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 114. MC ($M+H$)⁺ 511.

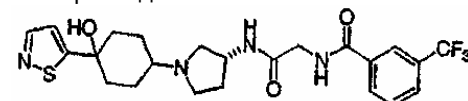
Приклад 368



N-[2-(((3R)-1-[4-(3-фторметил)ізотіазол-5-іл]-4-гідроксицикло-гексил]піролідін-3-іл)аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 367. MC ($M+H$)⁺ 529.

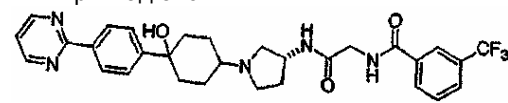
Приклад 369



N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-ізотіазол-5-іл]циклогексил]піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 367. ($M+H$)⁺ 497.

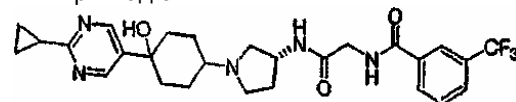
Приклад 370



N-[2-(((3R)-1-[4-гідрокси-4-(4-піримідин-2-ілфеніл)циклогексил]піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 282. MC 568 ($M+H$)⁺.

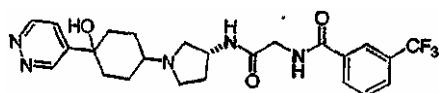
Приклад 371



N-[2-(((3R)-1-[4-(2-циклопропілпіримідин-5-іл)-4-гідроксицикло-гексил]піролідін-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 276. MC 532 ($M+H$)⁺.

Приклад 372



N-(2-(((3R)-1-(4-гідрокси-4-піридазин-4-ілциклогексил)піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід

Зазначену у заголовку сполуку одержують, використовуючи аналогічний спосіб прикладу 276. MS 492 (M+H)⁺.

Фармацевтичне застосування сполук даного винаходу

Здатність нових сполук даного винаходу антагонізувати функцію CCR2 можна визначити, використовуючи відповідний скринінг (наприклад, вископродуктивний аналіз (high through-put assay)). Наприклад, агент можна тестувати у позаклітинному аналізі підкислення, в аналізі припливу кальцію, аналізі зв'язування лігандів або аналізі хемотаксису (див, наприклад, Hesselgesser et al., J. Biol. Chem. 273 (25):15687-15692 (1998); WO 00/05265 і WO 98/02151).

У практичному аналізі використовують CCR2 білок, який може бути виділений або рекомбінантно одержаний, і який володіє, принаймні, однією властивістю, активністю або функціональною характеристикою CCR2 білка ссавців. Такою специфічною властивістю може бути властивість зв'язування (наприклад, з лігандом або інгібітором), сигнальна активність, наприклад, активація G білка ссавців, індукування швидкого і короточасного підвищення концентрації кальцію [Ca²⁺] і, що не містить цитозолів, функція клітинної реакції (наприклад, стимулювання хемотаксису або вивільнення медіатора запалення лейкоцитами) і тому подібне.

В одному з варіантів композицію, що містить CCR2 білок або його варіант, витримують в умовах, придатних для зв'язування. Здійснюють контактування CCR2 рецептора зі сполукою, що тестується, і визначають, і вимірюють зв'язування.

В альтернативних варіантах аналізом є клітинний аналіз, в якому використовують клітини, які стабільно або короточасно трансфіковані вектором або експресійною касетою, що містять послідовність нуклеїнових кислот, яка кодує CCR2 рецептор. Клітини витримують в умовах, які підходять для експресії рецептора, і здійснюють контактування з агентом в умовах, які підходять для того, щоб відбулося зв'язування. Зв'язування можна визначити, використовуючи стандартні методики. Наприклад, ступінь зв'язування можна визначити відносно відповідного контролю. Крім того, замість цілих клітин можна використовувати клітинні фракції, такі як мембранна фракція, що містить рецептор.

Виявлення факту зв'язування або утворення комплексу можна визначити безпосередньо або опосередковано. Наприклад, агент можна позначити, вводючи придатну мітку (наприклад, флуоресцентну мітку, ізотопну мітку, ферментну мітку і тому подібне), і факт зв'язування можна визначити, детектуючи таку мітку. Специфічне і/або конкурентне зв'язування можна оцінити, використовуючи конкурентні або замінні дослідження,

використовуючи як конкуруючий агент агент без мітки або ліганд.

Антагоністичну активність у відношенні CCR2 агентів, що тестуються, (наприклад, 3,4 дизаміщених сполук піролідину формул I, II або III даного винаходу) можна описати як концентрацію інгібітору, необхідну для 50% інгібування (величини IC₅₀) специфічного зв'язування в аналізах рецепторного зв'язування, використовуючи ¹²⁵I-мічений MCP-1 як ліганд, і одноклітинні клітини периферичної крові (Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC)), одержані з цільної крові здорової людини за допомогою градієнтного центрифугування. Специфічне зв'язування переважно визначають як загальне зв'язування (наприклад, загальна кількість імпульсів за хвилину на фільтрах) мінус неспецифічне зв'язування. Неспецифічне зв'язування визначають як кількість імпульсів за хвилину, що все ще реєструється у присутності надлишку конкуруючих агентів без мітки (наприклад, MCP-1).

Описані вище PBMC людини можна використовувати у придатному аналізі зв'язування. Наприклад, від 200000 до 500000 клітин можна інкубувати з 0,1-0,2нМ ¹²⁵I-міченими MCP-1, у присутності або за відсутності конкуруючого агента без мітки (10нМ MCP-1) або у присутності різних концентрацій сполуки, що підлягає тестуванню. ¹²⁵I-мічені MCP-1 можна одержати, використовуючи відповідні методики, або закуповуючи у комерційних поставальників (Perkin Elmer, Boston MA). Реакції зв'язування можна здійснити у 50-250мкл зв'язувального буфера, що складається з 1М HEPES pH7,2, і 0,1% BSA (альбумін телячої сироватки), протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакції зв'язування можна закінчувати, збираючи мембрани за допомогою швидкої фільтрації через скловолоконні фільтри (Perkin Elmer), які можна попередньо змочити 0,3% поліетиленіміном або забуференим фосфатом сольовим розчином (PBS). Фільтри промивають приблизно 600мкл зв'язувального буфера, що містить 0,5М NaCl або PBS, потім сушать і кількість зв'язаної радіоактивності визначають, підраховуючи імпульси за допомогою лічильника гамма частинок (Perkin Elmer).

Здатність сполуки антагонізувати функції CCR2 можна також визначити за допомогою аналізу хемотаксису лейкоцитів, використовуючи придатні клітини. Придатні клітини включають, наприклад, клітинні лінії, рекомбінантні клітини або виділені клітини, які експресують CCR2, і зазнають індукованого лігандом CCR2 (наприклад, MCP-1) хемотаксису. У застосовуваних аналізах використовують одноклітинні клітини периферичної крові людини у модифікованій камері Boy den Chamber (Neuro Probe). 500000 клітин у DMEM середовищі, що не містить сироватки, (In Vitrogen) інкубують у присутності або за відсутності інгібіторів і нагрівають до 37°C. Камеру для хемотаксису (Neuro Probe) також попередньо нагрівають. 400мкл нагрітих 10нМ MCP-1 поміщають всередину камери в усі ямки, крім негативного контролю, в якому міститься додана DMEM. 8 мікронний мембранний фільтр (Neuro Probe) поміщають зверху і кришку камери закривають. Потім клітини додають в отвори у кришці камери, що зв'язані з ямками камери

нижче мембранного фільтра. Всю камеру інкубують при температурі 37°C, 5% CO₂ протягом 30 хвилин. Потім клітини відсмоктують, кришку камери відкривають і фільтр обережно дістають. Верхню частину фільтра тричі промивають PBS і нижню частину залишають як вона є. Фільтр сушать повітрям і забарвлюють барвником Wright Geimsa (Sigma). Фільтри підраховують під мікроскопом. Ямки з негативним контролем служать фоном і їх значення віднімають від усіх значень. Антагоністичну ефективність можна визначити, порівнюючи кількість клітин, які мігрують у нижню частину камери в ямки, що містять антагоніст, і кількість клітин, які мігрують у нижню частину камери у контрольні MCP-1 ямки.

Коли використовують протокол аналізу зв'язування, сполуки даного винаходу демонструють IC₅₀ в інтервалі значень від близько 0,01 до близько 500 (нМ). В аналізах хемотаксису сполуки даного винаходу демонструють значення IC₅₀ в інтервалі значень від близько 1 до близько 3000 (нМ).

Сполуки даного винаходу вводять ссавцям, таким як людина, але їх також можна використовувати для інших ссавців, таких як тварини, які потребують ветеринарного лікування, наприклад, домашні тварини (наприклад, собаки, коти і тому подібне), сільськогосподарські тварини (наприклад, корови, вівці, свині, коні і тому подібне) і лабораторні тварини (наприклад, щури, миші, морські свинки і тому подібне). Ссавці, яких обробляють способами даного винаходу, є ссавцями обох статей, для яких необхідне модулювання активності рецепторів хемокінів. Термін модулювання включає антагонізм, агонізм, частковий антагонізм і/або частковий агонізм.

В описі, що розглядається, термін терапевтично ефективна кількість означає кількість сполуки, що розглядається, яка викликає біологічну або медичну реакцію тканини, системи, тварини або людини, що очікують дослідники, ветеринари, лікарі або інші клініцисти.

Сполуки даного винаходу вводять у терапевтично ефективних кількостях для лікування захворювань, наприклад, таких як ревматоїдний артрит. Терапевтично ефективною кількістю сполуки є така кількість, що приводить до інгібування одного або більше з процесів, опосередкованих зв'язуванням хемокінів з рецепторами, такими як CCR2 у суб'єкта з захворюванням, зв'язаним з аберантним залученням і/або активацією лейкоцитів. Типові приклади таких процесів включають міграцію лейкоцитів, активацію інтегрину, короткочасне збільшення концентрації внутрішньоклітинного вільного кальцію [Ca²⁺]_i і вивільнення гранул прозапальних медіаторів. Альтернативно, терапевтично ефективною кількістю сполуки є кількість, необхідна для досягнення потрібного терапевтичного і/або профілактичного ефекту, така як кількість, що приведе до запобігання або ослаблення симптомів, зв'язаних з захворюванням, зв'язаним з аберантним залученням лейкоцитів і/або їх активацією.

Додаткові захворювання або стани людини або інших видів, які можна лікувати інгібіторами або модуляторами функцій рецепторів хемокінів,

включають, але ними не обмежуються: запальні або алергійні захворювання і стани, включаючи респіраторні алергійні захворювання, такі як астма, алергійний риніт, захворювання гіперчутливості легень, гіперчутливий пневмоніт, еозинофільний целюліт (наприклад, синдром Уеллса), еозинофільну пневмонію (наприклад, синдром Леффлера, хронічну еозинофільну пневмонію), еозинофільний фасцит (наприклад, синдром Шульмана), гіперчутливість уповільненого типу, інтерстиціальні захворювання легень (ILD) (наприклад, ідіопатичний легеневий фіброз або ILD, зв'язані з ревматоїдним артритом, системним червоним вовчаком, анкілозивним спондилітом, системним склерозом, синдромом Шегрена, поліоміозитом або дерматоміозитом); системна анафілактична реакція або реакції гіперчутливості, алергія на лікарські засоби (наприклад, на пеніцилін, цефалоспорины), синдром еозинофілії-міалгії, зв'язаний з поглинанням забрудненого триптофану, алергія на укуси комах; аутоімунні захворювання, такі як ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, розсіяний склероз, системний червоний вовчак, тяжка міастенія, ювенільний діабет; гломерулонефрит, аутоімунний тиреоїдит, хвороба Бехчета; відторгнення трансплантата (наприклад, при трансплантації), включаючи відторгнення алотрансплантата або хворобу "трансплантат проти хазяїна"; запальні захворювання кишечника, такі як хвороба Крона і виразковий коліт; спондилоартропатії; склеродерма; псоріаз (включаючи псоріаз, опосередкований Т-клітинами) і запальні дерматози, такі як дерміт, екзема, атопічний дерматит, алергійний контактний дерматит, кропивниця; васкуліт (наприклад, некротизуючий, шкірний і гіперчутливий васкуліт); еозинофільний міозит, еозинофільний фасцит; ракові захворювання з інфільтрацією лейкоцитів у шкіру або органи. Інші захворювання або стани, при яких необхідно інгібувати небажані запальні реакції, включають, але ними не обмежуються, реперфузійні ураження, атеросклероз, рестеноз, деякі гематологічні злоякісні стани, токсичність, викликану цитокінами (наприклад, септичний шок, ендотоксичний шок), поліоміозит, дерматоміозит.

Сполуки, представлені формулами I, II або III даного винаходу можна вводити у таких оральних дозованих формах як таблетки, капсули (кожна з яких включає композиції з уповільненим вивільненням або з вивільненням у зазначений час), пігулки, порошки, гранули, еліксири, тинктури, суспензії, сиропи та емульсії. Їх можна також вводити внутрішньовенно (у вигляді болюсів або шляхом внутрішньовенних вливань), внутрішньочеревинно, підшкірно або внутрішньом'язово, використовуючи дозовані форми, які добре відомі фахівцям у галузі фармацевтики. Їх можна вводити окремо, але звичайно їх вводять разом з фармацевтично прийнятним носієм, вибраним відповідно до способу введення та відповідно до стандартної фармацевтичної практики.

Режим дозування сполук даного винаходу природно буде змінюватися в залежності від відомих факторів, таких як фармакодинамічні характеристики конкретного агента, його тип і спосіб його введення; метаболічна стабільність, швидкість

виведення, в залежності від комбінації лікарських засобів і тривалості дії такої сполуки, віку, статі, загального стану здоров'я, медичного стану, і маси реципієнта; природи і ступеня симптомів; типу супровідного лікування; і частоти лікування; конкретного способу введення; ниркової і печіночної функції пацієнта, і очікуваного ефекту. Лікар або ветеринар можуть визначити і призначити ефективну кількість лікарського засобу, яка необхідна для запобігання, припинення або зупинки розвитку конкретного захворювання, яке необхідно лікувати.

Звичайно при пероральному введенні денна доза кожного активного інгредієнта, коли його використовують для зазначеного ефекту, буде знаходитися в інтервалі від близько 0,0001 до 1000мг/кг маси тіла, переважно від близько 0,001 до 100мг/кг маси тіла на день, і найбільш переважно від близько 0,1 до 20мг/кг/день. При внутрішньовенному введенні найбільш переважні дози будуть знаходитися в інтервалі від близько 0,1 до близько 10мг/кг/хвилина при постійній швидкості вливання. При пероральному введенні композиції переважно одержують у формі таблеток, що містять від 1,0 до 1000мг активного інгредієнта, більш конкретно 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 і 1000,0мг активного інгредієнта для симптоматичного визначення дози для пацієнта, який піддається лікуванню. Сполуки можна вводити за схемою від 1 до 4 разів на день, переважно один раз або два рази на день.

Сполуки даного винаходу можна також вводити у формі, призначеній для інтраназального введення, шляхом місцевого застосування відповідного інтраназального носія, або трансдермальним способом, використовуючи трансдермальні нашірні пластири. При введенні у формі трансдермальної системи доставки, дози, що вводяться, будуть, природно, швидше безперервними, ніж періодичними у плані режиму дозування.

Сполуки даного винаходу звичайно вводять у суміші з придатними фармацевтичними розріджувачами, ексципієнтами або носіями (усі разом їх називають тут фармацевтичними носіями), які відповідним чином вибрані в залежності від передбачуваної форми введення, тобто у формі таблеток для перорального введення, капсул, еліксирів, сиропів і т.п. і узгоджуються зі звичайною фармацевтичною практикою.

Так, наприклад, для перорального введення у формі таблеток або капсул активний лікарський компонент можна об'єднати з пероральним, не токсичним фармацевтично прийнятним, інертним носієм, таким як лактоза, крохмаль, сахароза, глюкоза, метилцелюлоза, стеарат магнію, дикальційфосфат, сульфат кальцію, маніт, сорбіт і тому подібне. Для перорального введення у формі рідини компоненти лікарського засобу для нормального введення можуть бути комбіновані з будь-яким нетоксичним фармацевтично прийнятним носієм для перорального введення, таким як етанол, гліцерин, вода і тому подібне.

Крім того, при бажанні або за необхідності, придатні зв'язуючі, лубриканти, дезінтегруючі агенти і барвні агенти також можуть бути включені у

суміші. Придатні зв'язуючі включають крохмаль, желатин, натуральні цукри, такі як глюкоза або β-лактоза, кукурудзяний сироп, природні і синтетичні смоли, такі як смола акації, трагакант або альгінат натрію, карбоксиметилцелюлоза, поліетиленгліколь, воски і тому подібне. Лубриканти, які використовують у таких формах, включають олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію і т.п. Дезінтегранти включають, але ними не обмежуються, крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову смолу і тому подібне.

Сполуки даного винаходу можна також вводити пацієнту у формі ліпосомних систем доставки, таких як маленькі одношарові везикули, великі одношарові везикули, і багатошарові везикули. Ліпосоми можуть бути сформовані з різних фосфоліпідів, таких як холестерин, стеариламін або фосфатидилхоліні.

Сполуки даного винаходу можуть бути також зв'язані з розчинними полімерами як цілеспрямовані носії лікарських засобів. Такі полімери можуть включати полівінілпіролідон, співполімер пірану, полігідроксипропілметакриламідфенол, полігідроксїтетиласпартамідфенол або поліетиленоксидполілізін, заміщений пальмітоїловими залишками. Крім того, сполуки даного винаходу можуть бути зв'язані з класом біорозкладаних полімерів, які можна використовувати для досягнення контрольованого вивільнення лікарського засобу, наприклад, таких як полімолочна кислота, полігліколева кислота, співполімери полімолочної і полігліколевої кислот, поліепсилон капролактон, полігідроксимасляна кислота, складні поліортоєфіри, поліацеталі, полігідропірани і зшиті або амфіпатичні блок-співполімери гідрогелів.

Дозовані форми сполук даного винаходу, що підходять для введення, можуть містити від близько 0,1мг до близько 100мг активного інгредієнта на дозовану одиницю. У цих фармацевтичних композиціях активний інгредієнт звичайно присутній у кількості від близько 0,5 до 95мас.% у розрахунку на загальну масу композиції.

Желатинові капсули також можна використовувати як дозовані форми, і вони можуть містити активний інгредієнт і порошки носіїв, таких як лактоза, крохмаль, похідні целюлози, стеарат магнію, стеаринова кислота і тому подібне. Аналогічні розріджувачі можна використовувати для одержання пресованих таблеток. Як таблетки, так і капсули можуть бути одержані як продукти з уповільненим вивільненням, призначені для безперервного вивільнення лікарського засобу протягом годин. Пресовані таблетки можуть бути покриті цукром або покриті плівкою, щоб приховати будь-який неприємний смак і захистити таблетки від атмосферних впливів, або можуть бути з ентеропокриттям для селективної дезінтеграції у шлунково-кишковому тракті.

Якщо використовують рідкі дозовані форми для перорального введення, вони можуть містити барвники і смакові агенти, щоб зробити прийом лікарського засобу пацієнтом більш приємним.

Звичайно вода, придатні масла, сольовий розчин, водна декстроза (глюкоза) і розчини спорід-

нених цукрів, і гліколі, такі як пропіленгліколь або поліетиленгліколі, служать придатними носіями для приготування розчинів для парентерального введення. Розчини для парентерального введення переважно містять воду, розчинну сіль активного інгредієнта, придатні стабілізуючі агенти і за необхідності - буферні речовини.

Антиоксиданти, такі як бісульфіт натрію, сульфат натрію або аскорбінова кислота, взяті окремо або комбіновані, є придатними стабілізуючими агентами. Використовують також лимонну кислоту і її солі та натрій EDTA. Крім того, розчини для парентерального введення можуть містити консерванти, такі як бензалконійхлорид, метил- або пропілпарабен і хлорбутанол. Придатні фармацевтичні носії розкриті у Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, стандартному відшковоному виданні у галузі фармакології.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть також бути у формі емульсій типу масло-у-воді. Масляною фазою може служити рослинна олія, наприклад, оливкова олія або арахісова олія, або мінеральне масло, наприклад рідкий парафін або суміші цих масел. Придатними емульгуючими агентами можуть бути природні смоли, наприклад, гуміарабік або смола трагаканту, природні фосфатиди, наприклад соєві боби, лецитин і складні ефіри або часткові складні ефіри, одержані з жирних кислот і ангідридів гекситолу, наприклад, сорбітанмоноолеат і продукти конденсації зазначених часткових ефірів з етиленоксидом, наприклад, поліоксіетиленсорбітанмоноолеатом. Емульсії можуть також містити підсолоджувачі і смакові агенти.

Сполуки даного винаходу можна також вводити у формі супозиторіїв для ректального введення ліків. Ці композиції можна одержати, змішуючи лікарські засоби з придатним ексципієнтом, що не подразнює, який знаходиться у твердому стані при звичайній температурі, але знаходиться у рідкому стані при ректальній температурі, і тому буде плавиться у ректумі, вивільняючи лікарський засіб. Такими матеріалами є олія какао та поліетиленгліколі.

Для місцевого застосування використовують креми, мазі, желе, розчини або суспензії і т.д., що містять сполуки даного винаходу. У тому значенні, як використано у даному описі, термін місцевого застосування має на увазі також використання полоскань для рота і горла.

Фармацевтичні композиції і способи даного винаходу можуть включати додатково інші терапевтично активні сполуки, які звичайно застосовують при лікуванні вказаних вище патологічних станів.

Приклади корисних фармацевтичних дозованих форм для введення сполук даного винаходу можна проілюструвати наступним чином:

Капсули

Велику кількість одиничних капсул можна одержати, заповнюючи стандартні желатинові капсули, що складаються з двох частин, 50мг порошку активного інгредієнта, 100мг лактози, 25мг целюлози і 3мг стеарату магнію кожну.

М'які желатинові капсули

Суміш активного інгредієнта у легко засвоюваній олії, такій як соєва олія, бавовняна олія або оливкова олія, можна приготувати і ввести у желатин, використовуючи насос з позитивним переміщенням, для одержання м'яких желатинових капсул, що містять 75мг активного інгредієнта. Капсули потрібно промити і висушити.

Таблетки

Таблетки можна одержати звичайними способами, так щоб дозована одиниця містила 75мг активного інгредієнта, 0,15мг колоїдного двоокису кремнію, 4мг стеарату магнію, 250мг мікрористалічної целюлози, 9мг крохмалю і 75мг лактози. На поверхню таблеток можна нанести придатні покриття, добре відомі фахівцям, для того, щоб підвищити смакову привабливість або уповільнити абсорбцію.

Препарати для ін'єкцій

Композиції для парентерального введення, придатні для ін'єкцій, можна приготувати, перемішуючи 1,0мас.% активного інгредієнта у 8% (об'ємних) пропіленгліколю і води. Розчин необхідно зробити ізотонічним, використовуючи хлорид натрію, і піддати стерилізації.

Суспензії

Водну суспензію можна приготувати для парентерального введення таким чином, щоб кожні 5мл містили 75мг тонко подрібненого активного інгредієнта, 150мг натрійкарбоксиметилцелюлози, 3,75мг бензоату натрію, 0,75мг розчину сорбіту, U.S.P., і 0,015мл ваніліну.

Приклад 373

У цьому прикладі розкритий спосіб оцінки ефективності антагоністів CCR2 для лікування ревматоїдного артриту.

Модель ревматоїдного артриту тварин передбачає індукування його у гризунів шляхом ін'єкції колагену II типу у вибраних ад'ювантах. Трьом серіям груп гризунів, які складаються з 15 генетично схильних мишей або щурів у групі, вводять за допомогою ін'єкцій підшкірно або інтрадермально колаген II типу, емульгований у повному ад'юванті Фрейнда у дні 0 і 21. Одній серії гризунів вводять додатково забуферений фосфатом солевий розчин (PBS) і Tween 0,5% внутрішньочеревинно при початковій сенсibiliзації і потім у різних схемах дозування. Друга серія складається з групи гризунів, яким вводять різні дози CCR2 антагоніста(антагоністів) або внутрішньочеревинно, або внутрішньовенно, або підшкірно, або внутрішньом'язово, або перорально, або будь-яким іншим способом введення при початковій сенсibiliзації і потім у різних схемах дозування. Третя серія гризунів, яка служить позитивним контролем, складається з групи, яку обробляють або мишачими IL-10 внутрішньочеревинно, або антитілами проти TNF внутрішньочеревинно при початковій сенсibiliзації і потім у різних схемах дозування.

За тваринами спостерігають з 3^{го} тижня до 8^{го}, звертаючи увагу на розвиток набряків суглобів або лап, і класифікують зміни відповідно до стандартної шкали тяжкості захворювання. Тяжкість захворювання підтверджується гістологічним аналізом суглобів.

Усі публікації, патенти і патентні заявки, включаючи всі цитовані способи і цитовані бібліографічні посилання, включені у даний опис за допомогою посилання у всій своїй повноті для всіх цілей.

Хоча багато розкритих форм даного винаходу є у наш час переважними варіантами, можливо багато інших варіантів і додаткових деталей пере-

важних варіантів, а також інші можливі варіанти, і їх не слід розглядати як обмеження. Слід розуміти, що використані у даному описі терміни є скоріше описовими, а не обмежувальними, і що можна здійснити різні заміни багатьма еквівалентами, не відходячи від суті і об'єму заявленого винаходу.