



(19)

**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) 014718

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- (45) Дата публикации и выдачи патента: **2011.02.28**
 (21) Номер заявки: **200870462**
 (22) Дата подачи: **2007.04.19**

- (51) Int. Cl. *C07D 207/12* (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 491/08 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БИФЕНИЛАМИДЛАКТАМА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ 11-БЕТА-ГИДРОКСИСТЕРОИДДЕГИДРОГЕНАЗЫ 1

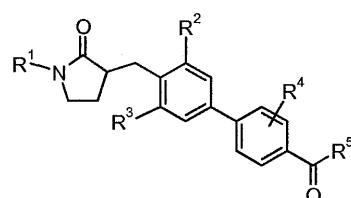
- (31) 60/745,321
 (32) 2006.04.21
 (33) US
 (43) 2009.04.28
 (86) PCT/US2007/066921
 (87) WO 2007/124337 2007.11.01
 (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

- (72) Изобретатель:
Айкер Томас Дэниел (US), Чэнь Чжаогэнь (CN), Хинклайн Рональд Джей, Хайт Гари Алан, Красутский Алексей Павлович, Ли Жэньхуа, Маккауан Джейферсон Рэй, Саид Ашраф, Снайдер Нэнси Джун, Тот Джеймс Ли, Уоллэйс Оуэн Брендан, Виннероски Джуниор Леонард Ларри, Сюй Яньпин, Йорк Джереми Шуленбург (US)

- (74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

- (56) WO-A-2005/108361
 DATABASE CAPLUS, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; "Preparation of 3-benzylpyrrolidin-2-one and N-benzylimidazolidin-2-one derivatives as prophylactic/therapeutic agents for diabetes", XP002449024, abstract; compounds RN 911722-70-8 and RN911724-34-0, abstract
 WO-A-2006104280
 WO-A-2006049952

- (57) Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I)



(I)

обладающим антагонистической активностью по отношению к 11- β -HSD 1 типа, а также способам получения таких соединений. В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения формулы (I), а также способам применения этих соединений и композиций для лечения диабета, гипергликемии, ожирения, гипертензии, гиперлипидемии, метаболического синдрома, нарушений познавательной способности и других состояний, связанных с активностью 11- β -HSD первого типа.

B1

014718

014718

B1

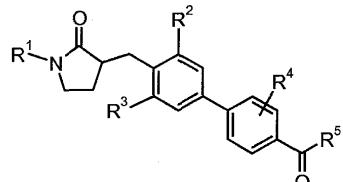
Заявка на данный патент испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 60/745311 от 21 апреля 2006 г.

Настоящее изобретение относится к соединениям, представляющим собой ингибиторы 11-β-гидрокистероиддегидрогеназы 1 типа (11-β-HSD1), к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и применению таких соединений и композиций для лечения организма человека или животного, а также к новым промежуточным соединениям, которые можно применять для получения ингибиторов. Настоящие соединения демонстрируют эффективное и селективное ингибирование 11-β-HSD1, в этом качестве их можно применять при лечении чувствительных к модуляции 11-β-HSD1 нарушений, например диабета, метаболического синдрома, расстройства познавательной способности и т.п.

Глюкокортикоиды, функционирующие в печени, жировой ткани и в мышцах, являются важными регуляторами метаболизма глюкозы, липидов и белков. Хронический избыток глюкокортикоидов связан с резистентностью к инсулину, висцеральным ожирением, гипертензией и дислипидемией, которые также представляют собой классические признаки метаболического синдрома. 11-β-HSD1 катализирует преобразование неактивного кортизона в активный кортизол и, как полагают, вовлечен в развитие метаболического синдрома. Данные, полученные для грызунов и человека, свидетельствуют о связи 11-β-HSD1 с метаболическим синдромом. Данные позволяют предположить, что лекарственное средство, специфично ингибирующее 11-β-HSD1 у пациентов с диабетом 2 типа, снижает уровень глюкозы в крови, замедляя глюконеогенез в печени, снижает центральное ожирение, улучшает атерогенный липопротеиновый фенотип, уменьшает кровяное давление и снижает резистентность к инсулину. Действие инсулина в мышцах должно усиливаться, и секреция инсулина бета-клетками островков также может возрастать. Данные, полученные при исследовании животных и человека, также свидетельствуют о том, что избыток глюкокортикоидов нарушает познавательную функцию. Недавние результаты указывают на то, что инактивация 11-β-HSD1 усиливает функционирование памяти как у человека, так и у мышей. Было показано, что ингибитор 11-β-HSD карбеноксолон улучшает познавательную функцию у здоровых пожилых людей и у людей, страдающих диабетом 2 типа, а инактивация гена 11-β-HSD1 предотвращает обусловленные старением повреждения у мышей. Недавно было показано, что селективное ингибирование 11-β-HSD1 фармацевтическим агентом улучшает сохранение информации в памяти у мышей.

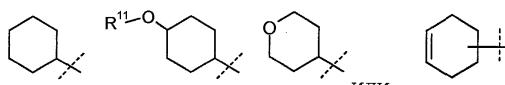
В последние годы появился ряд публикаций, сообщающих об агентах, ингибирующих 11-β-HSD1. См. международную публикацию заявки WO 2004/056744, описывающую адамантилацетамиды в качестве ингибиторов 11-β-HSD1, международную публикацию WO 2005/108360, в которой в качестве ингибиторов 11-β-HSD описаны производные пирролидин-2-она и пиперидин-2-она, и международную публикацию WO 2005/108361, в которой в качестве ингибиторов 11-β-HSD1 описаны производные адамантилпирролидин-2-она. Несмотря на существование ряда способов лечения заболеваний, в которые вовлечен 11-β-HSD1, современные способы лечения имеют ряд недостатков, в том числе низкую или недостаточную эффективность, неприемлемые побочные эффекты, противопоказания для некоторых групп пациентов. Таким образом, сохраняется потребность в улучшении способов лечения с применением альтернативных или усовершенствованных фармацевтических агентов, которые ингибируют 11-β-HSD1 и, таким образом, могут оказаться полезными при лечении заболеваний, при которых ингибирование 11-β-HSD1 может оказывать благоприятный эффект. Настоящее изобретение обеспечивает такой вклад в данную область техники благодаря тому, что был обнаружен новый класс соединений, оказывающих сильное и селективное ингибирующее действие на 11-β-HSD1. Отличительной особенностью настоящего изобретения являются представленные конкретные структуры и их активность. Сохраняется потребность в новых способах лечения диабета, метаболического синдрома и расстройств познавательной способности, и задачей настоящего изобретения является удовлетворение данной и других потребностей.

Настоящее изобретение относится к соединению, структура которого представлена формулой (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли,
где R¹ представляет собой



где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению R¹ в формуле (I);
R² представляет собой -H, -галоген, -CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или

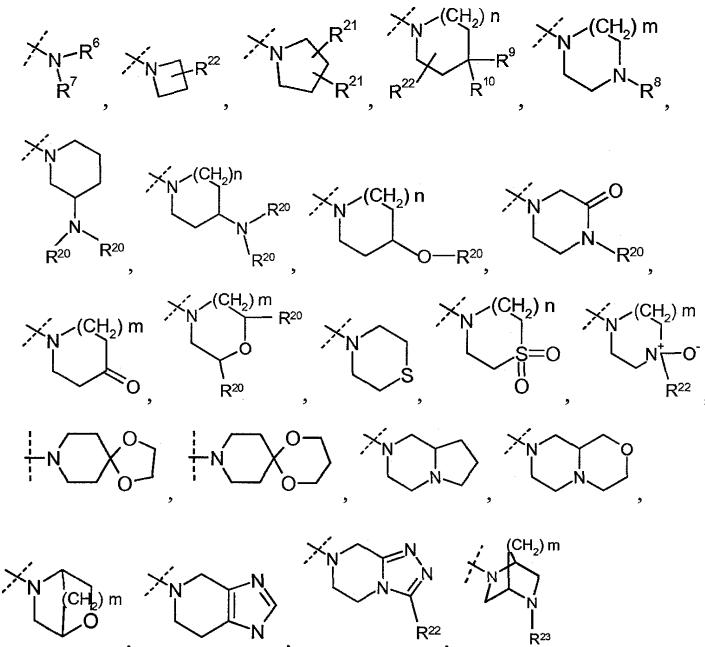
-O-CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R^3 представляет собой -галоген, - CH_3 (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или

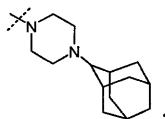
-O-CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R^4 представляет собой -Н или -галоген;

R^5 представляет собой



или

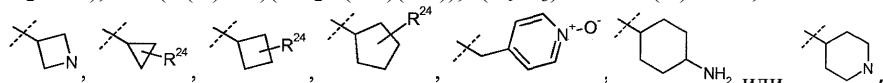


где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению R^5 в формуле (I);

п имеет значения 0, 1 или 2 и если п равно 0, то " $(CH_2)^n$ " представляет собой связь;

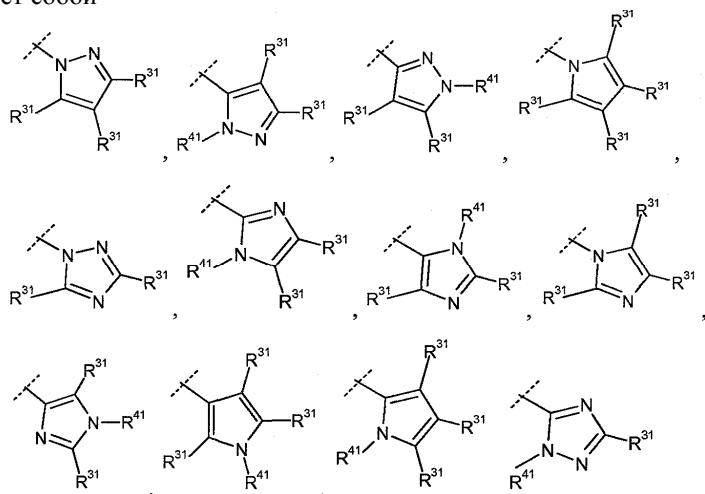
т имеет значения 1 или 2:

R^6 представляет собой $-H$, $-(C_1-C_3)$ алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов), $-(C_1-C_3)$ алкил- $O-R^{20}$, $-(C_1-C_3)$ алкилпирролидинил, фенил, $-HET^1$, $-HET^2$, $-CH_2$ -фенил, $-CH_2-HET^1$, $-CH_2-HET^2$, $-(C_1-C_3)$ алкил- $N(R^{20})(R^{20})$, $-(C_1-C_3)$ алкил- $N^+(O')(CH_3)_2$, $-(C_1-C_3)$ алкил- $C(O)N(R^{41})(R^{41})$, $-CH(C(O)OH)(CH_2OR^{20})$, $-CH(C(O)OH)(CH_2N(R^{20})(R^{20}))$, $-(C_1-C_3)$ алкил- $C(O)O-R^{20}$,

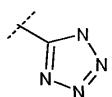


где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению, обозначенному R^6 .

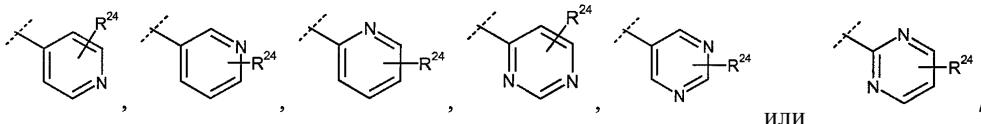
Где пунктирной линией обозначено, что НЕТ¹ представляет собой



или



где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению, обозначенному НЕТ¹; НЕТ² представляет собой



где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению, обозначенному НЕТ²;

R⁷ представляет собой -H, -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или -(C₁-C₃)алкил-O-R²⁰;

R⁸ представляет собой -H, -OH, -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов), -(C₁-C₆)алкил-O-R²⁰, -C(O)-(C₁-C₄)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов), -C(O)O-(C₁-C₄)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰);

R⁹ представляет собой -H, -галоген, -CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или -O-CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R¹⁰ в каждом случае независимо представляет собой -H или -галоген;

R¹¹ в каждом случае независимо представляет собой -H, -CH₃ или -CH₂-CH₃;

R²⁰ в каждом случае независимо представляет собой -H или -(C₁-C₄)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R²¹ в каждом случае независимо представляет собой -H, -галоген или -(C₁-C₄)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R²² в каждом случае независимо представляет собой -H или -(C₁-C₆)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R²³ в каждом случае независимо представляет собой -H, -(C₁-C₄)алкил или -C(O)O-(C₁-C₄)алкил;

R²⁴ в каждом случае независимо представляет собой -H, -галоген или -(C₁-C₆)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R³¹ в каждом случае независимо представляет собой -H, галоген или -(C₁-C₆)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) и

R⁴¹ в каждом случае независимо представляет собой -H или -(C₁-C₆)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

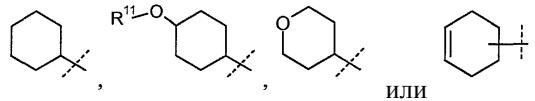
при условии, что данное соединение не является {[3'-хлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбонил]амино}уксусной кислотой, 4-{[3'-хлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбонил]амино}масляной кислотой, пиперидин-4-иламидом 3'-хлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислотой или 3-[3-хлор-4'-(4-метилпiperазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]-1-циклогексилпирролидин-2-оном.

Данное изобретение обеспечивает соединения формулы (I), которые пригодны для эффективного и селективного ингибиования 11-β-HSD1. Кроме того, данное изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, которая содержит соединение формулы (I) или его фармацевтическую соль, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или экскipient. Кроме того, данное изобретение обеспечивает способ лечения метаболического синдрома и связанных с ним расстройств, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном из примеров реализации данное изобретение обеспечивает соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, как это подробно описано выше. В то время как все соединения по данному изобретению являются полезными, некоторые из этих соединений представляют особый интерес, и они являются предпочтительными. Последующий перечень представляет некоторые группы предпочтительных соединений.

В другом примере реализации данное изобретение обеспечивает соединение, структура которого представлена формулой (I), или его фармацевтически приемлемую соль, где

R¹ представляет собой



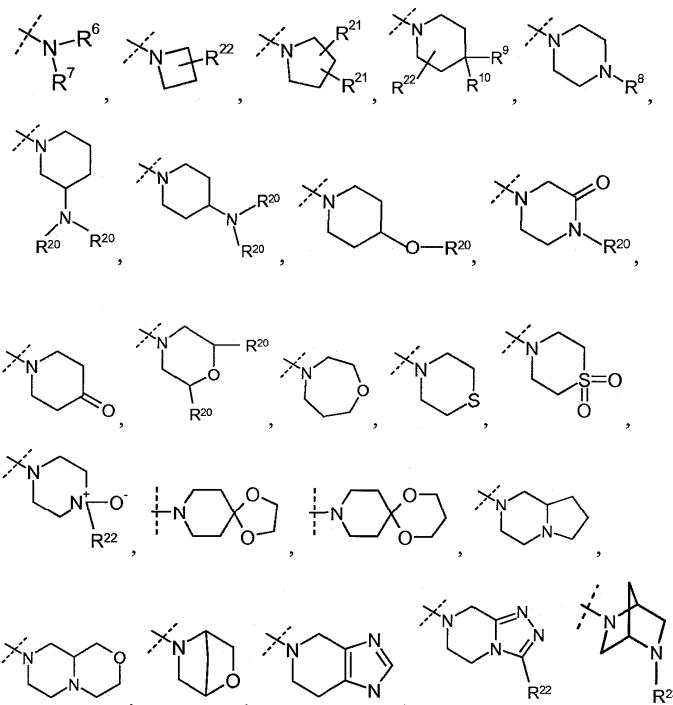
где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению R¹ в формуле (I);

R² представляет собой -галоген;

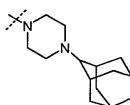
R³ представляет собой -галоген;

R⁴ представляет собой -H или -галоген;

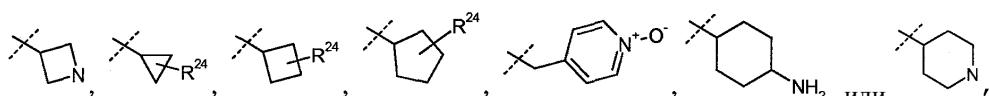
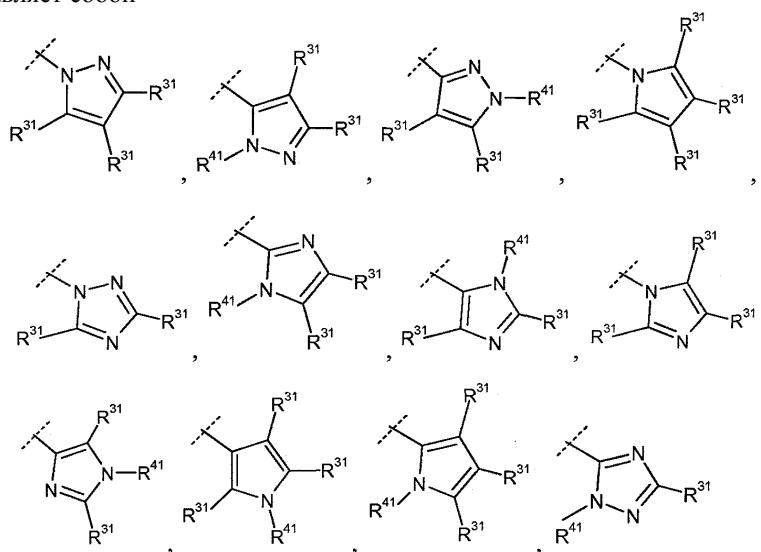
R⁵ представляет собой



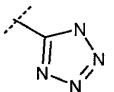
или

где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению R^5 в формуле (I);

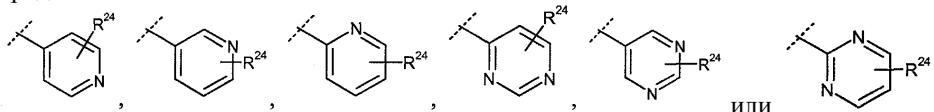
R^6 представляет собой -H, -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов), -(C₁-C₃)алкил-O-R²⁰, -(C₁-C₃)алкилпирролидинил, фенил, -HET¹, -HET², -CH₂-фенил, -CH₂-HET¹, -CH₂-HET², -(C₁-C₃)алкил-N(R²⁰)(R²⁰), -(C₁-C₃)алкил-N⁺(O')(CH₃)₂, -(C₁-C₃)алкил-C(O)N(R⁴¹)(R⁴¹), -CH(C(O)OH)(CH₂OR²⁰), -CH(C(O)OH)(CH₂N(R²⁰))(R²⁰), -(C₁-C₃)алкил-C(O)O-R²⁰,

где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению, обозначенному R^6 ;HET¹ представляет собой

или



где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению, обозначенному НЕТ¹; НЕТ² представляет собой



где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению, обозначенному НЕТ²;

R^7 представляет собой $-H$, $-(C_1-C_3)$ алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или $-(C_1-C_3)$ алкил-O-R²⁰,

R^8 представляет собой $-H$, $-OH$, $-(C_1-C_6)alkil$ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов), $-(C_1-C_3)alkil-O-R^{20}$, $-C(O)-(C_1-C_4)alkil$ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов), $-C(O)O-(C_1-C_4)alkil$ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или $-C(O)-N(R^{20})(R^{20})$;

R^9 представляет собой $-H$, $-галоген$, $-CH_3$ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или $-O-CH_3$ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R^{10} в каждом случае независимо представляет собой -Н или -галоген;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой -H, -CH₃ или -CH₂-CH₃;

R^{20} в каждом случае независимо представляет собой -Н или -(C_1-C_4)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R^{21} в каждом случае независимо представляет собой -H, -галоген или -(C₁-C₄)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R²² в каждом случае независимо представляет собой -Н или -(С₁-С₆)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R^{23} в каждом случае независимо представляет собой $-H$, $-(C_1-C_2)_{\text{далекий}}$ или $-C(O)O-(C_1-C_2)_{\text{далекий}}$.

R^{24} в каждом случае независимо представляет собой -H, -(C₁-C₄)алкил или -(C₁-C₄)алкиль, R^{24} в каждом случае независимо представляет собой -H, -галоген или -(C₁-C₆)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R^{31} в каждом случае независимо представляет собой -H, -галоген или -(C₁-C₆)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов).

R^{41} в каждом случае независимо представляет собой -H или -(C₁-C₆)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов).

В другом примере реализации данное изобретение обеспечивает соединение, структура которого представлена формулой (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^1 представляет собой



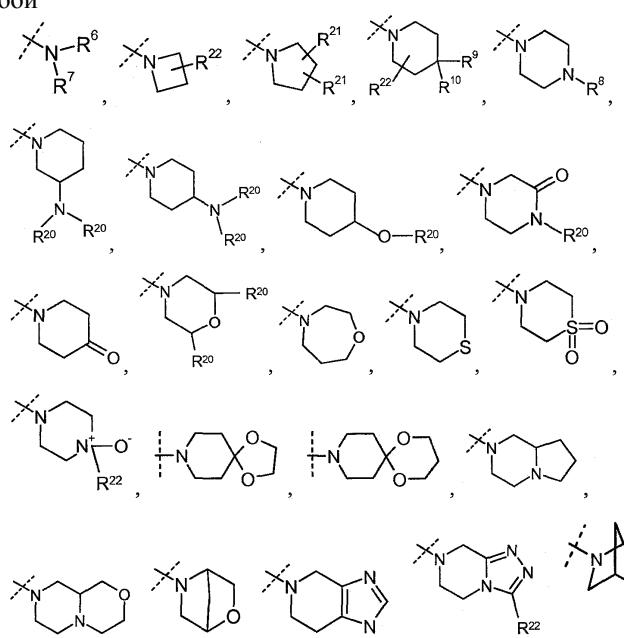
где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению R^1 в формуле (I);

B^2 представляет собой -галоген:

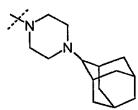
K^+ представляет собой катион, Br^- представляет собой анион:

Br^4 представляет собой -Н или -галоген:

R^5 представляет собой

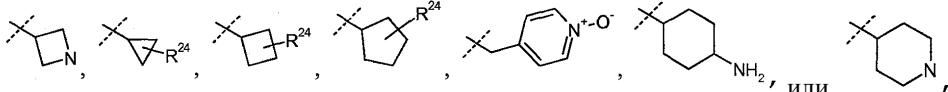


ИПИ

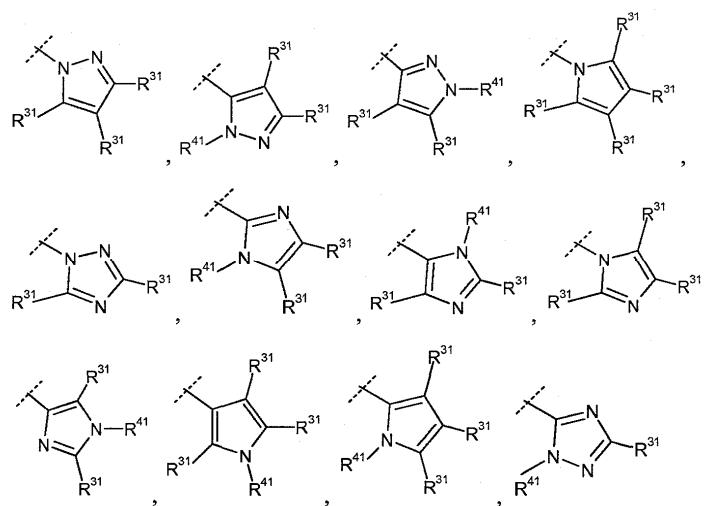


где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению R⁵ в формуле (I);

R⁶ представляет собой -H, -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов), -(C₁-C₃)алкил-O-R²⁰, -(C₁-C₃)алкилпирролидинил, фенил, -HET¹, -HET², -CH₂-фенил, -CH₂-HET¹, -CH₂-HET², -(C₁-C₃)алкил-N(R²⁰)(R²⁰), -(C₁-C₃)алкил-N⁺(O')(CH₃)₂, -(C₁-C₃)алкил-C(O)N(R⁴¹)(R⁴¹), -CH(C(O)OH)(CH₂OR²⁰), -CH(C(O)OH)(CH₂N(R²⁰))(R²⁰), -(C₁-C₃)алкил-C(O)O-R²⁰,



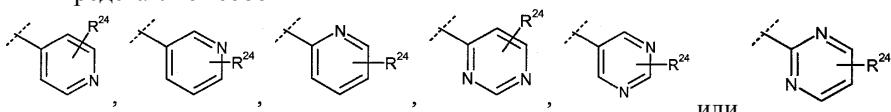
где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению, обозначенному R⁶; HET¹ представляет собой



или



где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению, обозначенному HET¹; HET² представляет собой



где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению, обозначенному HET²;

R⁷ представляет собой -H, -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или -(C₂-C₃)алкил-O-R²⁰;

R⁸ представляет собой -H, -OH, -(C₁-C₄)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов), -(C₂-C₃)алкил-O-R²⁰, -C(O)-(C₁-C₄)алкил, -C(O)O-(C₁-C₄)алкил или -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰);

R⁹ представляет собой -H, -галоген, -CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или -O-CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R¹⁰ в каждом случае независимо представляет собой -H или -галоген;

R¹¹ в каждом случае независимо представляет собой -H, -CH₃ или -CH₂-CH₃;

R²⁰ в каждом случае независимо представляет собой -H или -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R²¹ в каждом случае независимо представляет собой -H, -галоген или -(C₁-C₃)алкил;

R²² в каждом случае независимо представляет собой -H или -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R²³ в каждом случае независимо представляет собой -H, -(C₁-C₃)алкил или -C(O)O-(C₁-C₄)алкил;

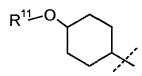
R²⁴ в каждом случае независимо представляет собой -H, -галоген или -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R³¹ в каждом случае независимо представляет собой -H, -галоген или -(C₁-C₃)алкил и

R⁴¹ в каждом случае независимо представляет собой -H или -CH₃.

В другом примере реализации данное изобретение обеспечивает соединение, структура которого представлена формулой (I), или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^1 представляет собой



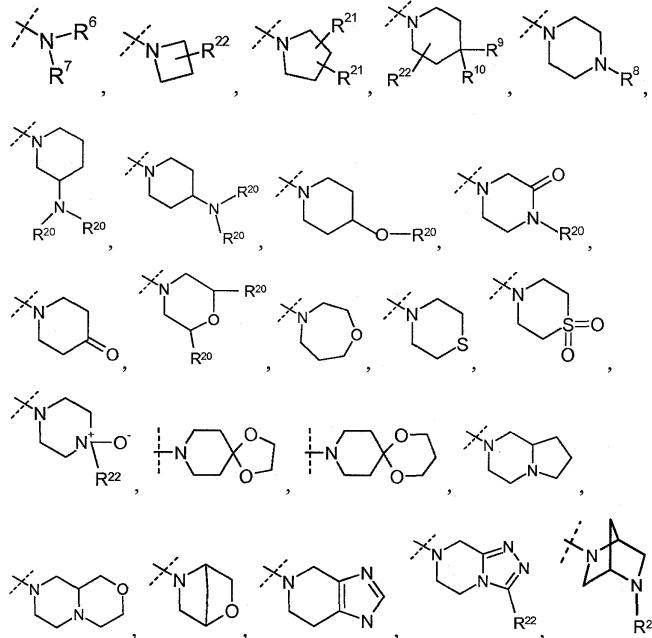
где пунктирной линией обозначено место присоединения к положениюю R^1 в формуле (I);

R^2 представляет собой -галоген;

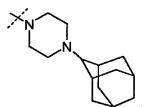
R^3 представляет собой -галоген;

R^4 представляет собой -Н или -галоген;

R^5 представляет собой

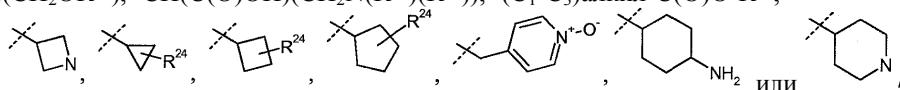


или



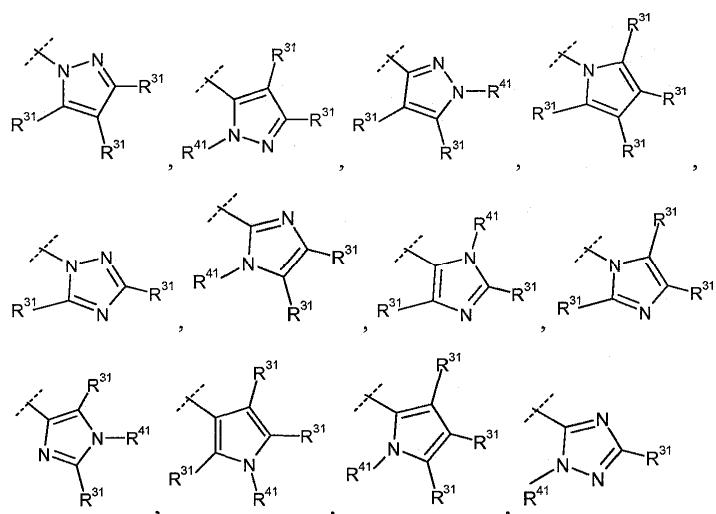
где пунктирной линией обозначено место присоединения к положениюю R^5 в формуле (I);

R^6 представляет собой -Н, -(С₁-С₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов), -(С₁-С₃)алкил-O-R²⁰, -(С₁-С₃)алкилпирролидинил, фенил, -НЕТ¹, -НЕТ², -CH₂-фенил, -CH₂-НЕТ¹, -CH₂-НЕТ², -(С₁-С₃)алкил-N(R²⁰)(R²⁰), -(С₁-С₃)алкил-N⁺(O')(CH₃)₂, -(С₁-С₃)алкил-C(O)N(R⁴¹)(R⁴¹), -CH(C(O)OH)(CH₂OR²⁰), -CH(C(O)OH)(CH₂N(R²⁰))(R²⁰), -(С₁-С₃)алкил-C(O)O-R²⁰,

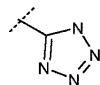


где пунктирной линией обозначено место присоединения к положениюю, обозначенному R^6 ;

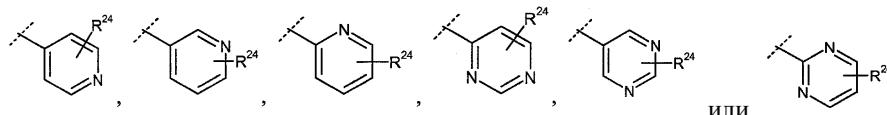
НЕТ¹ представляет собой



или



где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению, обозначенному НЕТ¹;
НЕТ² представляет собой



где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению, обозначенному НЕТ²;

R⁷ представляет собой -H, -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или -(C₂-C₃)алкил-O-R²⁰;

R⁸ представляет собой -H, -OH, -(C₁-C₄)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов), -(C₂-C₃)алкил-O-R²⁰, -C(O)-(C₁-C₄)алкил, -C(O)O-(C₁-C₄)алкил или -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰);

R⁹ представляет собой -H, -галоген, -CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или -O-CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R¹⁰ в каждом случае независимо представляет собой -H или -галоген;

R¹¹ в каждом случае независимо представляет собой -H, -CH₃ или -CH₂-CH₃;

R²⁰ в каждом случае независимо представляет собой -H или -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R²¹ в каждом случае независимо представляет собой -H, -галоген или -(C₁-C₃)алкил;

R²² в каждом случае независимо представляет собой -H или -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R²³ в каждом случае независимо представляет собой -H, -(C₁-C₃)алкил или -C(O)O-(C₁-C₄)алкил;

R²⁴ в каждом случае независимо представляет собой -H, -галоген или -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R³¹ в каждом случае независимо представляет собой -H, галоген или -(C₁-C₃)алкил и

R⁴¹ в каждом случае независимо представляет собой -H или -CH₃.

В другом примере реализации данное изобретение обеспечивает соединение, структура которого представлена формулой (I), или его фармацевтически приемлемую соль, где

R¹ представляет собой



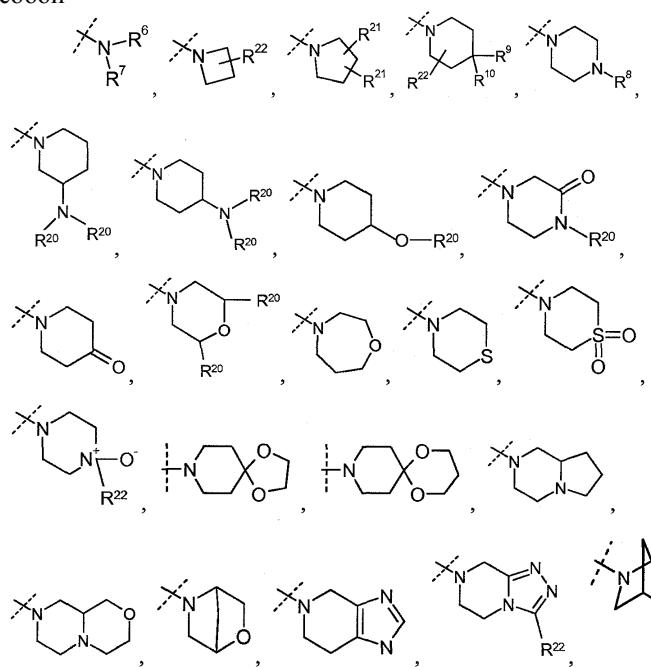
где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению R¹ в формуле (I);

R² представляет собой -галоген;

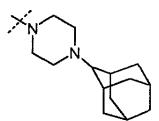
R³ представляет собой -галоген;

R⁴ представляет собой -H или -галоген;

R⁵ представляет собой

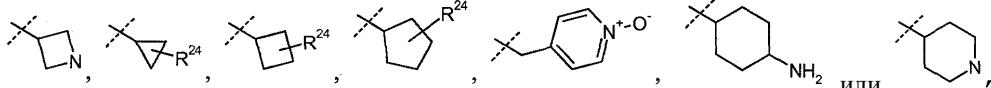


или

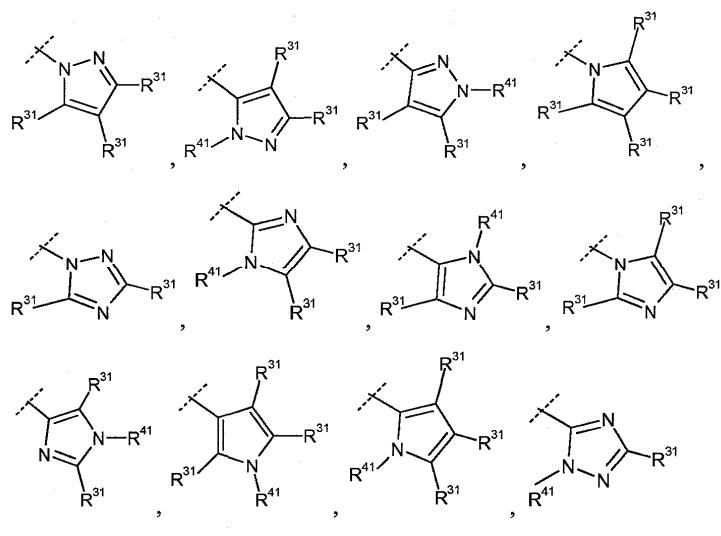


где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению R⁵ в формуле (I);

R⁶ представляет собой -H, -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов), -(C₁-C₃)алкил-O-R²⁰, -(C₁-C₃)алкилпирролидинил, фенил, -НЕТ¹, -НЕТ², -CH₂-фенил, -CH₂-НЕТ¹, -CH₂-НЕТ², -(C₁-C₃)алкил-N(R²⁰)(R²⁰), -(C₁-C₃)алкил-N⁺(O')(CH₃)₂, -(C₁-C₃)алкил-C(O)N(R⁴¹)(R⁴¹), -CH(C(O)OH)(CH₂OR²⁰), -CH(C(O)OH)(CH₂N(R²⁰))(R²⁰), -(C₁-C₃)алкил-C(O)O-R²⁰,



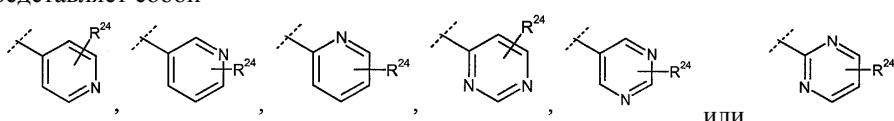
где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению, обозначенному R⁶; НЕТ¹ представляет собой



или



где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению, обозначенному НЕТ¹; НЕТ² представляет собой



где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению, обозначенному НЕТ²;

R⁷ представляет собой -H, -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или -(C₂-C₃)алкил-O-R²⁰:

R⁸ представляет собой -H, -OH, -(C₁-C₄)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов), -(C₂-C₃)алкил-O-R²⁰, -C(O)-(C₁-C₄)алкил, -C(O)O-(C₁-C₄)алкил или -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰);

R⁹ представляет собой -H, -галоген, -CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или -O-CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R¹⁰ в каждом случае независимо представляет собой -H или -галоген;

R²⁰ в каждом случае независимо представляет собой -H или -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R²¹ в каждом случае независимо представляет собой -H, -галоген или -(C₁-C₃)алкил;

R²² в каждом случае независимо представляет собой -H или -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R²³ в каждом случае независимо представляет собой -H, -(C₁-C₃)алкил или -C(O)O-(C₁-C₄)алкил;

R²⁴ в каждом случае независимо представляет собой -H, -галоген или -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R³¹ в каждом случае независимо представляет собой -H, -галоген или -(C₁-C₃)алкил и

R⁴¹ в каждом случае независимо представляет собой -H или -CH₃.

В другом примере реализации данное изобретение обеспечивает соединение, структура которого

представлена формулой (I), или его фармацевтически приемлемую соль, где
 R^1 представляет собой



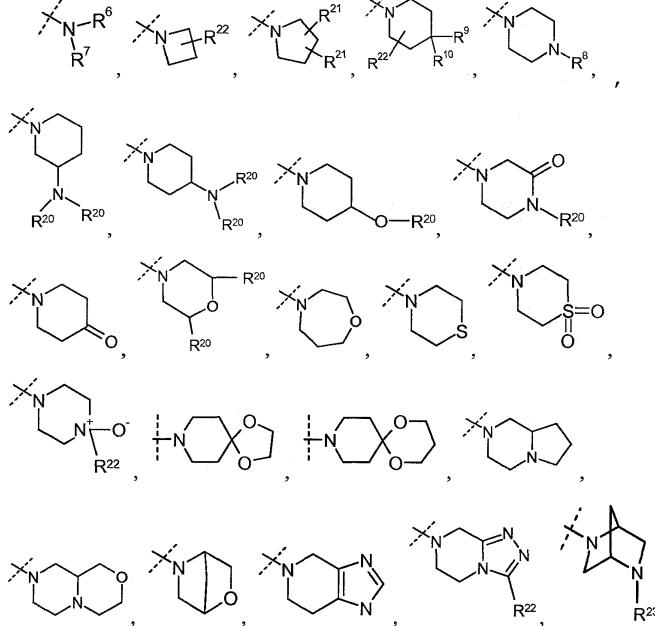
где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению R¹ в формуле (I); R² представляет собой -галоген;

R^3 представляет собой -галоген:

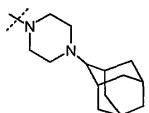
B^4 представляет собой -Н или -Г

R^5 представляет собой

K^+ представляет собой

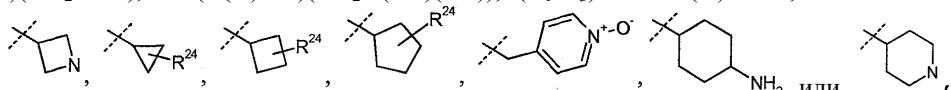


или

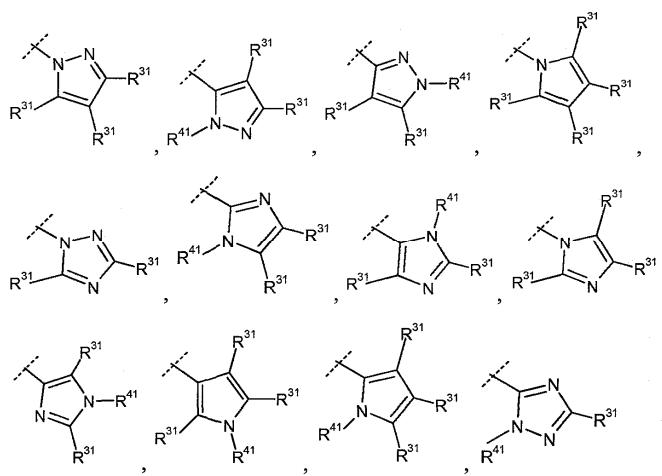


где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению R^5 в формуле (I);

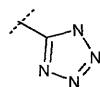
R^6 представляет собой $-H$, $-(C_1-C_3)\text{алкил}$ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов), $-(C_1-C_3)\text{алкил}-O-R^{20}$, $-(C_1-C_3)\text{алкилпирролидинил}$, фенил, $-HET^1$, $-HET^2$, $-CH_2\text{-фенил}$, $-CH_2-HET^1$, $-CH_2-HET^2$, $-(C_1-C_3)\text{алкил}-N(R^{20})(R^{20})$, $-(C_1-C_3)\text{алкил}-N^+(O')(CH_3)_2$, $-(C_1-C_3)\text{алкил}-C(O)N(R^{41})(R^{41})$, $-CH(C(O)OH)(CH_2OR^{20})$, $-CH(C(O)OH)(CH_2N(R^{20})(R^{20}))$, $-(C_1-C_3)\text{алкил}-C(O)O-R^{20}$,



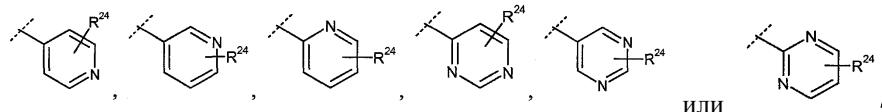
где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению, обозначенному R^6 ; NET^1 представляет собой



или



где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению, обозначенному НЕТ¹;
НЕТ² представляет собой



где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению, обозначенному НЕТ²;

R⁷ представляет собой -H, -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или -(C₂-C₃)алкил-O-R²⁰;

R⁸ представляет собой -H, -OH, -(C₁-C₄)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов), -(C₂-C₃)алкил-O-R²⁰, -C(O)-(C₁-C₄)алкил, -C(O)O-(C₁-C₄)алкил или -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰);

R⁹ представляет собой -H, -галоген, -CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или -O-CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R¹⁰ в каждом случае независимо представляет собой -H или -галоген;

R²⁰ в каждом случае независимо представляет собой -H или -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R²¹ в каждом случае независимо представляет собой -H, -галоген или -(C₁-C₃)алкил;

R²² в каждом случае независимо представляет собой -H или -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R²³ в каждом случае независимо представляет собой -H, -(C₁-C₃)алкил или -C(O)O-(C₁-C₄)алкил;

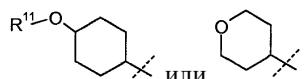
R²⁴ в каждом случае независимо представляет собой -H, -галоген или -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R³¹ в каждом случае независимо представляет собой -H, -галоген или -(C₁-C₃)алкил и

R⁴¹ в каждом случае независимо представляет собой -H или -CH₃.

В другом примере реализации данное изобретение обеспечивает соединение, структура которого представлена формулой (I), или его фармацевтически приемлемую соль, где

R¹ представляет собой



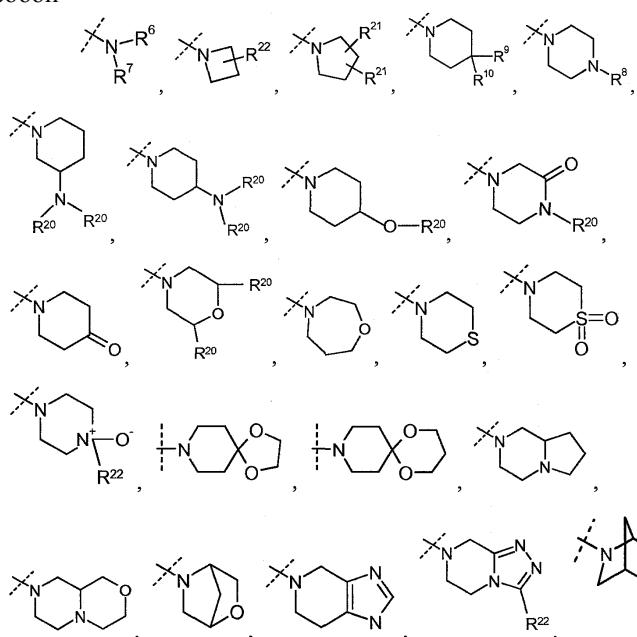
где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению R¹ в формуле (I);

R² представляет собой -фтор, -хлор или -бром;

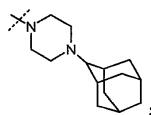
R³ представляет собой -фтор, -хлор или -бром;

R⁴ представляет собой -H или -галоген;

R⁵ представляет собой

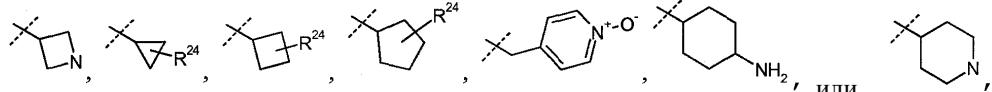


или

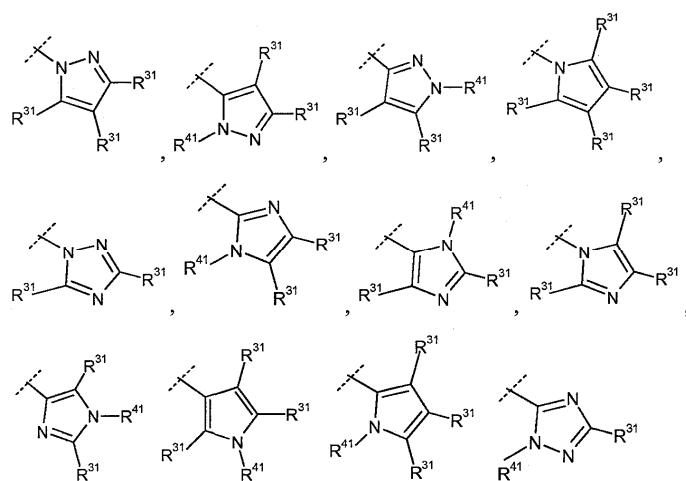


где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению R⁵ в формуле (I);

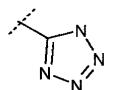
R⁶ представляет собой -H, -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов), -(C₁-C₃)алкил-O-R²⁰, -(C₁-C₃)алкилпирролидинил, фенил, -НЕТ¹, -НЕТ², -CH₂-фенил, -CH₂-НЕТ¹, -CH₂-НЕТ², -(C₁-C₃)алкил-N(R²⁰)(R²⁰), -(C₁-C₃)алкил-N⁺(O⁻)(CH₃)₂, -(C₁-C₃)алкил-C(O)N(R⁴¹)(R⁴¹), -CH(C(O)OH)(CH₂OR²⁰), -CH(C(O)OH)(CH₂N(R²⁰))(R²⁰), -(C₁-C₃)алкил-C(O)O-R²⁰,



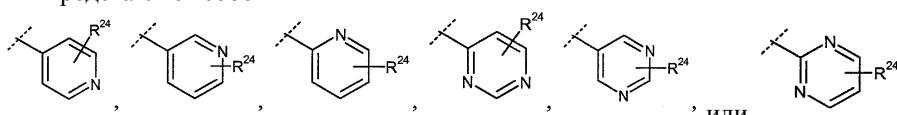
где пунктирной линией обозначено место присоединения к положительному, обозначенному R⁶; НЕТ¹ представляет собой



или



где пунктирной линией обозначено место присоединения к положительному НЕТ¹; НЕТ² представляет собой



где пунктирной линией обозначено место присоединения к положительному НЕТ²;

R⁷ представляет собой -H, -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или -(C₂-C₃)алкил-O-R²⁰;

R⁸ представляет собой -H, -(C₁-C₄)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов), -(C₂-C₃)алкил-O-R²⁰, -C(O)-(C₁-C₄)алкил, -C(O)O-(C₁-C₄)алкил или -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰);

R⁹ представляет собой -H, -галоген, -CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или -O-CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R¹⁰ в каждом случае независимо представляет собой -H или -галоген;

R¹¹ в каждом случае независимо представляет собой -H или -CH₃;

R²⁰ в каждом случае независимо представляет собой -H или -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R²¹ в каждом случае независимо представляет собой -H, -галоген или -(C₁-C₃)алкил;

R²² в каждом случае независимо представляет собой -H или -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R²³ в каждом случае независимо представляет собой -H, -(C₁-C₃)алкил или -C(O)O-(C₁-C₄)алкил;

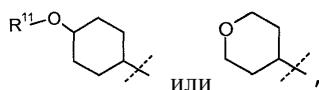
R²⁴ в каждом случае независимо представляет собой -H;

R³¹ в каждом случае независимо представляет собой -H и

R⁴¹ в каждом случае независимо представляет собой -H.

В другом примере реализации данное изобретение обеспечивает соединение, структура которого представлена формулой (I), или его фармацевтически приемлемую соль, где

R¹ представляет собой



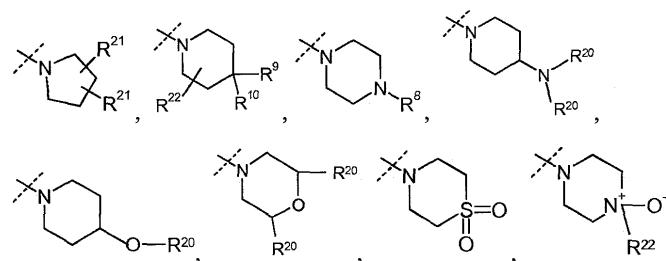
где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению R¹ в формуле (I);

R² представляет собой -фтор, -хлор или -бром;

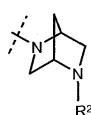
R³ представляет собой -фтор, -хлор или -бром;

R⁴ представляет собой -H;

R⁵ представляет собой



или



где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению R⁵ в формуле (I);

R⁸ представляет собой -H, -(C₁-C₄)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов), -(C₂-C₃)алкил-O-R²⁰, -C(O)-(C₁-C₄)алкил, -C(O)O-(C₁-C₄)алкил или -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰);

R⁹ представляет собой -H, -галоген, -CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или -O-CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R¹⁰ в каждом случае независимо представляет собой -H или -галоген;

R¹¹ в каждом случае независимо представляет собой -H;

R²⁰ в каждом случае независимо представляет собой -H или -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

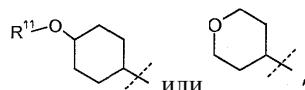
R²¹ в каждом случае независимо представляет собой -H, -галоген или -(C₁-C₃)алкил;

R²² в каждом случае независимо представляет собой -H или -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) и

R²³ в каждом случае независимо представляет собой -H, -(C₁-C₃)алкил или -C(O)O-(C₁-C₄)алкил.

В другом примере реализации данное изобретение обеспечивает соединение, структура которого представлена формулой (I), или его фармацевтически приемлемую соль, где

R¹ представляет собой



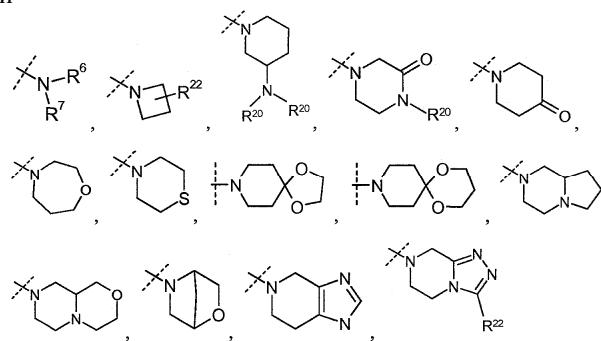
где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению R¹ в формуле (I);

R² представляет собой -фтор, -хлор или -бром;

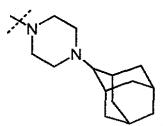
R³ представляет собой -фтор, -хлор или -бром;

R⁴ представляет собой -H;

R⁵ представляет собой

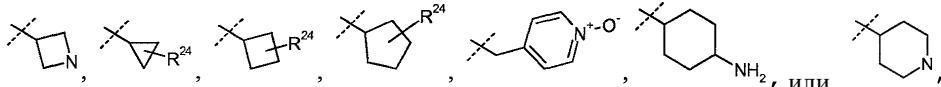


или

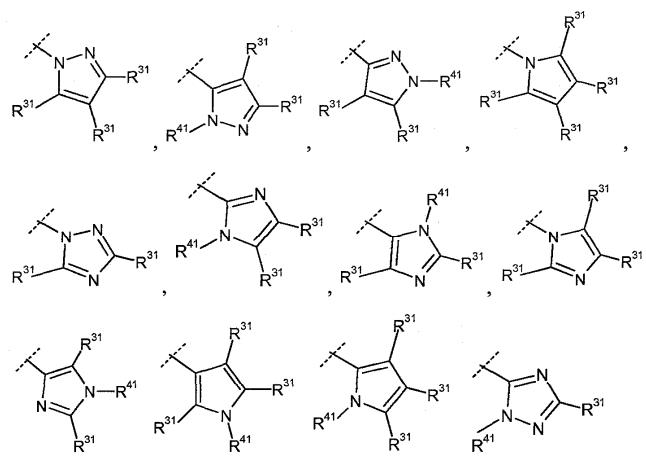


где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению R^5 в формуле (I);

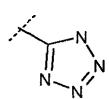
R^6 представляет собой $-H$, $-(C_1-C_3)alkil$ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов), $-(C_1-C_3)alkil-O-R^{20}$, $-(C_1-C_3)alkilpirrolidinyl$, фенил, $-HET^1$, $-HET^2$, $-CH_2-fenil$, $-CH_2-HET^1$, $-CH_2-HET^2$, $-(C_1-C_3)alkil-N(R^{20})(R^{20})$, $-(C_1-C_3)alkil-N^+(O^-)(CH_3)_2$, $-(C_1-C_3)alkil-C(O)N(R^{41})(R^{41})$, $-CH(C(O)OH)(CH_2OR^{20})$, $-CH(C(O)OH)(CH_2N(R^{20})(R^{20}))$, $-(C_1-C_3)alkil-C(O)O-R^{20}$,



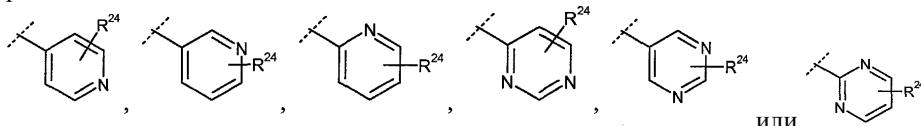
где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению, обозначенному R^6 ; HET^1 представляет собой



или



где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению, обозначенному HET^1 ; HET^2 представляет собой



где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению, обозначенному HET^2 ;

R^7 представляет собой $-H$, $-(C_1-C_3)alkil$ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или $-(C_2-C_3)alkil-O-R^{20}$;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой $-H$ или $-CH_3$;

R^{20} в каждом случае независимо представляет собой $-H$ или $-(C_1-C_3)alkil$ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R^{21} в каждом случае независимо представляет собой $-H$, -галоген или $-(C_1-C_3)alkil$;

R^{22} в каждом случае независимо представляет собой $-H$ или $-(C_1-C_3)alkil$ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R^{23} в каждом случае независимо представляет собой $-H$, $-(C_1-C_3)alkil$ или $-C(O)O-(C_1-C_4)alkil$;

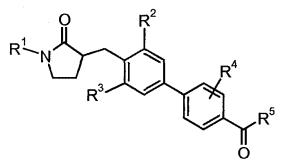
R^{24} в каждом случае независимо представляет собой $-H$;

R^{31} в каждом случае независимо представляет собой $-H$ и

R^{41} в каждом случае независимо представляет собой $-H$.

Обеспечены и другие примеры реализации данного изобретения, где каждый из описанных выше примеров реализации дополнительно ограничен, как это описано в последующих предпочтительных случаях. Конкретно, каждый из приведенных ниже предпочтительных случаев независимо объединен с каждым из вышеприведенных примеров реализации, и эта конкретная комбинация обеспечивает другой пример реализации, в котором переменные, указанные в предпочтительном случае, ограничены в соответствии с этим предпочтительным случаем.

Предпочтительные примеры реализации данного изобретения структурно представлены формулой



где R¹ представляет собой или . Предпочтительно R¹ представляет собой .

Предпочтительно R¹ представляет собой . Предпочтительно R¹ представляет собой .

Предпочтительно R¹ представляет собой . Предпочтительно R¹ представляет собой .

Предпочтительно R¹ представляет собой , , или .

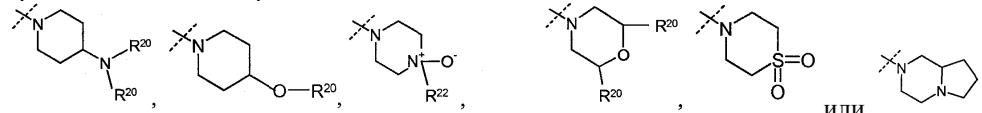
Предпочтительно R¹ представляет собой . Предпочтительно R¹ представляет собой .

Предпочтительно R² представляет собой -галоген, -CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или -O-CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов). Предпочтительно R² представляет собой -галоген. Предпочтительно R² представляет собой -CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов). Предпочтительно R² представляет собой -O-CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов). Предпочтительно R² представляет собой -хлор, -фтор или -бром. Предпочтительно R² представляет собой -хлор. Предпочтительно R³ представляет собой -галоген, -CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или -O-CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов). Предпочтительно R³ представляет собой -галоген. Предпочтительно R³ представляет собой -CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов).

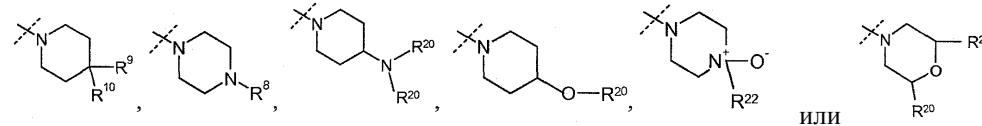
Предпочтительно R³ представляет собой -O-CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов). Предпочтительно R³ представляет собой -хлор, -фтор или -бром. Предпочтительно R³ представляет собой -хлор. Предпочтительно R³ представляет собой -фтор.

Предпочтительно R² представляет собой -хлор, -фтор или -бром, а R³ представляет собой -хлор, -фтор или -бром. Предпочтительно R² и R³ представляют собой -хлор. Предпочтительно R⁴ представляет собой -H. Предпочтительно R⁴ представляет собой -галоген. Предпочтительно R⁴ представляет собой -фтор или -хлор.

Предпочтительно R⁵ представляет собой



Предпочтительно R⁵ представляет собой



Предпочтительно R⁵ представляет собой

. Предпочтительно R⁵ представляет собой .

Предпочтительно R⁵ представляет собой . Предпочтительно R⁵ представляет собой .

Предпочтительно R⁵ представляет собой . Предпочтительно R⁵ представляет собой .

но замещенный 1-3 атомами галогенов). Предпочтительно R^8 представляет собой $-(C_2-C_3)alkyl-O-R^{20}$, $-C(O)-(C_1-C_4)alkyl$, $-C(O)O-(C_1-C_4)alkyl$ или $-C(O)-N(R^{20})(R^{20})$. Предпочтительно R^8 представляет собой $-(C_2-C_3)alkyl-O-R^{20}$. Предпочтительно R^8 представляет собой $-C(O)-(C_1-C_4)alkyl$. Предпочтительно R^8 представляет собой $-C(O)O-(C_1-C_4)alkyl$. Предпочтительно R^8 представляет собой $-C(O)-N(R^{20})(R^{20})$.

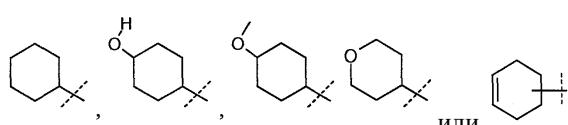
Предпочитительно R^9 представляет собой -CH₃, (CH₂)_n или -C(CH₃)₃. Предпочитительно R¹⁰ представляет собой -C(=O)R¹¹ или -C(=O)OR¹¹.

Предпочтительно R^{10} представляет собой -Н. Предпочтительно R^{10} представляет собой -галоген.

Предпочтительно R⁹ представляет собой -Н. Предпочтительно R¹⁰ представляет собой -галоген.

Предпочтительно R^{11} представляет собой -H. Предпочтительно R^{11} представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2-CH_3$. Предпочтительно R^{11} представляет собой $-CH_3$. Предпочтительно R^{11} представляет собой $-CH_2-CH_3$.

В другом примере реализации данное изобретение обеспечивает соединение, структура которого представлена формулой (I), или его фармацевтически приемлемую соль, где



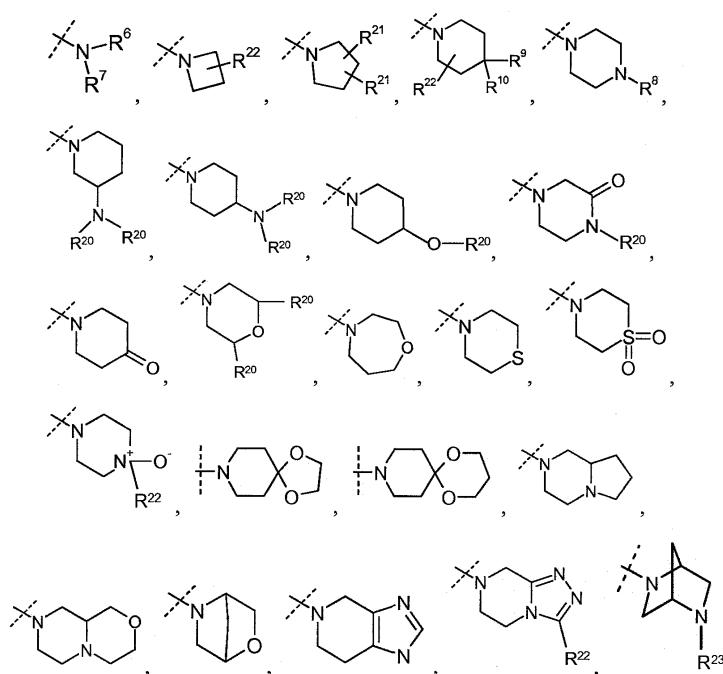
или

где пунктирной линией обозначено, что R^2 представляет собой -хлор;

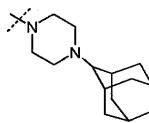
R^3 представляет собой -хлор:

R^4 представляет собой -Н или -фтор.

R^5 представляет собой

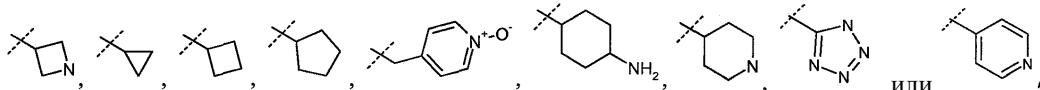


или



где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению R^5 в формуле (I);

R^6 представляет собой $-H$, $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CF_3$, $-C(CH_3)_2$, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2$ -пирролидинил, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2-CH_2-NH_2$, $-CH_2-C(O)OH$,



где пунктирной линией обозначено место присоединения к положению, обозначенному R^6 .

R^7 представляет собой $-H$, $-CH_3$ или $-CH_2-CH_2-O-CH_3$;

R^8 представляет собой -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-O-H, -CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CF₃, -C(O)CH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH₂ или -C(O)O-CH₃;

R^9 представляет собой -H, -фтор или -CF₃;

R^{10} представляет собой -H или -фтор;

R^{11} представляет собой -H или -CH₃;

R^{20} в каждом случае независимо представляет собой -H или -CH₃;

R^{21} в каждом случае независимо представляет собой -H или -фтор;

R^{22} в каждом случае независимо представляет собой -H, -CH₃ или -CF₃ и

R^{23} представляет собой -H.

Примеры реализации данного изобретения включают все стереоизомерные формы и конформационные формы соединений формулы (I) и более ограниченные примеры реализации, описанные выше.

Предпочтительным вариантом реализации данного изобретения являются соединения, имеющие формулу 1-циклогексил-3-{3,5-дихлор-4'-(4-(2-фторэтил)пiperазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил}пирролидин-2-он и (R)-3-[3,5-дихлор-4'-(4-трифторметилпиперидин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]-1-(тетрагидропиран-4-ил)пирролидин-2-он. Еще один пример реализации настоящего изобретения относится к описанным в настоящем изобретении новым промежуточным соединениям, которые пригодны для получения ингибиторов 11- β -HSD1 формулы (I) и описанных вариантов их реализации.

Еще одним вариантом реализации данного изобретения являются описанные здесь новые промежуточные соединения, которые пригодны для получения 1-циклогексил-3-{3,5-дихлор-4'-(4-(2-фторэтил)пiperазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил}пирролидин-2-она и (R)-3-[3,5-дихлор-4'-(4-трифторметилпиперидин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]-1-(тетрагидропиран-4-ил)пирролидин-2-она или их фармацевтически приемлемой соли.

У пациентов с диабетом 2 типа часто развивается "резистентность к инсулину", которая вызывает нарушение гомеостаза глюкозы и гипергликемию, что приводит к повышению процента смертности и преждевременным летальным исходам. Нарушение гомеостаза глюкозы связано с ожирением, гипертензией и с изменениями метаболизма липидов, липопротеинов и аполипопротеинов. У людей, страдающих диабетом 2 типа, имеется повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, например атеросклероза, коронарной болезни сердца, удара, заболеваний периферических сосудов, гипертензии, нефропатии, невропатии и ретинопатии. Таким образом, терапевтический контроль гомеостаза глюкозы, метаболизма липидов, ожирения и гипертензии важен для ухода и лечения при сахарном диабете. Многие пациенты, у которых имеется резистентность к инсулину, но у которых не развился диабет 2 типа, также имеют риск развития "синдрома X" или "метаболического синдрома".

Метаболический синдром характеризуется резистентностью к инсулину, наряду с брюшным ожирением, гиперинсулинемией, повышенным кровяным давлением, низким уровнем альфа-липопротеинов высокой плотности (ЛВП), высоким содержанием липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), гипертензией, атеросклерозом, коронарной болезнью сердца и хронической почечной недостаточностью. У таких пациентов имеется повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, указанных выше, независимо от того, страдают ли они выраженным сахарным диабетом или нет.

Благодаря способности соединений согласно настоящему изобретению ингибировать 11- β -HSD1, они применимы для лечения широкого спектра патологических состояний и нарушений, при которых ингибирование 11- β -HSD1 оказывает благоприятное действие. Такие нарушения и состояния в данном изобретении обозначены как "диабетические расстройства" и "нарушения, связанные с метаболическим синдромом". Специалист в данной области способен выявить "диабетические расстройства" и "нарушения, связанные с метаболическим синдромом" по вовлечению в патологический процесс активности 11- β -HSD1, либо в патофизиологию конкретного нарушения, либо в гомеостатический отклик на конкретное нарушение. Таким образом, соединения могут найти применение, например, для предотвращения, лечения или облегчения симптомов заболевания или патологического состояния или связанных с ним симптомов или осложнений "диабетических расстройств" и "нарушений, связанных с метаболическим синдромом".

"Диабетические расстройства" и "нарушения, связанные с метаболическим синдромом" включают, но не ограничены перечисленными, диабет 1 типа, диабет 2 типа, гипергликемию, гиперактивную инсулинемию, гамартию бета-клеток, усиление функции бета-клеток за счет возобновления первой фазы ответа, прандиальную гипергликемию, предотвращение апоптоза, нарушенную гликемию натощак (НГН), метаболический синдром, гипогликемию, гипер/гипокалиемию, стабилизацию уровня глюкагона, увеличение соотношения ЛНП/ЛВП, уменьшение аппетита, расстройства пищевого поведения, потерю веса, синдром поликистозных яичников (СКПЯ), ожирение вследствие диабета, латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA, latent autoimmune diabetes in adult), удар, трансплантацию островков, диабет детского возраста, гестационный диабет, поздние осложнения диабета, микро/макроальбуминурию, нефропатию, ретинопатию, невропатию, диабетические язвы стопы, снижение перистальтики кишечника вследствие введения глюкагона, синдром укороченной тонкой кишки, антидиарейное действие, усиление желудочной секреции, ослабление кровотока, эректильную дисфункцию, глаукому, постхирургический

стресс, улучшение повреждений тканей органов, вызванных реперфузией кровотока после ишемической болезни, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, удар, инфаркт миокарда, аритмию, преждевременную смерть, антиапоптотическое действие, заживляемость ран, нарушение толерантности к глюкозе, синдромы инсулиновой резистентности, метаболический синдром, синдром Х, гиперлипидемию, дислипидемию, гипертриглицеридемию, гиперлипо-протеинемию, гиперхолестерolemию, атеросклероз, в том числе атеросклероз, глюкагоному, острый панкреатит, сердечно-сосудистые заболевания, гипертензию, сердечную гипертрофию, желудочно-кишечные заболевания, ожирение, диабет, обусловленный ожирением, диабетическую дислипидемию и т.п. Таким образом, настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения "диабетических нарушений" и "нарушений, связанных с метаболическим синдромом", который при этом уменьшает и/или устраняет один или более из нежелательных побочных эффектов, ассоциированных с существующими в настоящее время способами лечения.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) или его фармацевтическую соль, фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтическую соль, и фармацевтически приемлемый носитель, растворитель или эксципIENT: для применения для ингибирования активности 11- β -HSD1; для применения для ингибирования обусловленных активностью 11- β -HSD1 откликов клеток у млекопитающих; для применения для снижения уровня глюкозы у млекопитающего; для применения при лечении заболевания, вызванного избыточной активностью 11- β -HSD1; для применения при лечении диабетических и других связанных с метаболическим синдромом нарушений у млекопитающих и для применения при лечении диабета, метаболического синдрома, ожирения, гипергликемии, атеросклероза, ишемической болезни сердца, удара, невропатии и заживления ран. Таким образом, способы согласно настоящему изобретению охватывают профилактическое и терапевтическое введение соединения формулы (I).

Настоящее изобретение, кроме того, обеспечивает применение соединения формулы (I) или его фармацевтической соли для производства лекарственного средства для ингибирования активности 11- β -HSD1; для производства лекарственного средства для ингибирования связанного с активностью 11- β -HSD1 откликов клеток у млекопитающих, для производства лекарственного средства для снижения уровня глюкозы у млекопитающих; для производства лекарственного средства для лечения заболевания, вызванного избыточной активностью 11- β -HSD1; для производства лекарственного средства для лечения диабетических расстройств и других нарушений, связанных с метаболическим синдромом у млекопитающих; и для производства лекарственного средства для предотвращения или лечения диабета, метаболического синдрома, ожирения, гипергликемии, атеросклероза, ишемической болезни сердца, удара, невропатии и плохой заживляемости ран.

Настоящее изобретение, кроме того, обеспечивает способ лечения у млекопитающих патологических состояний, обусловленных избыточной активностью 11- β -HSD1; способ ингибирования активности 11- β -HSD1 у млекопитающих; способ ингибирования клеточных откликов, связанных с активностью 11- β -HSD1 у млекопитающих; способ снижения уровня глюкозы у млекопитающих; способ лечения диабетических и других связанных с метаболическим синдромом нарушений у млекопитающих; способ предотвращения или лечения диабета, метаболического синдрома, ожирения, гипергликемии, атеросклероза, ишемической болезни сердца, удара, невропатии и плохой заживляемости ран; при этом вышеуказанные способы включают введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли; или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтическую соль и фармацевтически приемлемый носитель, растворитель или эксципIENT, ингибирующего активность 11- β -HSD1.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, которая содержит соединение формулы (I) или его фармацевтическую соль и фармацевтически приемлемый носитель, растворитель или эксципIENT, предназначенную для применения для ингибирования активности 11- β -HSD1; предназначенную для применения для ингибирования клеточных откликов, связанных с активностью 11- β -HSD1; предназначенную для применения для снижения уровня глюкозы у млекопитающих; предназначенную для применения для лечения диабетических и других связанных с метаболическим синдромом нарушений у млекопитающих и предназначенную для применения для предотвращения или лечения диабета, метаболического синдрома, ожирения, гипергликемии, атеросклероза, ишемической болезни сердца, удара, невропатии и плохой заживляемости ран.

В другом аспекте изобретения соединения по данному изобретению вводят в комбинации с одним или более дополнительным активным веществом в любых подходящих соотношениях. Такие дополнительные активные вещества могут быть выбраны, например, из антидиабетических средств, средств против ожирения, средств против повышенного давления, средств для лечения осложнений, вызванных диабетами или связанных с ними, и средств для лечения осложнений и нарушений, вызванных ожирением или связанных с ним. Ниже перечислены несколько групп комбинаций. Очевидно, что каждый из упомянутых агентов может быть объединен с другими упомянутыми агентами с получением дополнительных комбинаций.

Таким образом, в дальнейших примерах реализации данного изобретения настоящие соединения можно вводить в комбинации с одним или более антидиабетических средств.

Подходящие антидиабетические средства включают инсулин, аналоги и производные инсулина, например, описанные в ЕР 792290 (Novo Nordisk A/S), например N^ε^{B29}-тетрадеканоил дес (B30) инсулин человека, ЕР 214826 и ЕР 705275 (Novo Nordisk A/S), например инсулин человека Asp^{B28}, US 5504188 (Eli Lilly), например инсулин человека Lys^{B28} Pro^{B29}, ЕР 368187 (Aventis), например, Lantus®, GLP-1 и производные GLP-1, например, описанные в WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), а также активные при пероральном введении соединения, поникающие уровень сахара в крови.

Активные при пероральном введении соединения, поникающие уровень сахара в крови, предпочтительно включают имидазолины, сульфонилмочевины, бигуаниды, меглитиниды, оксациазолидиндины, тиазолидиндионы, сенсибилизаторы инсулина, средства, усиливающее секрецию инсулина, такие как глиемепирид, ингибиторы α-глюкозидазы, агенты, воздействующие на АТФ-зависимый калиевый канал β-клеток, например деблокаторы калиевого канала, например, описанные в WO 97/26265, WO 99/03861 и WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S), или митиглинид, или такие блокаторы калиевого канала, как BTS-67582, натеглинид, антагонисты глюкагона, например, такие как описаны в WO 99/01423 и WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S и Agouron Pharmaceuticals, Inc.), антагонисты GLP-1, ингибиторы DPP-IV (дипептидилпептидазы-IV), ингибиторы белковой тирозинфосфатазы, ингибиторы ферментов печени, вовлеченных в стимулирование глюконеогенеза и/или гликогенолиза, модуляторы поглощения глюкозы, активаторы глюкокиназы (ГК), например, описанные в WO 00/58293, WO 01/44216, WO 01/83465, WO 01/83478, WO 01/85706, WO 01/85707 и WO 02/08209 (Hoffman-La Roche) или описанные WO 03/00262, WO 03/00267 и WO 03/15774 (AstraZeneca), ингибиторы GSK-3 (гликогенсинтазкиназы-3), соединения, модифицирующие метаболизм липидов, например противолипидемические агенты, такие как ингибиторы HMG CoA (статины), соединения, снижающие потребление пищи, лиганды PPAR (рецептора, активируемого пролифератором пероксисом), включая подтипы альфа-PPAR, гамма-PPAR и дельта-PPAR, и агонисты RXR (ретиноидного рецептора X), такие как ALRT-268, LG-1268 или LG-1069.

В другом примере реализации соединения по данному изобретению вводят в комбинации с инсулином или аналогом или производным инсулина, например N^ε^{B29}-тетрадеканоил дез (B30) инсулином человека, инсулином человека Asp^{B28}, инсулином человека Lys^{B28} Pro^{B29}, Lantus®, или смешанным препаратом, включающим одно или более из перечисленных средств.

В другом примере реализации данного изобретения соединения вводят в комбинации с сульфонилмочевиной, например глибенкламидом, глипизидом, толбаутамидом, хлоропамидемом, толазамидом, глиемепридом, гликазидом и глибуридом.

В другом примере реализации данного изобретения соединения вводят в комбинации с бигунидом, например метформином.

В еще одном примере реализации данного изобретения соединения вводят в комбинации с меглитинидом, например репаглинидом или натеглинидом.

В еще одном примере реализации данного изобретения соединения вводят в комбинации с тиазолидиндионовым сенсибилизатором инсулина, например троглитазоном, циглитазоном, пиоглитазоном, розиглитазоном, изаглитазоном, дарглитазоном, энглитазоном, CS-011/CI-1037 или Т 174, или соединениями, описанными в WO 97/41097, WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 и WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation).

В еще одном примере реализации данного изобретения соединения можно вводить в комбинации с сенсибилизатором инсулина, таким как, например, GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516, или с соединениями, описанными в WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193, например рагаглитазаром (NN 622 или (-)DRF 2725) (Dr. Reddy's Research Foundation) и WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 00/63196, WO 00/63209, WO 00/63190 и WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S).

В дополнительном примере реализации данного изобретения данные соединения вводят в комбинации с ингибитором α-глюкозидазы, например воглибозом, эмилитатом, миглитолом или акарбозой.

В другом примере реализации данного изобретения данные соединения вводят в комбинации с агентом, действующим на АТФ-зависимые калиевые каналы β-клеток, например толбутамидом, глибенкламидом, глипизидом, гликазидом, BTS-67582 или репаглинидом.

В еще одном примере реализации данного изобретения данные соединения вводят в комбинации с натеглинидом.

В еще одном примере реализации данного изобретения данные соединения вводят в комбинации с противолипидемическим агентом или антигиперлипидемическим агентом, например холестирамином, колестиполом, клофибратором, гемфиброзилом, ловастатином, правастатином, симвастатином, питавастатином, розувастином, пробуколом, дексстrottоксиконом, фенофибратором или аторвастинон.

В еще одном примере реализации данного изобретения данные соединения вводят в комбинации с соединениями, уменьшающими потребление пищи.

В другом примере реализации данного изобретения данные соединения вводят в комбинации более чем с одним из вышеуказанных соединений, например в комбинации с метформином и сульфонилмочевиной, например глибуридом; сульфонилмочевиной и акарбозой; натеглинидом и метформином; репаглинидом и метформином, акарбозой и метформином; сульфонилмочевиной, метформином и троглитазоном; инсулином и сульфонилмочевиной; инсулином и метформином; инсулином, метформином и сульфонилмочевиной; инсулином и троглитазоном; инсулином и ловастатином и т.п.

Общие термины, используемые для описания соединений в данном патенте, имеют общепринятые значения.

При использовании в данном изобретении термины "(C₁-C₃)алкил", "(C₁-C₄)алкил" или "(C₁-C₆)алкил" обозначают насыщенные алифатические группы с неразветвленной или разветвленной цепью, с указанным количеством атомов углерода, например метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и т.п. Термин "(C₁-C₆)аллокси" обозначает группу C₁-C₆-алкила, присоединенную через кислород, и включает такие группы, как, например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси и т.п. Термин "галоген" относится к фтору, хлору, брому и йоду. Термин "(C₃-C₈)циклоалкил" относится к насыщенному или частично насыщенному карбоциклическому кольцу, включающему от 3 до 8 атомов углерода, как правило, от 3 до 7 атомов углерода. Примеры (C₃-C₈)циклоалкилов включают, но не ограничены перечисленными, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т.п.

Термин "необязательно замещенный" или "необязательные заместители" при использовании в данном патенте означает, что описываемые группы либо не имеют заместителей, либо имеют один или более заместителей. Если описываемые группы имеют более чем один заместитель, заместители могут быть одинаковыми или различными. Кроме того, при использовании терминов "независимо," "независимо представляют собой" и "независимо выбраны из" подразумевается, что описываемые группы могут быть одинаковыми или различными. Некоторые из терминов, которым даны определения в данном изобретении, могут неоднократно встречаться в описании структурных формул и в таком случае каждый термин определяется независимо от другого.

Следует понимать, что морские свинки, собаки, кошки, крысы, мыши, хомяки и приматы, включая человека, представляют собой примеры пациентов в пределах значения термина "пациент". Предпочтительным пациентом является человек. Термин "пациент" включает домашний скот. К домашнему скоту относятся животные, выращиваемые для продовольственных целей. Примерами домашнего скота являются жвачные животные или "жвачные", например коровы, быки, телки, волы, овцы, буйволы, бизоны, козлы и антилопы.

Другие примеры домашнего скота включают свиней и птиц (домашняя птица), таких как цыплята, утки, индейки и гуси. Пациент, подлежащий лечению, предпочтительно представляет собой млекопитающее, в частности человека.

Термины "лечение" и "лечить" при использовании в данном изобретении включают их общепринятые значения, т.е. наблюдение и уход за пациентом с целью предотвращения, уменьшения риска появления или развития данного патологического состояния или заболевания, запрещения, сдерживания, облегчения, улучшения, замедления, остановки, задержки или уменьшения прогрессирования или тяжести заболевания и удерживания под контролем и/или лечения существующих признаков болезни, нарушения или патологического состояния, описанного в данном изобретении, включая ослабление или облегчение симптомов или осложнений или лечение или устранение заболевания, нарушения или патологического состояния. Настоящий способ включает как медицинское терапевтическое, так и/или профилактическое лечение при необходимости.

При использовании в данном изобретении термин "терапевтически эффективное количество" обозначает количество соединения по данному изобретению, которое способно облегчать симптомы описанных здесь различных патологических состояний. Конкретная доза вводимого соединения по данному изобретению, несомненно, определяется конкретными обстоятельствами, в том числе, например, вводимым соединением, способом введения, общим состоянием пациента и патологическим состоянием, подлежащим лечению.

"Композиция" обозначает фармацевтическую композицию и охватывает фармацевтический продукт, включающий активный компонент (компоненты), включающий соединение (соединения) формулы (I), и инертный компонент (компоненты), формирующий носитель. Таким образом, фармацевтические композиции настоящего изобретения охватывают любую композицию, полученную путем смешивания соединения настоящего изобретения и фармацевтически приемлемого носителя.

Термин "по существу чистый" относится к чистой кристаллической форме соединения, включающей более чем примерно 90% желаемой кристаллической формы и предпочтительно более чем примерно 95% желаемой кристаллической формы.

Термин "подходящий растворитель" относится к любому растворителю или смеси растворителей, инертных по отношению к протекающей реакции, который переводит в раствор активные вещества в достаточной степени для обеспечения среды, в которой осуществляется желаемая реакция.

Термин "единичная дозированная форма" обозначает физически дискретные единицы, применимые в виде единичных дозировок для человека и других животных, помимо человека, содержащие заданное

количество активного вещества, рассчитанное так, что в сочетании с подходящим фармацевтическим носителем оно вызывает желаемый терапевтический эффект.

Соединения по данному изобретению могут иметь один или более хиральный центр и могут существовать в различных стереоизомерных конфигурациях. Вследствие наличия хиральных центров соединение по данному изобретению может быть представлено в виде рацемической смеси, в виде энантиомеров или смеси энантиомеров, а также в виде диастереомеров и смеси диастереомеров. Все рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры и смеси находятся в пределах объема настоящего изобретения, находятся ли они в чистом виде, в существенной степени чистом или в виде неочищенной смеси. В примерах, представленных в данном изобретении, в случае если представлена молекула, содержащая хиральный центр или центры с известной конфигурацией, ее стереохимическая структура обозначена в названии и в структурном изображении молекулы. Если стереохимическая структура молекулы не известна или не определена в названии и в структурном обозначении молекулы, стереохимическую структуру не указывают. Примеры реализации данного изобретения включают примеры, представленные в данном изобретении, и хотя представленные в примерах соединения (или их соли) могут иметь одну хиральную или конформационную форму, дополнительные варианты реализации изобретения включают все другие стереоизомеры и конформационные формы описанных в примерах соединений, а также их фармацевтически приемлемые соли. Такие примеры реализации включают любые изолированные энантиомеры, диастереомеры и/или конформационные варианты таких структур, а также любые смеси, содержащие более одной формы.

Кроме того, если в молекуле присутствует двойная связь или полностью или частично насыщенная кольцевая система, или присутствует более одного центра асимметрии, или связь с ограниченным вращением, могут образовываться диастереомеры. Предполагают, что любые диастереомеры, в виде выделенных, очищенных или частично очищенных диастереомеров, или их смеси включены в объем данного изобретения. Кроме того, некоторые соединения по данному изобретению могут существовать в различных таутомерных формах, и предполагают, что любые таутомерные формы, которые могут образовывать соединения по данному изобретению, включены в объем настоящего изобретения.

Термин "энантиомерное обогащение" при использовании в данном изобретении относится к увеличению количества одного энантиомера по сравнению с другим. Удобным методом выражения достигнутого энантиомерного обогащения является понятие энантиомерного избытка, или "ее" (enantiomeric excess), который определяют с использованием следующего уравнения:

$$\text{ee} = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

где E^1 представляет собой количество первого энантиомера, а E^2 представляет собой количество второго энантиомера. Таким образом, если исходное соотношение двух энантиомеров составляет 50:50, как, например, в рацемической смеси, и получают энантиомерное обогащение, достаточное для получения конечного соотношения 70:30, то "ее" относительно первого энантиомера составляет 40%. При этом, если конечное соотношение составляет 90:10, "ее" в отношении первого энантиомера составляет 80%. Значение "ее" более 90% является предпочтительным, более предпочтительным является "ее" более 95% и особенно предпочтительным является "ее" более 99%. Энантиомерное обогащение может быть легко определено специалистом в данной области с использованием стандартных способов и процедур, например газовой хроматографии или высокоеффективной жидкостной хроматографии с хиральной колонкой. Выбор подходящей хиральной колонки, элюента и условий, необходимых для осуществления разделения энантиомерных пар, находится в пределах компетенции специалиста в данной области. Кроме того, некоторые стереоизомеры и энантиомеры соединений формулы (I) могут быть получены специалистом в данной области с использованием хорошо известных методик и способов, например, таких как описаны в J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, и E.L. Eliel and S.H. Wilen, "Stereochimistry of Organic Compounds" (Wiley-Interscience 1994), и европейской заявке на патент № EP-A-838448, опубликованной 29 апреля 1998 г. Примеры способов разделения включают методы перекристаллизации или хиральную хроматографию.

Соединения формулы (I) могут быть получены специалистом в данной области на основании ряда процедур, некоторые из которых проиллюстрированы в изложенных ниже способах и схемах. Конкретный порядок стадий, необходимых для получения соединения формулы (I), зависит от конкретного синтезируемого соединения, исходного вещества и относительной лабильности замещенных групп. Реагенты или исходные вещества доступны для специалиста в данной области, и в тех случаях, когда они не являются коммерчески доступными, они могут быть легко синтезированы специалистом в данной области на основании стандартных процедур, обычно применяемых в данной области, наряду с различными способами и схемами, изложенными ниже.

Следующие схемы, препараты, примеры и способы представлены для лучшего объяснения практической стороны данного изобретения, и они никоим образом не ограничивают объем изобретения. Как ясно специалисту в данной области, возможны различные модификации, не выходящие за пределы сущности и объема изобретения. Все публикации, упомянутые в описании, свидетельствуют об уровне спе-

циалистов в области, к которой относится изобретение.

Оптимальное время проведения реакций, представленных в схемах, примерах, описаниях получения препаратов и способах, можно определить путем наблюдения за протеканием реакции с помощью стандартных хроматографических методов. Кроме того, предпочтительно проведение реакций по данному изобретению в инертной атмосфере, такой как, например, аргоновой, азотной. Выбор растворителя, как правило, не является критичным при условии, что используемый растворитель является инертным по отношению к протекающей реакции и в достаточной степени переводит реагенты в раствор, чтобы могла проходить желаемая реакция. Соединения предпочтительно выделяют и очищают перед их применением в последующих реакциях. Некоторые соединения могут быть выкристаллизованы из реакционного раствора и затем собраны путем фильтрации или реакционный растворитель может быть удален путем экстракции, выпаривания или декантацией. Промежуточные и конечные продукты формулы (I) могут быть дополнительны очищены, если необходимо, с применением стандартных способов, например перекристаллизации или хроматографии на твердых носителях, таких как силикагель или оксид алюминия.

Специалисту в данной области понятно, что не все заместители совместимы со всеми условиями реакции. Такие соединения могут быть защищены или модифицированы на подходящем этапе синтеза способами, хорошо известными в данной области.

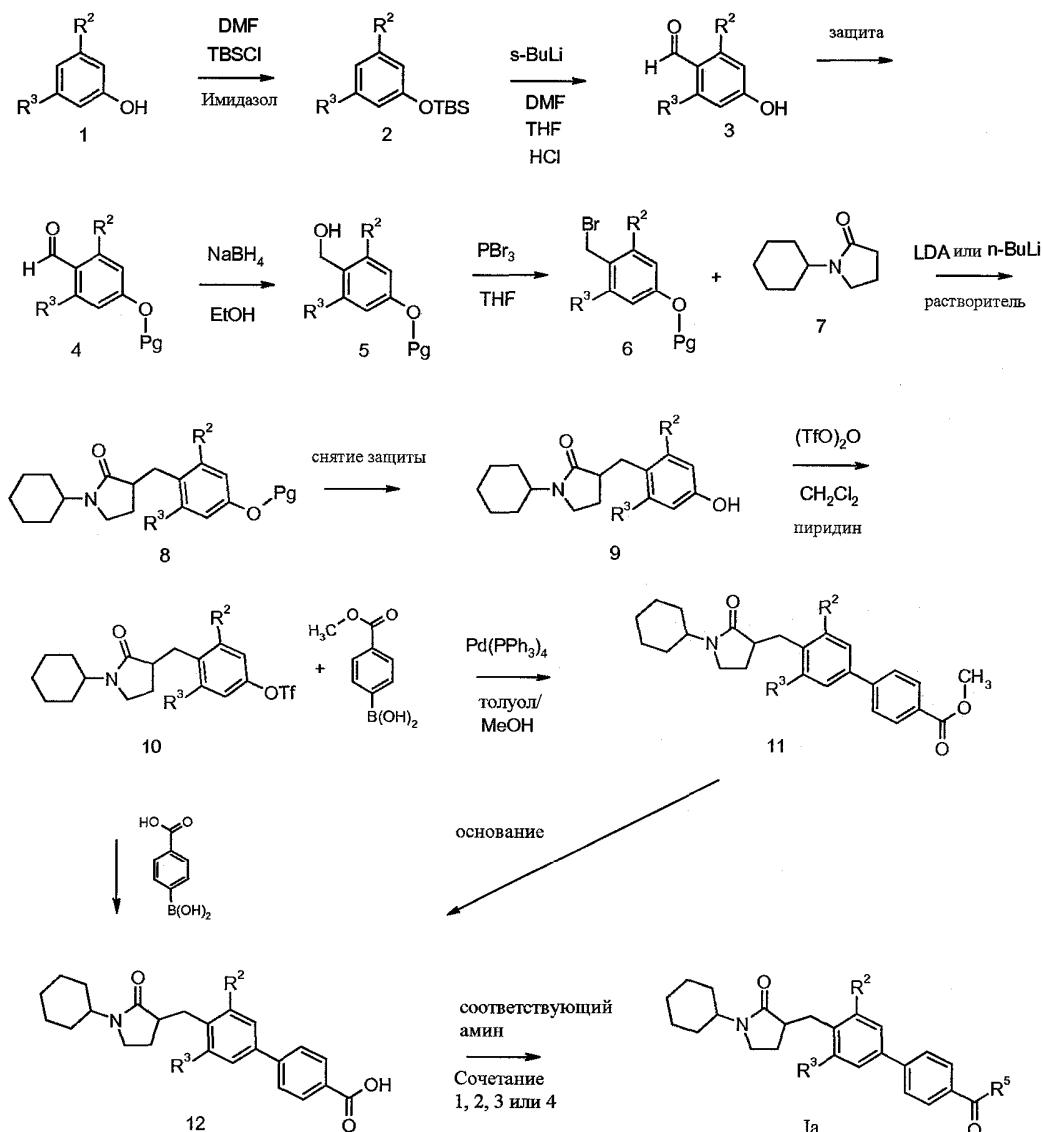
Термины и сокращения, используемые в настоящих схемах, описаниях получения соединений, примерах и способах, имеют общепринятые значения, если это не определено иначе. Например, при использовании в данном изобретении следующие термины имеют указанное значение: "экв." означает эквиваленты; "фунтов/кв.дюйм" ("psi") означает фуны на квадратный дюйм; "мин" обозначает минуты; "ч" обозначает часы; "TCX" обозначает тонкослойную хроматографию; "ВЭЖХ" относится к высокоэффективной жидкостной хроматографии; "R_f" относится к фактору удерживания; "R_t" относится к времени удерживания; "δ" относится к химическому сдвигу в миллионных долях (м.д.) по традиционной для ЯМР шкале относительно тетраметилсилина; "MC" обозначает масс-спектрометрию, наблюдаемую массу обозначают как [M+H], если не указано иначе; "MS (FD)" относится к описанию области масс-спектрометрии; "MS (IS)" относится к масс-спектрометрии с ионным распылением; "Масс-спектр (ионное распыление)" относится к способу ионизации посредством ионного распыления; "MS (FIA)" относится к масс-спектрометрическому анализу с введением потока; "MS (FAB)" относится к масс-спектрометрии с бомбардировкой быстрыми атомами; "MS (EI)" относится к масс-спектрометрии с электронным ударом; "MS (ES)" относится к масс-спектрометрии с распылением электронов; "MS (EI+)" относится к масс-спектрометрии с электронным ударом при ионизации электрораспылением; "MS (ES+)" относится к масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением; "MS (APCI)" относится к масс-спектрометрии с химической ионизацией при атмосферном давлении; "УФ" относится к ультрафиолетовой спектрометрии; "¹H ЯМР" относится к спектрометрии протонного ядерного магнитного резонанса; "LC-MS" относится к жидкостной хроматографии, завершающейся масс-спектрометрией; "GC/MS" относится к газовой хроматографии, завершающейся масс-спектрометрией; "ИК" относится к инфракрасной спектрометрии, для ИК-спектров приведены только максимумы поглощения, представляющие интерес, а не все наблюдаемые максимумы; "КТ" относится к комнатной температуре; "ТГФ (THF)" относится к тетрагидрофурану; "ЛАГ (LAH)" относится к алюмогидриду лития; "ЛДА (LDA)" обозначает дизопропилямид лития; "ДМСО (DMSO)" обозначает диметилсульфоксид; "ДМФ (DMF)" обозначает диметилформамид; "EtOAc" относится к этилацетату; "Pd-C" относится к палладию на углероде; "ДХМ (DCM)" имеет отношение к дихлорметану; "ДМАП (DMAP)" относится к диметиламинопиридину; "Li-ГМДС (LiHMDS)" относится к гексаметилдисилазану лития; "ТФА (TFA)" относится к трифтормукусной кислоте; "ЭДАК (EDAC)" относится к N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимидгидрохлориду; "ГОБТ (НОВТ)" относится к 1-гидроксибензотриазолу; "Bn-9-ББН (Bn-9-BBN)" относится к бензил-9-борабицикл[3.3.1]нонану; "Pd(дппф)Cl₂" обозначает [1,1'-бис(дифенилfosфино)ферроцен]дихлорпалладия(II); "EDCI" обозначает N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимидгидрохлорид; "DBU" обозначает 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецен-7; "TBSCl" относится к трет-бутилдиметилсиланлоксиметилхлориду; "NBS" относится к N-бромускциниму; "TsOH" относится к п-толуолсульфокислоте; "DCE" относится к дихлорэтану; "DAST" обозначает трифтормид(диэтиламино)серы; "EA/H" обозначает смесь этилацетата/гексана; "Pd₂(dba)₃" обозначает бис-(дibenзилиденацетон)палладий; "BINAP" относится к 2,2'-бисдифенилfosфино-1,1'-бинафталену; "НМР (NMR)" относится к N-метилпирролидину; "TMSCN" обозначает trimетилсilyлцианид; "ТВАФ (TBAF)" обозначает фторид тетрабутиламмония; "Tf₂O" обозначает трифторметансульфоновый ангидрид; "TBSO" обозначает трет-бутилдиметилсиланлокси; "OTf" относится к трифторметансульфонату; "MeTi(Oi-Pr)₃" обозначает триизопропоксид метилтитана; "BBr₃" обозначает трибромид бора; "PBr₃" обозначает трибромид фосфора; "Pd(PPh₃)₄" относится к тетракис-(трифенилfosфин)палладия(0); "OAc" относится к ацетату; "ДМЭ (DME)" относится к диметилэтану; "Et₂O" обозначает диэтиловый эфир; "(Ph₃P)₄Pd" обозначает тетракис-(трифенилfosфин)палладия(0); "ДМФДМА (DMFDMA)" обозначает N,N-диметилформамид диметилацеталь; "Et₃N" обозначает триэтиламин; "tBu" обозначает т-бутил; "DIPEA" относится к дизопропилэтиламину; "EDC" обозначает (3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид; "HOAc" относится к уксусной кислоте; "boc"

обозначает т-бутоксикарбонил; в структурных формулах "Ph" относится к фенилу; "Me" относится к метилю; "Et" обозначает этил; "Bn" обозначает бензил; "MeOH" обозначает метанол; "OTf" относится к трифторметансульфонату; "TIPSO" относится к триизопропилсиланилокси; "TBSO" обозначает трет-бутилдиметилсиланилокси.

Примеры, представленные в данном патенте, иллюстрируют настоящее изобретение, но никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения. Названия промежуточных соединений и соединений из примеров получены с использованием программ AutoNom 2.2 в ChemDraw Ultra или AutoNom 2000 в MDL ISIS/Draw версии 2.5 SP1 от MDL Information Systems, Inc. или получены с помощью Chemical Abstracts Services.

Для получения спектров ^1H ЯМР с использованием указанных растворителей применяли спектрометр Varian INOVA 400 МГц. Прибор Agilent HP1100, оснащенный масс-спектрометром (Agilent MSD SL), применяли для LC-MS. Waters Xterra C18 (2,1×50 мм, 3,5 мкм) применяли в качестве стационарной фазы, стандартная методика включала использование элюента переменного состава 5-100% ацетонитрил/метанол (50:50) с 0,2% формиатом аммония в течение 3,5 мин, затем - 100% В в течение 0,5 мин при температуре колонки 50°C и скорости потока 1,0 мл/мин. Другой стандартный метод включал использование элюента переменного состава 5-100% ацетонитрил/метанол (50:50) с 0,2% формиатом аммония в течение 7,0 мин, затем - 100% В в течение 1,0 мин при температуре колонки 50°C и скорости потока 1,0 мл/мин. Дополнительный анализ методом МС с помощью Agilent MSD (замкнутая система) включал стандартный проточно-инжекционный анализ (ПИА) без применения колонки при скорости потока 0,5 мл/мин 80% MeOH с 6,5 ММ ацетатом аммония и времени пробега 30 с.

Схема А



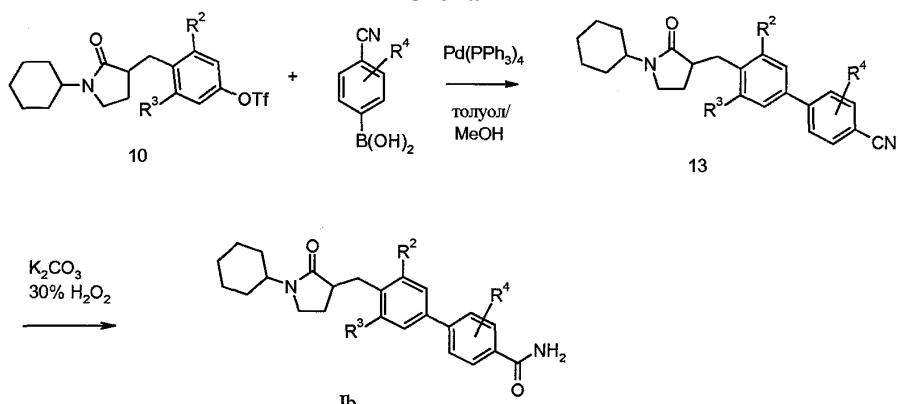
В схеме А необязательно замещенный фенол 1 "защищают" (вводят защитную группу, например, с помощью TBSCl) с образованием соединения 2, затем соединение 2 преобразуют в альдегид 3. Соединение 3 реагирует с соединением, содержащим защитную группу (Pg) и уходящую группу (Lg) с образова-

нием эфирного соединения 4. Pg может представлять собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{-фенил}$, а Lg может представлять собой мезилат или галоген. Предпочтительно соединение Lg-Pg представляет собой I- CH_3 или Br- $\text{CH}_2\text{-фенил}$. Альдегид восстанавливают с образованием спирта 5, а затем преобразуют в соединение 6, подходящая форма которого может быть использована для взаимодействия с соединением 7. Предпочтительно соединение 5 галогенируют с помощью PBr_3 с образованием 2-бром-метил-соединений. Проводят реакцию лактама 7 с основанием, например LDA, n-BuLi или трет-бутиксидом калия (предпочтительно LDA), а затем его алкилируют в апротонном растворителе (предпочтительно THF) соединением 6 с получением соединения 8. С соединения 8 снимают защиту подходящим способом, например используя BBr_3 или водород с катализатором, с образованием фенола 9. Соединение 9 превращают в 10 путем проведения реакции с трифторметансульфоновым ангидридом и основанием, например, пиридином. С участием 10 проводят реакцию соединения, используя в качестве реагента фенилбороновую кислоту и катализатор, например тетракис-трифенилфосфин палладия.

Фенилбороновая кислота может представлять собой π -карбоксифенилбороновую кислоту или π -карбоксиметилфенилбороновую кислоту. Если применяют π -карбоксифенилбороновую кислоту, получают соединение 12. Однако, если применяют π -карбоксиметилфенилбороновую кислоту, получают соединение 11. Таким образом, необходимо провести гидролиз метилового эфира с использованием соответствующего основания, например гидроксида калия. Амид Ia можно получить с использованием методики проведения реакции соединения, как это описано в методике проведения реакции соединения 1, 2, 3 или 4 в препаративных примерах и примерах.

Введение и удаление защитных групп из соединений с образованием соединения формулы Ia и других хорошо известны специалистам в данной области и описаны в литературе (например, см. Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley and Sons Inc., 1999).

Схема В



В схеме В амид Ib можно получить из соединения 10 путем проведения реакции с необязательно замещенной 4-цианофенилбороновой кислотой с образованием соединения 13. Соединение 13 затем окисляют с получением амида Ib.

Схема С



В схеме С соединение 10 можно превратить в Ic в одну стадию с применением катализатора (например, палладия), π -хлоркарбонилфенилбороновой кислоты, основания и амина в подходящем растворителе, например в диметоксигетане.

Препаративный пример 1.

2,6-Дихлор-4-гидроксибензальдегид.

Растворяют 3,5-дихлорфенол (1 кг, 6,13 моль) в 3 л диметилформамида (ДМФ) и охлаждают до 0°C. Добавляют имидазол (918,74 г, 6,75 моль), а затем хлорид тетрабутилдиметилсилана (1017,13 г, 6,75 моль). Нагревают смесь до комнатной температуры и перемешивают в течение 15 мин. Выливают в воду (6 л) и экстрагируют эфиrom (4 л). Дважды промывают органический слой водой, затем 10% водным раствором хлорида лития и солевым раствором перед сушкой над сульфатом натрия. Фильтруют и концентрируют под вакуумом с получением трет-бутил(3,5-дихлорфенокси)диметилсилана (1700 г) в виде масла.

Растворяют трет-бутил(3,5-дихлорфенокси)диметилсилан (425 г, 1,5 моль) в 4 л сухого тетрагидрофурана и охлаждают до -68°C. Медленно добавляют 1,1 эквивалент втор-бутиллития (103,1 г, 1,61 моль) при -68°C (~1,75 ч). После завершения добавления перемешивают реакционную смесь при -70°C в тече-

ние 30 мин. Добавляют диметилформамид (168,5 г, 2,3 моль) и перемешивают реакционную смесь при -70°C в течение 1 ч. Добавляют 1 М соляную кислоту в воде (3,5 л) и дают реакционной смеси нагреться до комнатной температуры.

Выливают реакционную смесь в эфир (5 л), промывают водой, затем солевым раствором. Сушат над сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом до оранжевого твердого вещества. Растирают в порошок с холодным дихлорметаном и фильтруют с получением 250 г (80%) бледно-желтого твердого вещества.

Препартивный пример 2.

2,6-Дихлор-4-метоксибензальдегид.

Соединяют 2,6-дихлор-4-гидроксибензальдегид (120 г, 628,24 ммоль) и карбонат калия (173,65 г, 1256,5 ммоль) в 900 мл диметилформамида и обрабатывают (107 г, 753,9 ммоль). Перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Отфильтровывают твердое вещество и выливают в 6 л воды. Фильтруют твердое вещество, промывают несколько раз водой, сушат на воздухе и растворяют в этилацетате. Промывают водой, а затем солевым раствором, после чего сушат над сульфатом натрия. Фильтруют и концентрируют под вакуумом до объема ~100 мл; в этот момент твердое вещество начинает разламываться. Затем отфильтровывают концентрат от фильтрата с получением второй партии. Промывают гексаном, объединяют все твердое вещество и сушат под вакуумом с получением 112,3 г грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,41 (с, 1H), 6,90 (с, 2H), 3,87 (с, 3H).

Препартивный пример 3.

2,6-Дихлор-4-бензилоксибензальдегид.

Обрабатывают смесь 2,6-дихлор-4-гидроксибензальдегида (250 г, 1,3 моль) и карбоната калия (361,8 г, 2,62 моль) в 2 л диметилформамида бромистым бензилом (268,64 г, 1,57 моль). Перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Отфильтровывают твердые вещества и выливают в 12 л воды. Отфильтровывают твердые вещества, промывают несколько раз водой, сушат на воздухе и растворяют в этилацетате. Сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют под вакуумом до ~1,5 л. Дают осадиться в течение ночи и затем фильтруют. Промывают твердое вещество минимальным количеством гексана и сушат под вакуумом. Концентрируют фильтрат под вакуумом и растворяют в порошок с гексаном с получением второй партии продукта, который при объединении с первой партией составляет 245 г белых кристаллов. Повторяют эти операции для получения третьей партии в 80 г в виде светло-красно-коричневого порошка (общий выход 88%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,26 (с, 1H), 7,43 (м, 5H), 7,28 (с, 2H), 5,25 (с, 2H).

Препартивный пример 4.

(2,6-Дихлор-4-метоксифенил)метанол.

Сuspendируют 2,6-дихлор-4-метоксибензальдегид (112 г, 546 ммоль) в 1500 мл этанола и охлаждают в ледяной бане до 7°C.Добавляют боргидрид натрия (20,67 г, 546 ммоль) порциями с получением раствора. Убирают ледяную баню и перемешивают в течение 2 ч. Осторожно добавляют реакционную смесь к насыщенному раствору хлорида аммония (~4 л) и перемешивают до полного прекращения реакции. Экстрагируют дихлорметаном (3×1 л) и сушат объединенные органические экстракты над сульфатом натрия. Фильтруют и концентрируют под вакуумом с получением 113 г светло-красно-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,86 (с, 2H), 4,86 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,07 (с, 1H).

Препартивный пример 5.

(2,6-Дихлор-4-бензилоксифенил)метанол.

Указанное соединение получают, по существу, так же, как получали препартивный пример 4.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,38 (м, 4H), 7,33 (м, 1H), 7,12 (с, 2H), 5,14 (с, 2H), 5,05 (т, 1H), 4,59 (д, 2H).

Препартивный пример 6.

2-Бромметил-1,3-дихлор-5-метоксибензол.

Растворяют (2,6-дихлор-4-метоксифенил)метанол (113 г, 545,76 ммоль) в 1200 мл сухого ТГФ и охлаждают до 0°C в атмосфере азота.Добавляют PBr₃ (59,1 г, 218,3 ммоль) в атмосфере азота и перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Выливают в насыщенный водный раствор NaHCO₃ и экстрагируют EtOAc. Сушат и концентрируют под вакуумом с получением 129,4 г продукта в виде грязно-белого твердого вещества.

ЯМР (CDCl₃) δ 6,88 (с, 2H), 4,73 (с, 2H), 3,79 (с, 3H).

Препартивный пример 7.

2-Бромметил-1,3-дихлор-5-бензилоксибензол.

Указанное соединение получают, по существу, так же, как получали препартивный пример 6, с выходом 89%. ES MS (m/z): 347 (M+1).

Препартивный пример 8.

1-Циклогексил-3-(2,6-дихлор-4-метоксибензил)пирролидин-2-он.

Растворяют имеющийся в продаже 1-циклогексилпирролидин-2-он (88,2 г, 527,9 ммоль) в 2500 мл

тетрагидрофурана и охлаждают до -78°C. Добавляют 176 мл 2 М LDA и перемешивают в течение ~5 мин. Добавляют 2-бромметил-1,3-дихлор-5-метоксибензол (95 г, 351,9 ммоль) и позволяют реакционной смеси нагреться до комнатной температуры. Выливают смесь в насыщенный раствор хлорида аммония и дважды экстрагируют дихлорметаном. Сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом с получением красно-коричневого твердого вещества. Добавляют смесь гексанов и интенсивно перемешивают перед фильтрованием. Осадок на фильтре несколько раз промывают холодным гексаном с получением 86 г (69%) светло-красно-коричневого твердого вещества: MS (m/z): 356 (M+).

Препартивный пример 9.

1-Циклогексил-3-(2,6-дихлор-4-гидроксибензил)пирролидин-2-он.

Растворяют 1-циклогексил-3-(2,6-дихлор-4-метоксибензил)пирролидин-2-он (86 г, 241,4 ммоль) в 1300 мл дихлорметана, затем охлаждают до 0°C в атмосфере азота. К перемешиваемому холодному раствору медленно добавляют BBr_3 (120,9 г, 482,75 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже 3,5°C. Перемешивают раствор в холодном состоянии в течение ~2 ч, затем выливают в 4 л насыщенного раствора бикарбоната натрия и интенсивно перемешивают в течение ~20 мин. Фильтруют и промывают твердое вещество водой, затем сушат на воздухе на воронке. Отделяют органическую часть фильтрата и промывают водой, а затем солевым раствором. Сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Сuspendируют полученный красно-коричневый осадок в дихлорметане, фильтруют, промывают твердое вещество дихлорметаном и сушат с получением 10,5 г грязно-белого твердого вещества. Объединяют все осадки и сушат в течение ночи в вакуумной печи при 45°C с получением 78,6 г (95%) светло-красно-коричневого твердого вещества: MS (m/z) 342 (M+).

Препартивный пример 10.

3,5-Дихлор-4-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)фениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты.

Сuspendируют 1-циклогексил-3-(2,6-дихлор-4-гидроксибензил)пирролидин-2-он (73,5 г, 214,75 ммоль) в 1200 мл дихлорметана и охлаждают до 0°C. Добавляют пиридин (169,9 г, 2147,5 ммоль), а затем трифторметансульфоновый ангидрид (90,9 г, 322,12 ммоль).

Выливают смесь в 2 л воды и разделяют слои. Промывают насыщенным раствором CuSO_4 с получением эмульсии. Добавляют твердый NaCl с получением твердого синего осадка с эмульсией.Добавляют воду, чтобы сделать смесь жидкой, и отфильтровывают твердое вещество. Промывают твердое вещество водой, а затем дихлорметаном и отделяют синий водный слой от красного органического слоя. Сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом с получением вязкого красного масла. Очищают с помощью хроматографии на силикагеле с использованием 2 кг силикагеля и 25% этилацетат/гексан с получением 78,4 г (77%) грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,8 (с, 2Н), 3,7 (м, 1Н), 3,3 (м, 2Н), 3,15 (м, 1Н), 2,85 (м, 1Н), 2,67 (м, 1Н), 1,95 (м, 1Н), 1,7 (м, 3Н), 1,58 (м, 3Н), 1,4-1,2 (м, 4Н), 1,15 (м, 1Н).

Препартивный пример 11.

Метиловый эфир 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты.

Растворяют 3,5-дихлор-4-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)фениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты (5 г, 10,54 ммоль) в 50 мл толуола, добавляют 2 М водный раствор карбоната натрия и откачивают/продувают азотом 3 раза. Добавляют п-карбоксиметилфенилбороновую кислоту (2,85 г, 15,81 ммоль), снова дегазируют, затем добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,22 г, 1,05 ммоль). Еще раз дегазируют/продувают, а затем кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Разделяют слои, дважды промывают органический слой водой, а затем промывают солевым раствором. Сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом с получением коричневой пены. Добавляют этилацетат с получением красно-коричневого твердого вещества и фильтруют его с получением 3,8 г продукта.

Концентрируют фильтрат, чтобы извлечь еще 0,4 г продукта после очистки с помощью хроматографии на силикагеле с использованием 25% этилацетата: MS (m/z): 460 (M+).

Препартивный пример 12.

3',5'-Дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновая кислота.

Помещают метиловый эфир 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты (45 г, 97,74 ммоль) в 2 л этанола и добавляют KOH (27,42 г, 488,7 ммоль). Нагревают смесь до 50°C в течение ~4 ч. Фильтруют темную смесь через Celite®, пока она еще горячая. Разбавляют ~3 л воды и дают остить до комнатной температуры. Подкисляют 1н. хлористо-водородной кислотой до pH 2 при интенсивном перемешивании. Фильтруют, промывают водой и сушат под вакуумом до получения 42 г (96%) светло-красно-коричневого твердого вещества: MS (m/z): 446 (M+).

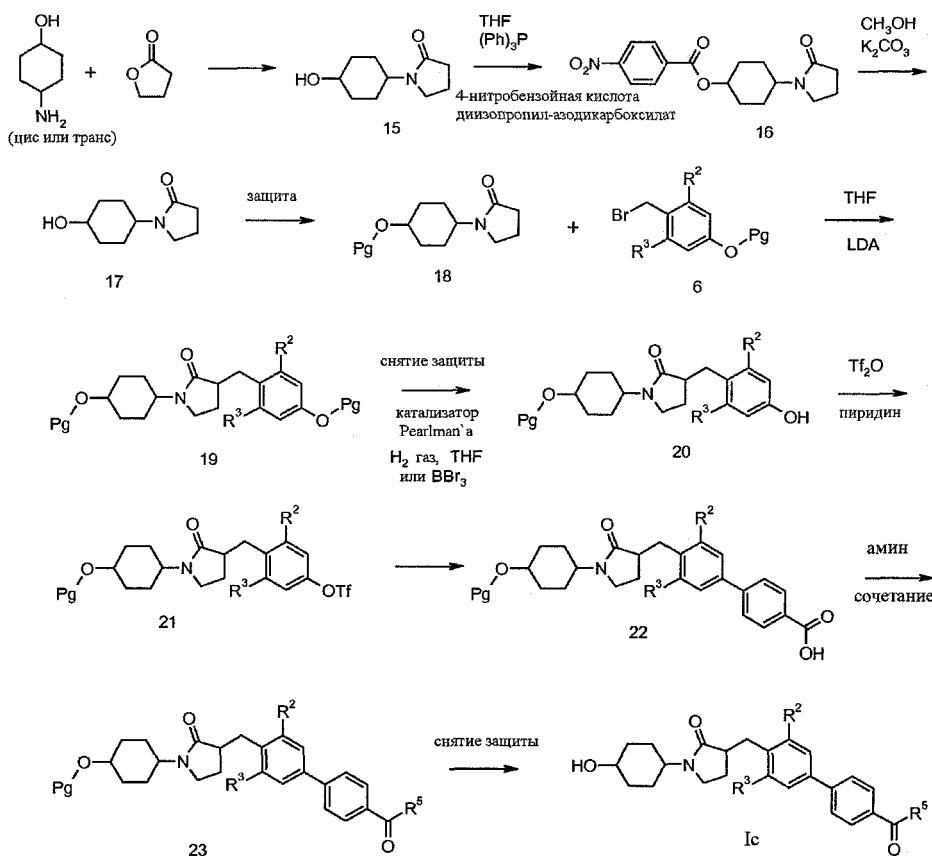
Препартивный пример 13.

Синтез 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)-3-фторбифенил-4-карбонитрила.

Объединяют препартивный пример 10 (3,5-дихлор-4-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)фениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты) (1,85 г, 3,90 ммоль), ТГФ (40 мл), 4-

циано-3-фторфенилбороновую кислоту (0,77 г, 4,68 ммоль), карбонат натрия (1,24 г, 11,70 ммоль) и воду (10 мл) в круглодонной колбе. Перемешивают смесь 60°C в течение 5 мин, а затем добавляют тетракистрифенилfosфин палладия (0,225 г, 0,20 ммоль). Нагревают смесь при 80°C и перемешивают в течение 3 ч. Охлаждают и распределяют между этилацетатом и водным раствором хлористо-водородной кислоты (1н.). Отделяют органическую фазу, промывают водой, а затем солевым раствором. Сушат жидкость над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Очищают силикагелем (25% этилацетат/гексан) с получением 1,07 г (62%) продукта: MS (m/z): 445,0 (M⁺).

Схема D



В схеме D лактам 15 получается при реакции лактона с цис- или транс-4-аминоциклогексанолом. Затем получают 4-(2-оксопирролидин-1-ил)циклогексиловый эфир нитробензойной кислоты 16 при реакции 15 с 4-нитробензойной кислотой. В этой реакции, если 15 представляет собой цис-гидроксисоединение, то 16 представляет собой 4-(2-оксопирролидин-1-ил)циклогексиловый эфир транс-нитробензойной кислоты и 4-гидрокси в соединении Id представляет собой транс-. Если 15 представляет собой транс-гидроксисоединение, то 16 представляет собой 4-(2-оксопирролидин-1-ил)циклогексиловый эфир цис-нитробензойной кислоты, и 4-гидрокси в соединении Id представляет собой цис-4-Гидроксисоединение 17 соответствующим образом защищено (см. Greene), предпочтительно TBSCl, и защищенный лактам 18 алкилируют посредством 6 (см. схему А) с образованием соединения 19. С эфира 19 снимают защиту с образованием 20, и он реагирует с трифторметансульфоновым ангидридом с образованием 21. Карбоновую кислоту 22 получают за счет реакции соединения бороновой кислоты. Амид 23 получают, а затем снимают защиту с образованием соединения формулы Ic.

Препартивный пример 14.

1-(транс-4-Гидроксициклогексил)пирролидин-2-он.

Добавляют транс-4-аминоциклогексанол (230 г, 2,0 моль) к γ -бутиrolактону (140 мл, 1,82 моль) в 1 л круглодонной колбе, снабженной большой магнитной мешалкой, термометром и холодильником/барботером для продувки азота. Нагревают смесь при 190°C в течение 68 ч. Охлаждают до температуры окружающей среды и смешивают с водой (1 л). Экстрагируют дихлорметаном (10×1,5 л). Сушат экстракты над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают до коричневого твердого вещества. Растирают в порошок с диэтиловым эфиром с получением 144,7 г (43%) указанного соединения: MS (m/z): 184 (M⁺).

Препартивный пример 15.

4-(2-Оксопирролидин-1-ил)циклогексиловый эфир цис-4-нитробензойной кислоты.

Растворяют 1-(транс-4-гидроксициклогексил)пирролидин-2-он (144 г, 0,79 моль) в сухом тетрагидрофуране (5 л) и охлаждают до -5°C в атмосфере азота. Добавляют трифенилфосфин (310 г,

1,185 моль) и 4-нитробензойную кислоту (198 г, 1,185 моль). По каплям добавляют диизопропил азодикарбоксилат (230 мл, 1,185 моль) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (1 л) и экстрагируют дихлорметаном ($2\times2,5$ л) в 20 л разделительной воронке. Сушат объединенные органические слои над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Очищают над силикагелем (изогексан/этилацетат 50-100%, затем 10% метанол в этилацетате) с получением 163 г (62%) указанного соединения.

Препартивный пример 16.

цис-1-(4-Гидроксициклогексил)пирролидин-2-он.

Растворяют 4-(2-оксопирролидин-1-ил)циклогексиловый эфир цис-4-нитробензойной кислоты (87,9 г, 264 ммоль) в метаноле (1,35 л) и воде (150 мл) и обрабатывают карбонатом калия (109,5 г, 800 ммоль). Перемешивают при комнатной температуре в течение ночи с образованием белого осадка. Выпаривают до сухого состояния. Удаляют избыток воды путем смешивания с этанолом и концентрирования до сухого состояния под вакуумом. Повторяют эту процедуру. Перемешивают в тетрагидрофуране (1 л) в течение 1 ч и затем фильтруют. Выпаривают фильтрат до (состояния) масла и кристаллизуют из диэтилового эфира (100 мл) с получением 40 г (83%) указанного соединения.

Препартивный пример 17.

цис-1-[4-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)циклогексил]пирролидин-2-он.

Растворяют цис-1-(4-гидроксициклогексил)пирролидин-2-он (40 г, 220 ммоль) в сухом дихлорметане (1 л). Добавляют имидазол (22,5 г, 330 ммоль), а затем трет-бутилдиметилсилан хлорид (50 г, 330 ммоль). Перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Промывают водой (250 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (250 мл). Сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают до состояния масла. Пропускают через слой силикагеля посредством изогексана/этилацетата (0-50%) с получением 51 г (79%) указанного соединения в виде прозрачного бледно-желтого масла: MS (m/z): 298 (M+1).

Препартивный пример 18.

3-(4-Бензилокси-2,6-дихлорбензил)-цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)циклогексил]-пирролидин-2-он.

Указанное соединение получают, по существу, способом для препартивного примера 8 (1-циклогексил-3-(2,6-дихлор-4-метоксибензилпирролидин-2-она)) с выходом 53%, исходя из 2-бромметил-1,3-дихлор-5-бензилоксибензола и цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)циклогексил]пирролидин-2-она.

Препартивный пример 19.

цис-1-[4-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)циклогексил]-3-(2,6-дихлор-4-гидроксибензил)пирролидин-2-он.

Добавляют раствор 3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)циклогексил]пирролидин-2-она (8,5 г, 15,1 ммоль) в 25 мл тетрагидрофурана к 0,5 г катализатора Pearlman и гидрогенизируют полученную смесь, используя газообразный водород из баллона, в течение 2 ч. Фильтруют через Celite® и концентрируют до достижения твердого состояния. Очищают с помощью хроматографии на силикагеле с использованием смеси гексаны/этилацетат с получением 4,4 г (61%) продукта.

Препартивный пример 20.

4-{цис-1-[4-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)циклогексил]-2-оксопирролидин-3-илметил}-3,5-дихлорфениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты.

Указанное соединение получают, по существу, способом для препартивного примера 10 с выходом 88%, исходя из цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)циклогексил]-3-(2,6-дихлор-4-гидроксибензил)пирролидин-2-она.

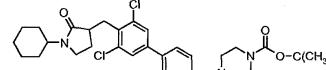
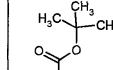
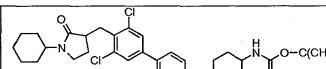
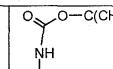
Препартивный пример 21.

4'-{цис-1-[4-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)циклогексил]-2-оксопирролидин-3-илметил}-3',5'-дихлорбифенил-4-карбоновая кислота.

Указанное соединение получают, по существу, способом получения препартивного примера 11 с выходом 88%, исходя из 4-{цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)циклогексил]-2-оксопирролидин-3-илметил}-3,5-дихлорфенилового эфира трифторметансульфоновой кислоты и 4-карбоксифенил борновой кислоты.

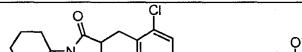
Препараты (промежуточные соединения), приведенные в табл. 1, можно получить, по существу, так, как это описано в примере 3, за исключением того, что амин заменен указанным амином.

Таблица 1

Препартивный пример	Структура и название	Амин	Масс-спектр
22	 <p>Трет-бутиловый эфир 4-[3', 5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)-бифенил-4-карбонил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты</p>		MS (m/z) 614 (M+)
23	 <p>Трет-бутиловый эфир 1-[3', 5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)-бифенил-4-карбонил]-пиперидин-4-ил} -карбаминовой кислоты</p>		MS (m/z) 628 (M+)

Препараты (промежуточные соединения), приведенные в табл. 2, можно получить, по существу, так, как это описано для препарата 8а, за исключением того, что амин заменен указанным амином.

Таблица 2

Препаративный пример	Структура и название	Амин	Масс-спектр
24	 <p>1-циклогексил-3-[3,5-дихлоро-4'-(1,4-диокса-спиро[4.5]декан-8-карбонил)-бифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он</p>		* ЯМР ниже

* ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,8-7,75 (м, 4H), 7,45 (д, 2H), 3,85 (с, 4H), 3,6-3,55 (м, 2H), 3,4-3,2 (м, 5H), 3,15 (кв, 1H), 2,9-2,8 (м, 1H), 2,75-2,65 (м, 1H), 1,95-1,85 (м, 1H), 1,75-1,5 (м, 10H), 1,45-1,15 (м, 4H), 1,1-1,0 (м, 1H).

Схема E

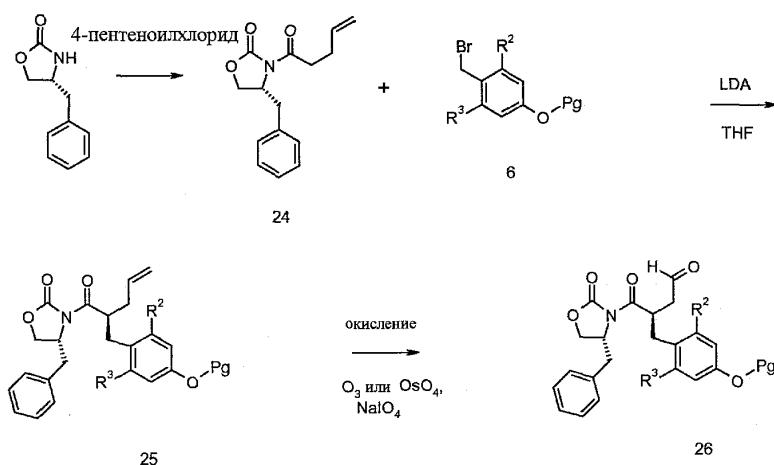
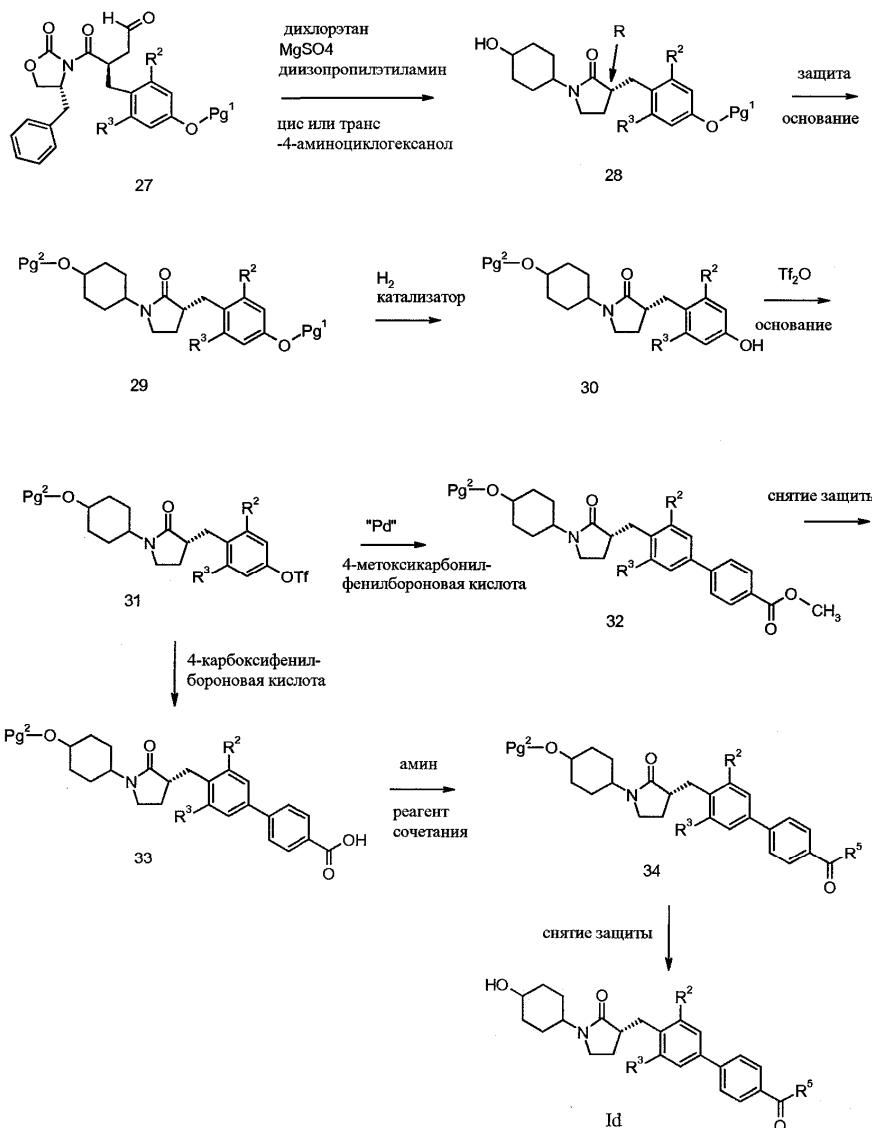


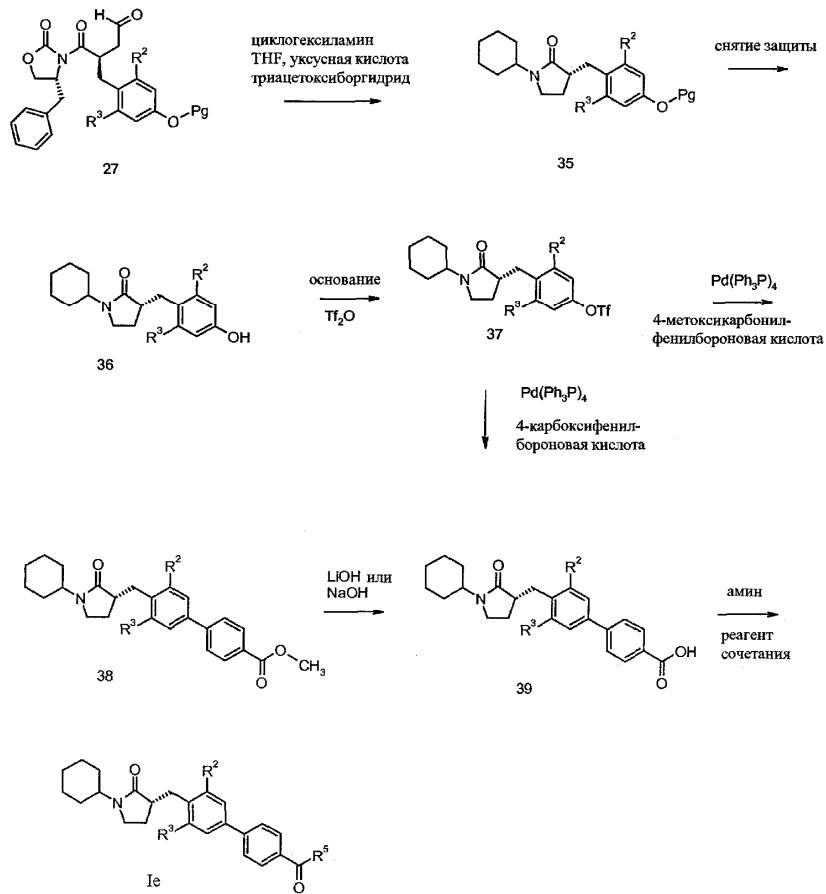
Схема Е иллюстрирует стереоселективный синтез с образованием промежуточного соединения 26. Соединение 24 получают путем ацилирования имеющегося в продаже (R)-4-бензилоксалидин-2-она 4-пентеноил хлоридом. Затем его алкилируют необязательно замещенным соединением 6 (см. схему А) с получением соединения 25. Соединение 25 окисляют с образованием альдегидного промежуточного соединения 26 с использованием озона и трифенилfosфина или тетроксида осмия и окислителя, например метапериодата натрия.

Схема F



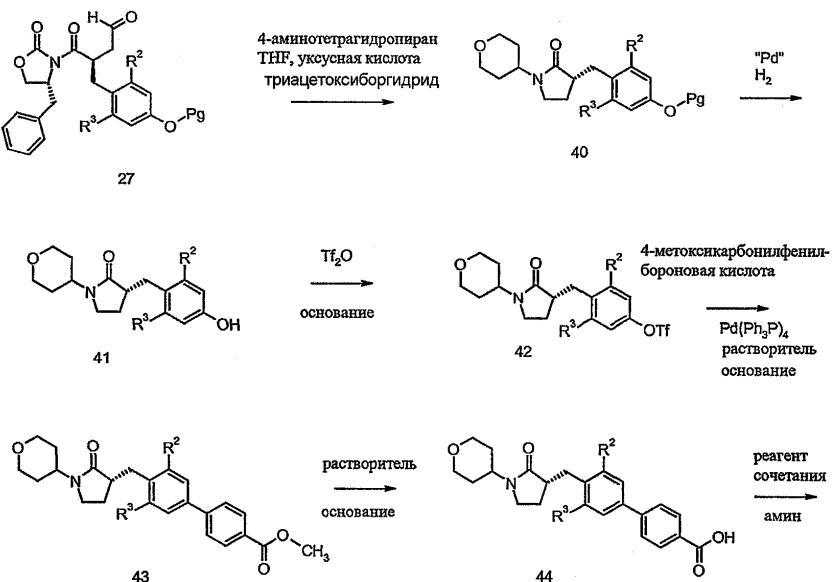
На схеме F промежуточное соединение 27 превращают в соединение - лактам 28, которое имеет конфигурацию "R". Спиртовая группа на циклогексиле защищена (см. Greene) подходящей защитной группой, например, путем реакции с $TBSCl$ или триизопропилсилилтрифторметан сульфонатом с образованием соединения 29. Снятие защиты производят с образованием соединения 30, которое затем обрабатывают трифторметансульфоновым ангидрилом с образованием соединения 31. Получают соединение 32 - эфир карбоновой кислоты, которое переводят в кислоту 33 посредством гидролиза. Соединение 31 можно превратить в карбоновую кислоту 33 непосредственно с использованием 4-карбоксифенилбороновой кислоты. Амид 34 получают при реакции кислоты с соответствующим аминосодержащим соединением, а затем проводят снятие защиты с получением соединения формулы Id.

Схема G



На схеме G алдегид 27 превращают в лактам 35 со стереообозначением "R". Бензил удаляют с получением 36, а затем 36 обрабатывают трифторметансульфоновым ангидрилом с получением 37. Получают эфир 38 карбоновой кислоты, а затем - кислоту. Амид Ie получают посредством реакции соответствующего аминосодержащего соединения с кислотой 39.

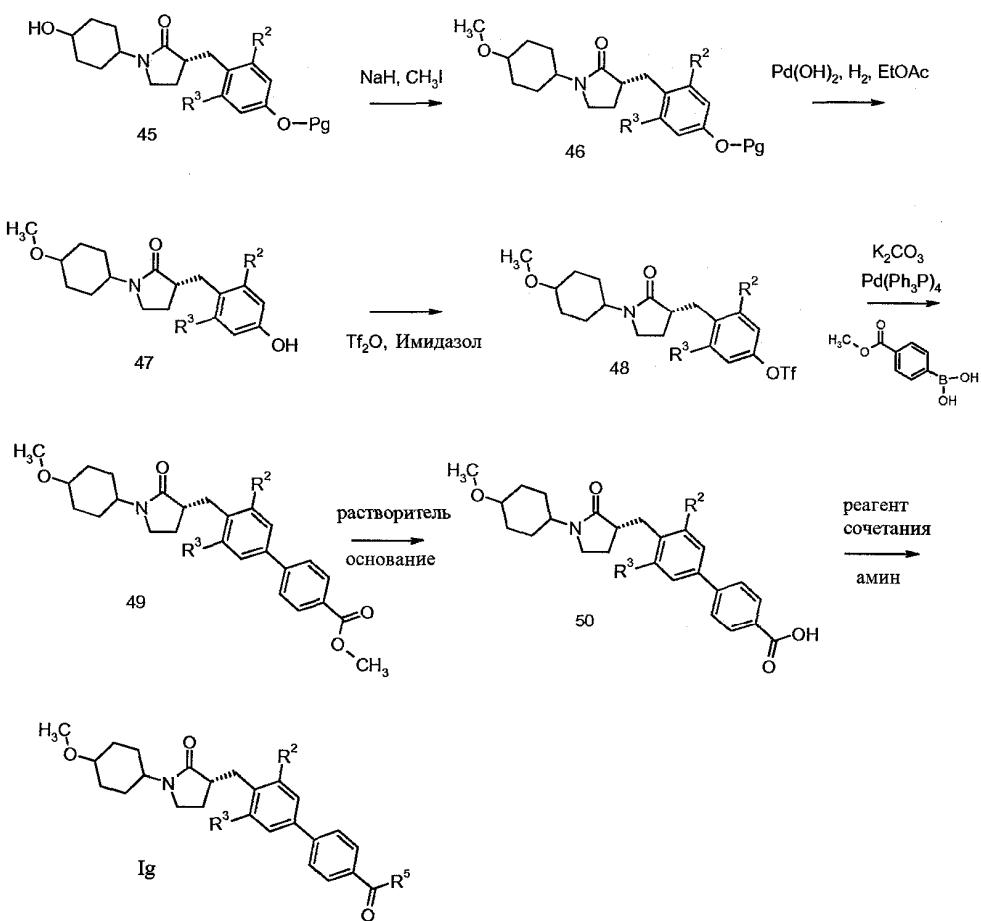
Схема H



На схеме H лактам тетрагидропирана 40 получают посредством реакции алдегида 27 с 4-аминотетрагидропираном. Эта реакция приводит к тому, что соединение 40 получается в стерео-конфигурации "R". Бензильную группу, присутствующую на 40, удаляют с образованием спирта 41. Соединение 41 обрабатывают трифторметансульфоновым ангидрилом с получением 42, а затем получают эфир карбоновой кислоты 43 посредством реакции с 4-метоксикарбонилфенилбороновой кислотой. Получают кислоту 44 и затем проводят реакцию соответствующего аминосодержащего соединения с кисло-

той 44 с получением амида соединения If.

Схема I



Препартивный пример 25.
(R)-4-Бензил-3-пент-4-еноилоксазолидин-2-он.

Промывают азотом в течение 20 мин 12 л 3-горловую круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, датчиков внутренней температуры на вводе N₂ и 1 л воронкой для добавления реагентов и затем добавляют (R)-4-бензил-2-оксазолидинон (250 г, 1,41 моль). Разбавляют тетрагидрофураном (ТГФ) (1,8 л) и охлаждают на бане сухой лед/ацетон до достижения температуры внутри колбы -74°C. Переносят 1,6 М раствор п-бутиллиния в гексане (970 мл, 1,552 моль) в воронку для добавления реагентов с помощью катетера и добавляют его к раствору оксазолидиона с такой скоростью, чтобы температура внутри колбы не поднималась выше -65°C. После завершения добавления оставляют реакционную смесь перемешиваться на охлаждающей бане 30 мин. Помещают в воронку для добавления реагентов 4-пентеноилхлорид (175 мл, 1,585 моль) и добавляют его по каплям к раствору аниона в продолжение 25 мин. Перемешивают реакционную смесь на охлаждающей бане в течение 45 мин. Удаляют охлаждающую баню и перемешивают реакционную смесь в течение 18 ч по мере того, как она медленно достигает комнатной температуры. Разбавляют смесь 1 л. водным раствором хлористо-водородной кислоты (1,5 л) и диэтиловым эфиром (1 л). Разделяют слои и промывают органическую фазу водой (2×1 л), а затем солевым раствором (1 л). Экстрагируют объединенные водные сыворотки эфиром (1 л). Сушат объединенные органические фазы над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют до 390 г светло-красно-коричневого масла. Очищают этот материал с помощью хроматографии на силикагеле с использованием смеси гексан:этилацетат с получением 345 г (94,5%) прозрачного желтого масла.

Препартивный пример 26.

(R)-4-Бензил-3-[2-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)пент-4-еноил]оксазолидин-2-он.

Перемешивают смесь (R)-4-бензил-3-пент-4-еноилоксазолидин-2-она (345 г, 1,33 моль) и ТГФ (1,8 л) в 12 л 3-горловой круглодонной колбе с датчиком внутренней температуры/входом азота и ворон-

кой для добавления реагентов в атмосфере азота и охлаждают до -75°C. Переносят 1 М Li-ГМДС (1,6 л) в воронку для добавления реагентов и добавляют с такой скоростью, чтобы температура внутри колбы не поднималась выше -60°C. После завершения добавления оставляют реакционную смесь при перемешивании при -25°C в течение 30 мин, а затем охлаждают примерно до -60°C. В этот момент порциями в течение 5 мин добавляют твердый 2-бромметил-1,3-дихлор-5-бензилоксисиленол. После завершения добавления переносят реакционный сосуд в ацетоновую баню с температурой -10°C и поддерживают температуру внутри реакционной смеси ниже 10°C в течение 1 ч. Охлаждают смесь до 0°C, а затем останавливают реакцию 2 л водного раствора 1н. хлористо-водородной кислоты. Переносят смесь в 22 л делительную воронку и разбавляют 2,5 л воды и 2 л эфира. Разделяют слои и экстрагируют водный слой эфиrom. Сушат объединенную органическую фазу над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют до 800 г вязкого масла. Очищают с помощью хроматографии на силикагеле с использованием смеси гексан:этилацетат с получением 597 г (86%) бесцветного масла.

Препартивный пример 27.

4-(4-(R)-Бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-4-оксобутиральдегид.

Охлаждают смесь (R)-4-бензил-3-[2-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)пент-4-еноил]оксазолидин-2-она (100 г, 190,68 ммоль) и дихлорметана (800 мл) до -74°C. Через реакционную смесь продувают озон, полученный с помощью генератора озона А-113, с концентрацией 75% в носителе-воздухе, со скоростью 0,142 м³/мин (5 куб.футов/мин) до тех пор, пока раствор не приобретет синий цвет (примерно 3 ч). Добавляют трифенилфосфин (60 г, 228,8 ммоль) в виде раствора в 200 мл дихлорметана и оставляют реакционную смесь при перемешивании до достижения комнатной температуры, в течение ночи. Концентрируют раствор под вакуумом и очищают с помощью хроматографии на силикагеле с использованием смесей переменного состава (20-50%) этилацетата в гексанах с получением 82,1 г (82%) продукта в виде белой пены: MS (m/z): 526 (M⁺).

Другая методика получения **4-(4-(R)-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-4-оксобутиральдегида.**

Обрабатывают смесь (R)-4-бензил-3-[2-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)пент-4-еноил]оксазолидин-2-она (0,96 г, 1,8 ммоль), ТГФ (21 мл) и воды (7 мл) 2,5% тетроксида осмия в трет-бутиловом спирте (46 мг, 0,18 ммоль). Добавляют периодат натрия (1,17 г, 5,5 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 4 ч при комнатной температуре. Останавливают реакцию водой и экстрагируют этилацетатом. Промывают органическую фазу водным 1н. раствором тиосульфата натрия, а затем солевым раствором. Сушат органический слой над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Очищают сырой материал с помощью хроматографии на силикагеле с использованием смеси гексанов:этилацетата для элюирования чистого продукта. Концентрируют фракции, содержащие продукт, под вакуумом с получением 0,46 г (48%) желаемого продукта: MS (m/z): 526 (M⁺).

Препартивный пример 28.

3-(R)-3-(4-Бензилокси-2,6-дихлорбензил)-цис-1-(4-гидроксициклогексил)пирролидин-2-он.

Перемешивают смесь дихлорэтана (600 мл), сульфата магния (100 г), дигидропропилэтиламина (20,26 г, 156,7 ммоль), цис-4-аминоциклогексанола (11 г, 95,5 ммоль) и 4-(4-(R)-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-4-оксобутиральдегида (32 г, 62,69 ммоль) при комнатной температуре в продуваемой азотом колбе в течение 24 ч при барботаже азота. Добавляют три-ацетоксиборогидрид натрия (80 г) и перемешивают в течение 1 ч. Добавляют 50 мл дигидропропилэтиламина и 20 г триацетоксиборогидрида перед нагреванием смеси до 50°C на роторном испарителе при давлении окружающей среды. Через 1 ч нагревают смесь до температуры внутри реакционного сосуда 70°C. Охлаждают реакционную смесь до 35°C, добавляют воду и фильтруют. Разбавляют фильтрат эфиrom и разделяют слои. Промывают органический слой смесью вода:солевой раствор 1:1, затем экстрагируют объединенные водные слои эфиrom. Сушат объединенные органические фазы над сульфатом натрия и концентрируют до примерно 48 г масла. Очищают на колонне с силикагелем с использованием ступенчато изменяющейся по составу смеси этилацетат:метанол: 9:1, затем 9:5 с получением 22 г (78%) продукта в виде белой пены: MS (m/z): 448 (M⁺).

Препартивный пример 29.

3-(R)-3-(4-Бензилокси-2,6-дихлорбензил)-транс-1-(4-гидроксициклогексил)пирролидин-2-он.

Указанное соединение получают, по существу, способом препартивного примера 28 с 54% выходом, исходя из транс-аминоциклогексанола и 4-(4-(R)-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-4-оксобутиральдегида: MS (m/z): 448 (M⁺).

Препартивный пример 30.

3-(R)-3-(4-Бензилокси-2,6-дихлорбензил)-1-цис-(4-триизопропилсиланилоксициклогексил)-пирролидин-2-он.

Перемешивают смесь 3-(R)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-цис-1-(4-гидроксициклогексил)-пирролидин-2-она (20,3 г, 45,27 ммоль) и 30 мл дихлорметана на бане лед/ацетон. Добавляют пиридин (4,3 г, 54,33 ммоль), а затем триизопропилсилилтрифторметан сульфонат (15,3 г, 49,8 ммоль). Убирают холодную баню и перемешивают реакционную смесь в течение 30 мин. Выливают в 500 мл воды, разделяют слои и экстрагируют водную фазу 50 мл дихлорметана. Сушат объединенную органическую фазу

над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Очищают остаток с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гексаны: этилацетат от 9:1 до 7:3, с получением 24,3 г (88,8%) продукта в виде бледной пены цвета слоновой кости: MS (m/z): 604 (M⁺).

Препартивный пример 31.

(R)-3-(4-Бензилокси-2,6-дихлорбензил)-транс-1-(4-триизопропилсиланилоксициклогексил)-пирролидин-2-он.

Указанное соединение получают, по существу, способом для препартивного примера 31 с 99% выходом, исходя из 3-(R)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-транс-1-(4-гидроксициклогексил)пирролидин-2-она: MS (m/z): 604 (M⁺).

Препартивный пример 32.

(R)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилоксициклогексил)-пирролидин-2-он.

Соединяют 10,8 г (R)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-цис-1-(4-гидроксициклогексил)-пирролидин-2-она, 5,4 г трет-бутилдиметилсилхлорида и 2,7 г имидазола в 50 мл сухого диметилформамида и перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи. Выливают в 300 мл солевого раствора и экстрагируют дважды 200 мл диэтилового эфира. Промывают объединенные экстракты солевым раствором, сушат над сульфатом магния и концентрируют до сухого состояния под вакуумом. Очищают с помощью хроматографии на силикагеле с использованием 10-15% этилацетата в гексанах с получением 11,5 г продукта в виде масла.

Препартивный пример 33.

(R)-3-(2,6-Дихлор-4-гидроксибензил)-цис-1-(4-триизопропилсиланилоксициклогексил)пирролидин-2-он.

Добавляют раствор 3-(R)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-1-цис-(4-триизопропилсиланилоксициклогексил)пирролидин-2-она (24,3 г, 40,18 ммоль) в 250 мл этилацетата к 5 г катализатора Pearlman и гидрогенизируют полученную смесь в течение 2 ч, используя газообразный водород из баллона. Фильтруют через Celite® и концентрируют до 20,7 г (100%) пены: MS (m/z): 515 (M⁺).

Препартивный пример 34.

(R)-3-(4-Бензилокси-2,6-дихлорбензил)-транс-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилоксициклогексил)-пирролидин-2-он.

Указанное соединение получают, по существу, способом, приведенным для препартивного примера 32, исходя из 3-(R)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-транс-1-(4-гидроксициклогексил)пирролидин-2-она (препартивный пример 29) и трет-бутилдиметилсилхлорида.

Препартивный пример 35.

(R)-транс-1-[4-(трет-Бутилдиметилсиланилоксициклогексил)-3-(2,6-дихлор-4-гидроксибензил)пирролидин-2-он.

Указанное соединение получают, по существу, способом, приведенным для препартивного примера 34, исходя из (R)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-транс-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилоксициклогексил)пирролидин-2-она.

Препартивный пример 36.

(R)-цис-1-[4-(трет-Бутилдиметилсиланилоксициклогексил)-3-(2,6-дихлор-4-гидроксибензил)пирролидин-2-он.

Указанное соединение получают, по существу, способом, приведенным для препартивного примера 34, исходя из (R)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилоксициклогексил)пирролидин-2-она.

Препартивный пример 37.

(R)-транс-1-[4-(Триизопропилсиланилоксициклогексил)-3-(2,6-дихлор-4-гидроксибензил)пирролидин-2-он.

Указанное соединение получают, по существу, способом, приведенным для препартивного примера 35 с выходом 91%, исходя из (R)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-транс-1-[4-(триизопропилсиланилоксициклогексил)пирролидин-2-она: MS (m/z): 514 (M⁺).

Препартивный пример 38.

3,5-Дихлор-4-[(R)-2-оксо-цис-1-(4-триизопропилсиланилоксициклогексил)пирролидин-3-илметил]-фениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты.

Перемешивают раствор (R)-3-(2,6-дихлор-4-гидроксибензил)-цис-1-(4-триизопропилсиланилоксициклогексил)пирролидин-2-она (20,7 г, 40,22 ммоль) в 150 мл пиридина на бане лед/вода в течение 10 мин, затем добавляют трифторметансульфоновый ангидрид (12,48 г, 44,25 ммоль) в течение 5 мин посредством шприца. Удаляют охлаждающую баню и перемешивают реакционную смесь в течение 18 ч при комнатной температуре. Охлаждают до 0°C в бане лед/солевой раствор и медленно добавляют 500 мл воды так, чтобы внутренняя температура не превышала 5°C. Переносят в делительную воронку, разбавляют 300 мл эфира, разделяют слои и затем экстрагируют водный слой 150 мл эфира. Промывают объединенный органический слой водой, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Очищают с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 40-50% смесью этилаце-

тат:гексаны с получением 25 г (96%) продукта: MS (m/z): 646 (M⁺).

Препартивный пример 39.

3,5-Дихлор-4-[*(R)*-2-оксо-транс-1-(4-триизопропилсиланилоксициклогексил)пирролидин-3-илметил]фениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты.

Указанное соединение получают, по существу, способом, приведенным для препартивного примера 38, исходя из (*R*)-транс-1-[4-(триизопропилсиланилоксициклогексил)-3-(2,6-дихлор-4-гидроксибензил)пирролидин-2-она.

Препартивный пример 40.

4-*{(R)}*-цис-1-[4-(трет-Бутилдиметилсиланилоксициклогексил)-2-оксопирролидин-3-илметил]-3,5-дихлорфениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты.

Указанное соединение получают, по существу, способом, приведенным для препартивного примера 38, исходя из (*R*)-цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилоксициклогексил)-3-(2,6-дихлор-4-гидроксибензил)пирролидин-2-она.

Препартивный пример 41.

4-*{(R)}*-транс-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилоксициклогексил)-2-оксопирролидин-3-илметил]-3,5-дихлорфениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты.

Перемешивают раствор (*R*)-3-(2,6-дихлор-4-гидроксибензил)-транс-1-(4-трет-бутилдиметилсиланилоксициклогексил)пирролидин-2-она (4,2 г, 8,9 ммоль) и N-фенил-бис-трифторметансульфонимида (3,2 г, 8,9 ммоль) в 50 мл дихлорметана. Добавляют триэтиламин (1,8 г, 17,8 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 18 ч при комнатной температуре. Промывают смесь 5% раствором лимонной кислоты в воде, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Очищают с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гексан - 30% этилацетат с получением 4,3 г (79%) продукта.

Препартивный пример 42.

4'-*{(R)}*-транс-1-[4-(трет-Бутилдиметилсиланилоксициклогексил)-2-оксопирролидин-3-илметил]-3',5'-дихлорбифенил-4-карбоновая кислота.

Указанное соединение получают, по существу, способом, приведенным для препартивного примера 44, исходя из 4-*{(R)}*-транс-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилоксициклогексил)-2-оксопирролидин-3-илметил]-3,5-дихлорфенилового эфира трифторметансульфоновой кислоты и 4-карбоксифенилбороновой кислоты.

Препартивный пример 43.

Метиловый эфир 3',5'-дихлор-4'-[*(R)*-2-оксо-цис-1-(4-триизопропилсиланилоксициклогексил)пирролидин-3-илметил]бифенил-4-карбоновой кислоты.

Продувают азот через смесь 3,5-дихлор-4-[*(R)*-2-оксо-цис-1-(4-триизопропилсиланилоксициклогексил)пирролидин-3-илметил]фенилового эфира трифторметансульфоновой кислоты (12,2 г, 18,87 ммоль), 4-метоксикарбонилфенилбороновой кислоты (4,1 г, 22,64 ммоль), карбоната натрия (6 г, 56,6 ммоль), 50 мл воды и 150 мл тетрагидрофурана в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляют тетракис-(трифенилfosфин)палладий (1,7 г, 1,47 ммоль) путем отвешивания его в заполненном азотом сосуде и переноса материала в реакционную колбу в виде твердого вещества. Барботируют еще 5 мин, затем нагревают при 80°C 1 ч. Разбавляют водой и этилацетатом (по 50 мл каждый), разделяют слои и экстрагируют водный слой 25 мл этилацетата. После объединения органических слоев промывают 50 мл солевого раствора, сушат над сульфатом магния и концентрируют под вакуумом. Очищают на оксиде кремния, элюируя 10-30% этилацетатом в гексанах, с получением 11,1 г (93%) продукта в виде пены цвета слоновой кости: MS (m/z): 632 (M⁺).

Препартивный пример 44.

Метиловый эфир 3',5'-дихлор-4'-[*(R)*-2-оксо-транс-1-(4-триизопропилсиланилоксициклогексил)пирролидин-3-илметил]бифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают, по существу, способом, приведенным для препартивного примера 43 с выходом 80%, исходя из 3,5-дихлор-4-[*(R)*-2-оксо-транс-1-(4-триизопропилсиланилоксициклогексил)пирролидин-3-илметил]фенилового эфира трифторметансульфоновой кислоты: MS (m/z): 632 (M⁺).

Препартивный пример 45.

3',5'-Дихлор-4'-[*(R)*-2-оксо-цис-1-(4-триизопропилсиланилоксициклогексил)пирролидин-3-илметил]бифенил-4-карбоновая кислота.

Перемешивают смесь метилового эфира 3',5'-дихлор-4'-[*(R)*-2-оксо-цис-1-(4-триизопропилсиланилоксициклогексил)пирролидин-3-илметил]бифенил-4-карбоновой кислоты (35,6 г, 56,26 ммоль), 150 мл ТГФ и 100 мл метанола в атмосфере азота в бане лед/вода.

Добавляют раствор гидроксида лития (4,04 г, 168,79 ммоль) в 100 мл воды. Перемешивают эту смесь в течение 4 ч при комнатной температуре. Охлаждают раствор примерно до 1°C на бане лед/ацетон, разбавляют 500 мл воды, затем доводят pH примерно до 2-3 0,5 М водной хлористоводородной кислотой. Экстрагируют этилацетатом (3×150 мл), промывают водой и солевым раствором (по 100 мл), затем сушат над сульфатом магния. Фильтруют и концентрируют до 34,6 г (99%) пены.

Препартивный пример 46.

3',5'-Дихлор-4'-(R)-2-оксо-транс-1-(4-триизопропилсиланилоксициклогексил)пирролидин-3-илметил]бифенил-4-карбоновая кислота.

Указанное соединение получают, по существу, способом, приведенным для препартивного примера 42 с 74% выходом, исходя из метилового эфира 3',5'-дихлор-4'-(R)-2-оксо-транс-1-(4-триизопропилсиланилоксициклогексил)пирролидин-3-илметил]бифенил-4-карбоновой кислоты и гидроксида натрия: MS (m/z): 617 (M-H).

Препартивный пример 47.

4'-{(R)-цис-1-[4-(трет-Бутилдиметилсиланилоксициклогексил]-2-оксопирролидин-3-илметил}-3',5'-дихлорбифенил-4-карбоновая кислота.

Обрабатывают раствор 4-{(R)-цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилоксициклогексил]-2-оксопирролидин-3-илметил}-3,5-дихлорфенилового эфира трифторметансульфоновой кислоты (3 г, 4,96 ммоль) в 90 мл диметоксиэтана трифенилfosфином (525 мг, 2 ммоль). Дегазируют, помещая под вакуум, и несколько раз замещая атмосферу азотом. Добавляют Pd(OAc)₂ (150 мг, 0,67 ммоль), 4-фенилбороновую кислоту (0,82 г, 4,96 ммоль), 15 мл метанола и затем 12 мл 2н. карбоната натрия. Кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Концентрируют под вакуумом и разбавляют остаток 100 мл 5% водной лимонной кислоты и 100 мл этилацетата. Разделяют слои, сушат органический слой над сульфатом магния и концентрируют под вакуумом. Очищают с помощью хроматографии на силикагеле, с использованием 70% (гексаны: этилацетат 90:10) в хлороформе с получением 2,62 г твердого вещества.

Препартивный пример 48.

(R)-3-{3,5-Дихлор-4'-(4-(2-фторэтил)пiperазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил}-цис-1-(4-триизопропилсиланилоксициклогексил)пирролидин-2-он.

Обрабатывают смесь 3',5'-дихлор-4'-(R)-2-оксо-цис-1-(4-триизопропилсиланилоксициклогексил)-пирролидин-3-илметил]бифенил-4-карбоновой кислоты (4 г, 5,46 ммоль), 1-(2-фторэтил)piperазина (2,97 г, 12,12 ммоль) и дизопропилэтиламина (3,13 г, 24,24 ммоль) в 125 мл дихлорметана 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиimidгидрохлоридом (3,1 г, 16,16 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Разбавляют 150 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и разделяют слои. Промывают органический слой 150 мл воды, затем 100 мл солевого раствора. Экстрагируют объединенные водные слои 100 мл дихлорметана и объединяют с исходным органическим слоем. Сушат над сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют и очищают с помощью хроматографии на оксиде кремния с получением 4 г (67%) продукта в виде пены: MS (m/z): 732 (M+).

Препартивный пример 49.

Рацемический-цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилоксициклогексил]-3-[3,5-дихлор-4'-(тиоморфолин-4-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-он.

Указанное соединение можно получить, по существу, так, как это описано для препартивного примера 8а, за исключением использования 4'-{цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилоксициклогексил]-2-оксопирролидин-3-илметил}-3',5'-дихлорбифенил-4-карбоновой кислоты и тиоморфолина.

Препараты (промежуточные соединения), приведенные в табл. 3, можно получить, по существу, так, как это описано для препарата 6а, за исключением использования 4'-(R)-цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)циклогексил]-2-оксопирролидин-3-илметил]-3',5'-дихлорбифенил-4-карбоновой кислоты (препарат 44), и амин заменен амином, как это указано.

Таблица 3

Препарат	Химическое название	Амин
50	(R)-цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-циклогексил]-3-[3,5-дихлор-4'-(морфолин-4-карбонил)-бифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он	
51	(R)-цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-циклогексил]-3-[3,5-дихлор-4'-(4-трифторметилпиперидин-1-карбонил)-бифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он	
52	R)-цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-циклогексил]-3-[4'-(4-трет-бутилпиперазин-1-карбонил)-3,5-дихлорбифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он	
53	(R)-цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-циклогексил]-3-[3,5-дихлор-4'-(1,4-оксазепан-4-карбонил)-бифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он	
54	(R)-цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-циклогексил]-3-[3,5-дихлор-4'-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-бифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он	
55	(R)-цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-циклогексил]-3-[3,5-дихлор-4'-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-бифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он	
56	(R)-цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-циклогексил]-3-[3,5-дихлор-4'-(4-метоксипиперидин-1-карбонил)-бифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он	
57	(R)-цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-циклогексил]-3-[3,5-дихлор-4'-(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-карбонил)-бифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он	
58	Трет-бутиловый эфир 4-(4'-(R)-цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-циклогексил]-2-оксопирролидин-3-илметил)-3',5'-дихлорбифенил-4-карбонил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты	
59	(R)-цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-циклогексил]-3-[3,5-дихлор-4'-(4-(2,2,2-трифторметил)-пиперазин-1-карбонил)-бифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он	 Лит. ссылка для пиперазина JOC 31, 11, 3867 (1966)
60	(R)-цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-циклогексил]-3-[3,5-дихлор-4'-(S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбонил)-бифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он	

Препартивный пример 61.

цис-1-[4-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)циклогексил]-3-[3,5-дихлор-4'-(1,1-диоксо-1- λ^*6^* -тиоморфолин-4-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-он.

Смешивают рацемический цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)циклогексил]-3-[3,5-дихлор-4'-(тиоморфолин-4-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-он (320 мг, 0,5 ммоль) с 25 мл дихлорметана и обрабатывают метахлорпербензойной кислотой (2 эквивалента). Перемешивают смесь 3 ч, затем очищают с помощью ионообменной хроматографии с использованием SAX и дихлорметана с получением 310 мг (92%) твердого вещества.

Приведенный в табл. 4 препарат (промежуточное соединение) можно получить, по существу, так, как это описано в примере 3, за исключением того, что используют 3',5'-дихлор-4'-(R)-2-оксо-транс-1-(4-триизопропилсиланилоксициклогексил)пирролидин-3-илметил]бифенил-4-карбоновой кислоты, и амин заменен указанным амином.

Таблица 4

Препарат	Химическое название	Амин	Комментарий
62	(R)-3-[3,5-дихлор-4'-(4-трифторметилпиперидин-1-карбонил)-бифенил-4-илметил]-транс-1-(4-триизопропилсиланилоксициклогексил)пирролидин-2-он		Методика реакции сочетания 1

Приведенные в табл. 5 препараты (промежуточные соединения) можно получить, по существу, также, как это описано для препарата 8а, за исключением того, что используют 4'-(R)-транс-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)циклогексил]-2-оксопирролидин-3-илметил]-3',5'-дихлорбифенил-4-карбоновую кислоту (препарат 39b), и амин заменен указанным амином.

Таблица 5

Препарат	Химическое название	R	Комментарии
63	(R)-транс-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-циклогексил]-3-[3,5-дихлор-4'-(4-(2,2,2-трифторметил)-пиперазин-1-карбонил)-бифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он		Методика реакции сочетания 2
64	(R)-транс-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-циклогексил]-3-[3,5-дихлор-4'-(морфолин-4-карбонил)-бифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он		Методика реакции сочетания 2
65	(R)-транс-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-циклогексил]-3-[3,5-дихлор-4'-(тиоморфолин-4-карбонил)-бифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он		Методика реакции сочетания 2
66	(R)-транс-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-циклогексил]-3-[3,5-дихлор-4'-(4-(2-фторэтил)-пиперазин-1-карбонил)-бифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он		Методика реакции сочетания 2
67	(R)-транс-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-циклогексил]-3-[4'-(4-трет-бутил-пиперазин-1-карбонил)-3,5-дихлорбифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он		Методика реакции сочетания 2

Препартивный пример 68.

4-(R)-3-[3,5-Дихлор-4'-(4-трифторметилпиперидин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]-2-оксопирролидин-1-ил}циклогексиловый эфир транс-метансульфоновой кислоты.

Растворяют (R)-3-[3,5-дихлор-4'-(4-трифторметилпиперидин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]-транс-1-(4-гидроксициклогексил)пирролидин-2-он (0,419 г, 0,70 ммоль) в 10 мл сухого дихлорметана при 0°C. Добавляют триэтиламин (0,18 мл, 1,41 ммоль), а затем метансульфоновый ангидрид (0,06 мл, 0,77 ммоль). Перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Останавливают реакцию водным 1н. раствором хлористо-водородной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Промывают экстракт водным 1н. раствором хлористо-водородной кислоты, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия,

а затем солевым раствором. Сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Фильтруют через короткую вставку из оксида кремния с получением 0,45 г (95%) указанного соединения: MS (m/z): 675 (M⁺).

Препартивный пример 69.

(R)-3-(2,6-Дихлор-4-гидроксибензил)-1-(тетрагидропиран-4-илпирролидин)-2-он.

Обрабатывают раствор 4-(4-(R)-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-4-оксобутиральдегида (препартивный пример 27) (10,4 г, 20 ммоль) и 4-аминотетрагидропирана (2 г, 20 ммоль) в дихлорметане (100 мл) уксусной кислотой (1 мл, 20 ммоль). Перемешивают реакционную смесь в течение 1 ч при комнатной температуре, затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (12,6 г, 60 ммоль) и перемешивают еще 4 ч при комнатной температуре. Останавливают реакцию водой и отделяют органический слой. Промывают солевым раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и удаляют растворитель под вакуумом. Очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, используя смесь гексаны:этилацетат, с получением 4,93 г (57%) желаемого продукта: MS (m/z): 434 (M⁺).

Препартивный пример 70.

(R)-3-(2,6-Дихлор-4-гидроксибензил)-1-(тетрагидропиран-4-ил)пирролидин-2-он.

Гидрогенизируют раствор (R)-3-(2,6-дихлор-4-гидроксибензил)-1-(тетрагидропиран-4-ил)пирролидин-2-она (4,9 г, 11 ммоль) в этилацетате (50 мл) 20 мас.% гидроксида палладия на углероде (0,5 г) и 1 атм водорода. Фильтруют через Celite® для удаления катализатора и концентрируют под вакуумом с получением 3,8 г (97%) желаемого продукта: MS (m/z): 344 (M⁺).

Препартивный пример 71.

3,5-Дихлор-4-[(R)-2-оксо-1-(тетрагидропиран-4-ил)пирролидин-3-илметил]фениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты.

Охлаждают раствор (R)-3-(2,6-дихлор-4-гидроксибензил)-1-(тетрагидропиран-4-ил)пирролидин-2-она (3,8 г, 11 ммоль) в пиридине (50 мл) до 0°C и обрабатывают трифторметансульфоновым ангидридом (2,8 мл, 16,6 ммоль). Перемешивают реакционную смесь в течение 2 ч при комнатной температуре, а затем останавливают реакцию 1н. хлористо-водородной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Промывают органический слой солевым раствором, сушат над сульфатом магния и фильтруют.

Концентрируют под вакуумом с получением 4,58 г (87%) желаемого продукта: MS (m/z): 475 (M⁺).

Препартивный пример 72.

Метиловый эфир 3',5'-дихлор-4'-(R)-2-оксо-1-(тетрагидропиран-4-ил)пирролидин-3-илметил]-бифенил-4-карбоновой кислоты.

Обрабатывают раствор 3,5-дихлор-4-[(R)-2-оксо-1-(тетрагидропиран-4-ил)пирролидин-3-илметил]-фенилового эфира трифторметансульфоновой кислоты (3,0 г, 6,3 ммоль), 4-метоксикарбонилфенилбороновой кислоты (2,3 г, 13 ммоль) и тетракис-(трифенилфосфин)палладия(0) (0,73 г, 0,63 ммоль) в диметоксистане (40 мл) 2 М водным раствором карбоната калия (9,5 мл). Нагревают смесь до 80°C в течение ночи. Охлаждают до комнатной температуры, останавливают реакцию 1н. хлористо-водородной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Промывают органический слой солевым раствором, сушат над сульфатом магния и фильтруют. Очищают сырой материал с помощью хроматографии на силикагеле с использованием смеси гексаны:этилацетат с получением 2,56 г (88%) желаемого продукта: MS (m/z): 462 (M⁺).

Препартивный пример 73.

3',5'-Дихлор-4'-(R)-2-оксо-1-(тетрагидропиран-4-ил)пирролидин-3-илметил]бифенил-4-карбоновая кислота.

Обрабатывают раствор метилового эфира 3',5'-дихлор-4'-(R)-2-оксо-1-(тетрагидропиран-4-ил)пирролидин-3-илметил]бифенил-4-карбоновой кислоты (2,56 г, 5,5 ммоль) в метаноле (25 мл) 5н. водным раствором гидроксида натрия (5,5 мл). Нагревают реакционную смесь до 60°C и перемешивают в течение 1 ч. Охлаждают до комнатной температуры, останавливают реакцию 1н. хлористо-водородной кислотой и экстрагируют (водный раствор) этилацетатом. Промывают органический слой солевым раствором, сушат над сульфатом магния и фильтруют. Удаляют растворитель под вакуумом с получением 2,48 г (100%) желаемого продукта: MS (m/z): 448 (M⁺).

Препартивный пример 74.

(R)-3-[3,5-Дихлор-4'-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]-транс-1-(4-триизопропилсиланилоксисицилогексил)пирролидин-2-он.

Указанное соединение получают с количественным выходом с помощью методики реакции соединения 1, исходя из 3',5'-дихлор-4'-(R)-2-оксо-транс-1-(4-триизопропилсиланилоксисицилогексил)пирролидин-3-илметил]бифенил-4-карбоновой кислоты и 4-дифторпиперидингидрохлорида.

Смешивают 3',5'-дихлор-4'-(R)-2-оксо-транс-1-(4-триизопропилсиланилоксисицилогексил)пирролидин-3-илметил]бифенил-4-карбоновую кислоту (0,15 г, 0,24 ммоль), N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (0,058 г, 0,3 ммоль), N-метилморфолин (0,1 мл, 0,9 ммоль), гидроксибензотриазол (0,041 г, 0,3 ммоль) и 4-дифторпиперидингидрохлорид (0,08 г, 0,49 ммоль) в CH₂Cl₂ (15 мл). Перемешивают реакционную смесь в течение 12 ч при комнатной темпер-

туре, затем останавливают реакцию 1н. водной хлористо-водородной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Промывают экстракт насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем солевым раствором. Сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Очишают с помощью хроматографии на силикагеле с получением 0,175 г (100%) указанного соединения.

Препаративный пример 75.

(R)-3-[3,5-Дихлор-4'-(4-трифторметилпиперидин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]-транс-1-(4-триизопропилсиликагелем)циклогексил)пирролидин-2-он.

Указанное соединение получают с 51% выходом посредством методики реакции сочетания 1, исходя из 3',5'-дихлор-4'-(R)-2-оксо-транс-1-(4-триизопропилсиликагелем)циклогексил)пирролидин-3-илметил]бифенил-4-карбоновой кислоты и 4-трифторметилпиперидингидрохлорида.

Смешивают 3',5'-дихлор-4'-(R)-2-оксо-транс-1-(4-триизопропилсиликагелем)циклогексил)пирролидин-3-илметил]бифенил-4-карбоновую кислоту (0,94 г, 1,52 ммоль), N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимиgidгидрохлорид (0,358 г, 1,83 ммоль), N-метилморфолин (0,50 мл, 4,57 ммоль), гидроксибензотриазол (0,511 г, 1,52 ммоль) и 4-трифторметилпиперидингидрохлорид (0,466 г, 3,05 ммоль) в CH₂Cl₂ (15 мл). Перемешивают реакционную смесь в течение 12 ч при комнатной температуре, затем останавливают реакцию 1н. водной хлористо-водородной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Промывают экстракт насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем солевым раствором. Сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Очишают с помощью хроматографии на силикагеле с получением 0,586 г (51%) указанного соединения: MS (m/z): 753 (M⁺).

Препаративный пример 76.

Солянокислая соль 3-[3-хлор-2'-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]-1-циклогексилпирролидин-2-она.

Помещают в сосуд 3'-хлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-2-карбоновую кислоту (70 мг, 0,17 ммоль), EDCI (65 мг, 0,34 ммоль) и HOBr (23 мг, 0,17 ммоль). Растворяют в ДМФ (0,1 М) и добавляют триэтиламин (95 мкл, 0,68 ммоль) и N-метилпиперазин (34 мг, 0,34 ммоль). Перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Выливают в воду и экстрагируют эфиром. Сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Очишают над силикагелем. Растворяют остаток в хлористом метилене и подкисляют 4н. HCl в диоксане. Концентрируют под вакуумом с получением 57 мг (63%) указанного соединения. Масс-спектр m/z=494,3 (M+H-HCl).

Препаративный пример 77.

4-Бром-2-трифторметоксибензальдегид.

Добавляют 4-бром-1-иод-2-(трифторметокси)бензол (22,04 г, 60 ммоль) в 1000 мл 3-горловую колбу, снабженную магнитной мешалкой, термопарой, воронкой для добавления реагентов и N₂ и замещают атмосферу в колбе азотом. После добавления безводного ТГФ (300 мл) охлаждают смесь до -74°C и обрабатывают по каплям раствором т-бутиллития (70 мл 1,7 М раствора, 120 ммоль). Перемешивают полученный раствор в течение 90 мин, а затем обрабатывают по каплям раствором N-формил морфолина (14,52 г, 126 ммоль) в ТГФ (15 мл). Перемешивают смесь еще 15 мин при -74 °C, а затем позволяют ей нагреться до 0°C в течение 1 ч. Останавливают реакцию путем добавления 0,25 М лимонной кислоты (200 мл) и экстрагируют этилацетатом (1×300 мл). Промывают органический слой насыщенным раствором хлорида натрия (1×200 мл), сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют через Celite® и концентрируют до масла. Очишают сырой продукт с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами, с получением 8,24 г (51%) продукта в виде белых кристаллов.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,32 (с, 1H), 7,85 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,63-7,53 (м, 2H).

Препаративный пример 78.

(4-Бром-2-трифторметоксифенил)метанол.

Указанное соединение получают, по существу, способом, описанным для препаративного примера 4 с выходом 98%, исходя из 4-бром-2-трифторметоксибензальдегида.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,50-7,44 (м, 2H), 7,43-7,39 (м, 1H), 7,74 (д, J=5,8 Гц, 2H), 1,79 (т, J=6,1 Гц, 1H).

Препаративный пример 79.

4-Бром-1-бромметил-2-трифторметоксибензол.

Добавляют (4-бром-2-(трифторметокси)фенил)метанол (9,757 г, 36 ммоль) и дихлорметан (180 мл) в 500 мл колбу, снабженную магнитной мешалкой и входом для N₂. Охлаждают раствор до 0°C, и затем обрабатывают его трифенилфосфином (11,33 г, 43 ммоль) и тетрабромидом углерода (14,26 г, 43 ммоль). Перемешивают реакционную смесь при 0°C в течение 45 мин, нагревают до комнатной температуры и перемешивают еще 1 ч. Промывают реакционную смесь водой (2×180 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (1×180 мл), затем сушат над безводным сульфатом магния. Фильтруют через Celite® и концентрируют под вакуумом до сухого состояния. Растворяют остаток в гексанах, фильтруют для удаления трифенилфосфина и концентрируют до бесцветного масла. Очишают сырой продукт с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами, с получением 10,5 г (88%) продукта в виде бесцветного масла.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,46-7,40 (м, 2H), 7,38-7,33 (м, 1H), 4,46 (с, 3H).

Препартивный пример 80.

4-Бром-1-дибромметил-2-трифторметилбензол.

Добавляют 4-метил-3-(трифторметил)бромбензол (5,0 г, 20,9 ммоль), N-бромсукцинимид (9,308 г, 52,3 ммоль), пероксид бензоила (200 мг, 0,84 ммоль) и четыреххлористый углерод (100 мл) в 500 мл колбу, снабженную магнитной мешалкой, обратным холодильником и входом для N₂. Кипятят реакционную смесь с обратным холодильником при перемешивании в течение 16 ч, а затем охлаждают до комнатной температуры. Концентрируют смесь под вакуумом до оранжевого остатка, и добавляют гексаны. Фильтруют через небольшой слой силикагеля и концентрируют фильтрат под вакуумом с получением 7,6 г (92%) продукта в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,80 (дд, 1H, J=1,8 Гц, J=8,6 Гц), 7,70 (д, 1H, J=1,9 Гц), 7,91 (с, 1H).

Препартивный пример 81.

4-Бром-2-трифторметилбензальдегид.

Объединяют 4-бром-1-(дибромметил)-2-(трифторметил)бензол (6,66 г, 16,8 ммоль), нитрат серебра (14,8 г, 87,3 ммоль), ТГФ (250 мл) и воду (35 мл) в 500 мл колбе, снабженной магнитной мешалкой, обратным холодильником и вводом для N₂. Кипятят смесь при перемешивании в течение 2,5 ч, а затем охлаждают до комнатной температуры. Фильтруют реакционную смесь через Celite®, добавляют этилацетат (250 мл) и промывают водой (2×200 мл), а затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×200 мл). Сушат над безводным сульфатом магния, концентрируют до оранжевого масла и очищают сырой продукт с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами, с получением 3,46 г (81%) продукта в виде прозрачного масла.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,35-10,33 (м, 1H), 8,0 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,93 (д, 1H, J=1,4 Гц), 7,86 (дд, 1H, J=1,2 Гц, J=8,3 Гц).

Препартивный пример 82.

4-Бром-1-бромметил-2-трифторметилбензол.

Обрабатывают смесь 4-бром-2-(трифторметил)бензальдегида (6,52 г, 25,8 ммоль) и метанола (250 мл) в 500 мл колбе боргидридом натрия (778 мг, 20,6 ммоль). Перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем разбавляют этилацетатом (300 мл). Промывают водой (2×200 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (1×200 мл), затем сушат над безводным сульфатом магния. После фильтрации концентрируют раствор под вакуумом до сухого состояния. Добавляют к остатку диметилформамид (250 мл) и охлаждают в ледяной бане перед обработкой четыреххлористым углеродом (12,78 г, 38,5 ммоль) и трифенилfosфином (10,11 г, 38,5 ммоль) в течение 3 ч. Добавляют этилацетат (300 мл) и промывают водой (2×200 мл), а затем насыщенным раствором хлорида натрия (1×200 мл). Сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют под вакуумом. Очишают сырой продукт с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами, с получением 6,02 г (74%) продукта в виде прозрачного масла.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,78 (д, 1H, J=1,9 Гц), 7,68 (дд, 1H, J=1,9 Гц, J=8,3 Гц), 7,47 (д, 1H, J=8,3 Гц), 4,57 (с, 2H).

Приведенные в табл. 6 препараты (промежуточные соединения) получают, по существу, способом для препарата 8, за исключением того, что 2-бромметил-1,3-дихлор-5-метоксибензол заменен реагентом, указанным в столбце 3.

Таблица 6

Препарат	Химическое название	Применяемый реагент	Физические данные
83	3-(4-бром-2-трифторметоксибензил)-1-циклогексилпирролидин-2-он	Препартивный пример 79	MS (m/z) : 421 (M+1)
84	3-(4-бром-2-трифторметилбензил)-1-циклогексилпирролидин-2-он	Препартивный пример 82	MS (m/z) : 404 (M+1).

Препартивный пример 85.

Метиловый эфир 4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)-3'-трифторметоксибифенил-4-карбоновой кислоты.

Объединяют 3-(4-бром-2-(трифторметокси)бензил)-1-циклогексилпирролидин-2-он (9,68 г, 23,0 ммоль), 4-(метоксикарбонил)фенилбороновую кислоту (8,29 г, 46,1 ммоль), дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) (2,87 г, 3,9 ммоль), диоксан (400 мл) и ДМСО (8 мл) в 1 л колбе, снабженной магнитной мешалкой, обратным холодильником и вводом N₂. Добавляют ацетат (9,04 г, 92,1 ммоль) и нагревают до 80°C при перемешивании в течение 2 ч. Охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через силикагель и промывают этилацетатом (400 мл). Промывают водой (2×400 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (1×400 мл), а затем сушат над безводным сульфатом магния и

концентрируют до масла. Очищают сырой продукт с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя от 10 до 20% смесями этилацетата в гексанах, с получением 9,86 г (90%) продукта в виде белого твердого вещества: MS (m/z): 476 (M+).

Препартивный пример 86.

Метиловый эфир 4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)-3'-трифторметилбифенил-4-карбоновой кислоты.

Указанное соединение получают, по существу, способом, описанным для препартивного примера 85, за исключением того, что используют 3-(4-бром-2-трифторметилбензил)-1-циклогексилпирролидин-2-он (препартивный пример 84): MS (m/z): 460 (M+).

Препартивный пример 87.

4'-(1-Циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)-3'-трифторметоксибифенил-4-карбоновая кислота.

Объединяют метил 4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-ил)метил)-3'-(трифторметокси)-бифенил-4-карбоксилат (9,15 г, 19,2 ммоль), ТГФ (175 мл) и воду (175 мл) в 500 мл колбе, снабженной магнитной мешалкой. При перемешивании на ледяной бане обрабатывают эту смесь моногидратом гидроксида лития (2,42 г, 57,7 ммоль). Перемешивают реакционную смесь в течение 30 мин, нагревают до комнатной температуры и перемешивают еще 16 ч. Разбавляют этилацетатом (250 мл) и промывают водой (250 мл). Добавляют к водному слою соляную кислоту (2н.) до тех пор, пока он не станет кислым, а затем экстрагируют этилацетатом (2×300 мл). Промывают экстракты водным насыщенным раствором хлорида натрия (1×250 мл), сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют с получением 6,98 г (79%) продукта в виде белого твердого вещества: MS (m/z): 462 (M+).

Препартивный пример 88.

4'-(1-Циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)-3'-трифторметилбифенил-4-карбоновая кислота.

Указанное соединение получают, по существу, способом, описанным для препартивного примера 87, за исключением того, что используют метиловый эфир 4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)-3'-трифторметилбифенил-4-карбоновой кислоты: MS (m/z): 446 (M+).

Приведенные в табл. 7 препараты (промежуточные соединения) получают, по существу, способом, указанным для препарата 74, за исключением того, что 4-дифторпиперидингидрохлорид заменен реагентом, приведенным в столбце 3.

Таблица 7

Препарат	Структура и химическое название	Применяемый реагент	Физические данные
89	Метилкарбамоилметиламид 3',5'-дихлор-4'-(R)-2-оксо-транс-1-(4-триизопропилсиланилокси-циклогексил)-пирролидин-3-илметил]-бифенил-4-карбоновой кислоты		MS (m/z) : 688 (M+)
90	(R)-3-[3,5-дихлор-4'-(4-метилпиперидин-1-карбонил)-бифенил-4-илметил] -транс-1-(4-триизопропилсиланил-оксициклогексил)-пирролидин-2-он		MS (m/z) : 699 (M+)
91	Диметилкарбамоилметиламид 3',5'-дихлор-4'-(R)-2-оксо-транс-1-(4-триизопропил-силанилокси-циклогексил)-пирролидин-3-илметил]-бифенил-4-карбоновой кислоты		MS (m/z) : 702 (M+)
92	Карбамоилметиламид 3',5'-дихлор-4'-(R)-2-оксо-транс-1-(4-триизопропил-силанилокси-циклогексил)-пирролидин-3-илметил]-бифенил-4-карбоновой кислоты		MS (m/z) : 674 (M+)

Препартивный пример 93.

(R)-цис-1-[4-(трет-Бутилдиметилсиланилоксициклогексил]-3-{3,5-дихлор-4'-(4-(2-фторэтил)пiperазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил}пирролидин-2-он.

Указанное соединение получают способом, приведенным для препартивного примера 6а, с использованием 4'-(R)-цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилоксициклогексил]-2-оксопирролидин-3-илметил]-3',5'-дихлорбифенил-4-карбоновой кислоты и 1-(2-фторэтил)пiperазина.

Препартивный пример 94.

(R)-3-(4-Бензилокси-2,6-дихлорбензил)-транс-1-(4-метоксициклогексил)пирролидин-2-он.

Суспендируют гидрид натрия (0,45 г, 11,15 ммоль) в 10 мл сухого диметилформамида при 0°C. По-

сле перемешивания в течение 10 мин добавляют раствор (R)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-транс-1-(4-гидроксициклогексил)пирролидин-2-она (2,50 г, 5,58 ммоль) в 5 мл сухого диметилформамида. Перемешивают полученную смесь в течение 15 мин при 0°C. Добавляют иодметан (1,40 мл, 22,32 ммоль) и дают смеси нагреться до комнатной температуры. Перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре еще в течение 12 ч, затем останавливают реакцию водой и отфильтровывают белый осадок. Сушат под вакуумом с получением 2,59 г указанного соединения: MS (m/z): 462 (M+).

Препартивный пример 95.

(R)-3-(2,6-Дихлор-4-гидроксибензил)-транс-1-(4-метоксициклогексил)пирролидин-2-он.

Перемешивают (R)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-транс-1-(4-метоксициклогексил)пирролидин-2-он (2,59 г, 5,61 ммоль) и гидроксид палладия (20% на углероде) (0,300 г, 10 мас.%) в 100 мл этилацетата. Пропускают через этот раствор газообразный водород, перемешивая при комнатной температуре в течение 5 мин. Перемешивают смесь в атмосфере водорода в течение 5 ч. Фильтруют через Celite® и концентрируют под вакуумом с получением 2,08 г указанного соединения (99%): MS (m/z): 372 (M+).

Препартивный пример 96.

3,5-Дихлор-4-[(R)-транс-1-(4-метоксициклогексил)-2-оксопирролидин-3-илметил]фениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты.

Растворяют (R)-3-(2,6-дихлор-4-гидроксибензил)-транс-1-(4-метоксициклогексил)пирролидин-2-он (2,08 г, 5,63 ммоль) в 15 мл сухого пиридина при 0°C. По каплям добавляют трифторметансульфоновый ангидрид (1,42 мл, 8,45 ммоль). Перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Останавливают реакцию 1н. HCl и экстрагируют этилацетатом. Промывают экстракт 1н. HCl, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и затем солевым раствором. Сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Очишают с помощью хроматографии на колонне с отгонкой с получением 2,134 г (76%) указанного соединения: MS (m/z): 504 (M+).

Препартивный пример 97.

Метиловый эфир 3',5'-дихлор-4'-(R)-транс-1-(4-метоксициклогексил)-2-оксопирролидин-3-илметил]бифенил-4-карбоновой кислоты.

Смешивают 3,5-дихлор-4-[(R)-транс-1-(4-метоксициклогексил)-2-оксопирролидин-3-илметил]фениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты (2,134 г, 4,24 ммоль), (4-метоксициклогексил)бороновую кислоту (0,926 г, 5,09 ммоль), тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0) (0,490 г, 0,42 ммоль) и 6,36 мл 2 М раствора K₂CO₃ в ДМЭ (10 мл). Перемешивают в течение 12 ч при 80°C. Останавливают реакцию водой и экстрагируют этилацетатом. Промывают экстракт солевым раствором и сушат над сульфатом магния. Очишают с помощью фланш-хроматографии с получением 1,68 г (81%) указанного соединения: MS (m/z): 490 (M+).

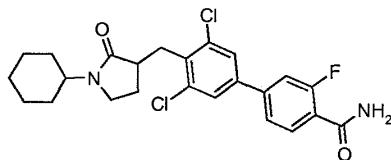
Препартивный пример 98.

3',5'-Дихлор-4'-(R)-транс-1-(4-метоксициклогексил)-2-оксопирролидин-3-илметил]бифенил-4-карбоновая кислота.

Объединяют метиловый эфир 3',5'-дихлор-4'-(R)-транс-1-(4-метоксициклогексил)-2-оксопирролидин-3-илметил]бифенил-4-карбоновой кислоты (1,60 г, 3,3 ммоль), MeOH (15 мл) и 1н. раствор NaOH (15 мл). Перемешивают в течение 3 ч при 70°C. Концентрируют под вакуумом и останавливают реакцию 1н. HCl. Отфильтровывают белый осадок и промывают твердое вещество водой. Сушат под вакуумом с получением 1,32 г (86%) указанного соединения: MS (m/z): 476 (M+).

Пример 1.

Амид 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)-3-фторбифенил-4-карбоновой кислоты

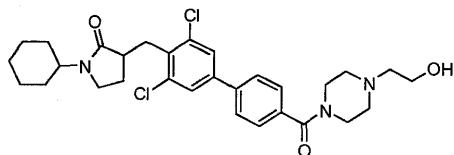


К раствору препарата 13 (3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)-3-фторбифенил-4-карбонитрил) (88 мг, 0,2 ммоль) в DMSO (3 мл) добавляют карбонат калия (83 мг, 0,6 ммоль) и пероксид водорода (30% в воде, 0,5 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь распределяют между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Отделяют органический слой, промывают три раза водой (каждый раз по 15 мл), а затем солевым раствором (15 мл). После сушки органического слоя над сульфатом натрия его фильтруют и концентрируют под вакуумом.

Остаток очишают посредством хроматографии на силикагеле 1:1 смесью этилацетат/гексан с получением указанного соединения: MS (m/z): 463 (M+).

Пример 2.

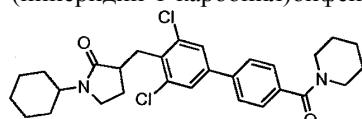
Солянокислый 1-циклогексил-3-{3,5-дихлор-4'-[4-(2-гидроксиэтил)пiperазин-1-карбонил]бифенил-4-илметил}пирролидин-2-он



Объединяют препаративный пример 10 (3,5-дихлор-4-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)фениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты) (250 мг, 0,53 ммоль), 4-хлоркарбонилфенилбороновый ангидрид (263 мг, 0,53 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (61 мг, 0,053 ммоль) и продувают азотом. Добавляют 2-пиперазин-1-илэтанол (0,32 мл, 2,6 ммоль), а затем быстро добавляют диметоксиэтан (5 мл) и 2 М карбонат натрия (1 мл) и нагревают до 80°C в течение 1 ч. Охлаждают до комнатной температуры и выливают в 1н. (раствор) гидроксида натрия. Экстрагируют этилацетатом и дважды промывают органический слой водой, а затем солевым раствором. Сушат над сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом. Очищают на хроматографической колонне с силикагелем (вводят и промывают метанолом, элюируют 2 М раствором аммиака в метаноле). Растворяют полученное масло в хлористом метилене. Добавляют 2 М соляную кислоту в эфире (1 мл) и концентрируют под вакуумом. Снова растворяют в небольшом количестве хлористого метиlena и по каплям добавляют к интенсивно перемешиваемому эфиру. Отфильтровывают осадок и сушат в вакуумной печи с получением 231 мг (74%) указанного соединения: MS (m/z): 558 (M⁺).

Пример 3.

1-Циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(пиперидин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-он



Реакция сочетания 1.

Растворяют 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновую кислоту (0,200 г, 0,448 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и добавляют пиперидин (50 мг, 0,582 ммоль), а также дизопропилэтиламин (0,26 мл, 1,48 ммоль) в инертной атмосфере. Реакционную смесь охлаждают на ледяной бане (0°C) и добавляют (N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (0,112 г, 0,582 ммоль). В течение 2 ч дают температуре реакционной смеси подняться до комнатной температуры, разбавляют ее дихлорметаном (50 мл) и промывают 1н. раствором гидроксида натрия (30 мл) и солевым раствором (30 мл). Собирают органическую фазу, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Очищают посредством хроматографии на силикагеле с получением 109 мг (47%) продукта в виде грязно-белого твердого вещества: MS (m/z): 513 (M⁺).

Приведенные в табл. 8 соединения примеров можно получить, по существу, так, как это описано в методике для реакции сочетания 1 в примере 3, за исключением того, что амин заменен указанным амином.

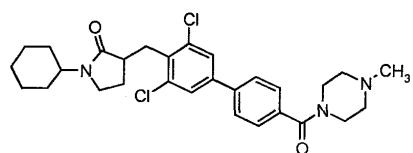
Таблица 8

Пример	Структура и название	Амин	Данные масс-спектрометрии
4	<p>1-Циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(морфолин-4-карбонил)-бифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он</p>	Морфолин	MS (m/z) 515 (M ⁺)
5	<p>бис-(2-гидроксиэтил)-амид 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)-бифенил-4-карбоновой кислоты</p>		MS (m/z) 561 (M ⁺)

Препаративный пример 6а.

1-Циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-

он



Реакция сочетания 2.

Растворяют 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновую кислоту (10 г, 22,40 ммоль) в дихлорметане (100 мл) и добавляют 1,1'-карбонилдиimidазол (3,81 г, 23,5 ммоль). Перемешивают в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем добавляют N-метилпиперазин (2,36 г, 23,5 ммоль). Перемешивают в течение 1 ч, разбавляют реакционную смесь водой, слои разделяют и затем последовательно промывают 1н. раствором гидроксида натрия, водой и солевым раствором. Собирают органическую фазу, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Очищают посредством фланш-хроматографии с использованием 5% метанола в дихлорметане с получением 10,8 г (78%) продукта в виде белого твердого вещества: MS (m/z): 528 (M+).

Соединения примеров или препараты, приведенные в табл. 9, можно получить, по существу, таким же образом, как это описано в методике для реакции сочетания 2 в препаративном примере 6а, за исключением того что амин заменен указанным амином.

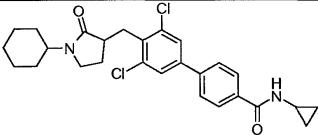
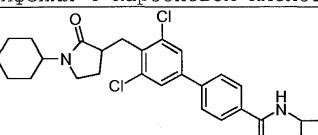
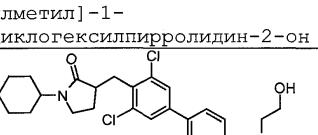
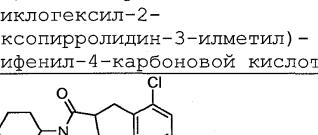
Таблица 9

Пример или Препарат	Структура и название	Амин	Данные масс-спектрометрии
7	 1-Циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-изопропилпиперазин-1-карбонил)-бифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он		MS (m/z) 556 (M+)
Препарат 8а	 (2-пирролидин-1-ил-этил)-амид 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)-бифенил-4-карбоновой кислоты		MS (m/z) 542 (M+)

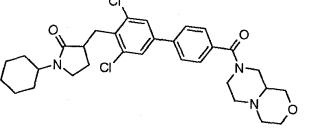
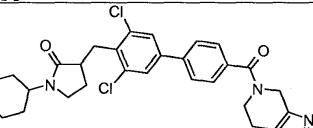
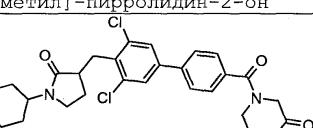
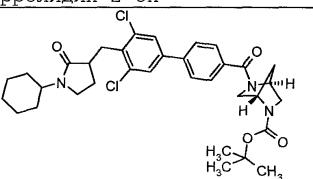
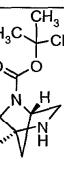
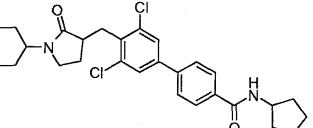
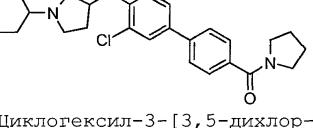
9			MS (m/z) 516 (M+)
10			MS (m/z) 530 (M+)
Препа- рат 11а			MS (m/z) 542 (M+)
12			MS (m/z) 581 (M+)
13			MS (m/z) 529 (M+)

14	<p>(2-гидроксиэтил) метиламид 3', 5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)-бифенил-4-карбоновой кислоты</p>		MS (m/z) 503 (M+)
Препа- рат 15a	<p>1-Циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-бифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он</p>		MS (m/z) 549 (M+)
16	<p>1-Циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(тиоморфолин-4-карбонил)-бифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он</p>		MS (m/z) 531 (M+)
17	<p>(2,2,2-трифторметил) амид 3', 5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)-бифенил-4-карбоновой кислоты</p>		MS (m/z) 527 (M+)
18	<p>1-Циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-(2-фторэтил)-пиперазин-1-карбонил)-бифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он</p>		MS (m/z) 560 (M+)

19		NH ₂ CH ₃	MS (m/z) 459 (M+)
20		NH(CH ₃) ₂	MS (m/z) 475 (M+)
21		NH ₂ CH(CH ₃) ₂	MS (m/z) 487 (M+)
22		NH ₂ CH ₂ CH ₃	MS (m/z) 473 (M+)
23			MS (m/z) 536 (M+)

24		<chem>H2NCC1CC1</chem>	MS (m/z) 485 (M+)
25		<chem>H2NCC1CCCC1</chem>	MS (m/z) 501 (M+)
26		<chem>NCC1CCCC1</chem>	MS (m/z) 485 (M+)
27		<chem>NC[C@@H](CO)[C@H](O)CO</chem>	MS (m/z) 533 (M+)
28		<chem>C1CCCC1=O</chem>	MS (m/z) 527 (M+)

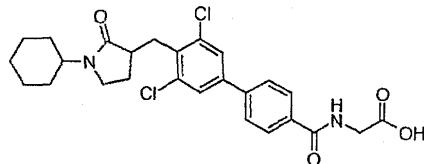
Препа- рат 29a	<p>(2H-тетразол-5-ил) амид 3', 5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)-бифенил-4-карбоновой кислоты</p>		MS (m/z) 513 (M+)
30	<p>(4-аминоциклогексил) амид 3', 5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)-бифенил-4-карбоновой кислоты</p>		MS (m/z) 542 (M+)
31	<p>Диметиламид 4-[3', 5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)-бифенил-4-карбонил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты</p>		MS (m/z) 585 (M+)
32	<p>1-Циклогексил-3-[3, 5-дихлор-4'-(гексагидропирроло[1, 2a]пиразин-2-карбонил)-бифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он</p>		MS (m/z) 554 (M+)

33			MS (m/z) 570 (M+)
34			MS (m/z) 551 (M+)
35			MS (m/z) 528 (M+)
36			MS (m/z) 626 (M+)
Препа- рат 37а			MS (m/z) 513 (M+)
38			MS (m/z) 499 (M+)

Альтернативная методика получения соединения примера 7 и его солянокислой соли: помещают 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновую кислоту (2,277 г, 5,1 ммоль) в сухой дихлорметан (50 мл), добавляют оксалихлорид (647 мг, 5,1 ммоль) и перемешивают в течение 1 ч. Концентрируют с получением хлорангидрида 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты. Растворяют в ТГФ (20 мл), добавляют 1-метилпиперазин (1,2 г, 12,4 ммоль) и перемешивают в течение 16 ч. Добавляют дихлорметан и промывают 1 M NaOH и водой. Сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Растворяют в дихлорметане (10 мл), добавляют HCl в эфире (2 M, 1 мл) и концентрируют с получением 67 мг (36%) указанного соединения в виде красно-коричневого твердого вещества. Mass-спектр (apci) m/z=556,2 (M+H).

Пример 39.

{[3',5'-Дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбонил]амино}уксусная кислота



Реакция сочетания 3.

Суспендируют 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновую кислоту (0,25 г, 0,56 ммоль) и N-гидроксисукцинимид (0,078 г, 0,67 ммоль) в безводном диоксане (5 мл). Перемешивают при комнатной температуре и в течение 20 мин, по каплям добавляют N,N'-дициклогексилкарбодиимид (0,138 г, 0,67 ммоль), растворенный в безводном диоксане (5 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Отфильтровывают белый осадок (мочевину) и промывают холодным диоксаном (10 мл).

Добавляют к раствору (10 мл, 0,56 ммоль) глицин (0,057 г, 0,75 ммоль) и бикарбонат натрия (0,063 г, 0,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи в закрытом сосуде при комнатной температуре. Концентрируют реакционную смесь на 2/3 при пониженном давлении, подкисляют концентрированной хлористо-водородной кислотой при 0°C и отбирают посредством фильтрования полученное белое твердое вещество. Очищают посредством флэш-хроматографии, элюируя при изменении концентрации от 5% изопропанола/93% дихлорметана/2% уксусной кислоты до 20% изопропанола/78% дихлорметана/2% уксусной кислоты с получением 0,097 г (35%) продукта в виде белого твердого вещества: MS (m/z): 503 (M⁺).

Приведенные в табл. 10 соединения примеров можно получить, по существу, так, как это описано в методике проведения реакции сочетания 3 в примере 39, за исключением того, что амин заменен указанным амином.

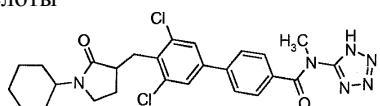
Таблица 10

Пример	Структура и название	Амин	Масс-спектр
40	 (S)-2-{[3',5'-Дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбонил]амино}-3-гидроксипропионовая кислота		MS (m/z) 533 (M ⁺)
41	 (R)-2-{[3',5'-Дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбонил]амино}-3-гидроксипропионовая кислота		MS (m/z) 533 (M ⁺)
42	 2-{[3',5'-Дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбонил]амино}-3-диметиламинопропионовая кислота		MS (m/z) 560 (M ⁺)

Пример 43.

Метил-(1Н-тетразол-5-ил)амид
илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты

3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-



Реакция сочетания 4.

Обрабатывают раствор 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты (0,50 г, 1,12 ммоль) в дихлорметане (15 мл) 3 каплями диметилформамида, а затем оксалилхлоридом (0,14 г, 1, 14 ммоль) и перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляют этот раствор по каплям к другому раствору метил-(1Н-тетразол-5-ил)амина [Finnegan, W.G. et al., JOC, 1953, 18, 770] (0,166 г, 1,67 ммоль), триэтиламина (0,34 г, 3,36 ммоль) и DMAP (0,014 г, 0,114 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C. Нагревают эту реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч под током азота. Реакцию останавливают 1н. хлористо-водородной кислотой, разбавляют водой и экстрагируют дихлорметаном. Сушат органический слой сульфатом натрия и очищают сырой продукт с помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения с получением 188 мг (32%) указанного соединения: MS (m/z): 527 (M⁺).

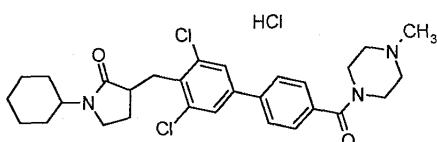
Приведенные в табл. 11 соединения примеров можно получить, по существу, так же, как это описано в методике проведения реакции сочетания 4 примера 43, за исключением того, что амин заменен указанным амином.

Таблица 11

Пример	Структура и название	Амин	Масс-спектр
44	<p>3-[4'-(4-терт-Бутил-пиперазин-1-карбонил)-3,5-дихлорбифенил-4-илметил]-1-циклогексилпирролидин-2-он</p>	<p>H₃C-CH₂-N(CH₃)₂</p>	MS (m/z) 570 (M ⁺)
45	<p>1-Циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбонил)-бифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он</p>	<p>F₃N=C=N-C(=O)NHC₂H₄NH₂</p>	MS (m/z) 620 (M ⁺)

Пример 46.

1-Циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-он гидрохлорид



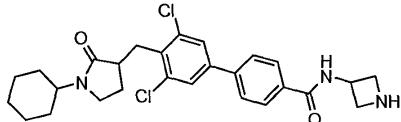
Растворяют 10,6 г (20,07 ммоль) рацемический 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-он в дихлорметане (~20 мл) и при интенсивном перемешивании медленно добавляют 21 мл 1н. хлористо-водородной кислоты в диэтиловом эфире. Интенсивно перемешивают в течение ~15 мин, фильтруют и промывают твердое вещество диэтиловым эфиrom. Сушат под вакуумом с получением 11,2 г (100%) белого твердого вещества: MS (m/z): 528.

Альтернативная методика получения соединения примера 46.

Используя методику синтеза препарата 76 и реагенты: 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновую кислоту (350 мг, 0,78 ммоль) и N-метилпиперазин (157 мг, 1,6 ммоль), получают 103 мг (23%) указанного соединения. Масс-спектр: (apci) m/z=528,2 (M+H-HCl).

Пример 47.

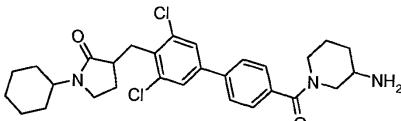
Азетидин-3-иламид
3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты



Растворяют рацемическую 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновую кислоту (0,200 г, 0,448 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и добавляют 1,1'-карбонилдиimidазол (0,110 г, 0,670 ммоль). Перемешивают в атмосфере аргона при комнатной температуре и отслеживают ход реакции с помощью тонкослойной хроматографии. Добавляют трет-бутиловый эфир 3-амино-азетидин-1-карбоновой кислоты (0,093 г, 0,538 ммоль) и продолжают перемешивать, отслеживая ход реакции с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. Как только исходный материал полностью израсходован, разбавляют реакционную смесь дихлорметаном (50 мл) и промывают 1,0н. раствором гидроксида натрия (30 мл), а затем солевым раствором (30 мл). Отбирают органическую фазу, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Растворяют осадок в диоксане (20 мл), добавляют 4н. раствор хлористо-водородной кислоты в диоксане (10 мл) и перемешивают 0,5 ч с получением в реакционном сосуде маслообразного остатка. Концентрируют, а затем разбавляют дихлорметаном (100 мл). Реакцию останавливают насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл), сушат органическую фазу сульфатом магния и концентрируют до пены. Очишают посредством фланш-хроматографии, элюируя растворами переменного состава от 100% дихлорметана до 10% амиака в метаноле/90% дихлорметана с получением 0,014 г (7,6%) белой пены: MS (m/z): 500 (M+).

Пример 48.

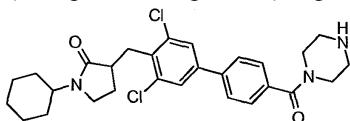
(3-Аминоциклогексил)амид 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты



Растворяют рацемическую 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновую кислоту (1,00 экв.) в дихлорметане (5-10 мл) и добавляют 1,1'-карбонилдиimidазол (1,50 экв.). Перемешивают в атмосфере аргона при комнатной температуре и отслеживают ход реакции с помощью тонкослойной хроматографии. Добавляют трет-бутиловый эфир (3-аминоциклогексил)карбаминовой кислоты (1,05-2,0 экв.) и продолжают перемешивать, отслеживая ход реакции с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. Когда исходный материал полностью израсходован, разбавляют реакционную смесь дихлорметаном (50 мл) и промывают 1н. раствором гидроксида натрия (30 мл) и солевым раствором (30 мл). Отбирают органическую фазу, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Очишают посредством фланш-хроматографии, элюируя растворами переменного состава от 100% дихлорметана до 10% амиака в метаноле/90% дихлорметана, с получением трет-бутилового эфира {1-[3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбонил]пиперидин-3-ил}карбаминовой кислоты. Растворяют трет-бутиловый эфир {1-[3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбонил]пиперидин-3-ил}карбаминовой кислоты (0,40 г, 0,65 ммоль) в диоксане (20 мл), добавляют 4н. раствор хлористо-водородной кислоты в диоксане (10 мл) и перемешивают 30 мин. Концентрируют под вакуумом, разбавляют в дихлорметане (100 мл) и добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл). Сушат органическую фазу сульфатом магния и концентрируют до пены: MS (m/z): 528 (M+).

Пример 49.

1-Циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(пиперазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-он

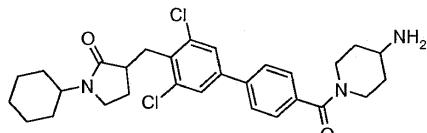


Растворяют рацемическую смесь трет-бутилового эфира 4-[3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбонил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,843 г, 1,37 ммоль) в дихлорметане (25 мл) и охлаждают на ледяной бане до 0°C, перемешивая в инертной атмосфере. К смеси добавляют триэтилсилан (0,5 мл) и трифтормукусную кислоту (5,0 мл) и позволяют температуре повыситься до комнатной. Отслеживают реакцию с помощью тонкослойной хроматографии. Когда исходный материал израсходован, разбавляют реакционную смесь дихлорметаном и останавливают реакцию насыщенным раствором бикарбоната натрия. Отбирают органическую фазу и экстрагируют водную фазу дихлорметаном (2×50 мл). Объединяют органические фазы и сушат над сульфатом магния. Экстрагируют

ют желаемый материал связанный на смоле кислой средой (SCX) с получением 0,656 г (93%) белого твердого вещества: MS (m/z): 514,0 (M⁺).

Пример 50.

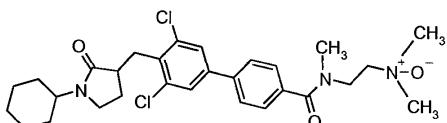
(4-Аминоциклогексил)амид 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты



Растворяют рацемическую трет-бутилового эфира 1-[3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбонил]пиперидин-4-ил}карбаминовую кислоту (1,21 г, 1,92 ммоль) в дихлорметане (25 мл) и охлаждают в ледяной бане (0°C), перемешивая в инертной атмосфере. Добавляют к смеси триэтилсилан (0,5 мл) и трифтторуксусную кислоту (5,0 мл) и позволяют температуре повыситься до комнатной. Когда исходный материал израсходован, разбавляют реакционную смесь дихлорметаном и останавливают реакцию насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Разделяют слои и экстрагируют водную фазу дихлорметаном (2×50 мл). Объединяют органические фазы и сушат над сульфатом магния. Экстрагируют желаемый материал связанный на смоле кислой средой (SCX) с получением 0,945 г (93%) пены (93%): MS (m/z): 528 (M⁺).

Пример 51.

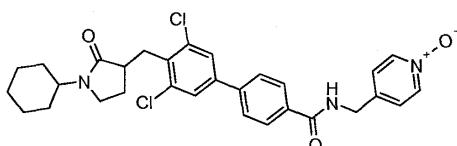
(2-Диметиламиноэтил)амид N-оксид 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты



Растворяют рацемический (2-диметиламиноэтил)метиламид 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты (0,097 г, 0,183 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в атмосфере аргона. Добавляют 3-хлорпербензойную кислоту (0,045 г, 0,200 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью фланш-хроматографии, элюируя растворами переменного состава от 100% дихлорметана до 25% метанола/75% дихлорметана с получением 0,086 г (87%) белого твердого вещества: MS (m/z): 546 (M⁺).

Пример 52.

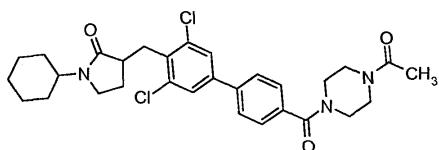
(1-Оксипиридин-4-илметил)амид 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты



Растворяют рацемический (пиридин-4-илметил)амид 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,186 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в атмосфере аргона. Добавляют 3-хлорпероксибензойную кислоту (0,055 г, 0,233 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Концентрируют при пониженном давлении. Очищают с помощью фланш-хроматографии, элюируя растворами переменного состава от 100% дихлорметана до 25% метанола/дихлорметана с получением 0,089 г (86%) продукта в виде белого твердого вещества: MS (m/z): 552 (M⁺).

Пример 53.

3-[4'-(4-Ацетилпиперазин-1-карбонил)-3,5-дихлорбифенил-4-илметил]-1-циклогексилпирролидин-2-он

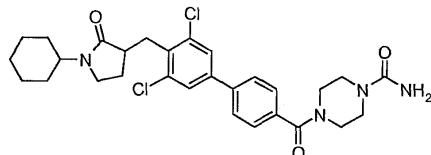


Растворяют рацемический 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(пиперазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-он (0,082 г, 0,158 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляют 1н. раствор гидроксида натрия (0,5 мл) и ацетилхлорид (0,020 мл, 0,281 ммоль). Перемешивают смесь в закрытом сосуде в течение ночи при комнатной температуре. Разбавляют реакционную смесь дихлорметаном (20 мл) и промывают 1н. раствором гидроксида натрия (10 мл), затем солевым раствором (5 мл). Отбирают органическую фазу, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении.

Очищают с помощью флэш-хроматографии, элюируя растворами переменного состава от 100% дихлорметана до 5% аммиака в метаноле/95% дихлорметана, с получением 0,065 г (74%) продукта в виде белой пены: MS (m/z): 556 (M⁺).

Пример 54.

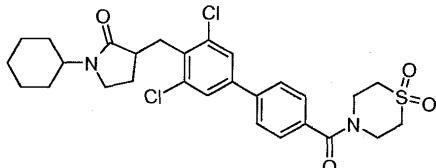
Амид
4-[3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбонил]пiperазин-1-карбоновой кислоты



Растворяют рацемический трет-бутиловый эфир 4-[3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбонил]пiperазин-1-карбоновой кислоты (0,40 г, 0,65 ммоль) в диоксане (20 мл), добавляют 4н. раствор хлористо-водородной кислоты в диоксане (10 мл) и перемешивают 30 мин с получением оранжевого осадка в реакционном сосуде. Концентрируют под вакуумом, разбавляют осадок водой (10 мл) и добавляют цианат калия (0,55 г, 0,68 ммоль). Перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре с получением белого осадка. Отфильтровывают твердое вещество и промывают водой. Растворяют твердое вещество в дихлорметане и концентрируют под вакуумом с получением светлой пены. Для удаления оставшегося исходного материала используют кислую среду, связанную на твердой фазе смолы (SCX), и получают 0,168 г (46%) продукта в виде белого твердого вещества: MS (m/z): 557 (M⁺).

Пример 55.

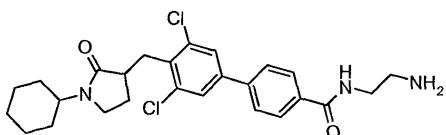
1-Циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(1,1-диоксо-1-λ⁶-тиоморфолин-4-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-он



Растворяют рацемический 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(тиоморфолин-4-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-он (0,185 г, 0,349 ммоль) в ТГФ (10 мл) и добавляют мета-хлор-пербензойную кислоту (0,135 г, 0,785 ммоль). Добавляют дополнительное количество мета-хлор-пербензойной кислоты, сколько требуется для того, чтобы сместить реакцию к завершению. Разбавляют реакционную смесь этилацетатом, промывают дважды 1н. раствором гидроксида натрия, сушат органическую фазу над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением белой пены. Очищают сырой материал с помощью флэш-хроматографии, элюируя растворами переменного состава от 100% дихлорметана до 10% изопропанола/дихлорметана, с получением 0,21 г (94%) продукта в виде белой пены: MS (m/z): 563 (M⁺).

Пример 56.

(2-Аминоэтил)амид
3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты

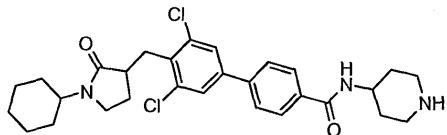


Растворяют рацемическую 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновую кислоту (0,200 г, 0,448 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и добавляют 1,1'-карбонилдиimidазол (0,125 г, 0,760 ммоль). Перемешивают смесь в атмосфере аргона при комнатной температуре и проверяют степень протекания реакции с помощью тонкослойной хроматографии. Добавляют трет-бутил N-(2-аминоэтил)карбамат (0,140 мл, 0,896 ммоль) и продолжают перемешивать, проверяя степень протекания реакции с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. Когда исходный материал полностью израсходован, реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (50 мл) и промывают 1н. раствором гидроксида натрия (30 мл), а затем солевым раствором (30 мл). Отбирают органическую фазу, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Очищают с помощью флэш-хроматографии, элюируя растворами переменного состава от дихлорметана до 10% раствора аммиака в метаноле/90% дихлорметана. Растворяют выделенный материал (0,40 г, 0,65 ммоль) в диоксане (20 мл), добавляют 4н. раствор хлористо-водородной кислоты в диоксане (10 мл) и перемешивают 30 мин с получением в реакционном сосуде маслообразного остатка. Концентрируют смесь под вакуумом, затем разбавляют дихлорметаном (100 мл). Останавливают реакцию насыщенным водным раствором

бикарбоната натрия (50 мл), разделяют слои, сушат органическую фазу сульфатом магния и концентрируют до получения 0,155 г (71%) продукта в виде белой пены: MS (m/z): 490 (M+2).

Пример 57.

Пиперидин-4-иламид 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты

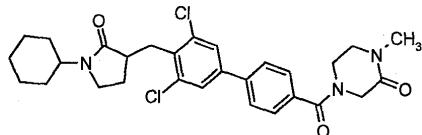


Растворяют рацемическую 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновую кислоту (0,200 г, 0,448 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и добавляют 1,1'-карбонилдиimidазол (0,125 г, 0,760 ммоль). Перемешивают в атмосфере аргона при комнатной температуре и проверяют степень протекания реакции с помощью тонкослойной хроматографии. Добавляют трет-бутиловый эфир 4-аминопиперидин-1-карбоновой кислоты (0,180 г, 0,90 ммоль) и продолжают перемешивать до тех пор, пока исходный материал не будет полностью израсходован.

Разбавляют реакционную смесь дихлорметаном (50 мл) и промывают 1н. раствором гидроксида натрия (30 мл), а затем солевым раствором (30 мл). Отбирают органическую фазу, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Очищают с помощью флэш-хроматографии, элюируя переменным составом от (0-100%) дихлорметана до 15% амиака в метаноле/85% дихлорметана. После концентрирования растворяют трет-бутиловый эфир 4-[3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбонил]амино}пиперидин-1-карбоновой кислоты в диоксане (20 мл), добавляют 4н. раствор хлористо-водородной кислоты в диоксане (10 мл) и перемешивают 0,5 ч с получением в реакционном сосуде маслянистого остатка. Концентрируют смесь под вакуумом, а затем разбавляют в дихлорметане (100 мл). Останавливают реакцию насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл), сушат органическую фазу над сульфатом магния и концентрируют с получением 0,195 г (82%) желтой пены: MS (m/z): 530 (M+2).

Пример 58.

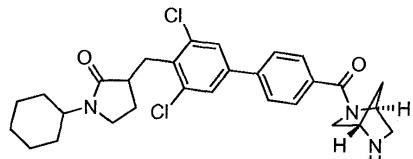
4-[3',5'-Дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбонил]-1-метилпиперазин-2-он



Обрабатывают раствор рацемического 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она (0,245 г, 0,46 ммоль) в диметилформамиде (6 мл) 60% раствором гидрида натрия (0,037 г, 0,93 ммоль) и перемешивают в течение 15 мин при комнатной температуре в атмосфере аргона. Охлаждают реакционную смесь до 0°C, обрабатывают иодометаном (0,25 г, 1,76 ммоль) и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакцию останавливают 1н. хлористо-водородной кислотой, реакционную смесь разбавляют этилацетатом и промывают водой. Сушат органический слой сульфатом натрия и очищают с помощью хроматографии на силикагеле, используя растворы переменного состава от 0 до 10% метанола в дихлорметане, чтобы получить продукт. Перекристаллизовывают из смеси ацетон/диэтиловый эфир с получением 81 мг (32%) указанного соединения: MS (m/z): 542 (M+).

Препартивный пример 59а.

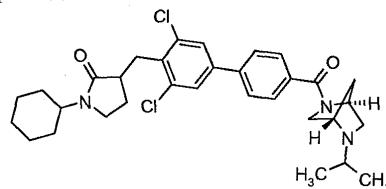
1-Циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-он



Растворяют хиральный трет-бутиловый эфир 5-[3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбонил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты (0,119 г, 0,19 ммоль) в дихлорметане (3 мл), обрабатывают трифтормукусной кислотой (1 мл) и перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Удаляют растворитель под вакуумом, растворяют осадок в этилацетате и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем водой. Сушат органический слой сульфатом натрия, концентрируют под вакуумом и очищают сырой продукт с помощью хроматографии на силикагеле, используя растворы переменного состава от 0 до 10% метанола в дихлорметане, с получением 100 мг (100%) указанного соединения: MS (m/z): 526 (M+).

Пример 60.

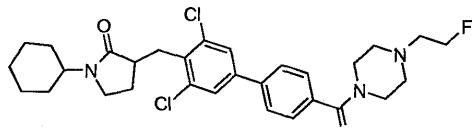
1-Циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(*(1S,4S)*-5-изопропил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-он



Обрабатывают раствор хиального 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она (0,096 г, 0,18 ммоль) в метаноле (3 мл) и ацетоне (0,055 г, 0,88 ммоль) цианоборгидридом натрия (0,055 г, 0,88 ммоль), а затем уксусной кислотой (0,057 г, 0,94 ммоль). Перемешивают эту смесь в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота, разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, а затем водой. Сушат органический слой сульфатом натрия и очищают сырой продукт с помощью хроматографии на силикагеле, используя растворы переменного состава от 0 до 10% метанола в дихлорметане, с получением 71 мг (68%) указанного соединения: MS (m/z): 568 (M+).

Препартивный пример 61а и пример 62.

1-Циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-(2-фторэтил)пiperазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-он



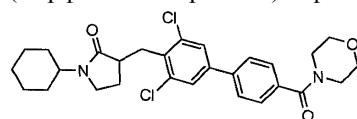
Обрабатывают раствор 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(пиперазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она (0,67 г, 1,30 ммоль) в диметилформамиде (7 мл) 1-бром-2-фторэтаном (0,99 г, 7,80 ммоль) и нагревают до 55°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Охлаждают реакционную смесь, разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем водой. Сушат органический слой сульфатом натрия, и очищают сырой продукт с помощью хроматографии на силикагеле, используя растворы переменного состава от 0 до 10% метанола в дихлорметане с получением 0,47 г (64%) указанного соединения в его рацемической форме. Разделяют на энантиомеры с помощью хиальной жидкостной хроматографии высокого разрешения (колонна Chiralpak AD 8×33 см, постоянный состав элюента 90:10 3A этанол:ацетонитрил с 0,2% диметилэтиламина, 400 мл/мин, УФ 300 нм) с получением 286 мг изомера 1 (>99% ee) и 283 мг изомера 2 (98,9% ee): MS (m/z): 560. Проверяют чистоту каждого изомера, используя хиальную жидкостную хроматографию высокого разрешения (колонна Chiralpak AD-H 4,6×150 мм, постоянный состав элюента 90:10 3A этанол:ацетонитрил с 0,2% диметилэтиламина, 0,6 мл/мин, 270 нм).

Препартивный пример 61а: изомер 1 элюируют на 8,2 минуте.

Пример 62: изомер 2 элюируют на 12,6 минуте.

Примеры 63 и 64.

1-Циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(морфолин-4-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-он



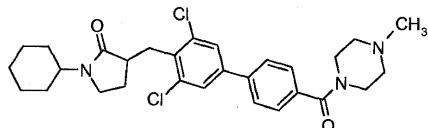
Разделяют 1,2 г рацемического указанного в заголовке соединения (пример 4) на его энантиомеры с помощью хиальной жидкостной хроматографии высокого разрешения (колонна Chiralpak AD 8×33 см, постоянный состав элюента 90:10 3A этанол:ацетонитрил с 0,2% диметилэтиламина, 400 мл/мин, УФ 300 нм) с получением 528 мг энантиомера 1 (98,8% ee) и 560 мг энантиомера 2 (98,7% ee): MS (m/z): 515 (M+). Проверяют чистоту каждого изомера с помощью хиальной жидкостной хроматографии высокого разрешения (колонна Chiralpak AD-H 4,6×150 мм, постоянный состав элюента 90:10 3A этанол:ацетонитрил с 0,2% диметилэтиламина, 0,6 мл/мин, 270 нм).

Пример 63: изомер 1 элюируют на 8,5 минуте.

Пример 64: изомер 2 элюируют на 11,7 минуте.

Примеры 65 и 66.

1-Циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-он гидрохлорид



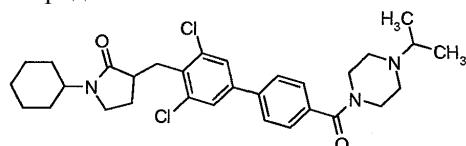
Разделяют 5,5 г рацемической солянокислой соли соединения (пример 46) на энантиомеры с помощью хиральной жидкостной хроматографии высокого разрешения (колонна Chiralpak AD 8×33 см, постоянный состав элюента 90:10 3А этанол:ацетонитрил с 0,2% диметилэтиламина, 400 мл/мин, УФ 300 нм) с получением 2,57 г энантиомера 1 (>99% ee) и 2,85 г энантиомера 2 (99% ee): MS (m/z): 528 (M⁺). Проверяют чистоту с использованием хиральной жидкостной хроматографии высокого разрешения (колонна Chiralpak AD-H 4,6×150 мм, постоянный состав элюента 90:10 3А этанол:ацетонитрил с 0,2% диметилэтиламина, 0,6 мл/мин, 270 нм).

Пример 65: изомер 1 элюируют на 8,8 минуте.

Пример 66: изомер 2 элюируют на 13,5 минуте.

Примеры 67 и 68.

1-Циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-изопропилпиперазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-он гидрохлорид



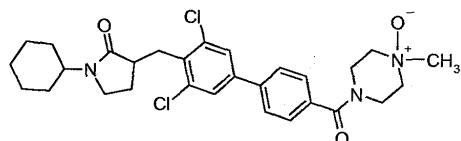
Разделяют 8,06 г рацемической солянокислой соли соединения на его энантиомеры с помощью хиральной жидкостной хроматографии высокого разрешения (колонна Chiralpak AD-H 4,6×150 мм, постоянный состав элюента 90:10 3А этанол:ацетонитрил с 0,2% диметилэтиламина, 0,6 мл/мин, УФ 270 нм) с получением 2,56 г энантиомера 1 (>94% ee) и 3,6 г энантиомера 2 (99% ee): MS (m/z): 556 (M⁺). Проверяют чистоту с использованием хиральной жидкостной хроматографии высокого разрешения (колонна Chiralpak AD-H 4,6×150 мм, постоянный состав элюента 90:10 3А этанол:ацетонитрил с 0,2% диметилэтиламина, 0,6 мл/мин, 270 нм). Изомер 1 элюируют на 6,6 минуте. Изомер 2 элюируют на 8,9 минуте. Каждый изомер превращают в его солянокислую соль путем растворения в EtOH, обработки одним эквивалентом ацетилхлорида и концентрирования до сухого состояния под вакуумом.

Пример 67 представляет собой HCl соль изомера 1.

Пример 68 представляет собой HCl соль изомера 2.

Пример 69.

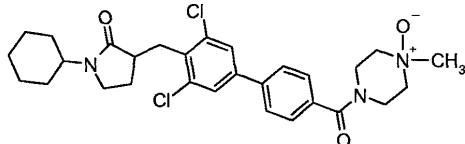
1-Циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-метил-4-оксипиперазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-он



Указанное соединение получают, по существу, по методике примера 51 с выходом 56%, исходя из рацемического 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она: MS (m/z): 544 (M⁺).

Пример 70.

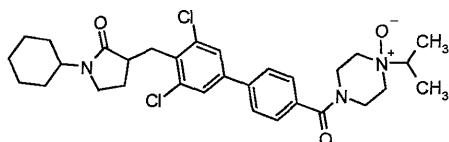
1-Циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-метил-4-оксипиперазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-он



Указанное соединение получают, по существу, способом примера 51 с 95% выходом, исходя из 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она (изомер 2, пример 66): MS (m/z): 544 (M⁺).

Пример 71.

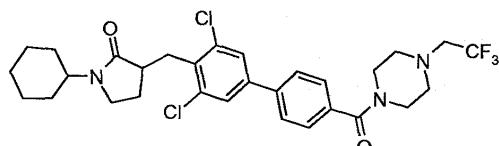
1-Циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-изопропил-4-оксипиперазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-он



Указанное соединение получают, по существу, способом примера 51, исходя из рацемического 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-изопропилпиперазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она (пример 7): MS (m/z): 572 (M⁺).

Пример 72.

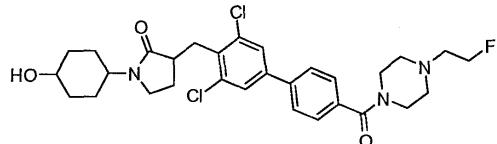
1-Циклогексил-3-{3,5-дихлор-4'-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-карбонил]бифенил-4-илметил}пирролидин-2-он



Раствор 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(пиперазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она (0,182 г, 0,35 ммоль) и N,N-диизопропилэтамина (0,32 г, 2,47 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывают 2,2,2-трифторэтиловым эфиром трифторметансульфоновой кислоты (0,41 г, 1,77 ммоль) и нагревают при кипячении с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 3 ч. Добавляют еще N,N-диизопропилэтамина (0,13 г, 1,03 ммоль) и 2,2,2-трифторэтилового эфира трифторметансульфоновой кислоты (0,24 г, 1,03 ммоль) и продолжают нагревать при кипячении с обратным холодильником еще в течение 2 ч. Охлаждают реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, а затем водой. Сушат органический слой сульфатом натрия и очищают сырой продукт с помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения с обращенной фазой с получением 91 мг (43%) указанного соединения: MS (m/z): 596 (M⁺).

Пример 73.

3-{3,5-Дихлор-4'-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-карбонил]бифенил-4-илметил}-цис-1-(4-гидроксициклогексил)пирролидин-2-он, солянокислая соль



Методика снятия защиты 1.

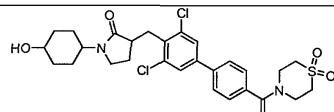
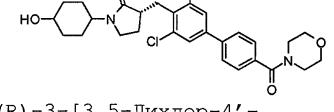
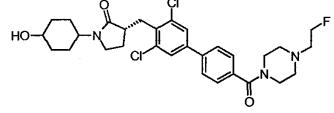
Смесь 3-{3,5-дихлор-4'-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-карбонил]бифенил-4-илметил}-цис-1-(4-триизопропилсиликагексил)пирролидин-2-он (26,2 г, 35,75 ммоль), 100 мл тетрагидрофурана и 71,5 мл 1 М фторида тетрабутиламмония перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Концентрируют под вакуумом и разбавляют 500 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, 500 мл воды, 250 мл гексана и 250 мл этилацетата. После разделения слоев промывают органический слой 300 мл смеси 1:1 насыщенный раствор бикарбоната:вода, 250 мл воды, а затем 100 мл солевого раствора. Сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют до 20,5 г пены. Растворяют в смеси 3:1 этанол:этилацетат (100 мл) и обрабатывают 45 мл 1н. хлористо-водородной кислоты в эфире. Концентрируют под вакуумом и разбавляют 150 мл этилацетата. Фильтруют твердое вещество и сушат под вакуумом 1 ч. Смешивают со 150 мл этилацетата, промывают и фильтруют с получением белого твердого вещества. Сушат в течение 72 ч при 35–37°C под вакуумом с получением 19,2 г (87%) продукта: MS (m/z): 576 (M⁺).

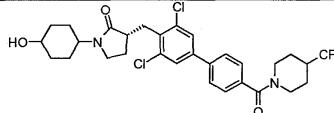
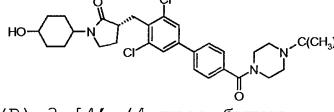
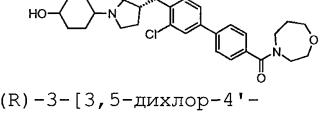
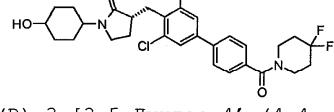
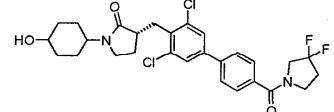
Методика снятия защиты 2.

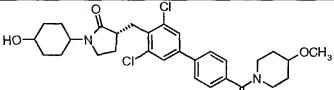
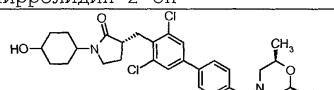
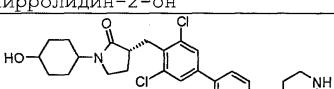
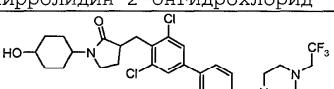
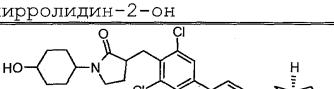
Согласно альтернативному способу смешивают 250 мг цис-1-[4-трет-бутилдиметилсиликагексил]-3-[3,5-дихлор-4'-(4-изопропил-пиперазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-он с 5 мл метанола и 0,8 мл 1н. хлористо-водородной кислоты. Затем нагревают до 40°C 4 ч. Концентрируют до сухого состояния под вакуумом и очищают с помощью хроматографии на силикагеле с использованием 10% метанола в хлороформе с получением 105 мг твердого вещества. Необходимо, чтобы получить солянокислую соль, растворяют в 20 мл дихлорметана и добавляют 1 эквивалент 1н. хлористо-водородной кислоты в диэтиловом эфире. Концентрируют до сухого состояния под вакуумом: MS (m/z): 576 (M⁺).

Соединения примеров, приведенных в табл. 12, можно получить, по существу, так, как это описано в примере 73 (методика снятия защиты 2), за исключением того, что препарат, с которого снимают защиту, указан в столбце 3.

Таблица 12

Пример	Химическое название	Препарат, с которого снимают защиту	Данные масс-спектрометрии
74	 <p>3-[3,5-Дихлор-4'-(1,1-дioxо-1-лямбда⁶-метилморфолин-4-карбонил)-бифенил-4-илметил]-цис-1-(4-гидроксициклогексил)-пирролидин-2-он</p>	61	MS (m/z) 579 (M ⁺)
75	 <p>(R)-3-[3,5-Дихлор-4'-(морфолин-4-карбонил)-бифенил-4-илметил]-цис-1-(4-гидроксициклогексил)-пирролидин-2-он</p>	50	MS (m/z) 531 (M ⁺)
76	 <p>(R)-3-[3,5-Дихлор-4'-(4-(2-фторэтил)-пиперазин-1-карбонил)-бифенил-4-илметил]-цис-1-(4-гидроксициклогексил)-пирролидин-2-онгидрохлорид</p>	48	MS (m/z) 576 (M ⁺)

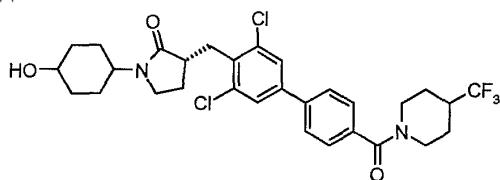
77	 (R)-3-[3,5-дихлор-4'-(4-трифторметилциклогексил)-бифенил-4-илметил]- <i>цис</i> -1-(4-гидроксициклогексил)-пирролидин-2-он	51	MS (m/z) 597 (M+)
78	 (R)-3-[4'-(4-терт-бутилциклогексил)-3,5-дихлорбифенил-4-илметил]- <i>цис</i> -1-(4-гидроксициклогексил)-пирролидин-2-онгидрохлорид	52	MS (m/z) 586 (M+)
79	 (R)-3-[3,5-дихлор-4'-(1,4-оксаэпан-4-карбонил)-бифенил-4-илметил]- <i>цис</i> -1-(4-гидроксициклогексил)-пирролидин-2-он	53	MS (m/z) 545 (M+)
80	 (R)-3-[3,5-дихлор-4'-(4,4-дифторциклогексил)-бифенил-4-илметил]- <i>цис</i> -1-(4-гидроксициклогексил)-пирролидин-2-он	54	MS (m/z) 565 (M+)
81	 (R)-3-[3,5-дихлор-4'-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-бифенил-4-илметил]- <i>цис</i> -1-(4-гидроксициклогексил)-пирролидин-2-он	55	MS (m/z) 551 (M+)

82	 (R)-3-[3,5-Дихлор-4'-(4-метоксипиперидин-1-карбонил)-бифенил-4-иметил]-цис-1-(4-гидроксициклогексил)-пирролидин-2-он	56	MS (m/z) 559 (M+)
83	 (R)-3-[3,5-Дихлор-4'-(2,6-цис-диметилморфолин-4-карбонил)-бифенил-4-иметил]-цис-1-(4-гидроксициклогексил)-пирролидин-2-он	57	MS (m/z) 559 (M+)
84	 (R)-3-[3,5-Дихлор-4'-(пиперазин-1-карбонил)-бифенил-4-иметил]-цис-1-(4-гидроксициклогексил)-пирролидин-2-онгидрохлорид	58	MS (m/z) 530 (M+)
85	 (R)-3-[3,5-Дихлор-4'-(4-(2,2,2-трифторметил)-пиперазин-1-карбонил)-бифенил-4-иметил]-цис-1-(4-гидроксициклогексил)-пирролидин-2-он	59	MS (m/z) 612 (M+)
86	 (R)-3-[3,5-Дихлор-4'-(2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гептан-5-карбонил)-бифенил-4-иметил]-цис-1-(4-гидроксициклогексил)-пирролидин-2-он	60	MS (m/z) 543 (M+)

Примеры 76, 78 и 84 представляют собой соли HCl.

Пример 87.

(R)-3-[3,5-Дихлор-4'-(4-трифторметилпиперидин-1-карбонил)бифенил-4-иметил]-транс-1-(4-гидроксициклогексилпирролидин-2-он



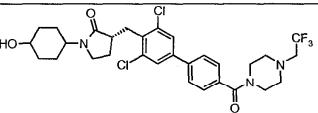
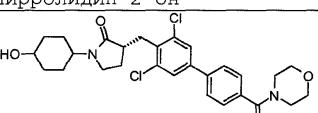
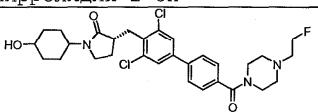
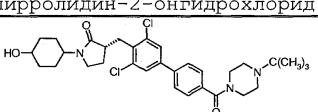
Указанное соединение получают путем использования методики снятия защиты 1, как это описано в примере 73, и используя для снятия защиты препаративный пример 62: MS (m/z): 596 (M+).

Обрабатывают раствор 3-[3,5-дихлор-4'-(4-трифторметилпиперидин-1-карбонил)бифенил-4-иметил]-транс-1-(4-триизопропилсиланлоксигексил)пирролидин-2-она (0,548 г, 0,78 ммоль) в 15 мл сухого тетрагидрофурана 1 М тетрагидрофурановым раствором фторида тетрабутиламмония (1,55 мл, 1,55 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию останавливают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и реакционную смесь экстрагируют этилацетатом. Промывают экстракт солевым раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют до сухого состояния под вакуумом. Очищают осадок с помощью хроматографии на силикагеле с по-

лучением 0,448 г (97%) указанного соединения: MS (m/z): 596 (M+).

Приведенные в табл. 13 соединения примеров можно получить, по существу, так, как это описано в примере 73 (методика снятия защиты 2), за исключением того, что препарат, с которого снимают защиту, указан в столбце 3.

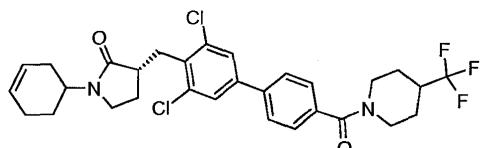
Таблица 13

Пример	Химическое название	Препарат, с которого снимают защиту	Физические данные
88	 <p>(R)-3-{3,5-Dихлоро-4'-(4-(2,2,2-трифтороэтил)пиперазин-1-карбонил)-бифенил-4-илметил}-транс-1-(4-гидроксициклогексил)-пирролидин-2-он</p>	63	MS (m/z) 612 (M+)
89	 <p>(R)-3-[3,5-Dихлоро-4'-(морфолин-4-карбонил)-бифенил-4-илметил]-транс-1-(4-гидроксициклогексил)-пирролидин-2-он</p>	64	MS (m/z) 531 (M+)
90	 <p>(R)-3-{3,5-Dихлоро-4'-(4-(2-фтороэтил)пиперазин-1-карбонил)-бифенил-4-илметил}-транс-1-(4-гидроксициклогексил)-пирролидин-2-онгидрохлорид</p>	66	MS (m/z) 576 (M+)
91	 <p>(R)-3-[4'-(4-терт-Бутил-пиперазин-1-карбонил)-3,5-дихлоробифенил-4-илметил]-транс-1-(4-гидроксициклогексил)-пирролидин-2-онгидрохлорид</p>	67	MS (m/z) 586 (M+)

Примеры 90 и 91 представляют собой соли HCl.

Пример 92.

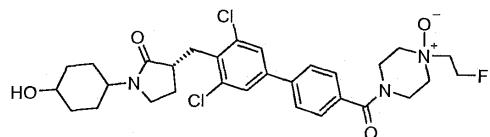
(R)-1-Циклогекс-3-енил-3-[3,5-дихлоро-4'-(4-трифторметилпиперидин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-он



Растворяют тригидрат фторида тетрабутиламмония (0,436 г, 1,36 ммоль) в 5 мл ацетонитрила. Добавляют воду (0,05 мл, 2,72 ммоль) и перемешивают в течение 10 мин. Добавляют 4-{(R)-3-[3,5-дихлоро-4'-(4-трифторметилпиперидин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]-2-оксопирролидин-1-ил}циклогексиловый эфир транс-метансульфоновой кислоты (0,458 г, 0,68 ммоль). Перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Реакцию останавливают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и реакционную смесь экстрагируют этилацетатом. Промывают экстракт солевым раствором. Сушат органический слой над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле дает 0,036 г (9%) указанного соединения: MS (m/z): 579 (M+).

Пример 93.

(R)-3-[3,5-Дихлор-4'-[4-(2-фторэтил)-4-оксипиперазин-1-карбонил]бифенил-4-илметил]-цис-1-(4-гидроксициклогексил)пирролидин-2-он

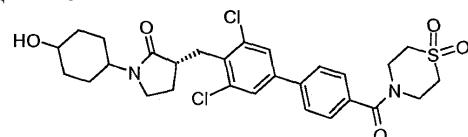


Добавляют (R)-цис-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)циклогексил]-3-[3,5-дихлор-4'-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-карбонил]бифенил-4-илметил]пирролидин-2-он (препарат 93) (0,193 г, 0,28 ммоль) к 10 мл сухого дихлорметана, охлаждают в ледяной бане и обрабатывают м-хлорпероксибензойной кислотой (0,075 г 77% коммерческой чистоты, 0,335 ммоль). Перемешивают в течение 30 мин и концентрируют реакционную смесь до сухого состояния. Очищают на оксиде кремния 10% метанолом в хлороформе с получением 0,171 г (R)-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)циклогексил]-3-[3,5-дихлор-4'-[4-(2-фторэтил)-4-оксипиперазин-1-карбонил]бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она: MS (m/e): 707 (M+).

Растворяют (R)-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)циклогексил]-3-[3,5-дихлор-4'-[4-(2-фторэтил)-4-оксипиперазин-1-карбонил]бифенил-4-илметил]пирролидин-2-он в 15 мл этанола и обрабатывают водным 1н. раствором хлористо-водородной кислоты. Нагревают реакционную смесь в течение ночи при 40°C, а затем концентрируют под вакуумом с получением количественного выхода указанного соединения: MS (m/z): 592 (M+).

Пример 94.

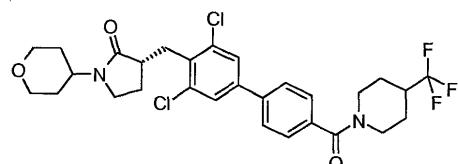
(R)-3-[3,5-Дихлор-4'-(1,1-диоксо-1-λ*6*-тиоморфолин-4-карбонил)бифенил-4-илметил]-транс-1-(4-гидроксициклогексил)пирролидин-2-он



Растворяют (R)-транс-1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)циклогексил]-3-[3,5-дихлор-4'-тиоморфолин-4-карбонил]бифенил-4-илметил]пирролидин-2-он (препарат 65) (0,366 г, 0,55 ммоль) в 25 мл метанола и охлаждают на ледяной бане. Обрабатывают этот раствор пероксимоногидрохлоридом калия (0,694 г, 1,13 ммоль), растворенным в 5 мл воды. Перемешивают реакционную смесь в течение 16 ч при комнатной температуре, а затем нагревают до 45°C в течение 2 ч. Удаляют растворитель под вакуумом, разбавляют водой и дважды экстрагируют этилацетатом. Промывают органические слои солевым раствором, объединяют и сушат над сульфатом магния. Концентрируют под вакуумом с получением количественного выхода продукта: MS (m/z): 579 (M+).

Пример 95.

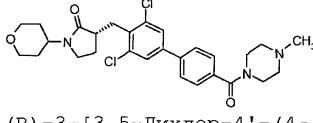
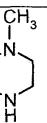
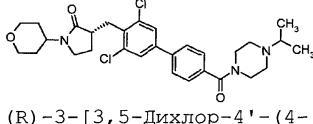
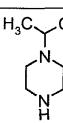
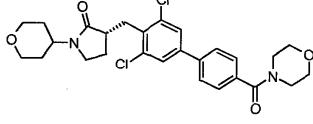
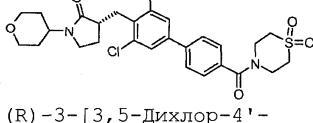
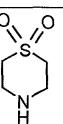
(R)-3-[3,5-Дихлор-4'-(4-трифторметилпиперидин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]-1-(тетрагидропиран-4-ил)пирролидин-2-он

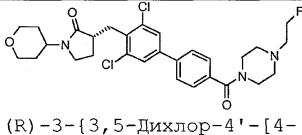
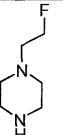
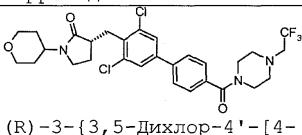
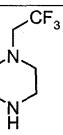
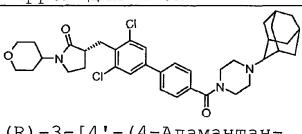
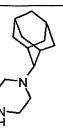
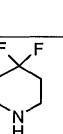


Обрабатывают раствор 3',5'-дихлор-4'-[(R)-2-оксо-1-(тетрагидропиран-4-ил)пирролидин-3-илметил]бифенил-4-карбоновой кислоты (0,25 г, 0,56 ммоль), 4-(трифторметил)пиперидингидрохлорида (0,13 г, 0,67 ммоль), 1-гидроксибензотриазола (0,23 г, 0,67 ммоль) и 4-метилморфолина (0,18 мл, 1,67 ммоль) в дихлорметане (10 мл) N-(3-диметиламинопропил)-N-этилкарбодиимиидгидрохлоридом (0,13 г, 0,67 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакцию останавливают 1н. хлористо-водородной кислотой и реакционную смесь экстрагируют этилацетатом. Промывают органический слой солевым раствором, сушат над сульфатом магния и фильтруют. Очищают сырой материал с помощью хроматографии на колонке из силикагеля с использованием смеси гексаны:этилацетат с получением 0,23 г (72%) желаемого продукта: MS (m/z): 583 (M+).

Соединения примеров, приведенных в табл. 14, можно получить, по существу, так же, как это описано в примере 95, за исключением того, что амин заменен амином, как указано.

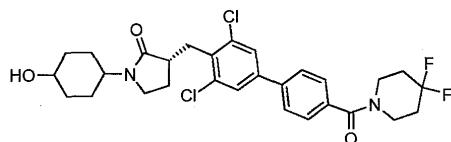
Таблица 14

Пример	Химическое название	Амин	Физические данные
96	 (R)-3-[3,5-Dихлор-4'-(4-метилпиперазин-1-карбонил) -бифенил-4-илметил]-1-(тетрагидропиран-4-ил) -пирролидин-2-он		MS (m/z) 530 (M+)
97	 (R)-3-[3,5-Dихлор-4'-(4-изопропилпиперазин-1-карбонил) -бифенил-4-илметил]-1-(тетрагидропиран-4-ил) -пирролидин-2-он		MS (m/z) 558 (M+)
98	 (R)-3-[3,5-Dихлор-4'-(морфолин-4-карбонил) -бифенил-4-илметил]-1-(тетрагидропиран-4-ил) -пирролидин-2-он		MS (m/z) 517 (M+)
99	 (R)-3-[3,5-Dихлор-4'-(1,1-диоксо-1,2-дигидротиоморфолин-4-карбонил) -бифенил-4-илметил]-1-(тетрагидропиран-4-ил) -пирролидин-2-он		MS (m/z) 565 (M+)

100			MS (<i>m/z</i>) 562 (M ⁺)
101			MS (<i>m/z</i>) 598 (M ⁺)
102			MS (<i>m/z</i>) 650 (M ⁺)
103			MS (<i>m/z</i>) 551 (M ⁺)

Пример 104.

(R)-3-[3,5-Дихлор-4'-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]-транс-1-(4-гидроксициклогексил)пирролидин-2-он

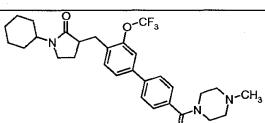
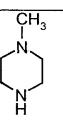
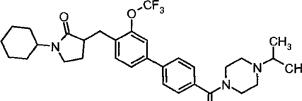
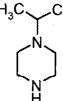
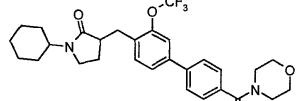
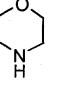


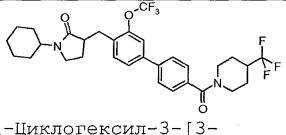
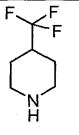
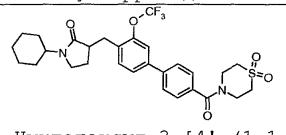
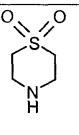
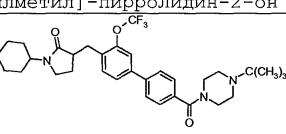
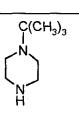
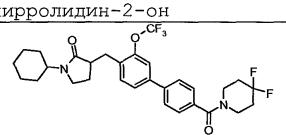
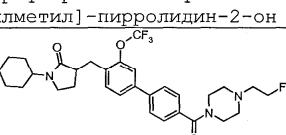
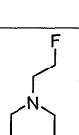
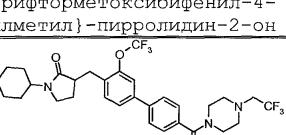
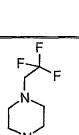
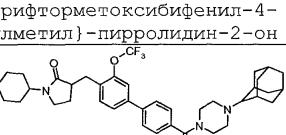
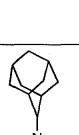
Указанное соединение получают посредством методики снятия защиты 1, исходя из (R)-3-[3,5-дихлор-4'-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]-транс-1-(4-триизопропилсиланилоксициклогексил)пирролидин-2-она, с 97% выходом.

Раствор (R)-3-[3,5-дихлор-4'-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]-транс-1-(4-триизопропилсиланилоксициклогексил)пирролидин-2-она (0,175 г, 0,24 ммоль) в 15 мл сухого тетрагидрофурана обрабатывают 1 М раствором фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуре (0,7 мл, 0,7 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию останавливают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают солевым раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют до сухого состояния под вакуумом. Остаток очишают с помощью хроматографии на силикагеле с получением 0,097 г (71%) указанного соединения: MS (*m/z*): 565 (M⁺).

Соединения примеров, приведенных в табл. 15, можно получить, по существу, так же, как это описано в примере 3, за исключением применения 4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)-3'-трифторометоксибифенил-4-карбоновой кислоты (препарат 87) и замены амина амином, указанным в таблице.

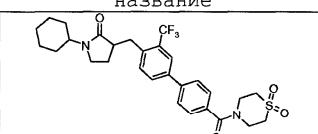
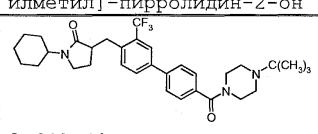
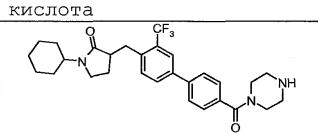
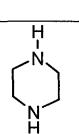
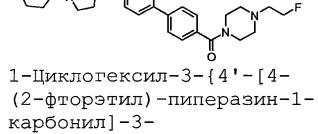
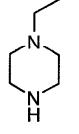
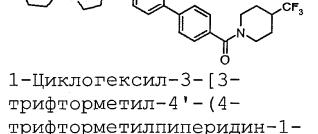
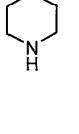
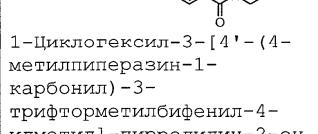
Таблица 15

Пример	Структура и химическое название	Амин	Физические данные
105	 1-Циклогексил-3-[4'-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-3-трифторометоксибифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он		MS (m/e) : 544 (M+1)
106	 1-Циклогексил-3-[4'-(4-изопропилпиперазин-1-карбонил)-3-трифторометоксибифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он		MS (m/z) : 572 (M+1)
107	 1-Циклогексил-3-[4'-(морфолин-4-карбонил)-3-трифторометоксибифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он		MS (m/z) : 531 (M+1)

108	 1-Циклогексил-3-[3'-[4-(4-трифторметоксибифенил-4-иметил)-4-иметил]фенил]-2-он		MS (m/z) : 597 (M+1)
109	 1-Циклогексил-3-[4'-[(1,1-диоксо-116-тиоморфолин-4-карбонил)-3-трифторметоксибифенил-4-иметил]фенил]-2-он		MS (m/z) : 579 (M+1)
110	 3-[4'-[(4-терт-бутилпиперазин-1-карбонил)-3-трифторметоксибифенил-4-иметил]фенил]-1-циклогексил-2-он		MS (m/z) : 586 (M+1)
111	 1-Циклогексил-3-[4'-[(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-3-трифторметоксибифенил-4-иметил]фенил]-2-он		MS (m/z) : 565 (M+1)
112	 1-Циклогексил-3-[4'-[(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-карбонил)-3-трифторметоксибифенил-4-иметил]фенил]-2-он		MS (m/z) : 576 (M+1)
113	 1-Циклогексил-3-[4'-[(4-(2,2,2-трифторметил)пиперазин-1-карбонил)-3-трифторметоксибифенил-4-иметил]фенил]-2-он		MS (m/z) : 612 (M+1)
114	 3-[4'-[(4-адамантан-2-ил)пиперазин-1-карбонил)-3-трифторметоксибифенил-4-иметил]фенил]-1-циклогексил-2-он		MS (m/z) : 664 (M+1)

Соединения примеров из табл. 16 можно получить, по существу, так же, как это описано в примере 3, за исключением применения 4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)-3'-трифторметилбифенил-4-карбоновой кислоты (препарат 88), и замены амина указанным в таблице амином.

Таблица 16

Пример	Структура и химическое название	Амин	Физические данные
115	 1-Циклогексил-3-[4'-(1,1-диоксо-1-лямбда ⁶ -тиоморфолин-4-карбонил)-3-трифторметилбифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он		MS (m/e) : 563 (M+1)
116	 3-[4'-(4-тетрэтил-бутилпиперазин-1-карбонил)-3-трифторметилбифенил-4-илметил-1-циклогексилпирролидин-2-он трифтторуксусная кислота		MS (m/z) : 570 (M+1)
117	 1-Циклогексил-3-[4'-(пиперазин-1-карбонил)-3-трифторметилбифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он трифтторуксусная кислота		MS (m/z) : 515 (M+1)
118	 1-Циклогексил-3-[4'-(4-(2-фторэтил)-пиперазин-1-карбонил)-3-трифторметилбифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он трифтторуксусная кислота		MS (m/z) : 560 (M+1)
119	 1-Циклогексил-3-[3-трифторметил-4'-(4-трифторметилпиперидин-1-карбонил)-бифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он трифтторуксусная кислота		MS (m/z) : 581 (M+1)
120	 1-Циклогексил-3-[4'-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-3-трифторметилбифенил-4-илметил]-пирролидин-2-он трифтторуксусная кислота		MS (m/z) : 528 (M+1)

Примеры 116-120 представляют собой соли трифтторуксусной кислоты, поскольку трифтторуксусную кислоту используют при очистке с помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения с обращенной фазой.

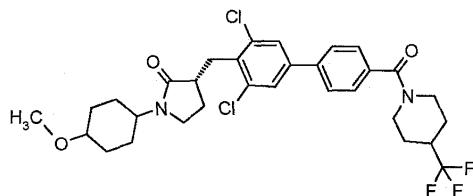
Соединения примеров из табл. 17 можно получить, по существу, так же, как это описано в примере 3, за исключением использования 4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)-3'-трифторметил-бифенил-4-карбоновой кислоты (препарат 88) и замены амина указанным в таблице амином.

Таблица 17

Пример	Структура и химическое название	Препарат	Физические данные
121	<p>3',5'-дихлор-4'-(<i>(R)</i>-транс-1-(4-гидроксициклогексил)-2-оксопирролидин-3-илметил]-бифенил-4-карбоновой кислоты метилкарбамоилметиламид</p>	89	MS (m/z) : 533 (M+1)
122	<p>(<i>R</i>)-3-[3,5-Дихлор-4'-(4-метилпиперидин-1-карбонил)-бифенил-4-илметил]-транс-1-(4-гидроксициклогексил)-пирролидин-2-он</p>	90	MS (m/z) : 545 (M+1)
123	<p>3',5'-дихлор-4'-(<i>(R)</i>-транс-1-(4-гидроксициклогексил)-2-оксопирролидин-3-илметил]-бифенил-4-карбоновой кислоты диметилкарбамоилметиламид</p>	91	MS (m/z) : 548 (M+1)
124	<p>3',5'-дихлор-4'-(<i>(R)</i>-транс-1-(4-гидроксициклогексил)-2-оксопирролидин-3-илметил]-бифенил-4-карбоновой кислоты карбамоилметиламид</p>	92	MS (m/z) : 520 (M+1)

Пример 125.

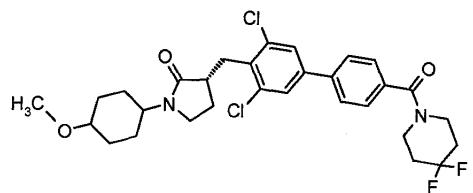
(R)-3-[3,5-Дихлор-4'-(4-трифторметилпиперидин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]-транс-1-(4-метоксициклогексил)пирролидин-2-он



Смешивают 3',5'-дихлор-4'-(R)-транс-1-(4-метоксициклогексил)-2-оксопирролидин-3-илметил[бифенил-4-карбоновую кислоту (0,350 г, 0,74 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимидгидрохлорид (0,216 г, 1,11 ммоль), N-метилморфолин (0,33 мл, 2,95 ммоль), гидроксибензотриазол (0,247 г, 0,74 ммоль) и 4-трифторметилпиперидингидрохлорид (0,226 г, 1,47 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл). Перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят 1н. HCl и реакционную смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем солевым раствором. Сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Очишают с помощью фланш-хроматографии на колонке с получением 0,350 г (78%) указанного соединения: MS (m/z): 611 (M⁺).

Пример 126.

(R)-3-[3,5-Дихлор-4'-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]-транс-1-(4-метоксициклогексил)пирролидин-2-он



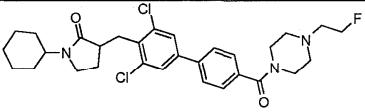
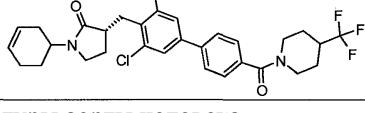
Указанное соединение получают, по существу, так же, как это описано для препарата 48, исходя из 3',5'-дихлор-4'-(R)-транс-1-(4-метоксициклогексил)-2-оксопирролидин-3-илметил[бифенил-4-карбоновой кислоты и 4,4-дифторпиперазина: MS (m/z): 580 (M⁺)].

В следующем разделе описаны способы анализа активности фермента и функционального анализа, применимые для оценки соединений по данному изобретению.

Исследование ферментативной активности 11-β-HSD 1 типа.

Активность 11-β-HSD человека 1 типа измеряют, оценивая продукцию NADPH путем флуоресцентного анализа. Твердые соединения растворяют в DMSO до концентрации 10 мМ. 20 мкл каждого раствора затем переносят на колонку 96-луночного полипропиленового планшета Nunc, где растворы затем разбавляют в 50 раз с последующим 2-кратным титрованием, десять раз вдоль планшета с добавлением DMSO, с использованием автоматизированной системы Tecan Genesis 200. Затем планшеты переносят на систему Tecan Freedom 200, оборудованную 96-луночным контролирующим блоком Tecan Temto и считывающим устройством Ultra 384. Реагенты поставляют в 96-луночных полипропиленовых планшетах Nunc и распределяют индивидуально в черные 96-луночные планшеты для высокоеффективного анализа Molecular Devices (вместимость 40 мкл/лунка) следующим способом: 9 мкл/лунка субстрата (2,22 мМ НАДФ, 55,5 мКМ кортизол, 10 мМ Трис, 0,25% Prionex, 0,1% Triton ×100), 3 мкл/лунка воды в лунки с соединением или 3 мкл в лунку с контрольной пробой и стандартом, 6 мкл/лунка рекомбинантного фермента человека 11-β-HSD 1 типа, 2 мкл/лунка разведенного раствора соединения. Для окончательного вычисления процента ингибиции к настоящему анализу добавляют серию лунок, соответствующих минимуму и максимуму: один ряд лунок, содержащих субстрат с 667 мКМ карбеноксолона (фон), и другой ряд лунок, содержащих субстрат и фермент без соединения (максимальный сигнал). Конечная концентрация DMSO составляет 0,5% для всех соединений, контрольных опытов и стандартов. Планшеты затем помещают на шейкер с помощью манипулятора Tecan на 15 с, после чего накрывают и складывают в стопку на период инкубации (3 ч при комнатной температуре). После окончания инкубации манипулятор Tecan вынимает каждый планшет индивидуально из камеры и размещает планшеты в положение для добавления 5 мкл/лунка 250 мКМ раствора карбеноксолона для остановки ферментативной реакции. Затем планшеты еще раз встряхивают в течение 15 с, после чего помещают в считающее устройство Ultra 384 (355EX/460EM) для определения флуоресценции НАДФ-Н.

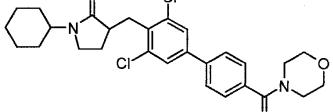
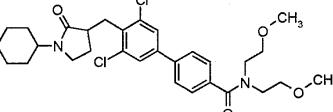
Данные, полученные для приведенных в примерах соединений в анализе 11- β -HSD1, приведены ниже.

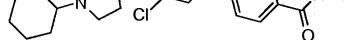
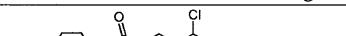
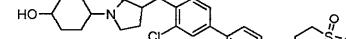
Пример	Структура	IC_{50} 11- β HSD1 человека (нм)
62		115
92		633

Анализ клеток гладкой мускулатуры аорты человека.

Первичные клетки гладкой мускулатуры аорты человека (AoSMC) культивировали в питательной среде, содержащей 5% FBS (эмбриональная сыворотка телят) при количестве пассажей, равном 6, а затем гранулировали путем центрифугирования и суспендировали при плотности 9×10^4 клеток/мл в среде для количественного определения, содержащей 0,5% FBS и 12 нг/мл hTNF α (human tumor necrosis factor α - человеческий фактор некроза опухоли) для стимулирования экспрессии 11- β -HSD1. Клетки высевали на 96-луночные аналитические планшеты для выращивания культуры ткани с концентрацией 100 мкл/лунку (9×10^3 клеток/лунку) и инкубировали в течение 48 ч при 37°C, 5% CO₂. После индуцирования клетки инкубировали в течение 4 ч при 37°C, 5% CO₂ в среде для анализа, содержащей тестируемые соединения, затем добавляли 10 мКМ кортизона, растворенного в среде для анализа, при концентрации 10 мкл/лунку, и инкубировали в течение 16 ч при 37°C, 5% CO₂. Среду из каждой лунки переносили на планшет для последующей оценки кортизола с использованием конкурентного иммуноанализа с помощью резонансной флуоресценции с разрешением по времени. В растворе коньюгат аллофикациана и (APC)-кортизола и свободный кортизол конкурируют за связывание комплекса мышьиное антитело к кортизолу/европий (Eu)-антимышиный IgG. Более высокие уровни свободного кортизола приводят к снижению переноса энергии от европия-IgG к комплексу APC-кортизол, что снижает флуоресценцию APC. Интенсивности флуоресценции европия и APC измеряют, используя L JL Analyst AD. Возбуждение европия и APC измеряют, используя возбуждение при 360 нм и эмиссионные фильтры на 615 и 650 нм соответственно. Параметры временного разрешения для европия составляли: время интегрирования - 1000 мкс, задержка - 200 мкс. Параметры APC составляли: время интегрирования - 150 мкс, задержка - 50 мкс. Интенсивности флуоресценции, измеренные для APC, модифицировали делением на значение флуоресценции Eu (APC/Eu). Это отношение затем использовали для определения неизвестной концентрации кортизола, которое осуществляли путем интерполяции с использованием стандартной кривой для кортизола, приведенной в соответствии с 4-параметрическим логистическим уравнением. Указанные концентрации затем использовали для определения активности соединений путем построения зависимости концентрации от % ингибирования, приведенной в соответствии с 4-параметрической кривой и показывающей IC₅₀.

Все соединения из примеров, описанных в данном патенте, демонстрируют активность в системе анализа с использованием клеток гладкой мускулатуры аорты человека, причем во всех случаях IC₅₀ составлял менее 300 нМ. Данные для соединений из примеров, полученные в системе анализа с использованием клеток гладкой мускулатуры аорты человека, представлены ниже.

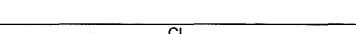
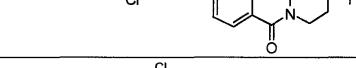
Пример	Структура	IC_{50} (нМ)
4		4, 3
5		6, 4

49		11, 4
74		6, 0
92		36, 8
99		72, 8

Анализ конверсии кортизона *in vivo*.

В общем случае соединения вводили мышам перорально и, спустя определенное время после введения соединения, мышам делали подкожную инъекцию кортизона, спустя еще некоторое время у мышей брали кровь на анализ. Отделяли сыворотку крови и анализировали методом жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии/масс-спектрометрии, устанавливая уровень кортизона и кортизола, а затем устанавливали среднее содержание кортизола и процентное замедление в каждой группе испытуемых мышей. В частности, Harlan Sprague Dawley были поставлены самцы мышей C57BL/6, средняя масса тела которых составляла 25 г. Точные массы определяли сразу после получения мышей и затем мышей делили на группы на основании близких масс. Различные дозы соединений готовили в смесях 1 мас.% гидроксиэтилцеллюлозы (НЕС), 0,25 мас.% полисорбата 80, 0,05 мас.% противовоспалительного агента Dow Corning #1510-US на основании средней массы, которую принимали равной 25 г. Соединения вводили перорально, по 200 мкл каждому животному, а затем одному животному вводили подкожно 200 мкл кортизона в отношении 30 мг/кг спустя от 1 до 24 ч после введения соединения. Спустя 10 мин после стимулирования кортизоном, каждое животное убивали путем помещения на 1 мин в камеру, заполненную CO₂, затем отбирали кровь путем пункции сердца в пробирки для отделения сыворотки. После полного сворачивания крови в пробирках их центрифугировали при 2500×g, 4°C в течение 15 мин, сыворотку переносили в лунки 96-луночных планшетов (блок пробирок Corning Inc, Costar #4410, 1,2 мл, полипропилен), и замораживали планшеты при -20°C до начала анализа методом жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии/масс-спектрометрии. Для анализа образцы сыворотки размораживали и осаждали белок добавлением ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт d4-кортизола. Образцы перемешивали вихревым образом (на вортексе) и центрифугировали. Жидкость над осадком удаляли и сушили в токе теплого азота. Экстракты вновь растворяли в смеси метанол/вода (1:1) и вводили в систему для жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии/масс-спектрометрии. Уровни кортизона и кортизола оценивали в режиме селективного мониторинга реакции с последующей ACPI ионизацией на тройном квадрупольном масс-спектрофотометре.

Данные для соединений из примеров, полученные при анализе конверсии кортизона *in vivo*, представлены ниже.

Пример	Структура	% ингибирования через 16 часов (доза 10 (мг/кг))
95		80
62		85

Фармацевтически приемлемые соли и общие способы их получения хорошо известны в данной области. См., например, P. Stahl, et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE (Справочник по фармацевтическим солям: свойства, выбор и применение), (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, № 1, January 1977. Соединения настоящего изобретения предпочтительно представлены в составе фармацевтических композиций, вводимых различными способами. Наиболее предпочтительны компози-

ции для перорального введения. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области. См., например, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al., eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995).

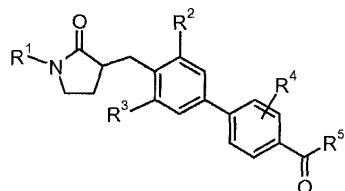
Конкретная дозировка соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, необходимая для получения эффективного количества согласно настоящему изобретению, зависит от конкретных патологических состояний, подлежащих лечению. Такие параметры, как дозировка, способ введения и частота дозирования, определяются лечащим врачом. Как правило, допустимая и эффективная доза для перорального или парентерального введения колеблется от примерно 0,1 до примерно 10 мг/кг/день, что соответствует примерно от 6 до 600 мг, а более типично - от 30 до 200 мг для человека. Такие дозировки вводят пациенту, нуждающемуся в таком лечении, от одного до трех раз в день с частотой, необходимой для эффективного лечения заболевания, выбранного из числа заболеваний, описанных в данном патенте.

Специалист в области составления рецептур может легко выбрать соответствующую форму и режим введения в зависимости от конкретных характеристик выбранного соединения, заболевания или патологического состояния, подлежащего лечению, и других важных параметров. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)). Заявленные соединения настоящего изобретения можно вводить различными способами. Для эффективного лечения пациента, страдающего заболеванием или имеющего риск развития заболевания, описанного в данном изобретении, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в любой форме или любым способом, при которых соединение является биодоступным при эффективном количестве, включая пероральный и парентеральный способы введения.

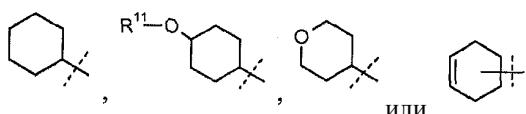
Например, активные соединения можно вводить ректально, перорально, посредством ингаляции или под кожным, внутримышечным, внутривенным, трансдермальным, интраназальным, ректальным, глазным, локальным, подъязычным, трансбуккальным или другим способом. Пероральное введение может быть предпочтительным для лечения заболеваний, описанных в данном изобретении. В тех случаях когда пероральное введение невозможно или не является предпочтительным, композицию можно изготовить в форме, подходящей для парентерального введения, например внутривенного, внутрибрюшинного или внутримышечного.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, структура которого представлена формулой



где R¹ представляет собой



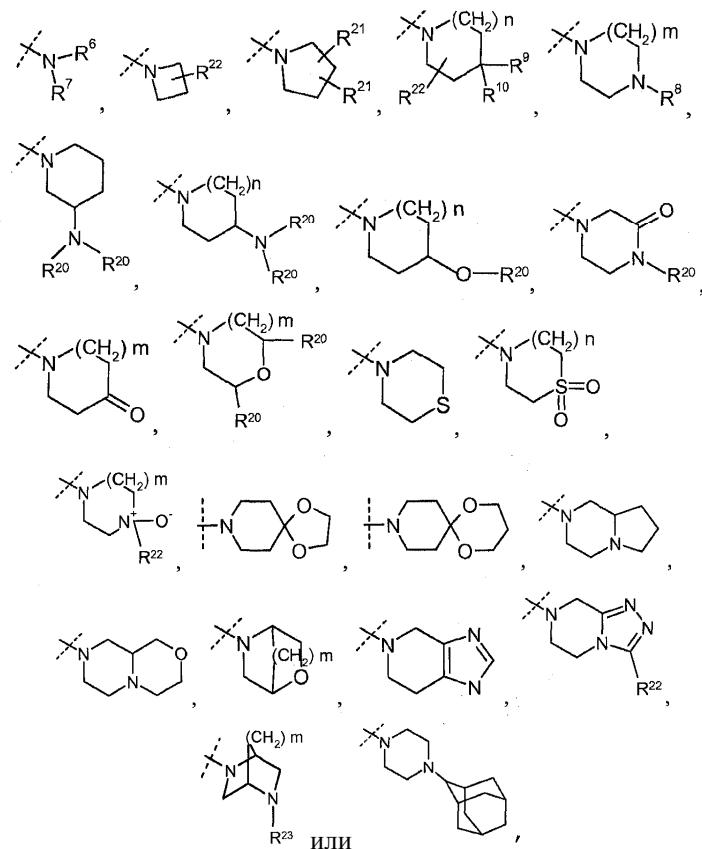
где пунктирной линией обозначено место присоединения в положение R¹;

R² представляет собой -H, -галоген, -CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или -O-CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R³ представляет собой -галоген, -CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или -O-CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R⁴ представляет собой -H или -галоген;

R⁵ представляет собой

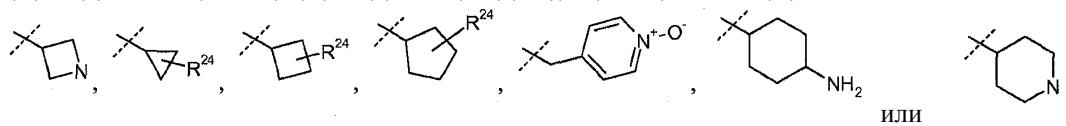


где пунктирной линией обозначено место присоединения в положение R⁵;

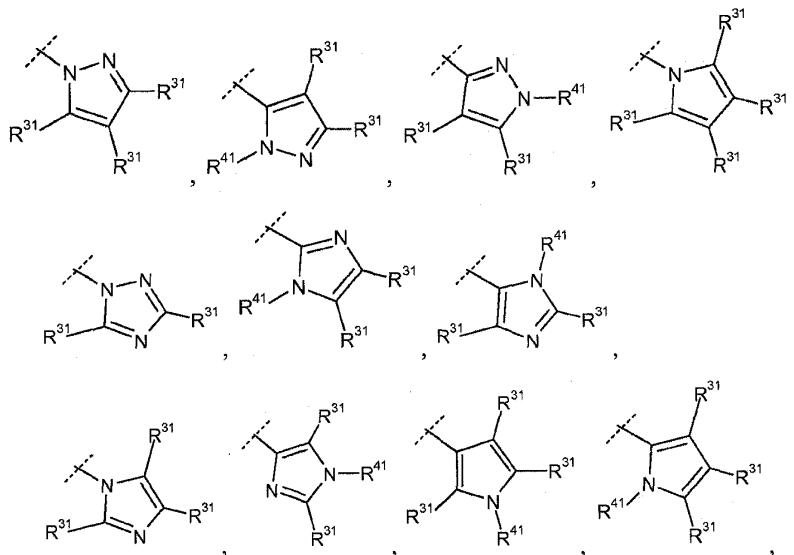
п имеет значения 0, 1 или 2 и если п равно 0, то $(CH_2)_n$ представляет собой связь;

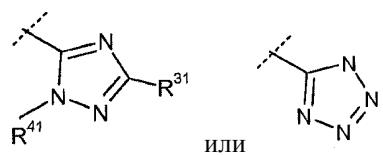
m имеет значения 1 или 2;

R^6 представляет собой $-H$, $-(C_1-C_3)$ алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов), $-(C_1-C_3)$ алкил- $O-R^{20}$, $-(C_1-C_3)$ алкилпирролидинил, фенил, $-HET^1$, $-HET^2$, $-CH_2$ -фенил, $-CH_2-HET^1$, $-CH_2-HET^2$, $-(C_1-C_3)$ алкил- $N(R^{20})(R^{20})$, $-(C_1-C_3)$ алкил- $N^+(O^-)(CH_3)_2$, $-(C_1-C_3)$ алкил- $C(O)N(R^{41})(R^{41})$, $-CH(C(O)OH)(CH_2OR^{20})$, $-CH(C(O)OH)(CH_2N(R^{20})(R^{20}))$, $-(C_1-C_3)$ алкил- $C(O)O-R^{20}$,

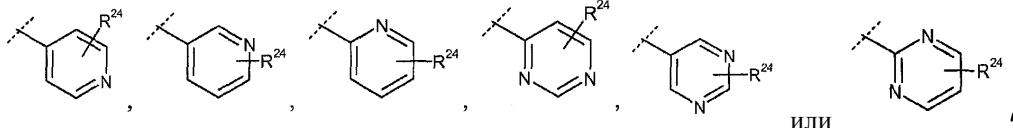


где пунктирной линией обозначено место присоединения в положение, обозначенное R^6 ; НЕТ¹ представляет собой





где пунктирной линией обозначено место присоединения в положение, обозначенное НЕТ¹;
НЕТ² представляет собой



где пунктирной линией обозначено место присоединения в положение, обозначенное НЕТ²;

R⁷ представляет собой -H, -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или -(C₁-C₃)алкил-O-R²⁰;

R⁸ представляет собой -H, -OH, -(C₁-C₆)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов), -(C₁-C₃)алкил-O-R²⁰, -C(O)-(C₁-C₄)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов), -C(O)O-(C₁-C₄)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰);

R⁹ представляет собой -H, -галоген, -CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или -O-CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R¹⁰ в каждом случае независимо представляет собой -H или -галоген;

R¹¹ в каждом случае независимо представляет собой -H, -CH₃ или -CH₂-CH₃;

R²⁰ в каждом случае независимо представляет собой -H или -(C₁-C₄)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R²¹ в каждом случае независимо представляет собой -H, -галоген или -(C₁-C₄)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R²² в каждом случае независимо представляет собой -H или -(C₁-C₆)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

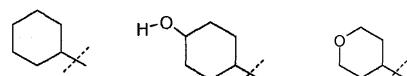
R²³ в каждом случае независимо представляет собой -H, -(C₁-C₄)алкил или -C(O)O-(C₁-C₄)алкил;

R²⁴ в каждом случае независимо представляет собой -H, галоген или -(C₁-C₆)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R³¹ в каждом случае независимо представляет собой -H, галоген или -(C₁-C₆)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) и

R⁴¹ в каждом случае независимо представляет собой -H или -(C₁-C₆)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

при условии, что данное соединение не является {[3'-хлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбонил]амино}уксусной кислотой, 4- {[3'-хлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбонил]амино}масляной кислотой, 3'-хлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты пиперидин-4-иламидом или 3-[3-хлор-4'-(4-метилпiperазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил-1-циклогексилпирролидин-2-оном; или его фармацевтически приемлемая соль.



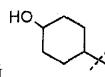
2. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой

3. Соединение по п.1 или 2, где R² и R³ представляют собой хлор, или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где R⁴ представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемая соль.



5. Соединение по любому из пп.1-4, где R¹ представляет собой

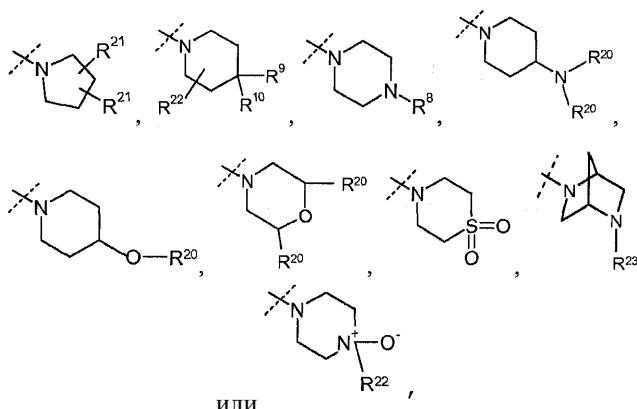


6. Соединение по любому из пп.1-4, где R¹ представляет собой



7. Соединение по любому из пп.1-4, где R¹ представляет собой

8. Соединение по любому из пп.1-7,
где R⁵ представляет собой



R^8 представляет собой -H, -(C₁-C₄)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов), -(C₂-C₃)алкил-O-R²⁰, -C(O)-(C₁-C₄)алкил, -C(O)O-(C₁-C₄)алкил или -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰);

R^9 представляет собой -H, -галоген, -CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) или -O-CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R^{10} в каждом случае независимо представляет собой -H или -галоген;

R^{20} в каждом случае независимо представляет собой -H или -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

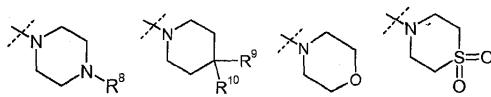
R^{21} в каждом случае независимо представляет собой -H, галоген или -(C₁-C₃)алкил;

R^{22} в каждом случае независимо представляет собой -H или -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) и

R^{23} в каждом случае независимо представляет собой -H, -(C₁-C₃)алкил или -C(O)O-(C₁-C₄)алкил, или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из пп.1-8,

где R^5 представляет собой



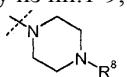
R^8 представляет собой -(C₁-C₄)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов);

R^9 представляет собой -H, -галоген, -CH₃ (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов) и

R^{10} в каждом случае независимо представляет собой -H или -галоген,

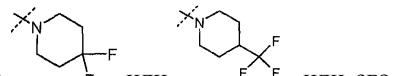
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по любому из пп.1-9,



где R^5 представляет собой

R^8 представляет собой -(C₁-C₃)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами галогенов), или его фармацевтически приемлемая соль.



11. Соединение по любому из пп.1-9, где R^5 представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по любому из пп.1-9, где R^5 представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.



или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение, которое представляет собой 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-он, или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение, которое представляет собой (R)-3-[3,5-дихлор-4'-(4-трифторметилпиперидин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]-1-(тетрагидропиран-4-ил)пирролидин-2-он, или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из

амида 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)-3-фторбифенил-4-карбоновой кислоты;

1-циклогексил-3-{3,5-дихлор-4'-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбонил)бифенил-4-

илметил}пирролидин-2-она;
 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(пиперидин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она;
 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(морфолин-4-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она;
 бис-(2-гидроксииэтил)амида 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты;
 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-изопропилпiperазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она;
 (2-диметиламиноэтил)амида 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты;
 (2-диметиламиноэтил)метиламида 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты;
 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-трифторметилпiperидин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она;
 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-гидроксипiperидин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она;
 (2-гидроксииэтил)метиламида 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты;
 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(тиоморфолин-4-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она;
 (2,2,2-трифторметил)амида 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты;
 1-циклогексил-3-{3,5-дихлор-4'-(4-(2-фторэтил)piperазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил}пирролидин-2-она;
 метиламида 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты;
 диэтиламида 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты;
 изопропиламида 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты;
 этиламида 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты;
 (пиридин-4-илметил)амида 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты;
 циклопропиламида 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты;
 циклобутиламида 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты;
 3-[4'-(азетидин-1-карбонил)-3,5-дихлорбифенил-4-илметил]-1-циклогексилпирролидин-2-она;
 бис-(2-гидроксииэтил)амида 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты;
 1-[3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбонил]пiperидин-4-она;
 (4-аминоциклогексил)амида 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты;
 диметиламида 4-[3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбонил]piperазин-1-карбоновой кислоты;
 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она;
 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(гексагидропиразино[2,1-с][1,4]оксазин-8-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она;
 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(1,4,6,7-тетрагидроimidазо[4,5-с]пиридин-5-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она;
 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она;
 (S)-2- {[3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбонил]амино}-3-гидроксипропионовой кислоты;
 (R)-2- {[3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбонил]амино}-3-гидроксипропионовой кислоты;

2-{[3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбонил]амино}-3-диметиламинопропионовой кислоты; 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты; 3-[4'-(4-трет-бутилпiperазин-1-карбонил)-3,5-дихлорбифенил-4-илметил]-1-циклогексилпирролидин-2-она; 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(3-трифторметил-5,6-дигидро-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она; 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-метилпiperазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она; азетидин-3-иламида 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты; (3-аминоциклогексил)амида 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты; 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(пiperазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она; (4-аминоциклогексил)амида 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты; (2-диметиламиноэтил)амида N-оксида 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты; (1-оксипиридин-4-илметил)амида 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты; 3-[4'-(4-ацетилпiperазин-1-карбонил)-3,5-дихлорбифенил-4-илметил]-1-циклогексилпирролидин-2-она; амида 4-[3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбонил]пiperазин-1-карбоновой кислоты; 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(1,1-диоксо-1-λ*6*-тиоморфолин-4-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она; (2-аминоэтил)амида 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты; пиперидин-4-иламида 3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбоновой кислоты; 4-[3',5'-дихлор-4'-(1-циклогексил-2-оксопирролидин-3-илметил)бифенил-4-карбонил]-1-метилпiperазин-2-она; 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(1S,4S)-5-изопропил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она; 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-(2-фторэтил)piperазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она; 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(морфолин-4-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она; 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-метилпiperазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она; 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-изопропилpiperазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она; 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-метил-4-оксипiperазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она; 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-метил-4-оксипiperазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она; 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-изопропил-4-оксипiperазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она; 1-циклогексил-3-[3,5-дихлор-4'-(4-(2,2,2-трифторэтил)piperазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она; 3-[3,5-дихлор-4'-(4-(2-фторэтил)piperазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]-цис-1-(4-гидроксициклогексил)пирролидин-2-она; 3-[3,5-дихлор-4'-(1,1-диоксо-1-λ*6*-тиоморфолин-4-карбонил)бифенил-4-илметил]-цис-1-(4-гидроксициклогексил)пирролидин-2-она; (R)-3-[3,5-дихлор-4'-(морфолин-4-карбонил)бифенил-4-илметил]-цис-1-(4-гидроксициклогексил)пирролидин-2-она; (R)-3-[3,5-дихлор-4'-(4-(2-фторэтил)piperазин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]-цис-1-(4-гидроксициклогексил)пирролидин-2-она; (R)-3-[3,5-дихлор-4'-(4-трифторметилпiperидин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]-цис-1-(4-гидроксициклогексил)пирролидин-2-она; (R)-3-[4'-(4-трет-бутилпiperазин-1-карбонил)-3,5-дихлорбифенил-4-илметил]-цис-1-(4-

1-циклогексил-3-[4'-(1,1-диоксо-1-λ⁶-тиоморфолин-4-карбонил)-3-трифторметоксибифенил-4-илметил]пирролидин-2-она;

3-[4'-(4-трет-бутилпiperазин-1-карбонил)-3-трифторметоксибифенил-4-илметил]-1-циклогексилпирролидин-2-она;

1-циклогексил-3-[4'-(4,4-дифторпiperидин-1-карбонил)-3-трифторметоксибифенил-4-илметил]пирролидин-2-она;

1-циклогексил-3-{4'-[4-(2-фторэтил)пiperазин-1-карбонил]-3-трифторметоксибифенил-4-илметил}пирролидин-2-она;

1-циклогексил-3-[4'-[4-(2,2,2-трифторэтил)пiperазин-1-карбонил]-3-трифторметоксибифенил-4-илметил]пирролидин-2-она;

3-[4'-(4-адамантан-2-илпiperазин-1-карбонил)-3-трифторметоксибифенил-4-илметил]-1-циклогексилпирролидин-2-она;

1-циклогексил-3-[4'-(1,1-диоксо-1-λ⁶-тиоморфолин-4-карбонил)-3-трифторметилбифенил-4-илметил]пирролидин-2-она;

3-[4'-(4-трет-бутилпiperазин-1-карбонил)-3-трифторметилбифенил-4-илметил]-1-циклогексилпирролидин-2-она;

1-циклогексил-3-[4'-(пiperазин-1-карбонил)-3-трифторметилбифенил-4-илметил]пирролидин-2-она;

1-циклогексил-3-{4'-[4-(2-фторэтил)пiperазин-1-карбонил]-3-трифторметилбифенил-4-илметил}пирролидин-2-она;

1-циклогексил-3-[3-трифторметил-4'-(4-трифторметилпiperидин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]пирролидин-2-она;

1-циклогексил-3-[4'-(4-метилпiperазин-1-карбонил)-3-трифторметилбифенил-4-илметил]пирролидин-2-она;

метилкарбамоилметиламида 3',5'-дихлор-4'-(R)-транс-1-(4-гидроксициклогексил)-2-оксопирролидин-3-илметил]бифенил-4-карбоновой кислоты;

(R)-3-[3,5-дихлор-4'-(4-метилпiperидин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]-транс-1-(4-гидроксициклогексил)пирролидин-2-она;

диметилкарбамоилметиламида 3',5'-дихлор-4'-(R)-транс-1-(4-гидроксициклогексил)-2-оксопирролидин-3-илметил]бифенил-4-карбоновой кислоты;

карбамоилметиламида 3',5'-дихлор-4'-(R)-транс-1-(4-гидроксициклогексил)-2-оксопирролидин-3-илметил]бифенил-4-карбоновой кислоты;

(R)-3-[3,5-дихлор-4'-(4-трифторметилпiperидин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]-транс-1-(4-метоксициклогексил)пирролидин-2-она и

(R)-3-[3,5-дихлор-4'-(4,4-дифторпiperидин-1-карбонил)бифенил-4-илметил]-транс-1-(4-метоксициклогексил)пирролидин-2-она,

или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

18. Применение соединения по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемой соли при получении лекарственного средства.

