



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0113146-0 B1

(22) Data do Depósito: 10/08/2001

(45) Data de Concessão: 03/04/2018



(54) Título: "DERIVADOS DE PROLINA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE".

(51) Int.Cl.: C07D 207/16; C07D 401/14; C07D 417/14; C07D 498/04; C07D 487/04; A61K 31/401; A61K 31/454; A61K 31/4439; A61K 31/427; A61K 31/4709; A61K 31/5377; A61K 31/438; A61K 31/496; A61K 31/506; A61K 31/517; A61K 31/5025; A61K 31/551; A61P 43/00; A61P 3/10; A61P 3/04; A61P 31/18; A61P 35/04; A61P 17/00; A61P 13/08; A61P 1/02; A61P 37/06; A61P 7/00; A61P 5/48

(30) Prioridade Unionista: 10/08/2000 JP 243217/2000, 28/12/2000 JP 400296/2000

(73) Titular(es): MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION

(72) Inventor(es): HOROSHI KITAJIMA; HIROSHI SAKASHITA; FUMIHIKO AKAHOSHI; YOSHIHARU HAYASHI

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE PROLINA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE**".

Campo Técnico

5 A presente invenção refere-se a um derivado de prolina mostrando uma atividade inibitória de peptidase de dipeptidila IV (DPP-IV) que é útil para o tratamento ou profilaxia de diabetes, obesidade, infecção por HIV, metástase de câncer, dermatopatia, hiperplasia prostática, periodontite, doença auto-imune e outros, e um sal deste.

10 Técnica Anterior

 DPP-IV é uma protease de serina, que reconhece uma sequência de aminoácido tendo prolina, (ou alanina ou hidroxiprolina) a penúltima posição do terminal N e produz Xaa-Pro de dipeptídeo (Xaa mostra um aminoácido opcional e Pro mostra L-prolina). DPP-IV é amplamente distribuída
15 em tecidos de mamíferos e é conhecida por estar presente particularmente no sangue, rim, epitélio intestinal e placenta.

 Ao mesmo tempo que o papel fisiológico de DPP-IV em mamífero não foi completamente esclarecido, seu envolvimento em uma ampla faixa de funções de organismos vivos tal como degradação de neuropeptídeo
20 [Heymann e outros, FEBS Letters vol. 91, 360-364 (1978), ativação da célula T [Schon e outros, Biomedica Biochimica Acta vol. 44, K9-K15 (1985)], adesão de célula de tumor metastática ao endotélio [Johnson e outros, Journal of Cell Biology, vol. 121, 1423-1432 (1993)], invasão de vírus HIV nos linfócitos [Callebaut e outros, Science vol. 262, 2045-2050 (1993)] e outros estão
25 sendo clarificados. Destes, o papel da DPP-IV como uma enzima que inativa o peptídeo tipo glucagon (GLP-1), que é uma substância biogênica tendo uma forte capacidade de segregação de insulina e controla o nível de glicose no sangue pós-prandial, foi ganhando atenção [Deacon e outros, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, vol. 80, 952 a 957 (1995)].

30 GLP-1 é conhecido por ser metabolizado em diversos minutos em um organismo vivo. No metabolismo, que por DPP-IV é particularmente conhecido, porque ele rapidamente cliva GLP-1 e produz GLP-1 inerte

[Deacon e outros, American Journal of Physiology, vol. 271, E458-E464 (1996)]. Em adição, é considerado que a ação fisiológica de GLP-1 torna-se atenuada também porque este GLP-1 inerte mostra uma ação antagonista sobre o receptor de GLP-1 [Knudsen e outros, European Journal of Pharmacology, vol. 318, 429-435 (1996)]. Portanto, um método para suprimir a clivagem de GLP-1 por inibição de DPP-IV é considerado ser o método mais superior para reforçar a ação de GLP-1. Isto é, um inibidor de DPP-IV é esperado ser um método de tratamento superior de curar a hiperglicemia pós-prandial sem efeitos colaterais, tal como hipoglicemia prolongada e outros, para pacientes diabéticos não dependentes de insulina (diabetes tipo II).

Pedidos de patente relacionados aos inibidores de DPP-IV incluem os seguintes.

Pedido de Patente Japonesa sob PCT depositado em aberto sob kohyo Nº 9-509921 descreve derivado de (S)-2-ciano-1-L-prolinapirrolidina. O L- α -aminoácido correspondente à porção de L-prolina do composto descrito neste caracteristicamente tem uma cadeia lateral lipofílica.

Em adição, WO99/61431 descreve atividades inibitórias de DPP-IV de um composto consistindo em aminoácido natural e tiazolidina ou pirrolidina.

20 Descrição da Invenção

Embora tenham sido relatados muitos inibidores de DPP-IV até a data [Augustyns e outros, Current Medicinal Chemistry, vol. 6, 311-327 (1999)], nenhum dos compostos mostra atividade inibitória suficiente ou estabilidade suficiente e de segurança em organismos vivos, e eles são insatisfatórios como um produto farmacêutico. Portanto, o desenvolvimento de um composto que exibe um efeito terapêutico por meio da inibição de ação de DPP-IV e satisfatório como um produto farmacêutico que tem sido exigido.

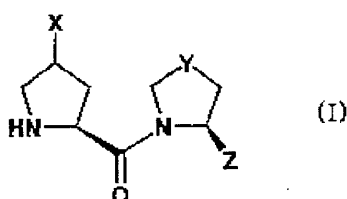
Na visão dos pontos acima mencionados, os presentes inventores têm conduzido estudos intensivos com o auxílio do desenvolvimento de um novo inibidor de DPP-IV. Como um resultado, os presentes inventores têm constatado que um derivado tendo um substituinte introduzido na posi-

11/2

ção γ de prolina tem uma potente atividade inibitória de DPP-IV, e tornado a estabilidade mais elevada, que resultou na conclusão da presente invenção.

Conseqüentemente, a presente invenção refere-se aos seguintes compostos.

- 5 (1) Um derivado de L-prolina da fórmula (I)



em que

- X mostra $-NR^1R^2$ em que R^1 e R^2 podem ser os mesmos ou diferentes e cada é independentemente um átomo de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, ou podem ser ligados um ao outro para formar um heterociclo opcionalmente contendo 1 ou 2 átomos de nitrogênio ou átomos de oxigênio, o heterociclo opcionalmente sendo condensado com um anel aromático opcionalmente tendo substituinte e o heterociclo opcionalmente sendo um anel de espiro,
- 10 $-NR^3COR^4$ em que R^3 e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada é independentemente um átomo de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, arilalquenila, heteroarila ou heteroarilalquila,
- 15

- $-NR^5CONR^6R^7$ ou $-NR^5CH_2CH_2NR^6R^7$ em que R^5 , R^6 e R^7 são os mesmos ou diferentes e cada é independentemente átomo de hidrogênio, alquila, acila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, ou R^6 e R^7 podem ser ligados um ao outro para formar um heterociclo opcionalmente contendo 1 ou 2 átomos de nitrogênio ou átomos de oxigênio, o heterociclo opcionalmente sendo condensado com um anel aromático opcionalmente tendo substituintes,
- 20

- $-NR^8SO_2R^9$ em que R^8 e R^9 são os mesmos ou diferentes e cada é independentemente um átomo de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, ou
- 25

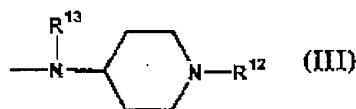
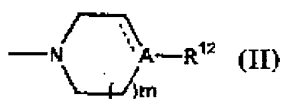
$-\text{OR}^{10}$ ou $-\text{OCOR}^{11}$ em que R^{10} e R^{11} são cada um átomo de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila,

Y é CH_2 , CH-OH , S , S=O ou SO_2 ,

5 Z é um átomo de hidrogênio ou um ciano, e dos grupos acima mencionados, alquila, arila, arilalquila, arilalquenila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e heterociclo cada opcionalmente tem substituintes,

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

10 (2) O derivado de L-prolina descrito no (1) anteriormente mencionado, em que X da fórmula (I) é um substituinte selecionado das fórmulas



em que:

----- é uma ligação simples ou uma ligação dupla,

15 R^{12} é alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{OR}^{16}$, $-\text{COR}^{17}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$, $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$ ou $-\text{SO}_2\text{R}^{21}\text{CH}_2$ em que R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} e R^{21} são os mesmos ou diferentes e cada é independentemente um átomo de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila ou haloalquila, ou R^{14} e R^{15} e R^{19} e R^{20} podem ser ligados um ao outro para
20 formar heterociclos cada opcionalmente contendo 1 ou 2 átomos de nitrogênio ou átomos de oxigênio, o referido heterociclo opcionalmente sendo condensado com um anel aromático opcionalmente tendo substituintes,

R^{13} é um átomo de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila,

25 m é 1 ou 2, e

A é um átomo de carbono ou um átomo de nitrogênio, contanto que i) quando A é um átomo de carbono, A pode ser substituído por um grupo de hidroxila, carboxila ou alcóxicarbonila, e ii) quando A é um átomo de

16/6

nitrogênio,

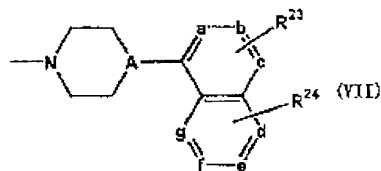
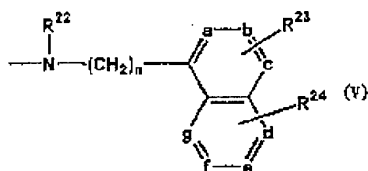
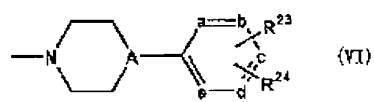
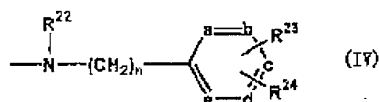


é uma ligação simples, dos grupos acima menciona-

dos, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila e heterociclo cada opcionalmente tem substituintes, ou sal

5 farmaceuticamente aceitável deste.

(3) O derivado de L-prolina descrito no (1) ou (2) anteriormente mencionados, em que X da fórmula (I) é um substituinte selecionado das fórmulas



em que:

10 R^{22} é um átomo de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila,

R^{23} e R^{24} são os mesmos ou diferentes e cada é independentemente um átomo de hidrogênio, alquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, halogênio, haloalquila, ciano, nitro, $-NR^{25}R^{26}$, $-NHSO_2R^{27}$, $-OR^{28}$, $-COOR^{29}$, $-CONHSO_2R^{30}$, $-SO_2OR^{31}$, $-SO_2R^{32}$ ou $-CONR^{33}R^{34}$ em que R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} e R^{34} são os mesmos ou diferentes e cada é independentemente um átomo de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila ou haloalquila, ou R^{25} e R^{26} e R^{33} e R^{34} podem ser ligados um ao outro para formar heterociclos cada opcionalmente contendo 1 ou 2 átomos de nitrogênio ou átomos de oxigênio, o referido heterociclo opcionalmente sendo condensado com um anel aromático opcionalmente tendo substituintes,

20 a, b, c, d, e, f e g são todos átomos de carbono ou qualquer um ou dois destes é (são) átomo (s) de nitrogênio e o restante é um átomo de

carbono,

n é 0, 1, 2 ou 3, e

A é um átomo de carbono ou um átomo de nitrogênio, contanto que quando A for um átomo de carbono, A pode ser substituído por um grupo de hidroxila, carboxila ou alcóxicarbonila, e dos grupos acima mencionados, alquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e heterociclo cada opcionalmente tem substituintes, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

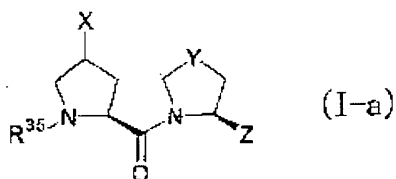
(4) O derivado de L-prolina de quaisquer dos (1) a (3) acima mencionados, em que, na fórmula (I), o carbono assimétrico, ao qual X é ligado, é expresso por uma configuração S, X é um grupo da fórmula (VI) ou (VII), R^{23} e R^{24} são os mesmos ou diferentes e cada é nitro, ciano, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi, halogênio ou haloalquila, Y é um átomo de enxofre e Z é um átomo de hidrogênio,

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

(5) O derivado de L-prolina do (1) anteriormente mencionado, em que, na fórmula (I), X é um grupo de hidroxila, fenilamino opcionalmente tendo substituintes, 2-piridilamino opcionalmente tendo substituintes, 3-piridazinilamino opcionalmente tendo substituintes ou 2-pirimidinilamino opcionalmente tendo substituintes e o carbono assimétrico, em que X é ligado, é expresso por uma configuração S,

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

(6) Um composto da fórmula (I-a)



em que:

X mostra $-NR^1R^2$ em que R^1 e R^2 podem ser os mesmos ou diferentes e cada é independentemente um átomo de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, ou

18/

podem ser ligados um ao outro para formar um heterociclo opcionalmente contendo 1 ou 2 átomos de nitrogênio ou átomos de oxigênio, o heterociclo opcionalmente sendo condensado com um anel aromático opcionalmente tendo substituintes e o heterociclo opcionalmente sendo um anel de espiro,

5 $-NR^3 COR^4$ em que R^3 e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada é independentemente um átomo de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, arilalquenila, heteroarila ou heteroarilalquila,

$-NR^5 CONR^6 R^7$ ou $-NR^5 CH_2CH_2NR^6 R^7$ em que R^5 , R^6 e R^7 são os mesmos ou diferentes e cada é independentemente um átomo de hidrogênio, alquila, acila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, ou R^6 e R^7 podem ser ligados um ao outro para formar um heterociclo opcionalmente contendo 1 ou 2 átomos de nitrogênio ou átomos de oxigênio, o referido heterociclo opcionalmente sendo condensado com um anel aromático opcionalmente tendo substituintes, ou

15 $-NR^8 SO_2 R^9$ em que R^8 e R^9 são os mesmos ou diferentes e cada é independentemente um átomo de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila,

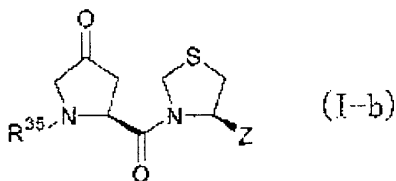
Y é CH_2 , $CH-OH$, S, $S=O$ ou SO_2 ,

Z é um átomo de hidrogênio ou um ciano,

20 R^{35} é $-COR^{41}$ em que R^{41} é um átomo de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, ou $-COOR^{42}$ em que R^{42} é alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, e

dos grupos acima mencionados, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, arilalquenila, heteroarila, heteroarilalquila e heterociclo cada opcionalmente tem substituintes.

(7) Um composto da fórmula (I-b)



em que

Z é um átomo de hidrogênio ou um ciano, e

R^{35} é $-COR^{41}$ em que R^{41} é um átomo de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila ou $-COOR^{42}$ em que R^{42} é alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, e

dos grupos acima mencionados, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila e heteroarilalquila cada opcionalmente tem substituintes.

10 A presente invenção também refere-se às composições para agentes farmacêuticos.

(8) Uma composição farmacêutica contendo derivado de L-prolina de quaisquer dos (1) - (5) anteriormente mencionados ou um sal farmaceuticamente aceitável deste e um portador farmaceuticamente aceitável.

(9) Um inibidor de DPP-IV contendo um derivado de L-prolina de quaisquer dos (1) - (5) anteriormente mencionados ou um sal farmaceuticamente aceitável deste como um ingrediente ativo.

20 (10) Um agente terapêutico para a doença em que DPP-IV é envolvido, que contém um derivado de L-prolina de quaisquer dos (1) - (5) anteriormente mencionados ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, como um ingrediente ativo.

(11) O agente terapêutico do (10) anteriormente mencionado, em que a doença anteriormente mencionada é diabetes, obesidade, infecção por HIV, metástase de câncer, dermatopatía, hiperplasia prostática, periodontite ou doença auto-imune.

Os símbolos empregados na presente especificação são esclarecidos no seguinte.

30 Alquila é preferivelmente alquila linear ou ramificada tendo de 1 a 8 átomos de carbono, tal como metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, terc-butila, pentila, hexila, octila e outros.

Acila é preferivelmente linear ou ramificada e tem de 1 a 8 áto-



mos de carbono, tal como formila, acetila, propionila, butirila, isobutirila, valerila, isovalerila, hexanoíla e outros.

Cicloalquila preferivelmente tem de 3 a 7 átomos de carbono, e é exemplificado por ciclopropila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila e outros.

5 Cicloalquilalquila tem uma porção de cicloalquila, que é equivalente àquela acima mencionada, e uma porção de alquila que é preferivelmente linear ou ramificada e tem de 1 a 3 átomos de carbono. Exemplos destes incluem ciclopropilmetila, 2-ciclobutiletila, 3-ciclopentilpropila, cicloexilmetila, 2-cicloexiletila, cicloeptilmetila e outros.

10 Arila é preferivelmente grupo bicíclico fundido a orto, naftila ou fenila tendo de 8 a 10 átomos de anel em que pelo menos um anel é um anel aromático (por exemplo, indenila) e outros.

15 Arilalquila tem uma porção de arila, que é equivalente àquela acima mencionada e uma porção de alquila que é preferivelmente linear ou ramificada e tem de 1 a 3 átomos de carbono. Exemplos destes incluem benzila, benzidril, fenetila, 3-fenilpropila, 1-naftilmetila, 2-(1-naftil) etila, 2-(2-naftil) etila, 3-(2-naftil) propila e outros.

20 Arilalquenila tem uma porção de arila, que é equivalente àquela acima mencionada, e uma porção de alquenila que tem 2 ou 3 átomos de carbono e é linear ou ramificada. Exemplos destes incluem estilila e outros.

25 Heteroarila é preferivelmente um grupo de anel de 5 ou 6 membros tendo carbono e 1-4 heteroátomos (oxigênio, enxofre ou nitrogênio), uma heteroarila bicíclica fundida a orto tendo de 8 a 10 átomos de anel, que é derivado a partir daqui, particularmente um derivado de benz, aqueles derivados da fusão de um grupo de propenileno, trimetileno ou tetrametileno a partir disto, N-óxido deste e outros. Exemplos destes incluem pirrolila, furila, tienila, oxazolila, isoxazolila, imidazolila, tiazolila, isotiazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, 1,3,5-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, 1,2,4-triazinila, 1,2,3-triazinila, 1,3,5-triazinila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzimidazolila, oxazolopiridila, imidazopiridazinila, tianaftenila, isotianaftenila, benzofuranila, isobenzofuranila, benzotienila, cro-



menila, isoindolila, indolila, indolinila, indazolila, isoquinolila, quinolila, ftalazinila, quinoxalinila, quinazolinila, cinolinila, 2,1,3-benzoxadiazolila, benzoxazinila e outros.

5 Heteroarilalquila tem uma porção de heteroarila que é equivalente àquela acima mencionada, e uma porção de alquila que preferivelmente tem 1 a 3 átomos de carbono e é linear ou ramificada. Exemplos destes incluem 2-pirrolilmetila, 2-piridilmetila, 3-piridilmetila, 4-piridilmetila, 2-tienilmetila, 2-(2-piridil) etila, 2-(3-piridil) etila, 2-(4-piridil) etila, 3-(2-piridil) propila, 4-imidazolilmetila e outros.

10 Heterociclo é um grupo de anel de 4 a 7 membros monocíclico saturado ou insaturado ou grupo de anel de 10 a 11 membros, que é um anel de espiro, tendo carbono e pelo menos um nitrogênio e opcionalmente outro heteroátomo (oxigênio ou enxofre). Exemplos destes incluem azetidina, pirrolidinila, piperidino, piperazinila, morfolino, 1,4-diazepanila, 1,2,5,6-tetraidropiridila, tiomorfolino, oxotiomorfolino, dioxotiomorfolino, 3-azaespiro[5,5]-undecila, 1,3,8-triazaespiro[4,5]decila e outros.

20 Além disso, o heterociclo acima mencionado pode ser condensado com um anel aromático (por exemplo, anel de benzeno, anel de piridina e outros) opcionalmente tendo substituintes. Exemplos destes incluem indolinila, isoindolinila, 1,2,3,4-tetraidroquinolila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolila, ftalimido, indolila e outros.

Halogênio é exemplificado por cloro, bromo, flúor e iodo.

Haloalquila é exemplificado por trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, pentafluoroetila e outros.

25 Dos substituintes acima mencionados, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, arilalquenila, heteroarila, heteroarilalquila e heterociclo são opcionalmente substituídos pelos seguintes 1 ou mais substituintes.

30 Os substituintes podem ser, por exemplo, halogênio, grupo de hidroxila, nitro, ciano, trifluorometila, alquila, alcóxi, alquiltio, formila, acilóxi, oxo, fenila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 4-piperidinila, 2-morfolinoetila, 3-picolila, arilalquila, $-\text{COOR}_a$, $-\text{CH}_2 \text{COOR}_a$, $-\text{OCH}_2 \text{COOR}_a$, $-\text{CONR}_b \text{R}_c$,



$-\text{CH}_2 \text{CQNR}_b \text{R}_c$ (Q é $=\text{O}$ ou $=\text{S}$, $-\text{OCH}_2 \text{CONR}_b \text{R}_c$, $-\text{COO} (\text{CH}_2)_2 \text{NR}_e \text{R}_f$, $-\text{SO}_2 \text{T}_1$, $-\text{CONR}_d \text{SO}_2 \text{T}_1$, $-\text{NR}_e \text{R}_f$, $-\text{NR}_g \text{CHO}$, $-\text{NR}_g \text{COT}_2$, $-\text{NR}_g \text{COOT}_2$, $-\text{NR}_g \text{CONR}_i \text{R}_j$, $-\text{NR}_k \text{SO}_2 \text{T}_3$, $-\text{SO}_2 \text{NR}_l \text{R}_m$, $-\text{SO}_2 \text{NR}_n \text{COT}_4$, metilenodióxi, etilenodióxi e outros.

5 Estes substituintes podem ter substituintes, e fenila, 2-piridila e 4-piperidinila tendo substituintes são exemplificados por 4-cianofenila, 4-clorofenila, 4-metoxifenila, 5-ciano-2-piridila, 1-etoxicarbonil-4-piperidinila e outros.

10 Nos substituintes acima mencionados dos substituintes, halogênio, alquila e arilalquila são exemplificados por aqueles acima mencionados.

Alcóxi é linear ou ramificado e preferivelmente tem de 1 a 8 átomos de carbono. Exemplos destes incluem metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, pentilóxi, hexilóxi, octilóxi e outros. Alquiltio é linear ou ramificado e preferivelmente tem de 1 a 8 átomos de carbono. Exemplos destes incluem metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio, hexiltio, octiltio e outros. Acilóxi é linear ou ramificado e preferivelmente tem de 1 a 8 átomos de carbono. Exemplos destes incluem formilóxi, acetilóxi, propionilóxi, butirilóxi, valerilóxi, pivaloilóxi, hexanoilóxi, benzoilóxi e outros.

20 $\text{R}_a - \text{R}_n$ exhibe hidrogênio, alquila (como acima definido) ou arilalquila (como acima definido). R_b e R_c , R_e e R_f , R_i e R_j , e R_l e R_m de $-\text{NR}_b \text{R}_c$, $-\text{NR}_e \text{R}_f$, $-\text{NR}_i \text{R}_j$ e $-\text{NR}_l \text{R}_m$ podem ser respectivamente ligados uns aos outros para formar heterociclos cada opcionalmente tendo 1 ou 2 átomos de nitrogênio ou átomos de oxigênio, e o heterociclo pode ser condensado com um anel aromático opcionalmente tendo substituintes (como acima definido e 25 opcionalmente substituídos pelos substituintes anteriormente mencionados). Além disso, $-\text{NR}_e \text{R}_f$ pode exibir uma heteroarila tendo $=\text{O}$ (por exemplo, 2-pirrolidinona-1-il, succinimido, oxazolidina-2-on-3-ila, 2-benzoxazolinona-3-ila, ftalimido, cis-hexaidroftalimido e outros). T_1 - T_4 mostra átomo de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila ou haloalquila, que podem ser substituídos pelos substituintes 30 anteriormente mencionados.

Devido ao carbono assimétrico, em que X é ligado, em com-

posto (I), composto (I) pode estar presente como um composto opticamente ativo ou uma mistura de diastereômero e a mistura de diastereômero pode ser separada em cada composto opcionalmente ativo por um método conhecido.

- 5 O composto (I) pode mostrar polimorfismo e pode estar presente como dois ou mais tautômeros.

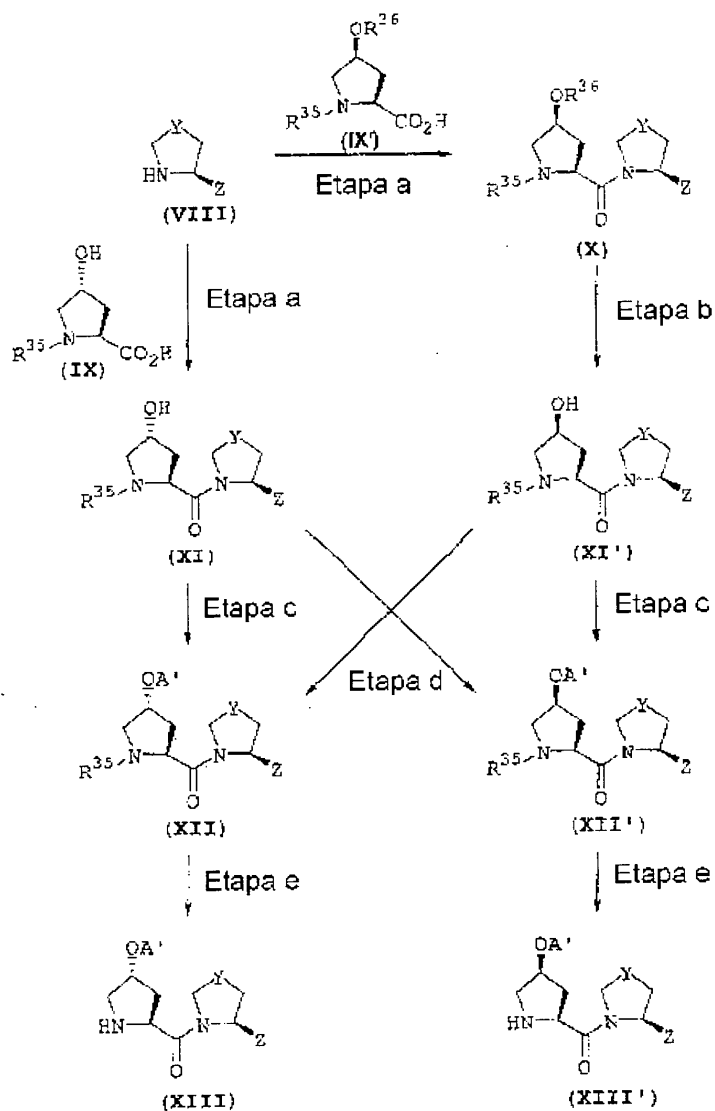
Portanto, a presente invenção abrange quaisquer dos estereoisômeros acima mencionados, isômeros ópticos, polimorfos, tautômeros, misturas opcionais destes e outros.

- 10 O sal farmacologicamente aceitável do composto (I) inclui, por exemplo, sais de adição de ácido inorgânico (por exemplo, sais com ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e outros sais de adição de ácido orgânico (por exemplo, sais com ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, 15 ácido cítrico, ácido malônico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido maléico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido málico, ácido pantotênico, ácido metilsulfúrico e outros), sais com aminoácidos (por exemplo, sais com ácido glutâmico, ácido aspártico e outros) e outros.

- 20 Os derivados de L-prolina da presente invenção podem ser produzidos pelo seguinte método.

O esquema 1 mostra um método de produção de um composto da fórmula (I) em que X é $-OR^{10}$ ou $-OCOR^{11}$.

Esquema 1



em que R³⁵ é um grupo de proteção de aminoácido (por exemplo, terc-butoxicarbonila (Boc) e benziloxicarbonila (Cbz)), R³⁶ é um grupo de proteção de hidroxila (por exemplo, terc-butildimetilmetilsilila, triisopropilsilila e

5 terc-butildifenilsilila), A' é R¹⁰ ou COR¹¹ e outros símbolos são como acima definidos.



Quando Z de um composto da fórmula (VIII) é ciano, este composto pode ser preparado por um método descrito em uma referência [Ashworth e outros, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 6, 1163-1166 (1996)] ou um método convencional com base em tal referência. Um composto da fórmula (IX') [a seguir a ser referido como composto (IX')] pode ser preparado por silição do grupo de hidroxila do derivado de hidroxiprolina por um método convencional.

Etapa a: Composto (VIII) é reagido com o composto (IX) para fornecer o composto de amida (XI), ou composto (VIII) é reagido com o composto (IX') para produzir o composto de amida (X).

Como um agente de condensação para ativar o ácido carboxílico de composto (IX) ou (IX'), são relacionados, por exemplo, dicicloexilcarbodiimida (DCC), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), cloridrato deste, 2-etóxi-1-etoxicarbonil-1,2-diidroquinolina (EEDQ), carbodiimidazol (CDI), cianeto de dietilfosfina, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitrispirrolidinofosfônio (PyBOP), azida de difenilfosforila (DPPA), clorofornato de isobutila, cloreto de dietilacetila, cloreto de trimetilacetila e outros. O agente de condensação pode ser empregado sozinho, ou um aditivo tal como N-hidroxissuccinimida (HONSu), hidroxibenzotriazol (HOBT) ou 3-hidróxi-4-oxo-3,4-diidro-1,2,3-benzotriazina (HOBT), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) e outros é empregado em combinação.

Esta reação é geralmente realizada em um solvente inerte e o solvente inerte a ser empregado pode ser qualquer contanto que ele seja aprótico. Exemplos preferíveis incluem acetonitrila, tetraidrofurano, diclorometano, clorofórmio, N,N-dimetilformamida (DMF) e outros. Esta condensação é realizada em uma temperatura a partir de -30°C a 80°C preferivelmente de -10°C a 25°C.

Etapa b: O composto (X) é desprotegido para produzir o composto (XI'). Esta reação pode ser realizada em um solvente inerte tal como tetraidrofurano e outros, empregando fluoreto de tetrabutilamônio e outros. A mistura de reação é preferivelmente tamponada com um ácido tal como ácido acético e outros geralmente em uma temperatura a partir de -30°C a 70°C du-



rante 10 min a 24 h.

Etapla c: O composto (XI) é reagido para fornecer o composto (XII) ou o composto (XI') é reagido para produzir o composto (XII').

5 Por acilação do grupo de hidroxila do composto (XI) ou (XI') por um método geral, um composto da fórmula (XII) ou (XII'), em que A' é COR¹¹, pode ser obtido. O método sintético do composto (XII) ou (XII'), em que R¹¹ é alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, é exemplificado por um método incluindo o uso de um derivado de ácido carboxílico ativo tal como haleto de ácido, um método in-

10 cluindo o uso de um ácido carboxílico e um agente de acoplamento e outros.

Um composto da fórmula (XII) ou (XII') em que A' é R¹⁰ pode ser obtido por conversão do grupo de hidroxila do composto (XI) ou (XI') para alcoolato, que é seguido por substituição nucleofílica do haleto de alquila e outros. A reação é realizada na presença de uma base tal como hidreto de

15 sódio e outros, empregando haleto de alquila e outros em um solvente inerte tal como tetraidrofurano e outros, geralmente em uma temperatura de -80°C a 60°C, preferivelmente de -50°C a 25°C.

Etapla d: O composto (XI) é reagido para produzir o composto (XII') ou o composto (XI') é reagido para produzir o composto (XII).

20 A reação é realizada na presença de fosfinas tal como trifenilfosfina, tributilfosfina e outros e diéster de ácido diazodicarboxílico, empregando R¹¹ COOH ou arila ou heteroarila tendo um grupo de hidroxila e outros em um solvente inerte tal como tolueno, tetraidrofurano e outros, geralmente em uma temperatura de -30°C a 110°C, preferivelmente de 0°C a

25 25°C.

Um composto da fórmula (XII') ou (XII), em que A' é COR¹¹, pode ser obtido por sulfonilação do grupo de hidroxila do composto (XI) ou (XI'), e reagindo o composto com o sal de ácido carboxílico. A sulfonilação é realizada na presença de uma base tal como piridina, trietilamina e outros

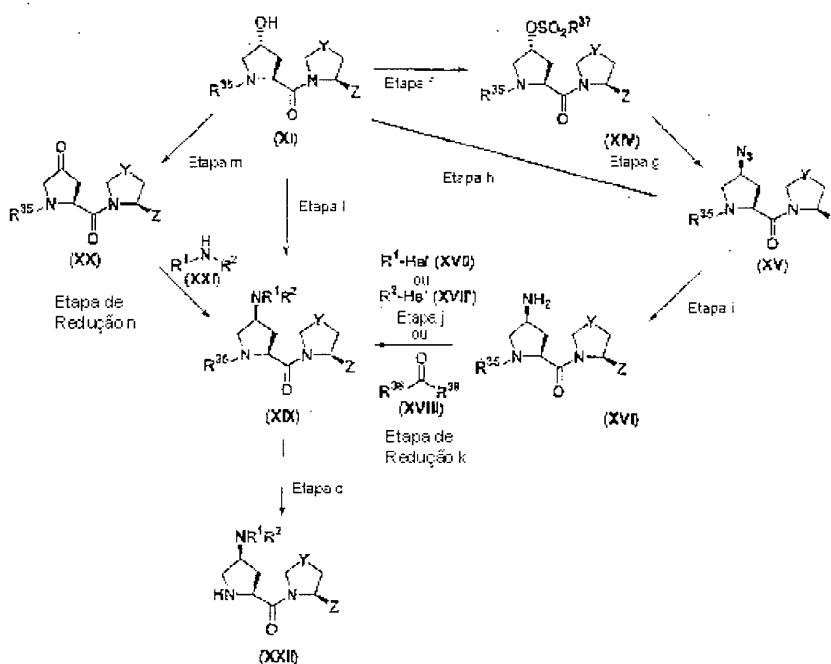
30 empregando cloreto de p-toluenossulfonila, cloreto de metanossulfonila, cloreto de trifluorometanossulfonila e outros, em um solvente inerte tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano e outros geralmente de -30°C a 60°C du-

5

10

15

Esquema 2



em que $\text{OSO}_2\text{R}^{37}$ é um grupo de partida (por exemplo, tosionato (OTs), mesi-

15

lato (OMs) ou triflato (OTf)), Hal é halogênio, R³⁸ e R³⁹ são os mesmos ou diferentes e cada é independentemente átomo de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila ou podem ser ligados uns aos outros para formar um heterociclo opcionalmente contendo 1 ou 2 átomos de nitrogênio ou átomos de oxigênio, ou o heterociclo pode ser condensado com um anel aromático opcionalmente tendo substituintes, e os outros símbolos são como acima definidos.

Etapa f: O grupo de hidroxila do composto (XI) é sulfonilado para fornecer o composto (XIV).

10 A reação é realizada na presença de uma base tal como piridina, trietilamina e outros, empregando cloreto de p-toluenossulfonila, cloreto de metanossulfonila, cloreto de trifluorometanossulfonila e outros em um solvente inerte tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano e outros geralmente em uma temperatura de -30°C a 60°C durante 10 min a 24 h.

15 Etapa g: O composto (XIV) é submetido à azidação para fornecer o composto (XV).

A reação é realizada empregando uma azida de metal, tal como azida de sódio, em um solvente tal como N,N-dimetilformamida e outros geralmente em uma temperatura de 0°C a 120°C durante 30 min a 24 h.

20 Etapa h: O composto (XV) é diretamente obtido do composto (XI).

A reação é realizada na presença de fosfinas tal como trifenilfosfina, tributilfosfina e outros e diéster de ácido diazodicarboxílico, empregando azida de hidrogênio, DPPA, sal de complexo de bispiridina de azida de zinco e outros em um solvente inerte tal como tolueno, tetraidrofurano e outros geralmente em uma temperatura de reação de -30°C a 100°C.

25 Etapa i: O composto (XV) é reduzido para produzir o composto (XVI).

Para esta reação, a redução catalítica empregando paládio, platina, níquel e outros, a redução por metalidreto, a redução por trifenilfosfina, tiol, sulfeto, diborano ou metal de transição e outros são mencionados.

30 Etapa j: O composto (XVI) é reagido com o composto (XVII) ou (XVII') para produzir (XIX).

A reação é realizada na presença de uma base tal como trieti-

gg

lamina, diisopropiletilamina e outros em um solvente inerte tal como N-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, tetraidrofurano e outros em uma temperatura de 0°C próxima da temperatura de ebulição do solvente, preferivelmente de 0°C a 80°C.

- 5 Etapa k: O composto (XVI) é reagido com o composto (XVIII), que é seguido por redução para produzir o composto (XIX).

Esta reação é realizada na presença de boroidreto de sódio, cianoboroidreto de sódio, triacetoxiboroidreto de sódio e outros em um solvente inerte tal como metanol, etanol, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetraidrofurano, acetonitrila, 1,4-dioxano e outros, e empregando, em que necessário, um catalisador de ácido tal como ácido acético, ácido p-toluenossulfônico, complexo de dietiléter de trifluoreto de boro e outros, geralmente em uma temperatura de 0°C a 100°C durante 10 min a 20 h.

- 15 Repetindo-se a Etapa j ou k quando necessário, o composto (XIX) em que R^1 e R^2 podem ser os mesmos ou diferentes podem ser obtidos.

Etapa l: O composto (XIX) é diretamente obtido do composto (XI).

A reação é realizada na presença de fosfinas tal como trifenilfosfina, tributilfosfina e outros e diéster de ácido diazodicarboxílico, empregando iminodicarbonatos, sulfonamidas, um composto contendo nitrogênio tendo N-H hidrogênio e tendo alta acidez, e outros em um solvente inerte tal como tolueno, tetraidrofurano e outros.

- 20 Etapa m: O composto (XI) é oxidado para produzir (XX).

Esta reação é realizada por, por exemplo, um método empregando complexo de trióxido de enxofre de piridina e sulfóxido de dimetila em temperatura ambiente. Exemplos de outros métodos úteis incluem um método empregando solução de permanganato de potássio alcalina; um método empregando cloreto de oxalila, sulfóxido de dimetila e amina terciária; um método empregando anidrido acético e sulfóxido de dimetila; um método empregando EDC e sulfóxido de dimetila com ácido dicloroacético como um catalisador; um método empregando complexo de piridina de óxido de cromo (XI) em diclorometano; um método empregando solução de hipoclorito

30

de sódio aquosa com radical livre de TEMPO como um catalisador na presença de brometo de sódio em acetato de etila e tolueno e outros.

Etapa n: O composto (XX) é reagido com composto (XXI), que é seguido por redução para produzir o composto (XIX).

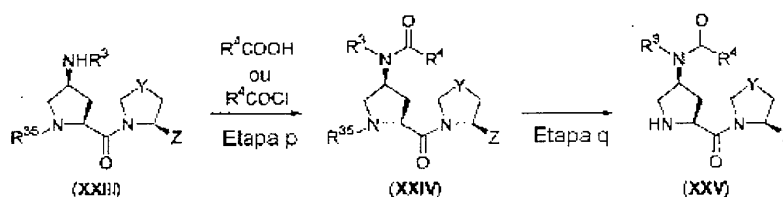
5 Esta reação é realizada na presença de boroidreto de sódio, cianoboroidreto de sódio, triacetoxiboroidreto de sódio e outros, em um solvente inerte tal como metanol, etanol, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetraidrofurano, acetonitrila, 1,4-dioxano e outros, e empregando quando necessário um catalisador ácido, tal como ácido acético, ácido p-toluenosulfônico, complexo de éter de dietila de trifluoreto de boro e outros geralmente em temperatura de 0°C a 100°C durante 10 min a 20 h.

O composto (XXI) pode ser sintetizado por um método conhecido.

Etapa o: é o mesmo como a Etapa e do Esquema 1.

15 O método da produção de um composto da fórmula (I) em que X é $-NR^3COR^4$ é exibido no Esquema 3.

Esquema 3



em que cada símbolo na fórmula é como acima definido.

20 O composto (XXIII) é o mesmo como o composto (XVI) obtido no Esquema 2 ou um composto (XIX) em que um de R^1 e R^2 é átomo de hidrogênio.

Etapa p: O composto (XXIII) é reagido para produzir o composto de amida (XXIV).

25 A reação é realizada empregando R^4COCl ou R^4CO_2H após a conversão para um haleto de ácido com cloreto de tionila, brometo de tionila e outros ou conversão para um anidrido de ácido misturado com cloreto de pivaloíla, clorofornato de isobutila e outros, na presença de uma base terci-

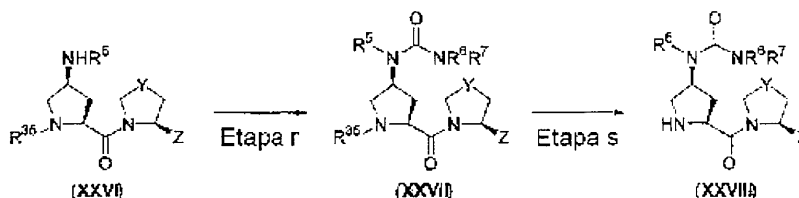
ária tal como trietilamina, piridina, N,N-dimetilanilina e outros, em um solvente inerte tal como tolueno, hexano, tetraidrofurano, 1,4-dioxano, acetato de etila, clorofórmio, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, hexametilfosforamida e outros, geralmente de 0°C a 120°C durante 10 min a 10 h.

- 5 Para a reação com $R^4 \text{CO}_2\text{H}$, um agente de condensação mostrado na Etapa a pode ser também empregado e a reação é realizada em um solvente inerte tal como acetonitrila, tetraidrofurano, diclorometano, clorofórmio, N,N-dimetilformamida e outros geralmente em uma temperatura de -30°C a 80°C, preferivelmente de -10°C a 25°C.

- 10 Etapa q: é a mesma como a Etapa e do Esquema 1.

O método de produção de um composto da fórmula (I) em que X é $-\text{NR}^5 \text{CONR}^6\text{R}^7$ é exibido no Esquema 4.

Esquema 4



em que cada símbolo na fórmula é como definido acima.

- 15 O composto (XXVI) é o mesmo como o composto (XVI) obtido no Esquema 2 ou um composto (XIX) em que um de R^1 e R^2 é átomo de hidrogênio.

Etapa r: O composto (XXVI) é reagido para produzir o composto uréia (XXVII).

- 20 A reação é realizada empregando isocianato tal como $R^6\text{-NCO}$ e outros em um solvente inerte tal como tolueno, clorofórmio, diclorometano, tetraidrofurano e outros, geralmente em uma temperatura de -20°C a 80°C, preferivelmente de 0°C a 25°C.

- 25 Alternativamente, existe um método empregando, por exemplo, carbodiimidazol, fosgênio, difosgênio (cloroformato de triclorometila), trifosgênio [bis (triclorometil) carbonato] e outros, juntamente com uma amina

32/7

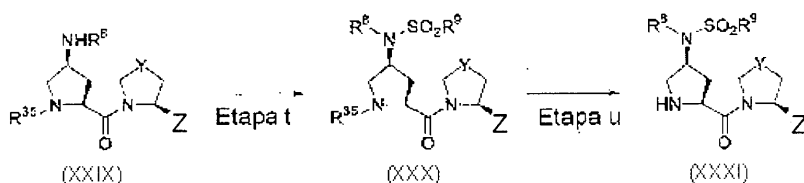
representada por R^6R^7NH e uma base terciária tal como trietilamina e outros.

Etapa s: é a mesma como a Etapa e do Esquema 1.

O método de produção de um composto da fórmula (I)

5 em que X é $-NR^8SO_2R^9$ é mostrado no Esquema 5.

Esquema 5



em que cada símbolo na fórmula é como acima definido.

O composto (XXIX) é o mesmo como o composto (XVI) obtido no Esquema 2 ou um composto (XIX) em que um de R^1 e R^2 é átomo de hidrogênio.

Etapa t: O composto (XXIX) é reagido para produzir o composto de sulfonamida (XXX).

A reação é realizada empregando cloreto de sulfonila tal como R^9-SO_2Cl e outros na presença de uma base orgânica tal como trietilamina, piridina e outros ou uma base inorgânica tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de sódio e outros, em um solvente tal como água, tolueno, clorofórmio, diclorometano, tetraidrofurano e outros geralmente em uma temperatura de $-20^\circ C$ a $80^\circ C$.

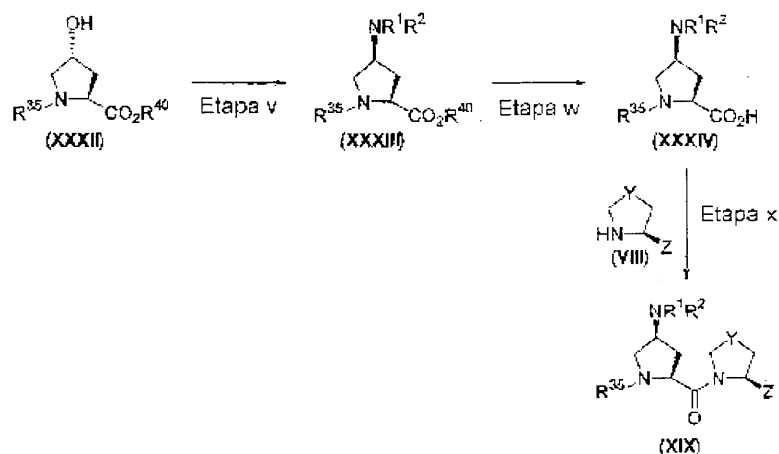
Alternativamente, existe um método em que o composto (XXIX) e cloreto de sulfurila são reagidos na presença de uma base terciária tal como trietilamina e outros em um solvente inerte tal como clorofórmio, diclorometano, tetraidrofurano e outros para produzir cloreto de sulfamila, que é reagido com composto de arila na presença de um ácido Lewis tal como cloreto de alumínio e outros.

A Etapa U é a mesma como a Etapa e do Esquema 1.

Um método de produção diferente do composto (XXII) é mostrado no Esquema 6. Este método de produção é útil quando ambos R^1 e R^2

não são átomos de hidrogênio.

Esquema 6



em que R⁴⁰ é alquila tal como metila, etila e outros, benzila e outros, e outros símbolos são como acima definidos.

- 5 Etapa v é o mesmo como o método para conversão do composto (XI) para o composto (XIX) mostrado no Esquema 2.

Etapa w: O grupo de carboxila protegido por éster do composto (XXXIII) é desprotegido para produzir o composto (XXXIV).

- 10 Para reação, a desproteção geral pode ser empregada. Por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio e outros são hidrolizados sob condições de álcali, ou quando R⁴⁰ é benzila, hidrogenação catalítica e outros são conduzidos na presença de platina, paládio e outros, em um solvente inerte tal como metanol, etanol e outros para desproteção.

- 15 Etapa x: O composto (VIII) e composto (XXXIV) são reagidos para produzir o composto de amida (XIX).

- A reação é realizada empregando um agente de condensação mostrado na Etapa a, um solvente inerte tal como acetonitrila, tetraidrofurano, diclorometano, clorofórmio, N,N-dimetilformamida e outros geralmente em uma temperatura de -30°C a 80°C, preferivelmente de -10°C a 25°C.

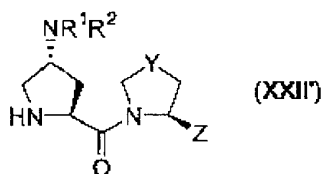
O composto da fórmula (XXIV) mostrou no Esquema 3, o com-

34

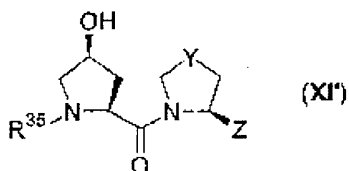
posto da fórmula (XXVII) mostrado no Esquema 4 e o composto da fórmula (XXX) mostrado no Esquema 5 pode ser produzido pelas rotinas mostradas no Esquema 6.

O método de produção do composto (XXII), em que o carbono assimétrico, ao qual NR^1R^2 é ligado, é mostrado por configuração S, é mostrado no Esquema 2 empregando o composto da fórmula (XI) como um material de partida, e no Esquema 6, empregando o composto da fórmula (XXXII) como um material de partida.

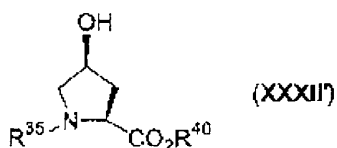
Além dos acima mencionados, um composto (XXII'), em que o carbono assimétrico, ao qual NR^1R^2 é ligado, é mostrado por configuração R,



em que cada símbolo na fórmula é como definido acima, pode ser também produzido por um método similar àquele acima mencionado empregando o composto (XI')



em que cada símbolo na fórmula é como definido acima, ou um composto (XXXII')



em que cada símbolo na fórmula é como definido acima, como um material

de partida.

Quando Z em cada fórmula mostra ciano, cada composto até um intermediário é produzido com Z da fórmula como um grupo de carbamoila e desidratado por um método conhecido para conversão deste para grupo de ciano.

Esta reação é realizada empregando pentaóxido de difósforo, imidazol de oxiclreto de fósforo, anidrido de ácido trifluoroacético, piridina de cloreto de p-toluenossulfonila e outros como um agente de desidratação, piridina e outros.

O derivado de L-prolina da fórmula (I) da presente invenção produzido desta maneira pode ser obtido em uma pureza opcional aplicando-se um meio de purificação e separação conhecidas quando necessário, tal como concentração, extração, cromatografia, reprecipitação, recristalização e outros.

O derivado de L-prolina da fórmula (I) pode ser preparado em um sal de adição ácido quando necessário com um ácido inorgânico tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e outros ou um ácido orgânico tal como ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido malônico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido maléico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido málico, ácido pantotênico, ácido metilssulfúrico e outros. Em adição, está também presente como um solvato tal como hidrato e outros.

O composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável da presente invenção tem uma atividade inibitória de DPP-IV superior em mamíferos (por exemplo, humano, cachorro, gato, rato e outros).

Portanto, o composto da presente invenção (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável é útil como um inibidor de DPP-IV e útil para a profilaxia ou tratamento de várias doenças consideradas ser causadas por DPP-IV, por exemplo, para a profilaxia ou tratamento da doença em que GLP-1 considerado ser envolvido (por exemplo, diabetes, obesidade e outros) e outros.

O composto da presente invenção pode ser administrado em um mesmo indivíduo com outra droga terapêutica para diabetes, droga terapêutica para complicações da diabetes, agente anti-hiperlipidêmico, agente anti-hipertensivo e outros ao mesmo tempo ou intervalo. Como aqui empregado, exemplos da droga terapêutica para diabetes incluem agente de aumento à sensibilidade à insulina, inibidor de α -glicosidase, agente de biguanida e outros. Exemplos da droga terapêutica para complicações diabéticas incluem inibidor de redutase de aldose. Como o agente anti-hiperlipidêmico, composto de estatina, que é um inibidor de sintetase ao colesterol, inibidor de sintetase ao esqualeno, fibratos tendo efeito de diminuição de triglicérido e outros podem ser mencionados. Como um agente anti-hipertensivo, antagonista de cálcio, inibidor de enzima de conversão de angiotensina, antagonista de angiotensina II e outros podem ser mencionados. Quando o composto da presente invenção é empregado em combinação com agentes múltiplos, a relação de mistura deste pode ser apropriadamente determinada dependendo do objetivo de administração, idade e peso corporal do objetivo de administração, sintoma, tempo de administração, forma de dosagem, método de administração, combinação e outros.

Quando o composto (I) da presente invenção ou um sal de adição ácido deste é empregado como o agente farmacêutico anteriormente mencionado, é empregado nele próprio ou misturado com um portador farmacologicamente aceitável, um excipiente, um diluente e outros na forma de pó, grânulo, comprimido, cápsula, injeção e outros, e administrados oralmente ou parenteralmente. A preparação acima mencionadas contém uma quantidade eficaz do composto (I) ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

Ao mesmo tempo que a dose do composto (I) ou um sal farmacologicamente aceitável deste varia dependendo da rotina de administração, doença alvo, sintoma, peso corporal e idade dos pacientes, e o composto a ser empregado, ela pode ser determinada como apropriadamente de acordo com objeto de administração. Geralmente, quando oralmente administrada em um adulto, 0,01 - 1000 mg/kg do peso corporal/dia, preferi-

BX

velmente 0,05 - 500 mg/kg do peso corporal/dia, é preferivelmente administrado uma vez ao dia ou em diversas doses ao dia.

Exemplos

A presente invenção é explicada em detalhe referindo-se aos
5 Exemplos de Referência e Exemplos, que não são para ser construídos como limitativos.

¹H-RMN foi avaliado em 300 MHz a menos que particularmente indicado. A mudança química do valor de delta (δ) relativo a ¹H-RMN foi expresso em partes por milhão (ppm) empregando tetrametilsilano (TMS)
10 como o padrão interno. Para a constante de acoplamento, a multiplicidade óbvia é mostrada em hertz (Hz) empregando s (singleto), d (duplete), t (triplete), q (quarteto), quinto (quinteto), m (multiplete), dd (par de dupletos), td (triplete de pares), brs (singleto amplo) e outros. A cromatografia de camada fina foi fabricada por Merck e cromatografia de coluna foi realizada empregando sílica-gel fabricada por Fuji silysia chemical.
15

Para secar soluções orgânicas em extração, sulfato de sódio anidro ou sulfato de magnésio anidro foi empregado, a menos que particularmente indicado.

Exemplo de Referência 1

20 A síntese de (S)-1-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-hidróxi-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina.

(1) N-terc-Butoxicarbonil-L-cis-4-hidroxiprolina (23,1 g) e imidazol (30,0 g) foram dissolvidos em DMF (300 mL). Cloreto de terc-Butildimetilsilila (33,3 g) foi adicionado também. Após agitar em temperatura
25 ambiente durante 16 h, água (300 mL) foi gradualmente adicionada sob resfriamento com gelo. A solução de reação foi acidificada com solução de ácido cítrico a 10% e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado 3 vezes com água e com salmoura, e seca. O solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para
30 produzir N-terc-butoxicarbonil-L-cis-4-terc-butildimetilsililoxiprolina (27,4 g) como um sólido branco.

(2) O composto acima mencionado (27,4 g) e cloridrato de (S)-2-



cianopirrolidina (10,4 g) foram dissolvidos em DMF (250 mL) e trietilamina (10,9 mL), HOBT (14,3 g) e cloridrato de EDC (18,0 g) foram adicionados sucessivamente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 h. A mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa e saturada, e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-terc-butildimetilsililóxi-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (25,3 g) como um amarelo ligeiramente claro.

(3) O composto acima mencionado (25,3 g) foi dissolvido em tetraidrofurano (300 mL), e uma solução de 1,0 mol/L (60 mL) de fluoreto de tetrabutilamônio em tetraidrofurano foi adicionado em gotas sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi adicionado em salmoura, e extraído com acetato de etila. O extrato foi seco, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir o composto do título (20,6 g) como um sólido branco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,25 - 1,45 (9H, m), 1,50 - 1,64 (1H, m), 1,95 - 2,30 (4H, m), 2,98 - 3,13 (1H, m), 3,30 - 3,67 (4H, m), 4,13 - 4,26 (1H, m), 4,30 - 4,42 (1H, m), 4,77 - 4,88 (1H, m), 5,16 (1H, d, $J = 6,5$ Hz).

Exemplo de Referência 2

A síntese de (S)-1-((2S, 4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-hidróxi-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina.

N-terc-Butoxicarbonil-L-trans-4-hidroxiprolina (68,4 g) e cloridrato de (S)-2-cianopirrolidina (39,2 g) foram dissolvidos em DMF (350 mL) e trietilamina (41,4 mL), HOBT (49,9 g) e cloridrato de EDC (62,5 g) foram sucessivamente adicionados. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 h. A mistura foi concentrada e salmoura e hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foram adicionados ao resíduo. Os cristais precipitados foram coletados por filtração. O filtrado foi extraído com acetato de etila e o extraído foi seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O re-

síduo e os cristais foram combinados e lavados com acetato de etila para produzir o composto do título (60,7 g) como um sólido branco.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,30 - 1,45 (9H, m), 1,54 - 2,38 (5H, m), 3,30 - 3,93 (5H, m), 4,49 - 4,89 (3H, m).

5 Exemplo de Referência 3

A síntese de (S)-1-((2S, 4S)-4-amino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina.

(1) (S)-1-((2S, 4R)-1-terc-Butoxicarbonil-4-hidróxi-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (o composto do título do Exemplo de Referência 2, 60,7 g) e trietilamina (30,1 mL) foram dissolvidos em DMF (300 mL). Cloreto de metanossulfonila (16 mL) foi adicionado também sob resfriamento com gelo. Após agitação em temperatura ambiente durante 3 h, a mistura de reação foi lavada com água e salmoura. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Etanol foi adicionado ao resíduo para produzir (S)-1-((2S, 4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-metanossulfonilóxi-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (64,1 g) como um sólido branco.

(2) O composto acima mencionado (64,1 g) e azida de sódio (11,8 g) foram dissolvidos em DMF (250 mL) e a mistura foi agitada em 85°C durante 5 h. A mistura de reação foi adicionada à água e os cristais precipitados foram coletados por filtração para produzir (S)-1-((2S, 4S)-4-azido-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (50,1 g) como um sólido branco.

(3) O composto acima mencionado (50,1 g) foi dissolvido em etanol (500 mL). A mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (1 atm) na presença de 5% de paládio/sulfato de bário (5,9 g). A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Éter de dietila foi adicionado também e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (45,5 g) como um sólido branco.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,23 - 1,52 (10H, m), 1,60 - 2,47 (8H, m), 2,86 - 3,00 (1H, m), 3,43 - 3,65 (3H, m), 4,25 - 4,40 (1H, m), 4,75 - 5,02 (1H, m).

Exemplo de Referência 4

A síntese de ácido (2S, 4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-ciano-2-

WJ

piridil)aminopirrolidina-2-carboxílico.

(1) N-terc-Butoxicarbonil-L-cis-4-hidroxirolina (24,5 g) e trietilamina (15,4 mL) foram dissolvidos em diclorometano (500 mL). Cloreto de metanossulfonila (8,1 mL) foi adicionado também sob resfriamento com gelo. Após agitar em temperatura ambiente durante 3 h, a mistura de reação foi lavada com água e seca. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMF (250 mL) e azida de sódio (7,15 g) foi adicionada. A mistura foi agitada a 80°C durante 3 h, adicionada à água e extraída com acetato de etila. O extrato foi seco, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (2S, 4R)-4-azido-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxilato de metila (18,4 g) como um óleo.

(2) O composto acima mencionado (18,3 g) foi dissolvido em metanol (200 mL) e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (1 atm) na presença de 5% de paládio / carbono (5,9 g). A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir (2S, 4R)-4-amino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxilato de metila (16,6 g) como um óleo.

(3) O composto acima mencionado (3,32 g) e trietilamina (1,4 mL) foram dissolvidos em tetraidrofurano (20 mL) e 2-cloro-5-cianopiridina (1,0 g) foi adicionado também. A mistura foi agitada a 80°C durante 4 h. A mistura de reação foi adicionada à água e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura, e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (2S, 4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-ciano-2-piridilamino)pirrolidina-2-carboxilato de metila (1,2 g) como um sólido branco.

(4) O composto acima mencionado (0,94 g) foi dissolvido em metanol (30 mL), e 1 mol/L de solução de hidróxido de sódio aquosa (3,0 mL) foi adicionado também. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15. A mistura de reação foi concentrada e 5% de solução de ácido cítrico aquoso foi adicionado ao resíduo. A mistura foi extraída com acetato de

etila e o extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o composto do título (0,75 g) como amorfo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,33 - 1,57 (9H, m), 2,14 - 2,68 (2H, m), 3,27 - 3,55 (1H, m), 3,82 - 4,00 (1H, m), 4,33 - 4,57 (2H, m), 6,23 (1H, brs), 6,50 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,64 (1H, dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz), 8,33 (1H, d, $J = 2,1$ Hz).

Exemplo de Referência 5

A síntese de ácido (2S, 4S)-4-(2-benzoxazolil)amino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxílico.

(1) N-terc-Butoxicarbonil-L-trans-4-hidroxiprolina (20,7 g) e trietilamina (15,4 mL) foram dissolvidos em diclorometano (400 mL). Cloreto de ácido p-toluenossulfônico (16,8 g) foi adicionado também sob resfriamento com gelo. Após agitar em temperatura ambiente durante 15 h, a mistura de reação foi lavada com água e seca. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (2S, 4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-(p-toluenossulfonilóxi)pirrolidina-2-carboxilato (11,7 g).

(2) O composto acima mencionado (11,7 g) foi dissolvido em DMF (100 mL) e azida de sódio (1,95 g) foi adicionado também. A mistura foi agitada a 80°C durante 3 h. A mistura de reação foi adicionada à água e o extrato com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (2S, 4S)-4-azida-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxilato de metila (7,99 g) como um óleo.

(3) O composto acima mencionado (7,99 g) foi dissolvido em metanol (150 mL). A mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (1 atm) na presença de 10% de paládio / carbono (2 g). A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir (2S, 4S)-4-amino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxilato de metila (7,23 g) como um óleo.

(4) O composto acima mencionado (2,4 g) e trietilamina (1,4 mL) foram dissolvidos em tetraidrofurano (20 mL) e 2-clorobenzoxazol (0,82 mL)

foi adicionado também. A mistura foi agitada a 60°C durante 3 h. A mistura de reação foi adicionada à água e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (2S, 4S)-4-(2-benzoxazolil)amino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxilato de metila (1,49 g) como amorfo.

(5) O composto acima mencionado (1,49 g) foi dissolvido em metanol (50 mL), e 1 mol/L de solução de hidróxido de sódio aquosa (5,0 mL) foi adicionado também. A mistura foi agitada durante 15 h e concentrada. O resíduo foi extraído com água e o extrato foi lavado com acetato de etila. Uma solução de ácido cítrico aquosa a 5% foi adicionada também para produzir o composto do título como um sólido branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,28 - 1,50 (9H, m), 1,93 - 2,08 (1H, m), 2,53 - 2,75 (1H, m), 3,18 - 3,30 (1H, m), 3,77 - 4,33 (2H, m), 6,97 - 7,40 (4H, m), 8,06 - 8,16 (1H, m), 12,63 (1H, brs).

Exemplo de Referência 6

A síntese de ácido (2S, 4R)-4-(2-benzoxazolil)amino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxílico.

(1) (2S, 4R)-4-amino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxilato de metila [produto do Exemplo de Referência 4 (2), 3,32 g] e trietilamina (1,4 mL) foram dissolvidos em tetraidrofurano (20 mL). 2-Clorobenzoxazol (0,86 mL) foi adicionado também e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 48 h. A mistura de reação foi adicionada à água e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura e seca. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (2S, 4R)-4-(2-benzoxazolil)amino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxilato de metila (1,48 g) como um sólido branco.

(2) O composto acima mencionado (1,31 g) foi dissolvido em metanol (30 mL) e 1 mol/L de solução de hidróxido de sódio aquosa (4,4 mL) foi adicionado também. A mistura foi agitada em temperatura ambiente

durante 15 h e a mistura de reação foi concentrada. Ao resíduo foi adicionado solução de ácido cítrico aquoso a 5% e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o composto do título (1,11 g) como um sólido branco.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,32 - 1,68 (9H, m), 2,20 - 2,80 (2H, m), 3,37 - 3,62 (1H, m), 3,88 - 4,10 (1H, m), 4,37 - 4,68 (2H, m), 7,01 - 7,43 (4H, m).

Exemplo de Referência 7

10 A síntese de ácido (2S, 4S)-4-benzoilamino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxílico.

(1) (2S, 4S)-4-amino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxilato de metila [produto do Exemplo de Referência 5 (3), 2,4 g] e trietilamina (2,0 mL) foram dissolvidos em tetraidrofurano (20 mL) e cloreto de benzoíla (1,1 mL) foi adicionado também. A mistura foi agitada durante 1 h. A mistura de reação foi adicionada à água e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (2S, 4S)-4-benzoilamino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxilato de metila (1,63 g) como um sólido branco.

20 (2) O composto acima mencionado (1,5 g) foi dissolvido em metanol (50 mL) e 1 mol/L de solução de hidróxido de sódio aquosa (4,7 mL) foi adicionado também. A mistura foi agitada durante 15 h. A mistura de reação foi concentrada e solução de ácido cítrico aquoso a 5% foi adicionada também ao resíduo. A mistura foi extraída com acetato de etila e o extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o composto do título (1,1 g) como amorfo.

Exemplo de Referência 8

A síntese de ácido (2S, 4R)-4-benzoilamino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxílico.

30 (1) O produto (3,32 g) do Exemplo de Referência 4 (2) e trietilamina (1,4 mL) foram dissolvidos em tetraidrofurano (20 mL) e cloreto de benzoíla (0,87 mL) foi adicionado também. A mistura foi agitada durante 1 h.

44

A mistura de reação foi adicionada à água e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (2S, 4R)-4-benzoilamino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxilato de metila (2,4 g) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (2,4 g) foi dissolvido em metanol (80 mL) e 1 mol/L de solução de hidróxido de sódio aquosa (8,2 mL) foi adicionado também. A mistura foi agitada durante 15 h. A mistura de reação foi concentrada e solução de ácido cítrico aquoso a 5% foi adicionada também ao resíduo. A mistura foi extraída com acetato de etila e o extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o composto do título (1,9 g) como um sólido branco.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,33 - 1,55 (9H, m), 2,12 - 2,75 (2H, m), 3,31 - 3,60 (1H, m), 3,84 - 4,00 (1H, m), 4,30 - 4,81 (2H, m), 6,16 - 6,55 (4H, m), 7,38 - 7,80 (5H, m).

Exemplo de Referência 9

A síntese de 3- [(2S, 4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-hidróxi-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

N-terc-Butoxicarbonil-L-trans-4-hidroxiprolina (69,4 g) e tiazolidina (29,4 g) foram dissolvidos em DMF (300 mL) e HOBt (50,5 g) e cloridrato de EDC (63,3 g) foram sucessivamente adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h e a mistura de reação foi concentrada. Ao concentrado foram adicionadas salmoura e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o composto do título (56,3 g) como um óleo transparente incolor.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,41 - 1,45 (9H, m), 1,95 - 2,34 (2H, m), 2,62 - 3,25 (2H, m), 3,40 - 3,98 (4H, m), 4,40 - 4,90 (4H, m).

Exemplo de Referência 10

A síntese de 3- ((2S, 4S)-4-amino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidi-

dinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) 3- ((2S, 4R)-1-terc-Butoxicarbonil-4-hidróxi-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (composto do título do Exemplo de Referência 9, 56,3 g) e trietilamina (28,5 mL) foram dissolvidos em diclorometano (1,0 l) e cloreto de metanossulfonila (15,1 mL) foi também sob resfriamento com gelo. Após agitação sob resfriamento com gelo durante 1H, a mistura de reação foi lavada com água e seca. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir 3- ((2S, 4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-metanossulfonilóxi-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (70,5 g) como um óleo.

(2) O composto acima mencionado (70,5 g) e azida de sódio (13,3 g) foram dissolvidos em DMF (500 mL), e a mistura foi agitada a 80°C durante 5 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e água foi adicionada também. A mistura foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-((2S, 4S)-4-azido-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (39,5 g) como um sólido branco.

(3) O composto acima mencionado (26,7 g) foi dissolvido em etanol (270 mL) e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (1 atm) durante 18 h na presença de catalisador de carbono de paládio a 10% (13,4 g). A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir o composto do título (24,5 g) como um sólido preto.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,40 - 1,45 (9H, m), 1,70 - 1,83 (1H, m), 2,07 (2H, brs), 2,32 - 2,56 (1H, m), 2,90 - 3,19 (2H, m), 3,25 - 3,58 (2H, m), 3,60 - 4,14 (3H, m), 4,31 - 4,80 (3H, m).

Exemplo de Referência 11

Síntese de 3- ((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-hidróxi-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) N-terc-Butoxicarbonil-L-cis-4-terc-butildimetilsililoxiprolina [produto do Exemplo de Referência 1 (1), 5,55 g] e tiazolidina (1,4 mL) foram dissolvidos em DMF (55 mL) e trietilamina (2,24 mL), HOBT (2,96 g) e

up

cloridrato de EDC (3,70 g) foram sucessivamente adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 13 h. A mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-terc-butildimetilsililóxi-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (3,41 g) como um sólido branco.

(2) O composto acima mencionado (3,36 g) foi dissolvido em tetraidrofurano (50 mL) e uma solução de 1,0 mol/L (9 mL) de fluoreto de tetrabutilamônio em tetraidrofurano foi adicionada em gotas sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi adicionado à salmoura e extraído com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir o composto do título (2,44 g) como um sólido branco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,25 - 1,45 (9H, m), 1,52 - 1,70 (1H, m), 2,35 - 2,50 (1H, m), 2,95 - 3,20 (3H, m), 3,50 - 3,80 (3H, m), 4,10 - 4,25 (1H, m), 4,37 - 4,78 (3H, m), 5,18 (1H, brs).

Exemplo de Referência 12

Síntese de 3-((S)-1-terc-butoxicarbonil-4-oxo-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

O composto do título (55,4 g) do Exemplo de Referência 9 e trietilamina (46 mL) foram dissolvidos em diclorometano (350 mL). Uma solução de complexo de piridina de trióxido de enxofre (52,4 g) em sulfóxido de dimetila (150 mL) foi adicionada também sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada durante 2 h. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir o composto do título (30,3 g) como

um sólido branco.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,47 (9H, s), 2,45 - 2,57 (1H, m), 2,70 - 2,93 (1H, m), 2,97 - 3,22 (2H, m), 3,66 - 3,78 (0,6H, m), 3,80 - 4,10 (3H, m), 4,28 - 4,38 (0,4H, m), 4,45 - 5,08 (3H, m).

5 Exemplo de Referência 13

A síntese de ácido (2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(1-indolil)pirrolidina-2-carboxílico.

(1) Éster de benzila de N-terc-Butoxicarbonil-L-trans-4-hidroxi-prolina (20,3 g) e trietilamina (17,6 g) foram dissolvidos em diclorometano (120 mL), e uma solução de complexo de piridina de trióxido de enxofre (25,1 g) em sulfóxido de dimetila (60 mL) foi adicionada também sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada durante 5 h. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-terc-butoxicarbonil-4-oxopirrolidina-2-carboxilato de benzila (9,76 g) como um óleo.

(2) O composto acima mencionado (2,50 g), indolina (1,05 mL) e ácido acético (0,45 mL) foram dissolvidos em 1,2-dicloroetano (40 mL), e triacetoxiboroidreto de sódio (3,32 g) foi adicionado também. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 h e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada à mistura de reação. A mistura foi extraída com acetato de etila e o extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(1-indolinil) pirrolidina-2-carboxilato de benzila (2,59 g) como um óleo.

(3) O composto acima mencionado (2,53 g) foi dissolvido em acetona (50 mL) e dióxido de manganês (7,51 g) foi adicionado também. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 h e a mistura de reação foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (2S, 4S)-1-

us

terc-butoxicarbonil-4-(1-indolinil) pirrolidina-2-carboxilato de benzila (2,43 g) como um óleo.

(4) O composto acima mencionado (2,42 g) foi dissolvido em metanol (50 mL) e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (1 atm) durante 20 h na presença de 10% de paládio / carbono (0,25 g). A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir o composto do título (1,91 g) como um sólido verde pálido.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,49 (9H, s), 2,37 - 3,00 (2H, m), 3,60 - 3,85 (1H, m), 4,05 - 4,25 (1H, m), 4,40 - 4,60 (1H, m), 4,95 - 5,10 (1H, m), 6,54 (1H, s), 7,13 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,18 - 7,28 (2H, m), 7,38 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 7,7$ Hz).

Exemplo de Referência 14

A síntese de 1-((S)-1-terc-butoxicarbonil-4-oxo-2-pirrolidinilcarbonil) pirrolidina.

(1) N-terc-Butoxicarbonil-L-trans-4-hidroxirolina (46,25 g) e pirrolidina (18 mL) foram dissolvidas em DMF (200 mL), e HOBT (45,5 g) e cloreto de EDC (46,0 g) foram sucessivamente adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 13 h, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir 1-(2S, 4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-hidróxi-2-pirrolidinilcarbonil) pirrolidina (59,3 g) como um óleo.

(2) O composto acima mencionado (59,3 g) e trietilamina (41 mL) foram dissolvidos em diclorometano (350 mL) e uma solução de complexo de piridina de trióxido de enxofre (46,5 g) em sulfóxido de dimetila (100 mL) foi adicionada também sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada durante 2 h e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada à mistura de reação. A mistura foi extraída com acetato de etila, e o extrato foi lavado com água e salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia

ug
h

de sílica-gel para produzir o composto do título (11,9 g) como um sólido branco.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,47 (9H, s), 1,80 - 2,08 (4H, m), 2,42 - 2,53 (1H, m), 2,68 - 2,88 (1H, m), 3,35 - 3,58 (3H, m), 3,62 - 4,13 (3H, m), 4,85 (0,4H, d, $J = 9,0$ Hz), 4,99 (0,6H, d, $J = 8,7$ Hz).

Exemplo de Referência 15

Síntese de 3- ((2S, 4R)-4-amino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) O composto do título (13,6 g) do Exemplo de Referência 11 foi dissolvido em diclorometano (250 mL), e trietilamina (7 mL) foi adicionada também. Cloreto de metanossulfonila (3,64 mL) foi adicionado à mistura de reação sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada durante 1 h. Água foi adicionada à mistura de reação e a camada orgânica foi separada. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em DMF (200 mL). Azida de sódio (3,25 g) foi adicionada também e a mistura foi agitada em 85°C durante 3 h com aquecimento. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e água foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com acetato de etila e o extrato foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3- ((2S, 4R)-4-azido-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (9,9 g).

(2) O composto acima mencionado (9,9 g) foi dissolvido em etanol (150 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h sob uma atmosfera de hidrogênio (1 atm) na presença de 10% de paládio / carbono (10 g). A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir o composto do título (10,1 g) como um sólido escuro.

^1H -RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (4,5H, s), 1,38 (4,5H, s) 1,42 - 1,50 (1H, m), 2,05 (2H, brs), 2,33 - 2,45 (1H, m), 2,92 - 3,88 (7H, m), 4,37 - 4,72 (3H, m).

Exemplo 1

Síntese de trifluoroacetato de (S)-2-ciano-1-((2S, 4S)-4-hidróxi-



2-pirrolidinilcarbonil) pirrolidina.

(S)-1-((2S, 4S)-1-terc-Butoxicarbonil-4-hidróxi-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (composto do título do Exemplo de Referência 1, 544 mg) foi dissolvido em diclorometano (18 mL), e ácido trifluoroacético (1,8 mL) foi adicionado também. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Etanol e éter de dietila foram adicionados ao resíduo e o pó precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (350 mg) como cristais brancos poeirentos.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,68 - 2,85 (6H, m), 3,10 - 3,30 (2H, m), 3,44 - 3,70 (2H, m), 4,30 - 4,60 (2H, m), 4,78 - 5,09 (1H, m), 5,35 - 5,50 (1H, m), 9,18 (2H, brs).

Exemplo 2

Síntese de cloridrato de (S)-2-ciano-1-((2S, 4R)-4-hidróxi-2-pirrolidinilcarbonil) pirrolidina.

O composto do título (309 mg) do Exemplo de Referência 2 foi dissolvido em 4 mol / L de ácido clorídrico-1,4-dioxano (2 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC para produzir o composto do título (36 mg) como cristais brancos poeirentos.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,85 - 2,44 (6H, m), 3,05 - 3,72 (4H, m), 4,41 - 4,60 (2H, m), 4,78 - 5,16 (1H, m), 5,55 - 5,70 (1H, m).

Exemplo 3

Síntese de dicloridrato de (S)-1-((2S, 4S)-4-amino-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina.

(S)-1-((2S, 4S)-4-Amino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (composto do título do Exemplo de Referência 3, 308 mg) foi dissolvido em 4 mol / L de ácido clorídrico-1,4-dioxano (1,25 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 27 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e tetraidrofurano foi adicionado também. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (214 mg).



^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 1,85 - 2,35 (5H, m), 2,80 - 2,93 (1H, m), 3,27 - 3,68 (4H, m), 3,83 - 3,98 (1H, m), 4,52 - 4,64 (1H, m), 4,84 (1H, d, $J = 4,5, 7,8\text{Hz}$), 8,81 (3H, brs).

Exemplo 4

5 Síntese de trifluoroacetato de (S)-1-((2S, 4S)-4-anilino-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina.

(1) O composto do título (6,18 g) do Exemplo de Referência 2 e trietilamina (8,4 mL) foram dissolvidos em sulfóxido de dimetila (15 mL). Complexo de piridina de trióxido de enxofre (9,54 g) foi adicionado também.

10 Após agitação em temperatura ambiente durante 1h, água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-((2S)-1-terc-butoxicarbonil-4-oxo-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (6,0 g) como um óleo.

15 (2) O composto acima mencionado (1,5 g) e anilina (0,43 mL) foram dissolvidos em metanol (25 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 h na presença de peneira molecular 3A (1,5 g). Cianoboroidreto de sódio (0,315 g) e ácido acético (0,4 mL) foram adicionados à mistura de reação, e a mistura foi agitada durante 1 h. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-((2S, 4S)-4-anilino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (0,74 g) como amorfo.

25 (3) O composto acima mencionado (0,82 g) foi dissolvido em diclorometano (21 mL) e ácido trifluoroacético (2,1 mL) foi adicionado também. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 h, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC e seco por congelamento para produzir o composto do título (0,246 g) como amorfo.

30

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 1,52 - 2,33 (5H, m), 2,87 - 3,22 (2H, m), 3,75 - 5,13 (8H, m), 6,50 - 6,67 (3H, m), 7,03 - 7,20 (2H, m), 8,91 (1H, brs), 9,88 (1H, brs).

Exemplo 5

5 Síntese de cloridrato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)-4-(4-nitrofenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil] pirrolidina.

(1) O composto do título (0,924 g) do Exemplo de Referência 3, diisopropiletilamina (1,7 mL) e 4-fluoronitrobenzeno (0,53 mL) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (10 mL), e a mistura foi agitada em 80°C durante 15 h. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-nitrofenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (1,14 g) como amorfo.

15 (2) O composto acima mencionado (1,13 g) foi dissolvido em acetato de etila (3,5 mL), e 4 mol / L de ácido clorídrico - acetato de etila (3,4 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 h. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (0,67 g).

20 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 1,74 - 2,37 (6H, m), 2,90 - 3,10 (1H, m), 3,27 - 3,97 (3H, m), 4,37 - 4,70 (2H, m), 4,80 - 5,20 (1H, m), 6,90 - 7,34 (2H, m), 7,88 - 8,03 (2H, m), 9,09 (1H, brs), 10,98 (1H, brs).

Exemplo 6

25 Síntese de cloridrato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)-4-(4-cianofenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil] pirrolidina.

(1) O composto do título (924 mg) do Exemplo de Referência 3, diisopropiletilamina (1,7 mL) e 4-fluorobenzonitrila (606 mg) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (10 mL), e a mistura foi agitada em 100°C durante 15 h. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-cianofenil) amino-

13

2-pirrolidinilcarbonil] pirrolidina (340 mg) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (420 mg) foi dissolvido em acetato de etila (1,2 mL), e 4 mol / L de ácido clorídrico - acetato de etila (1,2 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 h e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (289 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,62 - 1,80 (1H, m), 1,97 - 2,33 (4H, m), 2,90 - 3,24 (2H, m), 3,64 - 3,96 (3H, m), 4,20 - 4,63 (2H, m), 4,80 - 5,13 (1H, m), 6,70 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,7 Hz), 9,00 (1H, brs), 10,50 (1H, brs).

Exemplo 7

Síntese de cloridrato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)-4-(2-cianofenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil] pirrolidina.

(1) O composto do título (924 mg) do Exemplo de Referência 3, diisopropiletilamina (1,7 mL) e 2-fluorobenzonitrila (0,54 mL) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (10 mL), e a mistura foi agitada em 100°C durante 15 h. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(2-cianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (177 mg) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (115 mg) foi dissolvido em acetato de etila (0,5 mL), e 4 mol / L de ácido clorídrico - acetato de etila (0,35 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 h. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (46 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,70 - 2,36 (6H, m), 2,93 - 3,74 (3H, m), 4,28 - 4,66 (2H, m), 4,81 - 5,15 (1H, m), 6,33 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 8,4,8 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,39 - 7,60 (2H, m).

Exemplo 8

Síntese de cloridrato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)-4-(2-flúor-4-nitrofenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil] pirrolidina.

(1) O composto do título (0,924 g) do Exemplo de Referência 3, diisopropiletilamina (1,7 mL) e 3,4-difluoronitrobenzeno (0,55 mL) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (10 mL), e a mistura foi agitada em 80°C durante 15 h. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(2-flúor-4-nitrofenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (0,95 g) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (0,95 g) foi dissolvido em acetato de etila (3 mL), e 4 mol / L de ácido clorídrico - acetato de etila (2,65 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 h e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (0,63 g).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,74 - 2,37 (6H, m), 2,90 - 3,10 (1H, m), 3,27 - 3,97 (3H, m), 4,37 - 4,70 (2H, m), 4,80 - 5,20 (1H, m), 6,90 - 7,34 (2H, m), 7,88 - 8,03 (2H, m), 9,09 (1H, brs), 10,98 (1H, brs).

Exemplo 9

Síntese de cloridrato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)-4-(4-ciano-2-fluorofenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil] pirrolidina.

(1) O composto do título (924 mg) do Exemplo de Referência 3, diisopropiletilamina (1,7 mL) e 3,4-difluorobenzonitrila (700 mg) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (10 mL), e a mistura foi agitada em 80°C durante 15 h. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-ciano-2-fluorofenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (920 mg) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (920 mg) foi dissolvido em acetato de etila (2,5 mL), e 4 mol / L de ácido clorídrico - acetato de etila (2,2 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 h e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (756 mg).



^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 1,67 - 2,35 (6H, m), 2,88 - 3,06 (1H, m), 3,22 - 3,73 (3H, m), 4,27 - 4,64 (2H, m), 4,86 - 5,13 (1H, m), 6,73 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,82 - 7,92 (1H, m), 7,51 (1H, dd, J = 8,4, 1,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 12,0, 1,5Hz), 8,98 (1H, brs), 10,75 (1H, brs).

5 Exemplo 10

Síntese de cloridrato de (S)-1-[(2S, 4S)-4-(4-bromo) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina.

10 (1) O composto do título (924 mg) do Exemplo de Referência 3, diisopropiletilamina (1,7 mL) e 3-bromo-6-fluorobenzonitrila (1000 mg) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (10 mL) e a mistura foi agitada em 80°C durante 5 h. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-bromo-2-fluorofenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (904 mg) como amorfo.

15 (2) O composto acima mencionado (900 mg) foi dissolvido em acetato de etila (2 mL), e 4 mol / L de ácido clorídrico - acetato de etila (1,8 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 h e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (501 mg).

20 ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 1,70 - 2,34 (4H, m), 2,93 - 3,07 (1H, m), 3,42 - 3,65 (3H, m), 4,33 - 4,61 (2H, m), 4,82 - 5,10 (1H, m), 6,56 (1H, d, J = 8,7Hz), 6,94 (1H, dd, J = 8,1, 1,8Hz), 7,12 (1H, d, J = 1,8Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,1Hz), 8,96 (1H, brs), 10,02 (1H, brs).

25 Exemplo 11

Síntese de cloridrato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)-4-(3,4-dicianofenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil] pirrolidina.

30 (1) O composto do título (0,924 g) do Exemplo de Referência 3, diisopropiletilamina (1,7 mL) e 3-fluoroftalonitrila (0,73 g) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (10 mL), e a mistura foi agitada em 80°C durante 4 h. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão

reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3,4-dicianofenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (1,05 g) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (1,04 g) foi dissolvido em acetato de etila (5 mL) e 4 mol / L de ácido clorídrico - acetato de etila (3,0 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 h e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (0,794 g).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,62 - 1,79 (1H, m), 1,95 - 2,35 (3H, m), 2,90 - 3,28 (2H, m), 3,53 - 3,71 (2H, m), 4,23 - 4,64 (2H, m), 4,80 - 5,13 (1H, m), 7,01 (1H, dd, J = 9,0, 2,4Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,4Hz), 7,65 (1H, d, J = 6,3Hz), 7,78 (1H, d, J = 9,0Hz), 9,06 (1H, brs), 10,62 (1H, brs).

Exemplo 12

Síntese de cloridrato de (S)-1-[(2S, 4S)-4-(3-cloro-4-cianofenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina.

(1) O composto do título (0,924 g) do Exemplo de Referência 3, diisopropiletilamina (1,7 mL) e 2-cloro-4-fluorobenzonitrila (0,78 g) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (10 mL), e a mistura foi agitada em 80°C durante 4 h. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3-cloro-4-cianofenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (0,94 g) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (0,93 g) foi dissolvido em acetato de etila (3 mL), e 4 mol / L de ácido clorídrico - acetato de etila (2,6 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 h e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (0,73 g).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,58 - 1,80 (1H, m), 1,96 - 2,37 (3H, m), 2,92 - 3,22 (2H, m), 3,53 - 3,67 (2H, m), 4,22 - 4,60 (2H, m), 4,80 - 5,10 (1H, m), 6,67 (1H, dd, J = 8,7, 2,4Hz), 6,84 (1H, d, J = 2,4Hz), 7,24 (1H, d, J = 6,9Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,7Hz), 9,02 (1H, brs), 9,97 (1H, brs).

Exemplo 13

Síntese de cloridrato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)-4-(4-ciano-2,6-difluorofenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil] pirrolidina.

(1) O composto do título (0,924 g) do Exemplo de Referência 3, diisopropiletilamina (1,7 mL) e 3,4,5-trifluorobenzonitrila (0,79 g) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (10 mL), e a mistura foi agitada em 80°C durante 3 h. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-ciano-2,6-difluorofenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (1,08 g) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (1,08 g) foi dissolvido em acetato de etila (3 mL), e 4 mol / L de ácido clorídrico - acetato de etila (2,4 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 h e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (0,706 g).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,72 - 2,33 (6H, m), 2,77 - 2,92 (1H, m), 3,20 - 3,70 (3H, m), 4,42 - 5,09 (3H, m), 6,38 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,51 - 7,70 (2H, m), 8,97 (1H, brs), 10,73 (1H, brs).

Exemplo 14

Síntese de trifluoroacetato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)-4-(3-trifluorometil-2-piridil) amino-2-pirrolidinilcarbonil] pirrolidina.

(1) O composto do título (1,86 g) do Exemplo de Referência 3, diisopropiletilamina (3,14 mL) e 2-cloro-3-trifluorometilpiridina (1,09 g) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (36 mL), e a mistura foi agitada em 120°C durante 8 h. A mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3-trifluorometil-2-piridil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (0,099 g).

(2) O composto acima mencionado (99 mg) foi dissolvido em

diclorometano (2,2 mL) e ácido trifluoroacético (0,2 mL) foi adicionado também. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por HPLC para produzir o composto do título (3,2 mg) como amorfa.

5 ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 1,80 - 2,40 (5H, m), 2,80 - 2,98 (1H, m), 3,30 - 3,65 (4H, m), 4,40 - 4,78 (1H, m), 4,80 - 4,89 (1H, m), 4,90 - 5,10 (1H, m), 6,58 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,73 - 6,89 (1H, m), 7,86 (1H, d, $J = 6,6\text{Hz}$), 8,33 (1H, d, $J = 3,9\text{Hz}$), 8,84 (1H, brs), 9,56 (1H, brs).

Exemplo 15

10 Síntese de trifluoroacetato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)-4-(3-nitro-2-piridil) amino-2-pirrolidinilcarbonil] pirrolidina.

(1) O composto do título (928 mg) do Exemplo de Referência 3, diisopropiletilamina (1,57 mL) e 2-cloro-3-nitropiridina (476 mg) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (18 mL), e a mistura foi agitada em 80°C durante 3 h. A mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3-nitro-2-piridil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (851 mg) como um óleo amarelo.

(2) O composto acima mencionado (851 mg) foi dissolvido em diclorometano (20 mL) e ácido trifluoroacético (2,0 mL) foi adicionado também. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e éter de dietila foi adicionado ao resíduo. O produto precipitado foi coletado por filtração para produzir um pó amarelo (677 mg). Este pó (257 mg) foi purificado por HPLC para produzir o composto do título (152 mg) como um pó amarelo.

30 ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 1,89 - 2,37 (5H, m), 2,86 - 3,04 (1H, m), 3,38 - 3,65 (4H, m), 4,49 - 4,70 (1H, m), 4,79 - 4,90 (1H, m), 5,00 - 5,22 (1H, m), 6,88 (1H, dd, $J = 8,4, 4,8\text{Hz}$), 8,38 - 8,60 (3H, m), 9,03 (1H, brs), 9,73 (1H, brs).

Exemplo 16

Síntese de cloridrato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)-4-(3-ciano-2-

piridil) amino-2-pirrolidinilcarbonil] pirrolidina.

(1) O composto do título (1,86 g) do Exemplo de Referência 3, diisopropiletilamina (3,14 mL) e 2-cloro-3-cianopiridina (0,831 g) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (36 mL), e a mistura foi agitada em 100°C durante 9 h. A mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3-ciano-2-piridil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (0,487 g).

(2) O composto acima mencionado (0,464 g) foi dissolvido em acetato de etila (1,13 mL) e 4 mol/L de ácido clorídrico - acetato de etila (1,41 mL) foi adicionado também. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 3 h. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (0,370 g) como um pó castanho pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,72 - 2,31 (5H, m), 2,81 - 2,98 (1H, m), 3,20 - 3,36 (1H, m), 3,40 - 3,69 (3H, m), 4,45 - 4,67 (1H, m), 4,75 - 5,11 (1H, m), 6,78 (1H, dd, $J = 7,5, 4,8\text{Hz}$), 7,35 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,99 (1H, dd, $J = 7,5, 1,8\text{Hz}$), 8,33 (1H, dd, $J = 5,1, 1,8\text{Hz}$), 8,88 (1H, brs), 10,50 (1H, brs).

Exemplo 17

Síntese de trifluoroacetato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)-4-(4-ciano-2-piridil) amino-2-pirrolidinilcarbonil] pirrolidina.

(1) O composto do título (928 mg) do Exemplo de Referência 3, diisopropiletilamina (1,57 mL) e 2-cloro-4-cianopiridina (416 mg) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (18 mL), e a mistura foi agitada em 120°C durante 18 h. A mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-ciano-2-piridil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-ciano-pirrolidina (134 mg).

(2) O composto acima mencionado (134 mg) foi dissolvido em



diclorometano (3,3 mL) e ácido trifluoroacético (0,3 mL) foi adicionado também. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e éter de dietila foi adicionado ao resíduo. O produto precipitado foi coletado por filtração para produzir um pó castanho pálido (64 mg). Este pó (64 mg) foi purificado por HPLC para produzir o composto do título (8 mg) como um sólido branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,64 - 1,86 (1H, m), 1,86 - 2,37 (4H, m), 2,80 - 3,00 (1H, m), 3,06 - 3,28 (1H, m), 3,42 - 3,69 (3H, m), 4,42 - 4,70 (2H, m), 4,75 - 5,10 (1H, m), 6,89 (1H, s), 6,93 (1H, d, J = 5,2Hz), 7,44 (1H, d, J = 6,2Hz), 8,23 (1H, d, J = 4,7Hz), 8,96 (1H, brs), 9,81 (1H, brs).

Exemplo 18

Síntese de dicloridrato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)-4-(5-ciano-2-piridil) amino-2-pirrolidinilcarbonil] pirrolidina.

(1) O composto do título (462 mg) do Exemplo de Referência 3, trietilamina (0,42 mL) e 2-cloro-3-cianopiridina (210 mg) foram dissolvidos em DMF (10 mL), e a mistura foi agitada em 90°C durante 24 h. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-ciano-2-piridil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (310 g) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (310 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano (3 mL) e 4 mol/L de ácido clorídrico - acetato de etila (2 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 h e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC e seco por congelamento para produzir o composto do título (150 mg) como amorfo.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,77 - 2,33 (2,81 - 3,23 (2H, m), 4,00 - 5,15 (6H, m), 6,61 (1H, d, J = 8,7Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,7Hz), 7,91 (1H, d, J = 6,0Hz), 8,46 (1H, s), 8,98 (1H, brs), 9,91 (1H, brs).

Exemplo 19

Síntese de dicloridrato de (S)-1-[(2S, 4R)-4-(5-ciano-2-piridil)

amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina.

(1) Ácido (2S, 4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-ciano-2-piridil) aminopirrolidina-2-carboxílico (composto do título do Exemplo de Referência 4, 0,73 g) e cloridrato de (S)-2-cianopirrolidina (0,29 g) foram dissolvidos em DMF (10 mL), e trietilamina (0,62 mL), HOBT (0,34 g) e cloridrato de EDC (0,42 g) foram sucessivamente adicionados a isto. A mistura foi agitada temperatura ambiente durante 15 h. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-ciano-2-piridil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (0,58 g) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (0,57 g) foi dissolvido em 4 mol/L de ácido clorídrico - 1,4-dioxano (4 mL) e a mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por HPLC e seco por congelamento para produzir o composto do título (0,181 g) como amorfo.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 1,93 - 2,68 (6H, m), 3,13 - 3,70 (4H, m), 4,58 - 5,10 (3H, m), 6,61 (1H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,79 (1H, dd, $J = 8,7, 1,8\text{Hz}$), 7,98 (1H, brs), 8,48 (1H, d, $J = 1,8\text{ Hz}$), 8,87 (1H, brs), 9,78 (1H, brs).

20 Exemplo 20

Síntese de trifluoroacetato 2 de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)-4-(5-trifluorometil-2-piridil) amino-2-pirrolidinilcarbonil] pirrolidina.

(1) O composto do título (0,924 g) do Exemplo de Referência 3, diisopropiletilamina (1,7 mL) e 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (0,54 g) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (10 mL), e a mistura foi agitada em 25 120°C durante 8 h. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-trifluorometil-2-piridil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (0,40 g) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (0,40 g) foi dissolvido em diclorometano (9 mL) e ácido trifluoroacético (0,9 mL) foram adicionados a

CA
M

isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 h, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC e seco por congelamento para produzir o composto do título (0,163 g) como amorfo.

- 5 ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 1,68 - 2,32 (5H, m), 2,85 - 3,26 (2H, m), 4,38 - 5,12 (8H, m), 6,65 (1H, d, $J = 9,0\text{Hz}$), 7,66 (1H, d, $J = 6,3\text{Hz}$), 7,72 (1H, dd, $J = 9,0, 2,4\text{ Hz}$), 8,35 (1H, s), 8,96 (1H, brs), 9,80 (1H, brs).

Exemplo 21

- 10 Síntese de dicloridrato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)- 4-(5-nitro-2-piridil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina.

- (1) O composto do título (0,462 g) do Exemplo de Referência 3, trietilamina (0,42 mL) e 2-cloro-5-nitropiridina (0,24 g) foram dissolvidos em DMF (6 mL), e a mistura foi agitada a 100°C durante 8 horas. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O
15 extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil- 4-(5-nitro-2-piridil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-ciano-pirrolidina (0,50 g) como amorfos.

- (2) O composto acima mencionado (0,50 g) foi dissolvido em
20 tetraidrofurano (3 mL) e 4 mol / L de ácido-1,4-dioxano clorídrico (3 mL) foi adicionado a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 horas e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (0,445 g).

- ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,69 - 2,37 (5H, m), 2,80 - 3,26 (2H, m),
25 3,47 - 3,76 (3H, m), 4,50 - 5,15 (3H, m), 6,67 (1H, d, $J = 9,3\text{ Hz}$), 8,18 (1H, dd, $J = 9,3, 3,0\text{ Hz}$), 8,58 (1H, s), 8,90 - 9,12 (2H, m), 10,65 (1H, brs).

Exemplo 22

- Síntese de trifluoroacetato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)- 4-(3,5-dinitro-2-piridil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina.

- 30 (1) O composto do título (0,928 g) do Exemplo de Referência 3, diisopropiletilamina (1,57 mL) e 2-cloro-3,5-dinitropiridina (0,611 g) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (18 mL), e a mistura foi agitada em

63
N

temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil- 4-(3,5-dinitro-2-piridil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (1,21 g) como um óleo amarelo.

(2) O composto acima mencionado (1,18 g) foi dissolvido em diclorometano (25 mL), e ácido trifluoroacético (2,5 mL) foi adicionado a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e éter de dietila foi adicionado ao resíduo. O pó amarelo precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (1,12 g).

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,68 - 2,33 (5H, m), 2,84 - 3,08 (1H, m), 3,32 - 3,68 (4H, m), 4,49 - 4,70 (1H, m), 4,76 - 4,90 (1H, m), 5,11 - 5,37 (1H, m), 9,01 (1H, s), 9,04 (1H, brs), 9,25 (1H, brs), 9,28 (1H, s), 9,84 (1H, brs).

Exemplo 23

Síntese de cloridrato de (S)-1-[(2S, 4S)- 4-(6-cloro-3-piridazinil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina.

(1) O composto do título (928 mg) do Exemplo de Referência 3, diisopropiletilamina (1,57 mL) e 2,6-dicloropiridazina (447 mg) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (18 mL), e a mistura foi agitada a 120°C durante 5 horas. A mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil- 4-(6-cloro-3-piridazinil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (58 mg).

(2) O composto acima mencionado (57 mg) foi dissolvido em acetato de etila (1,0 mL) e 4 mol / L de ácido clorídrico - acetato de etila (0,2 mL) foi adicionado a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 4 horas e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir

Gd

o composto do título (31 mg).

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 11,69 - 2,35 (5H, m), 2,88 - 3,01 (1H, m), 3,09 - 3,29 (1H, m), 3,50 - 3,70 (3H, m), 4,50 - 4,72 (2H, m), 4,76 - 5,15 (1H, m), 7,00 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,71 (1H, brs), 9,00 (1H, brs), 10,31 (1H, brs).

Exemplo 24

Síntese de cloridrato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)- 4-(2-pirimidinil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina.

(1) O composto do título (1,85 g) do Exemplo de Referência 3, diisopropiletilamina (3,14 mL) e 2-cloropirimidina (0,687 g) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (30 mL), e a mistura foi agitada a 100°C durante 24 horas. A mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil- 4-(2-pirimidinil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (0,950 g) como um pó marrom pálido.

(2) O composto acima mencionado (0,833 g) foi dissolvido em acetato de etila (2,16 mL) e 4 mol / L de ácido clorídrico - acetato de etila (2,69 mL) foi adicionado a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (0,626 g).

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,70 - 2,35 (5H, m), 2,80 - 2,95 (1H, m), 3,10 - 3,30 (1H, m), 3,42 - 3,90 (3H, m), 4,49 - 4,73 (2H, m), 4,80 - 5,14 (1H, m), 6,74 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,67 (1H, brs), 8,38 (2H, d, $J = 5,1$ Hz), 8,89 (1H, brs), 10,37 (1H, brs).

Exemplo 25

Síntese de cloridrato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)- 4-(4-trifluorometil-2-pirimidinil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina.

(1) O composto do título (1,85 g) do Exemplo de Referência 3, diisopropiletilamina (3,14 mL) e 2-cloro-4-trifluorometilpirimidina (1,10 g) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (30 mL), e a mistura foi agitada em tempe-

ratura ambiente durante 18 horas. A mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir

5 (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil- 4-(4-trifluorometil-2-pirimidinil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (2,44 g).

(2) O composto acima mencionado (2,27 g) foi dissolvido em acetato de etila (4,99 mL) e 4 mol / L de ácido clorídrico - acetato de etila (6,24 mL) foi adicionado a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 4 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (1,94 g).

10

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,72 - 2,35 (5H, m), 2,78 - 2,99 (1H, m), 3,10 - 3,30 (1H, m), 3,36 - 3,88 (3H, m), 4,47 - 4,72 (2H, m), 4,79 - 5,13 (1H, m), 7,11 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,20 (1H, brs), 8,69 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,94

15 (1H, brs), 10,73 (1H, brs).

Exemplo 26

Síntese de cloridrato de (S)-1-[(2S, 4S)- 4-(2-benzoxazolil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina.

(1) Ácido (2S, 4S)- 4-(benzoxazolil) amino-1-terc-butoxicarbonil-pirrolidina-2-carboxílico (composto do título do Exemplo de Referência 5, 1,04 g) e cloridrato de (S) -2-cianopirrolidina (0,40 g) foram dissolvidos em DMF (5 mL), e trietilamina (0,84 mL), HOBt (0,51 g) e cloridrato de EDC (0,63 g) foram sucessivamente adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. Água foi adicionada à mistura de

20 reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)- 4-(2-benzoxazolil) amino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (0,86 g) como amorfo.

25

(2) O composto acima mencionado (0,86 g) foi dissolvido em 4

30 mol / L de ácido clorídrico-1,4-dioxano (6 mL), e a mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 horas. O sólido branco precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (0,828 g).

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,70 - 2,36 (5H, m), 2,87 - 3,50 (2H, m), 4,20 - 5,15 (3H, m), 7,00 - 7,49 (4H, m), 8,24 - 8,38 (1H, m), 8,97 (1H, brs), 10,26 (1H, brs).

Exemplo 27

5 Síntese de cloridrato de (S)-1-[(2S, 4R)- 4-(2-benzoxazolil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina.

(1) Ácido (2S, 4R)- 4-(benzoxazolil) amino-1-terc-butoxicarbonil-pirrolidina-2-carboxílico (composto do título do Exemplo de Referência 6, 1,0 g) e cloridrato de (S) -2-cianopirrolidina (0,38 g) foram dissolvidos em DMF (10 mL), e trietilamina (0,81 mL), HOBT (0,49 g) e cloridrato de EDC (0,61 g) foram sucessivamente adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4R)- 4-(2-benzoxazolil) amino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (0,91 g) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (0,91 g) foi dissolvido em 4 mol / L de ácido clorídrico-1,4-dioxano (6 mL), e a mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 horas. O sólido branco precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (0,841 g).

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,93 - 2,73 (6H, m), 3,30 - 3,94 (4H, m), 4,36 - 5,18 (3H, m), 6,96 - 7,50 (4H, m), 8,42 - 9,05 (2H, m), 10,17 (1H, brs).

Exemplo 28

25 Síntese de dicloridrato de (S)-1-[(2S, 4S)- 4-(4-clorofenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina.

(1) O composto do título (1,54 g) do Exemplo de Referência 3 e 4-clorobenzaldeído (0,703 g) foram dissolvidos em metanol (15 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Cianoboroireto de sódio (0,315 g) e ácido acético (0,4 mL) foram adicionados à mistura de reação, e a mistura foi agitada durante 1 hora. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo, e a mistu-

62

ra foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil- 4-(4-clorofenilmetil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (1,67 g) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (0,643 g) foi dissolvido em acetato de etila (1,9 mL) e 4 mol / L de ácido clorídrico - acetato de etila (1,9 mL) foi adicionado a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (0,62 g).

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 2,00 - 2,37 (5H, m), 2,90 - 3,05 (1H, m), 3,52 - 3,73 (4H, m), 3,86 - 4,04 (1H, m), 4,24 (2H, s), 4,48 - 4,54 (1H, m), 4,80 - 5,17 (1H, m), 7,53 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,66 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 9,07 (1H, brs), 10,20 (2H, brs), 10,72 (1H, brs).

Exemplo 29

Síntese de dicloridrato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)- 4-(4-nitrofenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina.

(1) O composto do título (1,54 g) do Exemplo de Referência 3 e 4-nitrobenzaldeído (6,801 g) foram dissolvidos em metanol (15 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Cianoboroi-dreto de sódio (0,315 g) e ácido acético (0,4 mL) foram adicionados à mistura de reação, e a mistura foi agitada durante 1 hora. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil- 4-(4-nitrofenilmetil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (1,15 g) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (1,15 g) foi dissolvido em acetato de etila (3 mL) e 4 mol / L de ácido clorídrico - acetato de etila (3,3 mL) foi adicionado a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produ-

68

zir o composto do título (0,975 g).

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,96 - 2,37 (5H, m), 2,93 - 3,07 (1H, m), 3,66 - 3,75 (3H, m), 3,93 - 4,10 (1H, m), 4,40 (2H, s), 4,50 - 4,67 (1H, m), 4,80 - 5,17 (1H, m), 7,92 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,31 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 9,10 (1H, brs), 10,10 - 11,30 (2H, m).

Exemplo 30

Síntese de dicloridrato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)- 4-(4-fenoxifenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina.

(1) O composto do título (0,924 g) do Exemplo de Referência 3 e 4-fenoxibenzaldeído (0,594 g) foram dissolvidos em metanol (15 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Cianoboroi-dreto de sódio (0,189 g) e ácido acético (0,2 mL) foram adicionados à mistu-ra de reação, e a mistura foi agitada durante 1 hora. A mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para pro-duzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil- 4-(4-fenoxifenilmetil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (0,99 g) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (0,99 g) foi dissolvido em acetato de etila (2 mL) e 4 mol / L de ácido clorídrico - acetato de etila (2,5 mL) foi adicionado a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produ-zir o composto do título (0,95 g).

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,95 - 2,38 (5H, m), 2,90 - 3,16 (1H, m), 3,40 - 3,70 (4H, m), 3,89 - 4,03 (1H, m), 4,21 (2H, s), 4,50 - 4,67 (1H, m), 4,80 - 5,17 (1H, m), 6,94 - 7,22 (5H, m), 7,34 - 7,48 (2H, m), 7,64 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 9,10 (1H, brs), 10,17 (2H, brs), 10,90 (1H, brs).

Exemplo 31

Síntese de dicloridrato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)- 4-(4-ciano-fenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina.

(1) O composto do título (0,924 g) do Exemplo de Referência 3 e

4-cianobenzaldeído (589 mg) foram dissolvidos em metanol (15 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Cianoborodreto de sódio (283 mg) e ácido acético (0,4 mL) foram adicionados à mistura de reação, e a mistura foi agitada durante 1 hora. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-cianofenilmetil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (940 mg) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (940 mg) foi dissolvido em acetato de etila (3,0 mL) e 4 mol / L de ácido clorídrico - acetato de etila (2,8 mL) foi adicionado a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (655 mg).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,94 - 2,37 (6H, m), 2,89 - 3,09 (1H, m), 3,27 - 3,80 (3H, m), 3,90 - 4,10 (1H, m), 4,23 - 4,44 (2H, s), 4,53 - 4,69 (1H, m), 4,80 - 5,20 (1H, m), 7,87 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,94 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 9,18 (1H, brs), 10,60 (2H, brs).

Exemplo 32

Síntese de dicloridrato de (S)-1-[(2S, 4S)-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-metilamino]-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina.

(1) (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-Butoxicarbonil-4-(4-cianofenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina [produto do Exemplo 31 (1), 1,04 g] e solução de formaldeído a 37% (0,7 mL) foram dissolvidos em acetonitrila (15 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Cianoborodreto de sódio (0,240 g) e ácido acético (0,4 mL) foram adicionados à mistura de reação, e a mistura foi agitada durante 1 hora. A mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-



butoxicarbonil-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-metilamino]-2-pirrolidinilcarbonil}-2-cianopirrolidina (0,71 g) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (0,70 g) foi dissolvido em acetato de etila (2,0 mL) e 4 mol / L de ácido clorídrico - acetato de etila (2,0 mL) foi adicionado a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (0,548 g).

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 2,00 - 2,42 (5H, m), 2,59 (3H, s), 2,88 - 3,18 (1H, m), 3,50 - 5,20 (9H, m), 7,89 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,97 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 9,26 (1H, brs), 10,96 (1H, brs), 12,42 (1H, brs).

Exemplo 33

Síntese de dicloridrato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)-4-[N, N-bis(4-cianofenilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina.

(1) O composto do título (0,924 g) do Exemplo de Referência 3, brometo de 4-cianobenzila (1,27 g) e diisopropiletilamina (1,6 mL) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (10 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N, N-bis(4-cianofenilmetil) amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (1,11 g) como um sólido branco.

(2) O composto acima mencionado (0,95 g) foi dissolvido em acetato de etila (2,2 mL) e 4 mol / L de ácido clorídrico - acetato de etila (2,2 mL) foi adicionado a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (0,85 g).

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,72 - 2,37 (5H, m), 2,62 - 2,79 (1H, m), 3,06 - 3,43 (2H, m), 3,53 - 4,50 (8H, m), 4,80 - 5,14 (1H, m), 7,55 (4H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,79 (4H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,90 (1H, brs), 10,10 (1H, brs).

Exemplo 34

Síntese de 3 trifluoroacetato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)-4-(3-



piridilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil}pirrolidina.

(1) O composto do título (928 mg) do Exemplo de Referência 3 e nicotinaldeído (321 mg) foram dissolvidos em metanol (16 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Cianoboroidreto de sódio (189 mg) e várias gotas de ácido acético foram adicionados à mistura de reação, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado evaporado sob pressão reduzida. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3-piridilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (591 mg).

(2) O composto acima mencionado (557 mg) foi dissolvido em diclorometano (14 mL) e ácido trifluoroacético (1,4 mL) foi adicionado a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 18 horas. O solvente de reação foi concentrado sob pressão reduzida, e éter de dietila foi adicionado ao resíduo. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (704 mg).

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,70 - 2,40 (5H, m), 2,91 - 3,14 (1H, m), 3,29 - 3,73 (5H, m), 4,31 (2H, s), 4,52 - 4,70 (1H, m), 4,78 - 5,15 (1H, m), 7,58 (1H, dd, J = 7,8, 5,0 Hz), 8,02 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,68 (1H, dd, J = 4,9, 1,4 Hz), 8,75 (1H, d, J = 1,7 Hz).

Exemplo 35

Síntese de 2 trifluoroacetato de (S)-2-ciano-1-((2S, 4S)-4-fenetilamino-2-pirrolidinilcarbonil)pirrolidina.

(1) O composto do título (462 mg) do Exemplo de Referência 3 e fenilacetaldéído (0,18 mL) foram dissolvidos em metanol (15 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Cianoboroidreto de sódio (94 mg) e ácido acético (0,1 mL) foram adicionados à mistura de reação, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada.

da ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil- 4-fenetilamino-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (300 mg) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (300 mg) foi dissolvido em diclorometano (7,3 mL) e ácido trifluoroacético (0,73 mL) foi adicionado a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por HPLC e seco por congelamento para produzir o composto do título (150 mg) como amorfo.

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,85 - 2,38 (5H, m), 2,83 - 3,08 (3H, m), 3,15 - 3,74 (4H, m), 3,75 - 5,18 (5H, m), 7,17 - 7,40 (5H, m).

Exemplo 36

Síntese de dicloridrato de (S)-2-ciano-1-((2S, 4S)- 4-cicloexilamino-2-pirrolidinilcarbonil)pirrolidina.

(1) O composto do título (924 mg) do Exemplo de Referência 3 e cicloexanona (0,34 mL) foram dissolvidos em metanol (15 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Cianoboroidreto de sódio (200 mg) e ácido acético (0,4 mL) foram adicionados à mistura de reação, e a mistura foi agitada durante 15 horas. A mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil- 4-cicloexilamino-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (440 mg) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (430 mg) foi dissolvido em acetato de etila (1,5 mL) e 4 mol / L de ácido clorídrico - acetato de etila (1,4 mL) foi adicionado a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (338 mg).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,01 - 1,47 (5H, m), 1,54 - 2,38 (10H, m), 2,88 - 3,07 (2H, m), 3,38 - 3,70 (4H, m), 3,95 - 4,13 (1H, m), 4,40 - 4,61 (1H, m), 4,80 - 5,14 (1H, m), 9,68 (1H, brs), 9,89 (1H, brs).

Exemplo 37

5 Síntese de dicloridrato de (S)-2-ciano-1-((2S, 4S)- 4-dietilamino-2-pirrolidinilcarbonil)pirrolidina.

(1) O composto do título (924 mg) do Exemplo de Referência 3 e solução de acetaldeído aquosa a 90% (1,7 mL) foram dissolvidos em metanol (15 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. 10 Cianoboroidreto de sódio (440 mg) e ácido acético (0,4 mL) foram adicionados à mistura de reação, e a mistura foi agitada durante 1 hora. A mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil- 4-dietilamino-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (720 mg) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (720 mg) foi dissolvido em acetato de etila (2 mL) e 4 mol / L de ácido clorídrico - acetato de etila (2,5 mL) foi adicionado a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (713 mg).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,20 - 1,30 (6H, m), 1,94 - 2,36 (1H, m), 2,87 - 3,38 (6H, m), 3,52 - 4,18 (8H, m), 4,45 - 4,64 (1H, m), 4,82 - 4,90 (1H, m), 9,38 (1H, brs), 11,30 (1H, brs), 11,82 (1H, brs).

Exemplo 38

Síntese de dicloridrato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)- 4-(1-piperidino)-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina.

(1) O composto do título (924 mg) do Exemplo de Referência 3 e 30 solução de glutaraldeído aquosa a 50% (0,8 mL) foram dissolvidos em metanol (15 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Cianoboroidreto de sódio (630 mg) e ácido acético (0,4 mL) foram



5

10

15

20

20

30

zir o composto do título (0,65 g).

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,19 (6H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,57 - 1,74 (1H, m), 1,93 - 2,34 (4H, m), 2,96 - 3,42 (2H, m), 3,75 - 4,50 (12H, m), 4,78 - 5,12 (1H, m), 8,80 (1H, brs), 10,19 (1H, brs).

5 Exemplo 40

Síntese de cloridrato de (S)-1-((2S, 4S)- 4-benzoilamino-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina.

(1) Ácido (2S, 4S)- 4-(benzoilamino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxílico (composto do título do Exemplo de Referência 7, 1,1 g) e cloridrato de (S) -2-cianopirrolidina (0,44 g) foram dissolvidos em DMF (10 mL), e trietilamina (0,98 mL), HOBT (0,54 g) e cloridrato de EDC (0,67 g) foram sucessivamente adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-((2S, 4S)- 4-benzoilamino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (1,0 g) como um sólido branco.

(2) O composto acima mencionado (0,91 g) foi dissolvido em tetraidrofurano (3 mL) e 4 mol / L de ácido clorídrico-1,4-dioxano (6 mL) foi adicionado a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 horas. O sólido branco precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (541 mg).

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,63 - 2,36 (5H, m), 2,75 - 2,93 (1H, m), 3,21 - 3,80 (4H, m), 4,51 - 5,13 (3H, m), 7,40 - 7,90 (2H, m), 8,52 - 9,00 (2H, m), 10,06 (1H, brs).

Exemplo 41

Síntese de cloridrato de (S)-1-((2S, 4R)- 4-benzoilamino-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina.

(1) Ácido (2S, 4R)- 4-benzoilamino-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxílico (composto do título do Exemplo de Referência 8, 1,6 g) e cloridrato de (S) -2-cianopirrolidina (0,63 g) foram dissolvidos em DMF (10 mL), e trietilamina (1,32 mL), HOBT (0,79 g) e cloridrato de EDC (0,99 g)



foram sucessivamente adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-((2S, 4R)- 4-benzoilamino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (1,2 g) como um sólido branco.

(2) O composto acima mencionado (0,97 g) foi dissolvido em 4 mol / L de ácido clorídrico-1,4-dioxano (6 mL). A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 horas. O sólido branco precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (0,814 mg).

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,96 - 2,65 (6H, m), 3,23 - 3,71 (4H, m), 4,42 - 5,15 (3H, m), 7,51 - 7,97 (5H, m), 8,67 - 9,03 (2H, m), 9,92 (1H, brs).

Exemplo 42

Síntese de cloridrato de (S)-1-[(2S, 4S)- 4-clorobenzoil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina.

(1) O composto do título (462 mg) do Exemplo de Referência 3 e trietilamina (0,42 mL) foram dissolvidos em diclorometano (30 mL), e cloreto de 4-clorobenzoíla (0,19 mL) foi adicionado sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com diclorometano. O extrato foi seco e evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-clorobenzoil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (617 mg) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (610 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano (4 mL) e 4 mol / L de ácido clorídrico-1,4-dioxano (3,4 mL) foi adicionado a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o concentrado foi purificado por HPLC e seco por congelamento para produzir o composto do título (340 mg) como amorfo.

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,87 - 2,34 (5H, m), 2,78 - 2,93 (1H, m), 3,20 - 3,75 (4H, m), 4,54 - 4,72 (2H, m), 4,85 (1H, dd, J = 7,8, 4,7 Hz), 7,58

(2H, d, J = 8,5 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,70 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,88 (1H, brs), 9,74 (1H, brs).

Exemplo 43

Síntese de cloridrato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)- 4-(4-trifluorometilbenzoil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina

(1) O composto do título (462 mg) do Exemplo de Referência 3, ácido 4-trifluorometilbenzóico (285 mg) e trietilamina (0,42 mL) foram dissolvidos em DMF (30 mL), e HOBT (241 mg) e cloridrato de EDC (302 mg) foram sucessivamente adicionados sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 22 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao concentrado. A mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, seco e evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil- 4-(4-trifluorometilbenzoil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (640 mg) como um óleo incolor.

(2) O composto acima mencionado (640 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano (15 mL) e 4 mol / L de ácido clorídrico-1,4-dioxano (3,3 mL) foi adicionado a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o concentrado foi purificado por HPLC e seco por congelamento para produzir o composto do título (163 mg) como amorfo.

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,92 - 2,37 (5H, m), 2,82 - 2,96 (1H, m), 3,24 - 3,65 (4H, m), 4,67 - 4,76 (2H, m), 4,89 (1H, dd, J = 7,8, 4,7 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,06 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,90 (1H, d, J = 6,7 Hz), 9,0 - 10,0 (2H, m).

Exemplo 44

Síntese de cloridrato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)- 4-(4-cianobenzoil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina.

(1) O composto do título (462 mg) do Exemplo de Referência 3, ácido 4-cianobenzóico (221 mg) e trietilamina (0,42 mL) foram dissolvidos em DMF (30 mL), e HOBT (241 mg) e cloridrato de EDC (302 mg) foram su-

cessivamente adicionados sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 21 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao concentrado. A mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, seco e evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil- 4-(4-cianobenzoil)amino-2-pirrolidinil-carbonil]-2-cianopirrolidina (548 mg) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (548 mg) foi dissolvido em tetrahydrofurano (15 mL) e 4 moles / L de ácido clorídrico-1,4-dioxano (3,1 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 dias. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o concentrado foi purificado por HPLC e seco por congelamento para produzir o composto do título (177 mg) como amorfo.

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,93 - 2,36 (5H, m), 2,80 - 2,96 (1H, m), 3,26 - 3,68 (4H, m), 4,58 - 4,76 (2H, m), 4,88 (1H, dd, $J = 7,7, 4,8$ Hz), 8,00 (4H, s), 8,93 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 9,0 - 10,0 (2H, m).

Exemplo 45

Síntese de 2 trifluoroacetato de (S)-2-ciano-1-((2S, 4S)- 4-nicotinoilamino-2-pirrolidinilcarbonil)pirrolidina.

(1) O composto do título (462 mg) do Exemplo de Referência 3 e trietilamina (0,63 mL) foram dissolvidos em tetrahydrofurano (10 mL), e cloridrato de cloreto de nicotinoíla (285 mg) foi adicionado a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-nicotinoilamino-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (190 mg) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (180 mg) foi dissolvido em diclorometano (5 mL) e ácido trifluoroacético (0,5 mL) foi adicionado a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 horas. O sol-



vente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por HPLC e seco por congelamento para produzir o composto do título (96 mg) como amorfo.

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,86 - 2,36 (5H, m), 2,80 - 2,97 (1H, m), 3,24 - 3,68 (4H, m), 4,49 - 5,13 (3H, m), 7,58 (1H, dd, $J = 7,8, 4,8$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,76 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,87 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 9,03 (1H, s), 9,93 (1H, brs).

Exemplo 46

Síntese de 2 trifluoroacetato de (S)-2-ciano-1-((2S, 4S)- 4-isonicotinoilamino-2-pirrolidinilcarbonil)pirrolidina.

(1) O composto do título (462 mg) do Exemplo de Referência 3 e trietilamina (0,63 mL) foram dissolvidos em tetrahydrofurano (10 mL), e cloridrato de cloreto de isonicotinoíla (285 mg) foi adicionado a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil- 4-isonicotinoilamino-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (670 mg) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (650 mg) foi dissolvido em diclorometano (16 mL) e ácido trifluoroacético (1,6 mL) foi adicionado a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por HPLC e seco por congelamento para produzir o composto do título (412 mg) como amorfo.

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,87 - 2,36 (5H, m), 2,79 - 2,96 (1H, m), 3,20 - 3,68 (4H, m), 4,48 - 5,15 (3H, m), 7,80 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,70 - 9,13 (4H, m), 9,93 (1H, brs).

Exemplo 47

Síntese de dicloridrato de (S)-2-ciano-1-((2S, 4S)- 4-glicilamino-2-pirrolidinilcarbonil)pirrolidina.

(1) O composto do título (464 mg) do Exemplo de Referência 3 e



N-metilmorfonina (0,16 mL) foram dissolvidos em tetrahidrofurano (10 mL), e cloroformiato de isobutila (0,19 mL) foi adicionado a isto a - 20°C. A mistura foi agitada durante 30 minutos, e a solução de N-terc-butoxicarbonilglicina (463 mg) e trietilamina (0,21 mL) em DMF (3 mL) foi adicionada a isto a - 20°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. A solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, seco e evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(N-terc-butoxicarbonilglicil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (680 mg) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (360 mg) foi dissolvido em 1,4-dioxano (1 mL) e 4 moles / L de ácido clorídrico-1,4-dioxano (4 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (262 mg) como um sólido branco.

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,7 - 2,3 (5H, m), 2,78 (1H, m), 3,5 (2H, m), 4,26 - 4,60 (2H, m), 4,84 (1H, dd, $J = 7,9, 4,6$ Hz), 8,24 (3H, brs), 8,7 - 9,1 (2H, m), 10,71 (1H, brs).

Exemplo 48

Síntese de trifluoroacetato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)-4-(etoxioxalil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina.

(1) O composto do título (464 mg) do Exemplo de Referência 3 e trietilamina (0,63 mL) foram dissolvidos em tetrahidrofurano (10 mL), e cloroglixilato de etila (0,18 mL) foi adicionado a isto sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada durante 2 horas e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao concentrado e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(etoxioxalil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (615 mg) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (492 mg) foi dissolvido em acetonitrila (10 mL), e ácido trifluoroacético (2 mL) foi adicionado a isto sob resfriamento com gelo. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 28 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por HPLC e seco com gelo para produzir o composto do título (168 mg) como amorfo.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,82 - 2,35 (5H, m), 2,82 (1H, m), 3,26 (1H, dd, J = 11,5, 7,1 Hz), 3,45 (1H, dd, J = 11,5, 5,7 Hz), 3,5 (2H, m), 4,24 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 4,43 - 4,62 (2H, m), 4,85 (1H, dd, J = 7,8, 4,8 Hz), 8,89 (1H, brs), 9,18 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,78 (1H, brs).

Exemplo 49

Síntese de dicloridrato de (S)-2-ciano-1-[(2S, 4S)- 4-(4-piridil)óxi-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina.

(1) O composto do título (464 g) do Exemplo de Referência 2 e 4-hidroxipiridina (144 mg) e trifetilfosfina (393 mg) foram dissolvidos em tetrahydrofurano (20 mL), e solução de tolueno a 40% (0,71 mL) de diazodicarboxilato de dietila foi adicionada a isto. A mistura foi agitada durante 9 dias. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o concentrado foi purificado por HPLC e seco por congelamento para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil- 4-(4-piridil)óxi-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (178 mg) como amorfo.

(2) O composto acima mencionado (173 mg) foi dissolvido em acetato de etila (1,0 mL) e 4 moles / L de ácido clorídrico - acetato de etila (0,6 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 5 horas. O sólido precipitado branco foi coletado por filtração para produzir o composto do título (159 mg).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,73 - 2,42 (5H, m), 2,87 - 3,03 (1H, m), 3,2 - 3,8 (4H, m), 4,66 - 4,87 (2H, m), 5,53 - 5,67 (m, 1 H), 7,52 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,78 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,81 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,96 (1H, brs), 10,86 (1H, brs).

Exemplo 50

Síntese de dicloridrato de (S)-1-[(2S, 4S)- 4-(4-aminobenzoil)oxi-

89/11

2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina.

(1) O composto do título (619 mg) do Exemplo de Referência 1 e trietilamina (0,84 mL) foram dissolvidos em diclorometano (10 mL), e cloreto de 4-nitrobenzoíla (557 mg) e 4-dimetilaminopiridina (24 mg) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel e recristalizado a partir de acetato de etila - hexano para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-nitrobenzoil)óxi-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (800 mg) como cristais marrons pálidos.

(2) O composto acima mencionado (600 mg) foi dissolvido em acetato de etila (15 mL), e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (1 atm) na presença de 10% de paládio / carbono (123 mg) durante 3 horas. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi cristalizado a partir de acetato de etila - hexano para produzir (S)-1-[(2S, 4S)-4-(4-aminobenzoil)óxi-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-2-cianopirrolidina (96 mg) como cristais brancos.

(3) O composto acima mencionado (518 mg) foi dissolvido em acetato de etila (1,2 mL) e 4 moles / L de ácido clorídrico - acetato de etila (1,5 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 15 horas. O sólido-marrom pálido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (378 mg).

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,97 - 2,38 (5H, m), 2,76 - 2,88 (1H, m), 3,40 - 3,70 (4H, m), 4,63 - 4,76 (1H, m), 4,88 (1H, dd, $J = 7,9, 5,3$ Hz), 5,42 - 5,50 (m, 1H), 6,71 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,88 (1H, brs), 10,84 (1H, brs).

30 Exemplo 51

Síntese de dicloridrato de (S)-2-ciano-1-((2S, 4S)-4-nicotinoilóxi-2-pirrolidinilcarbonil)pirrolidina.

fB

(1) O composto do título (619 mg) do Exemplo de Referência 1 e trietilamina (0,84 mL) foram dissolvidos em diclorometano (10 mL), e cloridrato de cloreto de nicotinoíla (534 mg) e 4-dimetilaminopiridina (23 mg) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel e recristalizado a partir de acetato de etila - hexano para produzir (S)-1-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil- 4-nicotinoilóxi-2-pirrolidinilcarbonil)-2-ciano-pirrolidina (731 mg) como cristais amarelos pálidos.

(2) O composto acima mencionado (414 mg) foi dissolvido em acetato de etila (2 mL) e 4 moles / L ácido clorídrico - acetato de etila (1,25 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido branco precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (524 mg).

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,97 - 2,45 (5H, m), 2,81 - 2,96 (1H, m), 3,45 - 3,85 (4H, m), 4,67 - 4,78 (1H, m), 4,86 (1H, dd, $J = 7,9, 5,0$ Hz), 5,60 - 5,67 (m, 1 H), 7,65 (1H, dd, $J = 8,0, 5,1$ Hz), 8,40 - 8,47 (1H, m), 8,88 (1H, dd, $J = 5,0, 1,6$ Hz), 9,02 (1H, brs), 9,17 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 10,94 (1H, brs).

Exemplo 52

Síntese de dicloridrato de (S)-2-ciano-1- ((2S, 4S)- 4-isonicotinoilóxi-2-pirrolidinilcarbonil)pirrolidina.

(1) O composto do título (752 mg) do Exemplo de Referência 1 e trietilamina (0,84 mL) foram dissolvidos em diclorometano (10 mL), e cloridrato de cloreto de isonicotinoíla (712 mg) e 4-dimetilaminopiridina (40 mg) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 22 horas. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel e cristalizado a partir de éter de dietila para produzir (S)-1-((2S, 4S)-1-

terc-butoxicarbonil- 4-isonicotinoilóxi-2-pirrolidinilcarbonil)-2-cianopirrolidina (576 mg) como cristais brancos.

(2) O composto acima mencionado (414 mg) foi dissolvido em acetato de etila (1,0 mL) e 4 moles / L ácido clorídrico - acetato de etila (1,25 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido branco precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (458 mg).

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,97 - 2,47 (5H, m), 2,79 - 2,92 (1H, m), 3,5 - 3,8 (4H, m), 4,68 - 4,81 (1H, m), 4,87 (1H, dd, $J = 7,9, 5,3$ Hz), 5,60 - 5,67 (m, 1 H), 7,97 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,83 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,97 (1H, brs), 10,98 (1H, brs).

Exemplo 53

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)- 4-amino-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

3-((2S, 4S)-4-Amino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (composto do título do Exemplo de Referência 10, 400 mg) foi dissolvido em acetato de etila (3,0 mL), e 4 moles/l de ácido clorídrico - acetato de etila (3,75 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em etanol (100 mL). Carbono ativado (0,4 g) foi adicionado a isto e o carbono ativado foi filtrado. O filtrado foi concentrado e éter de dietila foi adicionado a isto. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (28,8 mg) como um pó branco.

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,85 - 2,06 (1H, m), 2,71 - 2,93 (1H, m), 2,99 - 3,20 (2H, m), 3,40 - 3,98 (5H, m), 4,37 - 4,78 (3H, m), 8,86 (5H, brs).

Exemplo 54

Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)- 4-(4-cianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) O composto do título (1810 mg) do Exemplo de Referência 10, diisopropiletilamina (3,14 mL) e 4-fluorobenzonitrila (727 mg) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (18 mL), e a mistura foi agitada a 100°C



durante 24 horas. A mistura de reação foi derramada em solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil- 4-(4-cianofenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (170 mg) como um óleo marrom pálido.

(2) O composto acima mencionado (170 mg) foi dissolvido em acetato de etila (0,42 mL) e 4 moles / L de ácido clorídrico - acetato de etila (0,53 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (69,3 mg) como um óleo marrom pálido.

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,64 - 1,80 (1H, m), 2,84 - 3,20 (4H, m), 3,45 - 3,96 (3H, m), 4,15 - 4,34 (1H, m), 4,39 - 4,78 (3H, m), 6,70 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,85 - 7,01 (1H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,7 Hz), 9,45 (2H, brs).

Exemplo 55

Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)- 4-(4-nitrofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) O composto do título (904 mg) do Exemplo de Referência 10, diisopropiletilamina (1,57 mL) e 4-fluoronitrobenzeno (423 mg) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (9 mL), e a mistura foi agitada a 80°C durante 24 horas. A mistura de reação foi derramada em solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil- 4-(4-nitrofenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (919 mg) como amorfo amarelo.

(2) O composto acima mencionado (795 mg) foi dissolvido em acetato de etila (3,8 mL) e 4 moles / L de ácido clorídrico - acetato de etila (2,4 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (647 mg) como um pó amarelo.

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,68 - 1,87 (1H, m), 2,88 - 3,30 (4H, m),

86

3,48 - 3,98 (3H, m), 4,24 - 4,80 (4H, m), 6,72 (2H, d, J = 9,3 Hz), 7,40 - 7,56 (1H, m), 8,04 (2H, d, J = 7,5 Hz), 9,51 (2H, brs).

Exemplo 56

Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)- 4-(4-metanossulfonilfenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) O composto do título (904 mg) do Exemplo de Referência 10, diisopropiletilamina (1,57 mL) e sulfona de metila de 4-fluorofenila (523 mg) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (9 mL), e a mistura foi agitada a 100°C durante 18 horas. A mistura de reação foi derramada em solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil- 4-(4-metanossulfonilfenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (27 mg).

(2) O composto acima mencionado (27 mg) foi dissolvido em acetato de etila (0,2 mL) e 4 moles / L de ácido clorídrico - acetato de etila (0,1 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (19,4 mg).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,65 - 1,82 (1H, m), 2,89 - 3,23 (7H, m), 3,49 - 3,98 (3H, m), 4,18 - 4,78 (4H, m), 6,74 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,80 - 6,92 (1H, m), 6,63 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,30 (2H, brs).

Exemplo 57

Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)- 4-(2-cianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) O composto do título (1810 mg) do Exemplo de Referência 10, diisopropiletilamina (3,14 mL) e 2-fluorobenzonitrila (727 mg) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (18 mL), e a mistura foi agitada a 80°C durante 32 horas. A mistura de reação foi derramada em solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir

3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil- 4-(2-cianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (88 mg).

(2) O composto acima mencionado (88 mg) foi dissolvido em acetato de etila (0,4 mL) e 4 moles / L de ácido clorídrico - acetato de etila (0,3 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (25 mg).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,74 - 1,95 (1H, m), 2,85 - 3,16 (3H, m), 3,30 - 3,92 (4H, m), 4,27 - 4,79 (4H, m), 6,15 - 6,27 (1H, m), 6,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,38 - 7,59 (2H, m), 8,90 (1H, brs), 10,80 (1H, brs).

Exemplo 58

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)- 4-(5-ciano-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) O composto do título (904 mg) do Exemplo de Referência 10, diisopropiletilamina (1,57 mL) e 2-cloro-5-cianopiridina (416 mg) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (9 mL), e a mistura foi agitada a 80°C durante 18 horas. A mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-ciano-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (807 mg) como um amorfo branco.

(2) O composto acima mencionado (711 mg) foi dissolvido em acetato de etila (1,76 mL) e 4 moles / L de ácido clorídrico - acetato de etila (2,20 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (709 mg) como um pó branco.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,74 - 1,94 (1H, m), 2,78 - 2,94 (1H, m), 2,97 - 3,26 (3H, m), 3,40 - 3,77 (3H, m), 4,40 - 4,80 (4H, m), 6,64 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 8,08 (1H, brs), 8,46 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,86 (1H, brs), 10,37 (1H, brs).

Exemplo 59

Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(3,4-dicianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) O composto do título (0,904 g) do Exemplo de Referência 10, diisopropiletilamina (1,57 mL) e 4-fluoroftalonitrila (0,438 g) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (9 mL), e a mistura foi agitada a 80°C durante 4 horas. A mistura de reação foi derramada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3,4-dicianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,08 g) como um amorfo branco.

(2) O composto acima mencionado (0,924 g) foi dissolvido em acetato de etila (2,16 mL) e 4 moles / L de ácido clorídrico - acetato de etila (2,70 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (0,782 g) como um pó amarelo.

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,66 - 1,84 (1H, m), 2,90 - 3,27 (4H, m), 3,49 - 3,95 (3H, m), 4,20 - 4,40 (1H, m), 4,40 - 5,79 (3H, m), 7,00 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 7,22 (1H, s), 7,52 - 7,67 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Exemplo 60

Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(3-cloro-4-cianofenil)-amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) O composto do título (0,904 g) do Exemplo de Referência 10, diisopropiletilamina (1,57 mL) e 2-cloro-4-fluorobenzonitrila (0,467 g) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (9 mL), e a mistura foi agitada a 80°C durante 8 horas. A mistura de reação foi derramada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3-cloro-4-cianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (0,630 g) como um óleo transparente incolor.



(2) O composto acima mencionado (0,630 g) foi dissolvido em acetato de etila (2,88 mL) e 4 moles / L de ácido clorídrico - acetato de etila (1,80 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas, e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (0,465 g) como um pó branco.

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,65 - 1,81 (1H, m), 2,84 - 2,99 (1H, m), 2,99 - 3,22 (3H, m), 3,48 - 3,95 (3H, m), 4,16 - 4,37 (1H, m), 4,39 - 4,78 (3H, m), 6,68 (1H, dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz), 6,85 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,30 - 7,45 (1H, m), 7,60 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 9,60 (2H, brs).

10 Exemplo 61

Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)- 4-(2-benzoxazolil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) O composto do título (904 mg) do Exemplo de Referência 10, diisopropiletilamina (1,57 mL) e 2-clorobenzoxazol (461 mg) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (9 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi derramada em solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-[(2S, 4S)- 4-(2-benzoxazolil)amino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (975 mg) como um amorfo branco.

(2) O composto acima mencionado (862 mg) foi dissolvido em acetato de etila (4,1 mL) e 4 moles / L de ácido clorídrico - acetato de etila (2,6 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 8 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (656 mg) como um pó branco.

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,94 - 2,13 (1H, m), 2,85 - 2,99 (1H, m), 3,00 - 3,20 (2H, m), 3,31 - 4,00 (4H, m), 4,40 - 4,82 (4H, m), 7,07 (1H, td, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 7,18 (1H, td, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 8,61 (1H, brs), 8,89 (1H, brs), 10,59 (1H, brs).

Exemplo 62

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)- 4-benzilamino-2-pirrolidinil-

dinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) O composto do título (904 mg) do Exemplo de Referência 10 e benzaldeído (318 mg) foram dissolvidos em metanol (16 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Cianoboroidreto de sódio (189 mg) e várias gotas de ácido acético foram adicionados à mistura de reação, e a mistura foi agitada durante 6 horas. A mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-[(2S, 4S)- 4-benzilamino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (742 mg) como um óleo transparente incolor.

(2) O composto acima mencionado (742 mg) foi dissolvido em acetato de etila (3,8 mL) e 4 moles / L de ácido clorídrico - acetato de etila (2,4 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas, e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (540 mg) como um pó branco.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,10 - 2,32 (1H, m), 2,86 - 3,20 (3H, m), 3,49 - 4,03 (5H, m), 4,21 (2H, s), 4,39 - 4,80 (3H, m), 7,31 - 7,52 (3H, m), 7,52 - 7,72 (2H, m), 10,17 (4H, brs).

Exemplo 63

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)- 4-(4-cianofenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) O composto do título (904 mg) do Exemplo de Referência 10 e 4-cianobenzaldeído (393 mg) foram dissolvidos em metanol (16 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Cianoboroidreto de sódio (189 mg) e várias gotas de ácido acético foram adicionados à mistura de reação, e a mistura foi agitada durante 18 horas. A mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-

gel para produzir 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil- 4-(4-cianofenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (389 mg) como um óleo transparente incolor.

(2) O composto acima mencionado (389 mg) foi dissolvido em acetato de etila (0,9 mL) e 4 moles / L de ácido clorídrico - acetato de etila (1,2 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (286 mg) como um pó branco.

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 2,06 - 2,34 (1H, m), 2,85 - 3,01 (1H, m), 3,01 - 3,20 (2H, m), 3,50 - 4,06 (5H, m), 4,30 (2H, s), 4,41 - 4,79 (3H, m), 7,80 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,95 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 9,05 (1H, brs), 10,30 (3H, brs).

Exemplo 64

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)- 4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-metilamino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) 3-[(2S, 4S)-1-terc-Butoxicarbonil-4-(4-cianofenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina [produto do Exemplo 63 (1), 1,35 g] e solução de formaldeído a 37% (0,788 mL) foram dissolvidos em acetonitrila (20 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Cianoboroidreto de sódio (0,305 g) e várias gotas de ácido acético foram adicionados à mistura de reação, e a mistura de reação foi agitada durante 1 hora. A mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-metilamino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (0,953 g) como amorfo branco.

(2) O composto acima mencionado (0,818 g) foi dissolvido em acetato de etila (3,8 mL) e 4 moles / L de ácido clorídrico - acetato de etila (2,4 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para

produzir o composto do título (0,683 g) como um pó branco.

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 2,20 - 2,48 (1H, m), 2,57 (3H, s), 2,80 - 3,20 (3H, m), 3,57 - 4,17 (5H, m), 4,20 - 4,85 (5H, m), 7,88 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,96 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 9,12 (1H, brs), 10,95 (1H, brs), 12,50 (1H, brs).

5 Exemplo 65

Síntese de triidrocloreto de 3-[(2S, 4R)- 4-(7-metóxi-2-fenil- 4-quinolil)óxi-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) N-terc-Butoxicarbonil-L-trans-hidroxirolina (5,67 g) foi dissolvida em sulfóxido de dimetila (70 mL), e terc-butóxido de potássio (6,88 g) foi gradualmente adicionado a isto em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 1,5 horas. 4-Cloro-7-metóxi-2-fenilquinolina (7,28 g) foi gradualmente adicionada a esta solução, e a mistura foi agitada durante 17 horas. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi lavada com acetato de etila / hexano (1 / 1). A camada aquosa foi ajustada para pH 4 com 1 mol / L de ácido clorídrico, e o precipitado foi coletado por filtração para produzir ácido (2S, 4R)-1-terc-butoxicarbonil- 4-(7-metóxi-2-fenil- 4-quinolil)óxi-2-pirrolidina-2-carboxílico (8,00 g) como um sólido branco.

(2) Empregando o composto acima mencionado (546 mg) e da mesma maneira como no Exemplo de Referência 9, 3-[(2S, 4R)-1-terc-butoxicarbonil- 4-(7-metóxi-2-fenil- 4-quinolil)óxi-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (568 mg) foi obtida como um sólido branco.

(3) Empregando o composto acima mencionado (554 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 5 (2) o composto do título (521 mg) foi obtido como um pó branco.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,40 - 2,50 (1H, m), 2,96 - 3,12 (3H, m), 3,68 - 3,97 (4H, m), 3,99 (3H, s), 4,48 - 4,94 (3H, m), 4,98 (1H, brs), 7,43 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,69 - 7,70 (4H, m), 7,91 (1H, brs), 8,26 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 8,57 (1H, brs), 9,10 (1H, brs), 11,00 (1H, brs).

Exemplo 66

Síntese de 3-((2S, 4S)- 4-benzoilóxi-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando o composto do título (643 mg) do Exemplo de

Referência 11 e cloreto de benzoíla (0,44 mL), e da mesma maneira como no Exemplo 50 (1), 3-((2S, 4S)- 4-benzoilóxi-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (515 mg) foi obtida como um óleo.

(2) O composto acima mencionado (413 mg) foi dissolvido em acetato de etila (4 mL) e 4 moles / L de ácido clorídrico - acetato de etila (1,3 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi adicionado à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa e extraído com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir o composto do título (315 mg) como um óleo.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 1,83 - 1,93 (1H, m), 2,45 - 2,57 (1H, m), 2,87 (1H, dd, J = 12,8, 4,2 Hz), 2,99 (1H, t, J = 6,3 Hz), 3,08 (1H, t, J = 6,3 Hz), 3,19 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,57 - 3,77 (1,5H, m), 3,83 - 3,98 (1,5H, m), 4,42 (0,5H, d, J = 9,5 Hz), 4,48 - 4,58 (1H, m), 4,72 (0,5H, d, J = 9,5 Hz), 5,28 - 5,36 (1H, m), 7,52 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,65 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,93 (2H, d, J = 7,4 Hz).

Exemplo 67

Síntese de 3-[(2S, 4S)-4-(4-cianobenzoil)óxi-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando o composto do título (445 mg) do Exemplo de Referência 11 e cloreto de 4-cianobenzoíla (371 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 50 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil- 4-(4-cianobenzoil)óxi-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (519 mg) foi obtida como um sólido-marrom pálido.

(2) Empregando o composto acima mencionado (386 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 66 (2), o composto do título (280 mg) foi obtido como um sólido amarelo pálido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 1,88 - 1,97 (1H, m), 2,46 - 2,58 (1H, m), 2,88 (1H, dd, J = 12,9, 4,0 Hz), 2,99 (1H, t, J = 6,3 Hz), 3,09 (1H, t, J = 6,3 Hz), 3,23 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,57 - 3,76 (1,5H, m), 3,84 - 3,99 (1,5H, m),

4,42 (0,5H, d, J = 9,5 Hz), 4,48 - 4,57 (1H, m), 4,72 (0,5H, d, J = 9,5 Hz), 5,33 - 5,38 (1H, m), 8,01 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,07 (2H, d, J = 8,3 Hz).

Exemplo 68

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)- 4-anilino-2-pirrolidinil-carbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) O composto do título (501 mg) do Exemplo de Referência 12, anilina (0,20 mL) e ácido acético (0,10 mL) foram dissolvidos em metanol (10 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 h. Cianoboroidreto de sódio (145 mg) foi adicionado à mistura de reação, e a mistura foi agitada durante 2 h. A mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel e cristalizado a partir de éter de dietila para produzir 3-((2S, 4S)- 4-anilino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (156 mg) como cristais brancos.

(2) O composto acima mencionado (142 mg) foi dissolvido em acetato de etila (2 mL) e 4 moles / L de ácido clorídrico - acetato de etila (0,5 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (89 mg) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,64 - 1,78 (1H, m), 2,84 - 2,97 (1H, m), 3,00 - 3,19 (3H, m), 3,43 - 3,55 (1H, m), 3,60 - 4,20 (5H, m), 4,41 - 4,76 (3H, m), 6,56 - 6,67 (3H, m), 7,13 (2H, t, J = 7,2 Hz), 8,79 (1H, brs), 10,29 (1H, brs).

Exemplo 69

Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)- 4-(4-aminofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

O composto do título (200 mg) do Exemplo 55 foi dissolvido em etanol (10mL), e 4 moles / L de ácido clorídrico -1,4-dioxano (0,28 mL) e 10% de paládio / carbono (100mg) foram adicionados. A mistura foi agitada

sob uma atmosfera de hidrogênio (1 atm) em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o sólido obtido foi lavado com etanol para produzir o composto do título (13 mg) como um pó branco.

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,58 - 1,80 (1H, m), 2,83 - 3,00 (1H, m), 3,00 - 3,20 (3H, m), 3,60 - 3,90 (3H, m), 4,08 - 4,25 (1H, m), 4,39 - 4,79 (3H, m), 6,67 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,15 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 8,81 (1H, brs), 10,00 (3H, brs), 10,25 (1H, brs).

Exemplo 70

10 Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(p-anisidino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) O composto do título (450 mg) do Exemplo de Referência 12, p-anisidina (222 mg) e ácido acético (0,09mL) foram dissolvidos em 1,2-dicloroetano (8 mL), e triacetoxiboroidreto de sódio (636 mg) foi adicionado a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3h. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-[(2S, 15 4S)-4-(p-anisidino)-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (515 mg) como um sólido branco.

(2) O composto acima mencionado (448 mg) foi dissolvido em acetato de etila (10 mL) e 4 moles/L de ácido clorídrico - acetato de etila (1,4 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 13 h. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (223 mg) como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,77 - 1,90 (1H, m), 2,77 - 2,89 (1H, m), 3,00 - 3,14 (3H, m), 3,20 - 4,20 (1H, m), 3,60 - 4,20 (6H, m), 4,40 - 4,72 (3H, m), 6,87 (4H, s), 8,84 (1H, brs), 10,33 (1H, brs).

30 Exemplo 71

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(4-clorofenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando o composto do título (450 mg) do Exemplo de Referência 12 e p-cloroanilina (230 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-clorofenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (415 mg) foi obtida como um óleo.

5 (2) Empregando o composto acima mencionado (412 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2) o composto do título (297 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,63 - 1,78 (1H, m), 2,84 - 2,97 (1H, m), 3,00 - 3,17 (3H, m), 3,5 - 3,92 (3H, m), 4,07 - 4,18 (1H, m), 4,40 - 4,73 (3H, m), 6,62 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,8Hz), 8,86 (1H, brs), 10,23 (1H, brs).

Exemplo 72

Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(2-cloro-4-cianofenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

15 (1) O composto do título (904 mg) do Exemplo de Referência 10, diisopropiletilamina (1,57 mL) e 3-cloro-4-fluorobenzonitrila (467 mg) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (9 mL), e a mistura foi agitada em 80°C durante 8 h. A solução de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, extraída com acetato de etila. O extrato
20 foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(2-cloro-4-cianofenil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (460 mg) como um sólido branco.

(2) O composto acima mencionado (395 mg) foi dissolvido em
25 acetato de etila (1,8 mL), e 4 moles / L de ácido clorídrico - acetato de etila (1,13 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (177 mg) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,80 - 1,99 (1H, m), 2,82 - 3,17 (3H, m),
30 3,25 - 3,94 (4H, m), 4,36 - 4,54 (2H, m), 4,54 - 4,80 (2H, m), 6,42 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,7Hz), 7,64 (1H, dd, J = 8,4, 1,8Hz), 7,82 (d, J = 1,8Hz).

Exemplo 73

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(3-cloro-4-metoxifenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando o composto do título (450 mg) do Exemplo de Referência 12 e 3-cloro-4-metoxianilina (284 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3-cloro-4-metoxifenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (569 mg) foi obtida como um óleo.

(2) Empregando o composto acima mencionado (561 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2) o composto do título (429 mg) foi obtido como um pó castanho pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,62 - 1,76 (1H, m), 2,82 - 2,95 (1H, m), 3,00 - 3,18 (3H, m), 3,5 - 3,92 (6H, m), 4,07 - 4,18 (1H, m), 4,40 - 4,73 (3H, m), 6,61 (1H, dd, $J = 8,8, 2,7\text{Hz}$), 6,75 (1H, d, $J = 2,7\text{Hz}$), 6,98 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 8,80 (1H, brs), 10,15 (1H, brs).

Exemplo 74

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(3,4-metilenodioxifenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando o composto do título (450 mg) do Exemplo de Referência 12 e 3,4-metilenodioxianilina (249 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3,4-metilenodioxifenil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (553 mg) foi obtida como sólido avermelhado castanho pálido.

(2) Empregando o composto acima mencionado (549 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (457 mg) foi obtido como um pó avermelhado castanho pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,72 - 1,85 (1H, m), 2,820 - 2,93 (1H, m), 3,00 - 3,28 (3H, m), 3,45 - 3,57 (1H, m), 3,60 - 3,95 (2H, m), 4,08 - 4,20 (1H, m), 4,42 - 4,75 (3H, m), 5,92 (2H, s), 6,25 - 6,32 (1H, m), 6,53 (1H, s), 6,76 - 6,83 (1H, m), 8,89 (1H, brs), 10,36 (1H, brs).

Exemplo 75

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(5-trifluorometil-2-piridil)

amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) O composto do título (904 mg) do Exemplo de Referência 10, diisopropiletilamina (1,57 mL) e 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (545 mg) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (9 mL), e a mistura foi agitada em 80°C durante 18 h. A solução de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-trifluorometil-2-piridil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (143 mg).

(2) O composto acima mencionado (143 mg) foi dissolvido em acetato de etila (0,64 mL), e 4 moles / L de ácido clorídrico - acetato de etila (0,32 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (65 mg) como um pó castanho.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,71 - 1,93 (1H, m), 2,80 - 2,98 (1H, m), 3,00 - 3,28 (3H, m), 3,34 - 3,99 (3H, m), 4,40 - 4,80 (4H, m), 6,68 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8,7, 2,4Hz), 7,83 (1H, brs), 8,35 (1H, d, J = 1,2Hz), 8,91 (1H, brs), 10,22 (1H, brs).

Exemplo 76

Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(6-ciano-5-trifluorometil-2-piridil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) 2-Cloro-5-trifluorometilpiridina (5 g) foi dissolvida em clorofórmio (150 mL) e ácido m-cloroperbenzóico (14,3 g) foi adicionado a isto. A mistura foi agitada em 60°C durante 30 h. Solução de tiosulfato de sódio aquosa e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foram adicionadas à mistura de reação, e após agitação, a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado sucessivamente com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 1-óxido de 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (0,64 g).

(2) O composto acima mencionado (610 mg) foi dissolvido em



acetonitrila (5 mL), e trietilamina (0,861 mL) e cianeto de trimetilsilila (1,16 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi refluxada durante 4 h. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 6-cloro-3-trifluorometilpiridina-2-carbonitrila (401 mg) como um óleo vermelho.

(3) O composto acima mencionado (381 mg), o composto do título (556 mg) do Exemplo de Referência 10 e diisopropiletilamina (0,96 mL) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (6 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. A solução de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(6-ciano-5-trifluorometil-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (509 mg) como um óleo transparente incolor.

(4) O composto acima mencionado (481 mg) foi dissolvido em acetato de etila (2,04 mL) e 4 moles/L de ácido clorídrico - acetato de etila (1,02 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 8 h. O solvente de reação foi evaporado sob pressão reduzida, e o sólido obtido foi lavado com acetato de etila para produzir o composto do título (272 mg) como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,71 - 1,95 (1H, m), 2,77 - 2,98 (1H, m), 2,99 - 3,27 (3H, m), 3,48 - 3,99 (3H, m), 4,40 - 4,80 (4H, m), 6,96 (1H, d, $J = 9,0\text{Hz}$), 7,93 (1H, d, $J = 9,0\text{Hz}$), 8,40 (1H, t, $J = 6,0\text{ Hz}$), 9,55 (1H, brs).

Exemplo 77

Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(5,6-diciano-2-piridil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) 2-Cloropiridina-5-carbonitrila (7,01g) foi dissolvida em acetonitrila (70 mL) e composto de adição de peróxido de hidrogênio de uréia (10 g) foi adicionado. Anidrido trifluoroacético foi adicionado em gotas à mistura

de reação sob resfriamento com gelo e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi adicionada à solução de tiosulfato de sódio aquosa e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado sucessivamente com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 1-óxido de 2-cloro-5-cianopiridina (0,779 g) como um sólido branco.

(2) Empregando o composto acima mencionado (779 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 76 (2), 6-cloro-2,3-dicianopiridina (198 mg) foi obtida como um sólido castanho.

(3) Empregando o composto acima mencionado (196 mg), e o composto do título (361 mg) do Exemplo de Referência 10, e da mesma maneira como no Exemplo 76 (3), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5,6-diciano-2-piridil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (338 mg) foi obtida como um sólido branco.

(4) O composto acima mencionado (338 mg) foi dissolvido em acetato de etila (1,58 mL) e 4 moles/L de ácido clorídrico - acetato de etila (0,79 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 h. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (178 mg) como um pó amarelo pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,71 - 1,98 (1H, m), 2,80 - 3,00 (1H, m), 3,00 - 3,24 (3H, m), 3,49 - 4,00 (3H, m), 4,39 - 4,90 (3H, m), 6,94 (1H, d, $J = 9,0\text{Hz}$), 7,97 (1H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 8,70 (1H, brs), 9,55 (2H, brs).

Exemplo 78

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(3-cianofenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando o composto do título (3,62 g) do Exemplo de Referência 10 e 3-cianobenzaldeído (1,57 g), e da mesma maneira como no Exemplo 63 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3-cianofenilmetil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (2,01 g) foi obtida.

(2) O composto acima mencionado (313 mg) foi dissolvido em acetato de etila (1,50 mL) e 4 moles/L de ácido clorídrico-acetato de etila

1001

(0,94 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (217 mg) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,09 - 2,30 (1H, m), 2,87 - 3,01 (1H, m),
5 3,07 (1H, t, J = 6,3Hz), 3,15 (1H, t, J = 6,0Hz), 3,50 - 4,05 (5H, m), 4,27 (2H, s), 4,40 - 4,78 (3H, m), 7,67 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,84 - 8,00 (2H, m), 8,10 (1H, s), 10,28 (3H, brs).

Exemplo 79

10 Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(4-trifluorometilfenilmetil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando o composto do título (1,81 g) do Exemplo de Referência 10 e 4-(trifluorometil)benzaldeído (1,05 g), e da mesma maneira como no Exemplo 63 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-trifluorometilfenilmetil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,69 g) foi obtida.

15 (2) O composto acima mencionado (488 mg) foi dissolvido em acetato de etila (2,12 mL), e 4 moles / L de ácido clorídrico - acetato de etila (1,33 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (375 mg) como um pó branco.

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,10 - 2,32 (1H, m), 2,86 - 3,00 (1H, m), 2,50 (1H, t, J = 1,8Hz), 2,51 (1H, t, J = 1,8Hz), 3,50 - 4,02 (5H, m), 4,32 (2H, s), 4,41 - 4,80 (3H, m), 7,78 - 7,92 (4H, m), 10,35 (3H, brs).

Exemplo 80

25 Síntese de dicloridrato de 3- {(2S, 4S)-4-[bis (4-cianofenilmetil)] amino-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina.

(1) O composto do título (0,904 g) do Exemplo de Referência 10, brometo de 4-cianobenzila (1,29 g) e diisopropiletilamina (1,57 mL) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (9 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-

30

102

gel para produzir 3- {(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[bis (4-cianofenilmetil)] amino-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (1,27 g).

(2) O composto acima mencionado (1,13 g) foi dissolvido em acetato de etila (4,24 mL) e 4 moles / L de ácido clorídrico-acetato de etila (2,65 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (444 mg) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,81 - 1,94 (1H, m), 2,57 - 2,79 (1H, m), 3,00 - 3,95 (11H, m), 4,39 - 4,75 (3H, m), 7,55 (4H, d, J = 8,1 Hz), 7,79 (4H, d, J = 8,1 Hz), 8,78 (1H, brs), 10,19 (1H, brs).

Exemplo 81

Síntese de triidrocloreto de 3-[(2S, 4S)-4-(4-imidazolilmetil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando o composto do título (904 mg) do Exemplo de Referência 10 e 4-imidazolcarboxialdeído (288 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 63 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-imidazolilmetil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (221 mg) foi obtida.

(2) O composto acima mencionado (221 mg) foi dissolvido em acetato de etila (1,16 mL) e 4 moles/L de ácido clorídrico-acetato de etila (0,72 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. O sólido precipitado foi coletado por filtração, e lavado com etanol para produzir o composto do título (7,7 mg) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,04 - 2,26 (1H, m), 2,88 - 4,10 (8H, m), 4,25 - 4,80 (5H, m), 7,82 (1H, s), 9,07 (1H, s).

Exemplo 82

Síntese de Cloridrato de 3- {(2S, 4S)-4-[N-benzil-N-(5-ciano-2-piridil) amino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina.

(1) 3-[(2S, 4S)-1-terc-Butoxicarbonil-4-(5-ciano-2-piridil) amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina [produto do Exemplo 58 (1)] (305 mg) foi dissolvido em DMF (10 mL), e terc-butóxido de potássio (93 mg) foi adicionado sob resfriamento com gelo. Após agitar a mistura durante 10 min, bro-

103

meto de benzila (94 µl) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 dias. Solução de ácido cítrico a 10% foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado sucessivamente com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura, e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3- {(2S, 4S)-4-[N-benzil-N-(5-ciano-2-piridil) amino]-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (202 mg) como um sólido amarelo pálido.

(2) O composto acima mencionado (196 mg) foi dissolvido em acetato de etila (2 mL) e 4 moles/L de ácido clorídrico-acetato de etila (0,5 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 17 h. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (112 mg) como um pó amarelo pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,91 - 1,99 (1H, m), 2,69 - 2,76 (1H, m), 3,00 - 3,11 (2H, m), 3,28 - 3,34 (1H, m), 3,41 - 3,48 (1H, m), 3,58 - 3,90 (2H, m), 4,41 - 4,47 (1H, m), 4,58 - 4,81 (4H, m), 5,43 - 5,48 (1H, m), 6,65 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,17 - 7,38 (5H, m), 7,88 (1H, dd, J = 9,0, 2,1 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,84 (1H, brs), 10,21 (2H, brs).

Exemplo 83

Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(1-indolil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) O composto do título (950 mg) do Exemplo de Referência 13 e tiazolidina (0,27 mL) foram dissolvidos em DMF (20 mL), e HOBT (666 mg) e cloridrato de EDC (666 mg) foram adicionados sucessivamente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h. A mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3- [(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(1-indolil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (978 mg) como um sólido branco.

104

(2) Empregando o composto acima mencionado (665 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 68 (2), o composto do título (486 mg) foi obtido como um pó vermelho.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,14 - 2,28 (1H, m), 2,98 - 3,18 (4H, m),
5 3,4 - 3,97 (3H, m), 4,43 - 4,87 (3H, m), 5,38 - 5,55 (1H, m), 6,55 (1H, d, J = 3,3Hz), 7,07 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,48 - 7,63 (3H, m), 9,25 (1H, brs), 10,45 (1H, brs).

Exemplo 84

10 Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(1-indolinil)-2-pirrolidinil-carbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando o composto do título (601 mg) do Exemplo de Referência 12 e indolina (0,27 mL), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (460 mg) foi obtida como um sólido branco.

15 (2) Empregando o composto acima mencionado (436 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (373 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,83 - 1,97 (1H, m), 2,62 - 2,77 (1H, m),
2,88 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,04 (1H, t, J = 7,0Hz), 3,12 (1H, t, J = 6,2Hz), 3,20 -
20 3,95 (6H, m), 4,40 - 4,78 (4H, m), 6,55 - 6,68 (2H, m), 6,98 - 7,09 (2H, m), 8,84 (1H, brs), 10,31 (1H, brs).

Exemplo 85

Síntese de dicloridrato de 1-[(2S, 4S)-4-(1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil] pirrolidina.

25 (1) Empregando o composto do título (565 mg) do Exemplo de Referência 14 e indolina (0,27 mL), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil] pirrolidina (653 mg) foi obtida como um sólido branco.

(2) Empregando o composto acima mencionado (648 mg), e da
30 mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (491 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,75 - 1,97 (5H, m), 2,60 - 2,72 (1H, m),

2,88 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,218 - 3,60 (8H, m), 4,40 - 4,55 (2H, m), 6,56 - 6,67 (2H, m), 6,98 - 7,09 (2H, m), 8,75 (1H, brs), 10,41 (1H, brs).

Exemplo 86

Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(5-nitro-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando o composto do título (450 mg) do Exemplo de Referência 12 e 5-nitroindolina (295 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-nitro-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (153 mg) foi obtida como um óleo.

(2) Empregando o composto acima mencionado (153 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (116 mg) foi obtido como um pó amarelo.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,92 - 2,06 (1H, m), 2,67 - 2,80 (1H, m), 3,00 - 3,17 (4H, m), 3,27 - 3,94 (6H, m), 4,42 - 4,78 (4H, m), 6,62 (1H, d, J = 8,9Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,3Hz), 8,04 (1H, dd, J = 8,9, 2,3Hz), 9,1 (1H, brs), 10,2 (1H, brs).

Exemplo 87

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(6-nitro-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando o composto do título (450 mg) do Exemplo de Referência 12 e 6-nitroindolina (296 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(6-nitro-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (188 mg) foi obtida como um óleo.

(2) Empregando o composto acima mencionado (188 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (80 mg) foi obtido como um pó castanho-avermelhado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,84 - 2,00 (1H, m), 2,64 - 2,77 (1H, m), 3,00 - 3,17 (4H, m), 3,22 - 3,92 (6H, m), 4,41 - 4,77 (4H, m), 7,22 - 7,32 (2H, m), 7,51 (1H, dd, J = 7,9, 1,9Hz), 8,94 (1H, brs), 10,12 (1H, brs).

Exemplo 88

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(5-metóxi-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando o composto do título (751 mg) do Exemplo de Referência 12 e 5-metoxiindolina (410 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-metóxi-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1010 mg) foi obtida como um sólido branco.

(2) Empregando o composto acima mencionado (326 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (262 mg) foi obtido como um pó branco

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,80 - 1,95 (1H, m), 2,62 - 2,75 (1H, m), 2,86 (2H, t, J = 7,9Hz), 3,04 (1H, t, J = 7,0Hz), 3,12 (1H, t, J = 6,2Hz), 3,17 - 3,52 (4H, m), 3,65 (3H, s), 3,66 - 4,08 (6H, m), 4,28 - 4,77 (4H, m), 6,54 (1H, d, J = 8,5Hz), 6,63 (1H, dd, J = 8,5, 2,4Hz), 6,75 (1H, d, J = 2,4Hz), 8,83 (1H, brs), 10,40 (1H, brs).

Exemplo 89

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(5-hidróxi-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando o composto do título (872 mg) do Exemplo de Referência 12 e 5-hidroxiindolina (390 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-hidróxi-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (538 mg) foi obtida como um sólido castanho pálido.

(2) Empregando o composto acima mencionado (163 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (101 mg) foi obtido como um pó branco

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,85 - 2,00 (1H, m), 2,63 - 2,78 (1H, m), 2,88 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,04 (1H, t, J = 6,6Hz), 3,12 (1H, t, J = 6,2Hz), 3,24 - 3,95 (6H, m), 4,27 - 4,76 (4H, m), 6,51 - 6,68 (3H, m), 8,96 (1H, brs), 10,43 (1H, brs).

Exemplo 90

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(5-acetóxi-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-hidróxi-1-

108

indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina [produto do Exemplo 89 (1), 174 mg] e cloreto de acetila (50 μ L), e da mesma maneira como no Exemplo 50 (1), 3-[(2S, 4S)-4-(5-acetóxi-1-indolinil)-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (136 mg) foi obtida como um óleo.

- 5 (2) Empregando o composto acima mencionado (136 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (77 mg) foi obtido como um pó castanho pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,83 - 1,96 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,63 - 2,77 (1H, m), 2,89 (2H, t, $J = 8,1$ Hz), 3,05 (1H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,12 (1H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,18 - 3,53 (4H, m), 3,61 - 3,93 (2H, m), 4,36 - 4,77 (4H, m), 6,56 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,76 (1H, dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz), 6,83 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,91 (1H, brs), 10,19 (1H, brs).

Exemplo 91

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(5-benzoilóxi-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

- 15 (1) Empregando o produto (199 mg) do Exemplo 89 (1) e cloreto de benzoíla (83 μ L), e da mesma maneira como no Exemplo 50 (1), 3-[(2S, 4S)-4-(5-benzoilóxi-1-indolil)-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (173 mg) foi obtida como um sólido castanho pálido.

- 20 (2) Empregando o composto acima mencionado (173 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (116 mg) foi obtido como um pó castanho pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,84 - 1,98 (1H, m), 2,66 - 2,78 (1H, m), 2,93 (2H, t, $J = 8,3$ Hz), 3,05 (1H, t, $J = 6,7$ Hz), 3,13 (1H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,23 - 3,56 (4H, m), 3,6 - 3,95 (2H, m), 4,42 - 4,78 (4H, m), 6,62 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,93 (1H, dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,60 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,74 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 8,10 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 8,93 (1H, brs), 10,37 (1H, brs).

Exemplo 92

30 Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(5-fluoro-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

- (1) Empregando o composto do título (496 mg) do Exemplo de

108
A

Referência 12 e 5-fluoroindolina (200 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-fluoro-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (492 mg) foi obtida como um sólido castanho pálido.

- 5 (2) Empregando o composto acima mencionado (487 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (357 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,80 - 1,95 (1H, m), 2,62 - 2,75 (1H, m), 2,88 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,04 (1H, t, J = 7,0Hz), 3,11 (1H, t, J = 6,2Hz), 3,18 - 3,52 (4H, m), 3,60 - 3,94 (2H, m), 4,35 - 4,78 (4H, m), 6,55 (1H, dd, J = 8,8, 4,3Hz), 6,85 (1H, td, J = 8,8, 2,6Hz), 6,94 (1H, dd, J = 8,5, 2,6Hz), 8,90 (1H, brs), 10,44 (1H, brs).

Exemplo 93

- 15 Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(5-cloro-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando o composto do título (665 mg) do Exemplo de Referência 12 e 5-cloroindolina (340 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-cloro-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (393 mg) foi obtida como um sólido branco.

(2) Empregando o composto acima mencionado (389 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (242 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,81 - 1,95 (1H, m), 2,62 - 2,74 (1H, m), 2,90 (2H, t, J = 8,3Hz), 3,04 (1H, t, J = 7,1 Hz), 3,12 (1H, t, J = 6,2Hz), 3,18 - 3,52 (4H, m), 3,60 - 3,94 (2H, m), 4,38 - 4,77 (4H, m), 6,57 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,03 - 7,11 (2H, m), 8,86 (1H, brs), 10,38 (1H, brs).

Exemplo 94

- 30 Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(5-bromo-1-indolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando o composto do título (0,901 g) do Exemplo de Referência 12 e 5-bromoindolina (0,713 g), e da mesma maneira como no

Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-4-(5-bromo-1-indolinil)-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,31 g) foi obtida como um sólido branco.

(2) Empregando o composto acima mencionado (340 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (251 mg) foi obtido como um pó avermelhado pálido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 1,82 - 1,96 (1H, m), 2,62 - 2,74 (1H, m), 2,91 (2H, t, J = 8,3Hz), 3,04 (1H, t, J = 7,0Hz), 3,12 (1H, t, J = 6,2Hz), 3,18 - 3,54 (4H, m), 3,62 - 3,93 (2H, m), 4,37 - 4,77 (4H, m), 6,53 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,15 - 7,24 (2H, m), 8,91 (1H, brs), 10,27 (1H, brs).

10 Exemplo 95

Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(1,2,3,4-tetraidro-1-quinolil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando o composto do título (450 mg) do Exemplo de Referência 12 e 1,2,3,4-tetraidroquinolina (0,23 mL), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(1,2,3,4-tetraidro-1-quinolil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (100 mg) foi obtida como um óleo.

(2) Empregando o composto acima mencionado (100 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (60 mg) foi obtido como um pó avermelhado castanho pálido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 1,76 - 1,97 (3H, m), 2,59 - 2,73 (3H, m), 3,02 - 3,5 (6H, m), 3,62 - 3,94 (2H, m), 4,42 - 4,86 (4H, m), 6,57 (1H, d, J = 7,2Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,3Hz), 6,92 (1H, d, J = 7,2Hz), 6,97 - 7,07 (1H, m), 8,84 (1H, brs), 10,04 (1H, brs).

25 Exemplo 96

Síntese de 2 trifluoroacetato de 3-[(2S, 4S)-4-(2-isoindolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) O composto do título (1,49 g) do Exemplo de Referência 10 foi dissolvido em DMF (50 mL), e carbonato de potássio (2,04 g) e α,α' -dibromo-o-xileno (1,37 g) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com sal-



moura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(2-isoindolinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,26 g) como um sólido castanho pálido.

- 5 (2) Empregando o composto acima mencionado (910 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 1, o composto do título (730 mg) foi obtido como um pó castanho.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 2,05 - 2,14 (1H, m), 2,88 - 2,96 (1H, m), 3,05 - 3,17 (2H, m), 3,42 - 4,02 (5H, m), 4,44 - 4,75 (7H, m), 7,31 - 7,37 (4H, m).

10 Exemplo 97

Síntese de didrocloreto de 3-[(2S, 4S)-4-(N-metilanilino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

- 15 (1) Empregando o composto do título (450 mg) do Exemplo de Referência 12 e N-metilanilina (0,22 mL), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(N-metilanilino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (274 mg) foi obtida como um sólido branco.

(2) Empregando o composto acima mencionado (216 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (149 mg) foi obtido como um pó branco.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,83 - 1,98 (1H, m), 2,56 - 2,69 (1H, m), 2,82 (3H, s), 3,05 (1H, t, J = 6,9Hz), 3,11 (1H, t, J = 6,2Hz), 3,20 - 3,32 (1H, m), 3,36 - 3,50 (1H, m), 3,62 - 4,0 (4H, m), 4,43 - 4,82 (4H, m), 6,85 (1H, t, J = 7,5Hz), 7,02 (1H, d, J = 7,5Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,5Hz), 8,89 (1H, brs), 10,44 (1H, brs).

25 Exemplo 98

Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-[N-(5-ciano-2-piridil)-N-metilanilino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

- 30 (1) Empregando o produto (313 mg) do Exemplo 58 (1) e iodeto de metila 53 μL , e da mesma maneira como no Exemplo 82 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-(5-ciano-2-piridil)-N-metilanilino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (200 mg) foi obtido como um pó branco.

(2) Empregando o composto acima mencionado (198 mg), e da



mesma maneira como no Exemplo 5 (2), o composto do título (165 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,91 - 1,99 (1H, m), 2,62 - 2,70 (1H, m), 2,98 (3H, s), 3,00 - 3,13 (2H, m), 3,30 - 3,34 (2H, m), 3,65 - 3,93 (2H, m), 4,45 - 4,77 (3H, m), 5,51 - 5,57 (1H, m), 6,84 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,94 (1H, dd, J = 9,0, 2,4Hz), 8,52 (1H, d, J = 2,4Hz), 8,93 (1H, brs), 10,22 (1H, brs).

Exemplo 99

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[N-(3-cianofenilmetil)-N-metilanilino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

10 (1) Empregando 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3-cianofenilmetil) amino-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina [produto do Exemplo 78 (1), 313 mg], e da mesma maneira como no Exemplo 64 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-(3-cianofenilmetil)-N-metilanilino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (598 mg) foi obtido como um óleo.

15 (2) O composto acima mencionado (571 mg) foi dissolvido em acetato de etila (2,65 mL) e 4 moles/L de ácido clorídrico-acetato de etila (1,66 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (377 mg) como um pó branco.

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,20 - 2,42 (1H, m), 2,57 (3H, brs), 2,80 - 3,20 (3H, m), 3,55 - 4,10 (5H, m), 4,20 - 4,85 (5H, m), 7,68 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,88 - 8,05 (2H, m), 8,14 (1H, brs), 9,12 (1H, brs), 10,70 (1H, brs).

Exemplo 100

25 Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-(2-propil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando o produto (833 mg) do Exemplo 63 (1) e acetona, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-(2-propil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (818 mg) foi obtido.

30 (2) O composto acima mencionado (792 mg) foi dissolvido em acetato de etila (3,47 mL) e 4 mol / L de ácido clorídrico - acetato de etila (2,16 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura

ambiente durante 18 h e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (637 mg) como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 0,90 - 1,60 (6H, m), 1,95 - 2,45 (1H, m), 2,65 - 3,20 (3H, m), 3,40 - 4,90 (11H, m), 7,50 - 8,30 (4H, m).

5 Exemplo 101

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[N-butil-N-(4-cianofenilmetil) amino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

10 (1) Empregando o produto (833 mg) do Exemplo 63 (1) e n-butiraldeído (216 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-butil-N-(4-cianofenilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (837 mg) foi obtido.

15 (2) O composto acima mencionado (830 mg) foi dissolvido em acetato de etila (3,51 mL) e 4 mol / L de ácido clorídrico - acetato de etila (2,20 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (607 mg) como um pó amarelo pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 0,80 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,18 (2H, quint, J = 6,9Hz), 1,30 - 1,90 (2H, m), 2,10 - 2,50 (1H, m), 2,60 - 3,24 (5H, m), 3,54 - 4,87 (9H, m), 7,60 - 8,20 (4H, m).

20 Exemplo 102

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-(2-hidroxietil) amino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

25 (1) O produto (1,67 g) do Exemplo 63 (1) foi dissolvido em N-metil-2-pirrolidona (12 mL), e 2-bromoetanol (1,42 mL) e diisopropiletilamina (2,09 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em 80°C durante 2 dias. A mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-(2-hidroxietil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (0,480 g).

(2) O composto acima mencionado (480 mg) foi dissolvido em

MB
A

acetato de etila (2,08 mL) e 4 mol/L de ácido clorídrico - acetato de etila (1,04 mL) foram adicionados a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (351 mg) como um pó marrom.

- 5 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 1,85 - 1,97 (1H, m), 2,02 - 2,33 (2H, m), 2,70 - 4,80 (14H, m), 7,60 - 8,00 (4H, m), 9,00 (1H, brs), 10,50 (1H, brs).

Exemplo 103

Síntese de trifluoroacetato de 3-((2S, 4S)-4-[N-(carboximetil)-N-(5-ciano-2-piridil) amino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

- 10 (1) Empregando o produto (461 mg) do Exemplo 58 (1) e bromoacetato de terc-butila (202 μL), e da mesma maneira como no Exemplo 82 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-(terc-butoxicarbonilmetil)-N-(5-ciano-2-piridil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (344 mg) foi obtido como um pó amarelo pálido.

- 15 (2) Empregando o composto acima mencionado (340 mg), e pela síntese da mesma maneira como no Exemplo 1 e purificação por HPLC, o composto do título (118 mg) foi obtido como um sólido branco.

- 20 ^1H -RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 1,93 - 1,98 (1H, m), 2,66 - 2,69 (1H, m), 3,04 - 3,12 (2H, m), 3,27 - 3,31 (1H, m), 3,40 - 3,45 (1H, m), 3,62 - 3,87 (2H, m), 4,32 (2H, s), 4,44 - 4,71 (3H, m), 5,23 (1H, m), 6,81 (1H, d, J = 7,3Hz), 7,95 (1H, dd, J = 7,3, 2,3Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,3Hz).

Exemplo 104

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-(etoxicarbonilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

- 25 (1) O produto (0,833 g) de Exemplo 63 (1) foi dissolvido em N-metil-2-pirrolidona (6 ml), e bromoacetato de etila (0,333 ml) e diisopropiletilamina (1,05 ml) foi adicionado a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco, e o solvente foi evaporado sob pressão
- 30 reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para fornecer 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-(etoxicarbo-

nilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (1,01 g) como um óleo.

(2) O composto acima mencionado (976 mg) foi dissolvido em acetato de etila (3,88 ml) e 4 moles/l de ácido clorídrico-acetato de etila (2,43 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (630 mg) como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,18-(3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,67 - 1,90 (1H, m), 2,56 - 2,75 (1H, m), 2,94 - 3,22 (3H, m), 3,25 - 4,00 (8H, m), 4,07 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,34 - 4,78 (3H, m), 7,54 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,81 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,80 (1H, brs), 10,40 (1H, brs).

Exemplo 105

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-(isopropoxycarbonilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o produto (0,833 g) de Exemplo 63 (1) e bromoacetato de isopropila (0,259 ml) e da mesma maneira como no Exemplo 104 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-(isopropoxycarbonilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (0,967 g) foi obtido como um óleo.

(2) O composto acima mencionado (966 mg) foi dissolvido em acetato de etila (3,74 ml) e 4 moles/l de ácido clorídrico-acetato de etila (1,87 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 8 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (641 mg) como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,18 (6H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,65 - 1,84 (1H, m), 2,55 - 2,74 (1H, m), 2,95 - 3,16 (3H, m), 3,22 - 3,47 (3H, m), 3,50 - 3,98 (5H, m), 4,39 - 4,80 (3H, m), 4,91 (1H, quinto, $J = 6,3$ Hz), 7,53 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,81 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,70 (1H, brs), 10,25 (1H, brs).

Exemplo 106

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[N-(benziloxycarbonilmetil)-N-(4-cianofenilmetil)-amino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o produto (0,833 g) de Exemplo 63 (1) e bromoacetato de benzila (0,317 ml), e da mesma maneira como no Exemplo

104 (1), 3-((2S, 4S)-4-[N-(benziloxicarbonilmetil)-N-(4-cianofenilmetil)amino]-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (0,992 g) foi obtido como um óleo.

(2) O composto acima mencionado (992 mg) foi dissolvido em acetato de etila (3,51 ml) e 4 mol/l de ácido clorídrico - acetato de etila (1,76 ml) foi adicionado a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 8 horas e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (680 mg) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,67 - 1,85 (1H, m), 2,53 - 2,71 (1H, m), 2,94 - 3,20 (3H, m), 3,20 - 4,00 (8H, m), 4,37 - 4,80 (3H, m), 5,11 (2H, s), 7,29 - 7,45 (5H, m), 7,50 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,75 (1H, brs), 10,15 (1H, brs).

Exemplo 107

Síntese de 2-trifluoroacetato de 3-((2S, 4S)-4-[N-(carboximetil)-N-(4-cianofenilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o produto (0,833 g) do Exemplo 63 (1) e bromoacetato de terc-butila (0,443 ml), e da mesma maneira como no Exemplo 104 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-(terc-butoxicarbonilmetil)-N-(4-cianofenilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (0,990 g) foi obtido.

(2) O composto acima mencionado (881 mg) foi dissolvido em acetato de etila (3,06 ml) e 4 moles/l de ácido clorídrico-acetato de etila (6,91 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 dias. O sólido precipitado foi purificado por HPLC para produzir o composto do título (141 mg) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,65 - 1,84 (1H, m), 2,57 - 2,74 (1H, m), 2,96 - 3,19 (3H, m), 3,22 - 4,00 (8H, m), 4,37 - 4,72 (3H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,77 (1H, brs), 9,63 (1H, brs).

Exemplo 108

Síntese de 2-trifluoroacetato de 3-((2S, 4S)-4-[N-(4-carbamoilfenilmetil)-N-(carboximetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

O composto do título (41 mg) foi obtido como um pó amarelo

claro por purificação do Exemplo 107 (2) por HPLC.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 1,67 - 1,90 (1H, m), 2,56 - 2,79 (1H, m), 2,90 - 4,20 (11H, m), 4,36 - 4,74 (3H, m), 7,34 (1H, brs), 7,56 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,96 (1H, brs), 8,80 (1H, brs), 9,60 (1H, brs).

5 Exemplo 109

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[N-(carbamoilmetil)-N-(4-cianofenilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

10 (1) Empregando-se o produto (0,833 g) do Exemplo 63 (1) e 2-bromoacetamida (0,276 ml), e da mesma maneira como no Exemplo 104 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-(carbamoilmetil)-N-(4-cianofenilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (0,599 g) foi obtido.

15 (2) O composto acima mencionado (599 mg) foi dissolvido em acetato de etila (2,53 ml) e 4 moles/l de ácido clorídrico-acetato de etila (1,27 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (416 mg) como um pó branco.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 1,76 - 1,99 (1H, m), 2,62 - 2,83 (1H, m), 2,90 - 4,10 (11H, m), 4,25 - 4,80 (3H, m), 7,22 (1H, brs), 7,44 (1H, brs), 7,64 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,82 (1H, brs), 10,35 (1H, brs).

20 Exemplo 110

Síntese de 3-((2S, 4S)-4-benzoilamino-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

25 (1) Empregando-se o composto do título (499 mg) de Exemplo de Referência 10 e cloreto de benzoíla (202 μl), e da mesma maneira como no Exemplo de Referência 7, 3-((2S, 4S)-4-benzoilamino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (652 mg) foi obtido como um pó branco.

30 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (648 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 5 (2), o composto do título (250 mg) foi obtido como um pó branco.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,76 - 1,81 (1H, m), 2,33 - 2,39 (1H, m), 2,91 - 3,09 (5H, m), 3,63 - 3,95 (3H, m), 4,34 - 4,70 (3H, m), 7,44 -

MAG

7,53 (3H, m), 7,80 - 7,82 (2H, m), 8,38 (1H, brs).

Exemplo 111

Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(4-cianobenzoil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

5 (1) Empregando-se o composto do título (543 mg) do Exemplo de Referência 10 e cloreto de 4-cianobenzoíla (313 mg), e da mesma maneira como no Exemplo de Referência 7, 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-cianobenzoil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (804 mg) foi obtido como um pó branco.

10 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (798 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 5 (2), o composto do título (513 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆,) δ 2,01 - 2,06 (1H, m), 2,81 - 2,86 (1H, m), 3,03 - 3,14 (2H, m), 3,36 - 3,50 (2H, m), 3,65 - 3,94 (2H, m), 4,45 - 15 4,75 (4H, m), 7,98 - 8,06 (4H, m), 8,86 (1H, brs), 9,07 - 9,12 (1H, m), 10,49 (1H, brs).

Exemplo 112

Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(5-cloro-2-nitrobenzoil)-amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

20 (1) Empregando-se o composto do título (495 mg) do Exemplo de Referência 10 e ácido 5-cloro-2-nitrobenzóico (300 mg), e da mesma maneira como no Exemplo de Referência 9, 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(5-cloro-2-nitrobenzoil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (340 mg) foi obtido como um pó branco.

25 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (338 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 5 (2), o composto do título (272 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆,) δ 1,88 - 1,99 (1H, m), 2,79 - 2,88 (1H, m), 3,04 - 3,15 (2H, m), 3,26 - 3,36 (1H, m), 3,47 - 3,94 (3H, m), 4,44 - 4,75 (4H, 30 m), 7,80 - 7,84 (2H, m), 8,11 - 8,14 (1H, m), 9,09 - 9,12 (1H, m), 9,50 (2H, brs).

Exemplo 113



Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(2,4-diclorobenzoil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (440 mg) de Exemplo de Referência 10 e ácido 2,4-diclorobenzóico (254 mg), e da mesma maneira como no Exemplo de Referência 9, 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(2,4-diclorobenzoil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (356 mg) foi obtido como um pó branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (356 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 5 (2), o composto do título (211 mg) foi obtido como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,86 - 1,99 (1H, m), 2,79 - 2,88 (1H, m), 3,04 - 3,14 (2H, m), 3,26 - 3,31 (1H, m), 3,47 - 3,95 (3H, m), 4,43 - 4,75 (4H, m), 7,50 - 7,56 (2H, m), 7,71 (1H, s), 8,84 - 8,88 (1H, m), 9,70 (2H, brs).

Exemplo 114

Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-[(3-nitrofenil)acetil]amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (370 mg) do Exemplo de Referência 10 e ácido 3-nitrofenilacético (201 mg), e da mesma maneira como no Exemplo de Referência 9, 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[(3-nitrofenil)acetil]amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (516 mg) foi obtido como um pó branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (515 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 5 (2), o composto do título (427 mg) foi obtido como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,86 - 1,93 (1H, m), 2,74 - 2,78 (1H, m), 3,04 - 3,14 (3H, m), 3,40 - 3,44 (1H, m), 3,63 (2H, s), 3,63 - 3,89 (2H, m), 4,36 - 4,70 (4H, m), 7,60 - 7,63 (1H, m), 7,72 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,15 (1H, s), 8,65 - 8,68 (1H, m).

Exemplo 115

Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(trans-3-trifluorometilcinamoil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (338 mg) do Exemplo

de Referência 10 e cloreto de 3-trifluorometilcinamoíla (201 µl), e da mesma maneira como no Exemplo de Referência 7, 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxi-carbonil-4-(trans-3-trifluorometilcinamoil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (274 mg) foi obtido como um pó branco.

- 5 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (270 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 5 (2), o composto do título (230 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,78 - 1,88 (1H, m), 2,79 - 2,87 (1H, m), 3,04 - 3,22 (3H, m), 3,46 - 3,52 (1H, m), 3,64 - 3,94 (2H, m), 4,46 - 4,75 (4H, m), 6,76 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,64 - 7,76 (2H, m), 7,89 - 8,03 (2H, m), 8,70 - 8,75 (1H, m), 9,60 (2H, brs).

Exemplo 116

Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-[N-(4-cianobenzoil)-N-(4-cinofenilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

- 15 (1) O produto (0,833 g) de Exemplo 63 (1) foi dissolvido em diclorometano (10 ml), e trietilamina (0,418 ml) e cloreto de 4-cianobenzoil (0,331 g) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-4-(cianobenzoil)-N-(4-cinofenilmetil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (0,956 g).

- 20 (2) O composto acima mencionado (514 mg) foi dissolvido em acetato de etila (1,88 ml) e 4 mol/l de ácido clorídrico-acetato de etila (1,18 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (320 g) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,62 - 2,39 (1H, m), 2,45 - 2,82 (1H, m), 2,90 - 3,25 (2H, m), 3,30 - 3,95 (4H, m), 4,25 - 5,00 (6H, m), 7,30 - 8,20 (8H, m).

Exemplo 117

Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-[N-acetil-N-(5-ciano-2-

piridil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o produto (340 mg) do Exemplo 58 (1) e cloreto de acetila (72 µl), e da mesma maneira como no Exemplo 82 (1), 3-((2S, 4S)-4-[N-acetil-N-(5-ciano-2-piridil)amino]-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (188 mg) foi obtido.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (186 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 82 (2), o composto do título (121 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,90 - 1,95 (1H, m), 1,91 (3H, s), 2,75 - 2,80 (1H, m), 3,03 - 3,11 (2H, m), 3,40 - 3,44 (1H, m), 3,50 - 3,54 (1H, m), 3,59 - 3,63 (1H, m), 3,71 - 3,85 (1H, m), 4,39 - 4,44 (1H, m), 4,56 - 4,69 (2H, m), 5,04 - 5,08 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,50 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 9,01 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Exemplo 118

Síntese de trifluoroacetato de 3-((2S, 4S)-4-ftalimido-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) O composto do título (1,23 g) do Exemplo de Referência 10 foi suspenso em tolueno (20 ml), e anidrido ftálico (632 mg) e trietilamina (60 µl) foram adicionados a ele. A mistura foi refluxada durante 5 horas. À mistura de reação foram adicionados 10% de solução de ácido cítrico e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado sucessivamente com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura, e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-ftalimido-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,21 g) como um sólido branco.

(2) O composto acima mencionado (362 mg) foi dissolvido em diclorometano (4 ml) e ácido trifluoroacético (2 ml) foi adicionado a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o composto do título (374 mg) como um sólido amarelo claro.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,38 - 2,44 (1H, m), 2,80 - 2,84

(1H, m), 3,07 - 3,13 (2H, m), 3,50 - 3,54 (1H, m), 3,60 - 3,89 (3H, m), 4,46 - 4,50 (1H, m), 4,62 - 4,78 (2H, m), 4,97 - 5,00 (1H, m), 7,86 - 7,90 (4H, m), 8,74 (1H, brs), 9,90 (1H, brs).

Exemplo 119

5 Síntese de trifluoroacetato de 3-[(2S, 4S)-4-(4-nitroftalimido)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (2,31 g) do Exemplo de Referência 10 e anidrido de 4-nitroftálico (1,16 g), e da mesma maneira como no Exemplo 118 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-nitroftalimido)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,42 g) foi obtido como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (355 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 118 (2), o composto do título (298 mg) foi obtido como um pó branco.

15 ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,40 - 2,45 (1H, m), 2,82 - 2,88 (1H, m), 3,06 - 3,14 (2H, m), 3,52 - 3,56 (1H, m), 3,62 - 3,89 (3H, m), 4,47 - 4,50 (1H, m), 4,62 - 4,78 (2H, m), 5,01 - 5,07 (1H, m), 8,15 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,65 (1H, dd, J = 8,2, 1,9 Hz), 9,24 (2H, brs).

Exemplo 120

20 Síntese de trifluoroacetato de 3-[(2S, 4S)-4-(3-fenilureído)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) O composto do título (401 mg) do Exemplo de Referência 10 foi dissolvido em tetraidrofurano (10 ml), e isocianato de fenila (167 mg) foi adicionado a ele em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 18 horas. À mistura de reação foi adicionada solução de ácido cítrico a 10% e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado sucessivamente com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura, e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(3-fenilureído)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (560 mg) como um sólido branco.

2) O composto acima mencionado (532 mg) foi dissolvido em ácido trifluoroacético (2 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente

durante 3 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o composto do título (363 mg) como um pó marrom.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,75 - 1,80 (1H, m), 2,75 - 2,80 (1H, m), 3,04 - 3,20 (3H, m), 3,43 - 3,47 (1H, m), 3,68 - 3,89 (2H, m), 4,40 - 4,71 (4H, m), 6,72 - 6,75 (1H, m), 6,91 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,21 - 7,24 (2H, m), 7,39 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,85 (1H, brs), 8,89 - 8,90 (1H, m), 9,60 (1H, brs).

Exemplo 121

Síntese de 3-((2S, 4S)-4-[3-(4-cianofenil)ureído]-2-pirrolidinil-carbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (640 mg) do Exemplo de Referência 10 e isocianato de 4-cianofenila (321 mg) e da mesma maneira como no Exemplo 120 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[3-(4-cianofenil)ureído]-2-pirrolidinil-carbonil)-1,3-tiazolidina (992 mg) foi obtido como um pó branco.

(2) o composto acima mencionado (978 mg) foi dissolvido em clorofórmio (5 ml), e em seguida dissolvido em ácido trifluoroacético (3 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 8 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi concentrado sob pressão reduzida para produzir o composto do título (140 mg) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,60 - 1,68 (1H, m), 2,22 - 2,32 (1H, m), 2,67 - 2,72 (1H, m), 2,91 - 3,11 (4H, m), 3,65 - 3,63 (3H, m), 4,13 - 4,16 (1H, m), 4,43 - 4,72 (2H, m), 6,47 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,7 Hz), 9,11 (1H, s).

Exemplo 122

Síntese de cloridrato de 3-((2S, 4S)-4-fenilsulfonilamino-2-pirrolidinil-carbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) O composto do título (543 mg) do Exemplo de Referência 10 foi dissolvido em diclorometano (10 ml), e 4-metilmorfolina (240 µl) e cloreto de benzenosulfonila (240 µl) foram adicionados a ele em temperatura ambiente. A

123

mistura foi agitada durante 17 horas. À mistura de reação foi adicionada solução de ácido cítrico a 10%, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado sucessivamente com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura, e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-fenilsulfonilamino-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (644 mg) como um pó branco.

(2) O composto acima mencionado (634 mg) foi dissolvido em acetato de etila (4 ml) e 4 moles/l de ácido clorídrico - acetato de etila (1,8 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 67 horas. O precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (437 mg) como um pó amarelo claro.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,68 - 1,74 (1H, m), 2,50 - 2,58 (1H, m), 3,00 - 3,08 (3H, m), 3,17 - 3,20 (1H, m), 3,53 - 3,87 (3H, m), 4,38 - 4,63 (3H, m), 7,62 - 7,71 (3H, m), 7,84 - 7,85 (2H, m), 8,24 - 8,27 (1H, m), 9,50 (2H, brs).

Exemplo 123

Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(4-cianofenilsulfonil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (1,09 g) do Exemplo de Referência 10 e cloreto de 4-cianobenzenossulfonila (0,780 g), e da mesma maneira como no Exemplo 122 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-cianofenilsulfonil)amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,67 g) foi obtido como um pó branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (798 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 122 (2), o composto do título (544 mg) foi obtido como um pó amarelo claro.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,68 - 1,75 (1H, m), 2,53 - 2,59 (1H, m), 3,02 - 3,09 (3H, m), 3,23 - 3,28 (1H, m), 3,54 - 3,90 (3H, m), 4,40 - 4,64 (3H, m), 8,01 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,13 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,62 - 8,65 (1H, m), 9,93 (2H, brs).

Exemplo 124

Síntese de cloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-

12/11/14

(4-cianofenilsulfonil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

- (1) 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-cianofenilsulfonil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina [produto de Exemplo 123 (1), 856 mg] foi dissolvido em DMF (20 ml), e carbonato de potássio (380 mg) e 4-brometo de 4-cianobenzila (400 mg) foram adicionados a ele em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 4 horas. À mistura de reação foi adicionada solução de ácido cítrico a 10%, e o precipitado foi coletado por filtragem para produzir 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[N-(4-cianofenilmetil)-N-(4-cianofenilsulfonil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (900 mg) como um sólido amarelo claro.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (900 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 122 (2), o composto do título (800 mg) foi obtido como um pó amarelo claro.

- ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,54 - 1,60 (1H, m), 2,45 - 2,50 (1H, m), 2,79 (1H, dd, J = 8,7, 1,6Hz), 3,00 - 3,20 (3H, m), 3,55 - 3,58 (1H, m), 3,68 - 3,82 (1H, m), 4,34 - 4,63 (3H, m), 4,65 (2H, s), 4,87 - 4,93 (1H, m), 7,51 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,11 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,16 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,85 (1H, brs), 9,91 (1H, brs).

Exemplo 125

- 20 Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(1-pirrolidinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

- (1) Empregando-se o composto do título (1,00 g) do Exemplo de Referência 12 e pirrolidina (0,274 g), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(1-pirrolidinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (0,793 g) foi obtido como um sólido branco.

- (2) Empregando-se o composto acima mencionado (791 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (626 mg) foi obtido como um pó branco.

- ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,80 - 2,15 (6H, m), 2,16 - 2,28 (2H, m), 2,95 - 3,25 (3H, m), 3,50 - 3,95 (3H, m), 4,02 - 4,15 (2H, m), 4,45 - 4,75 (4H, m).

Exemplo 126

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-morfolino-2-pirrolidinil-

carbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (1,00 g) do Exemplo de Referência 12 e morfolina (0,319 g), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-morfolino-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (0,987 g) foi obtido como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (985 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (746 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,22 - 2,35 (2H, m), 2,90 - 3,50 (7H, m), 3,70 - 4,20 (5H, m), 4,46 - 4,83 (6H, m), 9,30 (1H, brs).

Exemplo 127

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-piperidino-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (1,00 g) do Exemplo de Referência 12 e piperidina (0,318 g), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-piperidino-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (0,908 g) foi obtido como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (906 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (705 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,65 - 1,90 (6H, m), 2,18 - 2,34 (2H, m), 2,85 - 3,20 (4H, m), 3,30 - 3,50 (2H, m), 3,55 - 4,05 (2H, m), 4,50 - 4,82 (6H, m).

Exemplo 128

Síntese de tricloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(4-hidroxipiperidino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (988 mg) do Exemplo de Referência 12 e 4-hidroxipiperidina (867 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-hidroxipiperidino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (408 mg) foi obtido como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (408 mg), e

da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (250 mg) foi obtido como um pó branco.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 1,60 - 1,82 (2H, m), δ 1,84 - 2,05 (2H, m), 2,12 - 2,33 (2H, m), 2,85 - 3,55 (6H, m), 3,59 - 4,10 (6H, m), 4,45 - 4,78 (3H, m).

Exemplo 129

Síntese de 2-trifluoroacetato de 3-[(2S, 4S)-4-(3-azaespiro[5,5]undec-3-il)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) O composto do título (340 mg) do Exemplo de Referência 12, 3-azaespiro[5,5]undeceno (210 mg) e ácido acético (0,066 ml) foram dissolvidos em 1,2-dicloroetano (10 ml), e triacetoxiboroidreto de sódio (485 mg) foi adicionado a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 17 horas. A mistura de reação foi adicionada a uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Acetato de etila foi adicionado ao resíduo, e o precipitado foi coletado por filtragem para produzir 3-[(2S, 4S)-4-(3-azaespiro[5,5]undec-3-il)-1-terc-butoxicarbonil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (141 mg) como um sólido branco.

(2) O composto acima mencionado (140 mg) foi dissolvido em metanol (3 ml) e clorofórmio (3 ml) e 4 mol/l de ácido clorídrico-1,4-dioxano (1 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC para produzir o composto do título (52 mg) como um sólido branco.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,39 - 1,75 (14H, m), 2,08 - 2,14 (1H, m), 2,96 - 3,30 (8H, m), 3,64 - 3,89 (3H, m), 4,05 - 4,10 (1H, m), 4,44 - 4,69 (3H, m), 9,84 (2H, brs).

Exemplo 130

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]dec-8-il)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (1,00 g) do Exemplo de

Referência 12 e 4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decano (0,81 g), da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]dec-8-il)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,64 g) foi obtido como um pó sólido branco.

- 5 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (1,64 g), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (0,900 g) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,50 - 2,16 (6H, m), 2,80 - 3,30 (5H, m), 3,40 - 3,95 (6H, m), 4,45 - 4,80 (5H, m), 6,75 - 6,85 (1H, m), 6,90 - 7,05 (2H, m), 7,21 - 7,30 (2H, m).

10 Exemplo 131

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(4-fenilpiperidino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

- 15 (1) Empregando-se o composto do título (461 mg) do Exemplo de Referência 12 e 4-fenilpiperidina (300 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 129 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-fenilpiperidino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (118 mg) foi obtido como um sólido branco.

- 20 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (116 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 129 (2), o composto do título (78 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,98 - 2,06 (4H, m), 2,22 - 2,33 (1H, m), 2,84 - 2,90 (1H, m), 3,00 - 3,20 (5H, m), 3,53 - 4,04 (7H, m), 4,47 - 4,74 (3H, m), 7,23 - 7,38 (5H, m).

25 Exemplo 132

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(1,2,3,6-tetraidro-4-fenil-1-piridil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

- 30 (1) Empregando-se o composto do título (236 mg) de Exemplo de Referência 12 e 1,2,3,6-tetraidro-4-fenil-1-piridina (150 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(1,2,3,6-tetraidro-4-fenil-1-piridil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (227 mg) foi obtido como um sólido branco.

MS

(2) O composto acima mencionado (225 mg) foi dissolvido em diclorometano (4 ml), e ácido trifluoroacético (1 ml) foi adicionado a ele em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 16 horas. o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e 4 moles/l ácido clorídrico-acetato de etila foram adicionados e o precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (158 mg) como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,27 - 2,32 (1H, m), 2,83 (2H, brs), 3,03 - 3,16 (4H, m), 3,68 - 4,15 (8H, m), 4,48 - 4,75 (3H, m), 6,19 (1H, s), 7,32 - 7,41 (3H, m), 7,49 - 7,51 (2H, m).

Exemplo 133

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(p-tolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) O composto do título (504 mg) do Exemplo de Referência 12, 4-(p-tolil)piperidina (353 mg) e ácido acético (0,096 ml) foram dissolvidos em 1,2-dicloroetano (10 ml), e triacetoxiboidreto de sódio (710 mg) foi adicionado a eles. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura de reação foi adicionada à água e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(p-tolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (115 mg) como um sólido branco.

(2) O composto acima mencionado (114 mg) foi dissolvido em metanol (3 ml), e clorofórmio (3 ml) e 4 moles/l de ácido clorídrico-1,4-dioxano (1 ml) foram adicionados a eles. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o composto do título (84 mg) como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,97 - 2,06 (4H, m), 2,25 - 2,35 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,78 - 2,85 (1H, m), 3,00 - 3,17 (5H, m), 3,50 - 4,05 (7H, m),

4,47 - 4,74 (3H, m), 7,10 - 7,17 (4H, m).

Exemplo 134

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(3,4-xilil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

5 (1) Empregando-se o composto do título (450 mg) do Exemplo de Referência 12 e 4-(3,4-xilil)piperidina (312 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3,4-xilil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (618 mg) foi obtido como um sólido branco.

10 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (613 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (374 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,86 - 2,15 (4H, m), 2,18 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,22 - 2,37 (1H, m), 2,68 - 2,74 (1H, m), 2,93 - 3,25 (5H, m), 3,42 - 4,07 (7H, m), 4,44 - 4,77 (3H, m), 6,88 - 7,04 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 7,8 Hz), 10,1 (1H, brs), 11,91 (1H, brs).

Exemplo 135

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2,4-dimetoxifenil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

20 (1) Empregando-se o composto do título (487 mg) de Exemplo de Referência 12 e 4-(2,4-dimetoxifenil)piperidina (430 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 133 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2,4-dimetoxifenil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (82 mg) foi obtido como um sólido marrom-claro.

25 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (82 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 133 (2), o composto do título (61 mg) foi obtido como um pó marrom.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,99 - 2,08 (4H, m), 2,25 - 2,35 (1H, m), 2,78 - 3,17 (6H, m), 3,53 - 4,06 (7H, m), 3,72 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,47 - 4,75 (3H, m), 6,74 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,83 (1H, s), 6,91 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Exemplo 136

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2,3-diidrobenzo[b]fu-

ran-5-il)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (450 mg) de Exemplo de Referência 12 e 4-(2,3-diidrobenzo[b]furan-5-il)piperidina (335 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-{{(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2,3-diidrobenzo[b]furan-5-il)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (494 mg) foi obtido como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (489 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (330 mg) foi obtido como um pó branco.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,84 - 2,14 (4H, m), 2,21 - 2,37 (1H, m), 2,72 - 2,86 (1H, m), 2,96 - 3,26 (7H, m), 3,47 - 4,07 (7H, m), 4,44 - 4,77 (5H, m), 6,71 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,09 (1H, s), 9,9 (1H, brs), 11,89 (1H, brs).

Exemplo 137

15 Síntese de dicloridrato de 3-{{(2S, 4S)-4-[4-(3,4-metilenodioxifenil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (505 mg) do Exemplo de Referência 12 e 4-(3,4-metilenodioxifenil)piperidina (414 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 133 (1), 3-{{(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3,4-metilenodioxifenil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (105 mg) foi obtido como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (105 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 133 (2), o composto do título (61 mg) foi obtido como um pó branco.

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,97 - 2,04 (4H, m), 2,25 - 2,35 (1H, m), 2,78 - 2,82 (1H, m), 3,00 - 3,17 (5H, m), 3,50 - 4,03 (7H, m), 4,47 - 4,76 (3H, m), 5,98 (2H, s), 6,70 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,82 (1H, s), 6,87 (1H, d, $J = 8,1$ Hz).

Exemplo 138

30 Síntese de dicloridrato de 3-{{(2S, 4S)-4-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (450 mg) de Exemplo

MBA

de Referência 12 e 4-(4-fluoro-3-metilfenil)piperidina (326 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (603 mg) foi obtido como um sólido branco.

- 5 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (597 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (441 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,90 - 2,16 (4H, m), 2,23 (3H, s), 2,25 - 2,38 (1H, m), 2,77 - 2,92 (1H, m), 2,96 - 3,26 (5H, m), 3,48 - 4,07 (1H, m),
10 4,46 - 4,78 (3H, m), 7,04 - 7,19 (3H, m), 10,5 (1H, brs), 11,94 (1H, brs).

Exemplo 139

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(3,4-diclorofenil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

- 15 (1) Empregando-se o composto do título (480 mg) do Exemplo de Referência 12 e 4-(3,4-diclorofenil)piperidina (442 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 133 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3,4-diclorofenil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (820 mg) foi obtido como um pó branco.

- 20 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (820 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 133 (2), o composto do título (654 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,99 - 2,10 (4H, m), 2,25 - 2,35 (1H, m), 2,89 - 3,20 (6H, m), 3,53 - 4,06 (7H, m), 4,47 - 4,77 (3H, m), 7,26 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,50 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,1, 3,3 Hz).

25 Exemplo 140

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

- 30 (1) Empregando-se o composto do título (503 mg) do Exemplo de Referência 12 e 4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)piperidina (530 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 133 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (189 mg) foi obtido como um sólido branco.

121

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (189 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 133 (2), o composto do título (116 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,07 - 2,12 (4H, m), 2,25 - 2,35 (1H, m), 3,00 - 3,17 (6H, m), 3,59 - 4,10 (7H, m), 4,47 - 4,76 (3H, m), 7,57 - 7,74 (3H, m).

Exemplo 141

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(1-naftil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (601 mg) do Exemplo de Referência 12 e 4-(1-naftil)piperidina (630 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 133 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(1-naftil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (130 mg) como um sólido marrom-claro.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (129 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 133 (2), o composto do título (72 mg) foi obtido como um pó marrom.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,99 - 2,35 (5H, m), 3,05 - 3,41 (5H, m), 3,63 - 4,06 (8H, m), 4,49 - 4,75 (3H, m), 7,38 - 7,39 (1H, m), 7,45 - 7,61 (3H, m), 7,83 - 7,84 (1H, m), 7,95 - 7,97 (1H, m), 8,21 - 8,23 (1H, m).

Exemplo 142

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-naftil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (450 mg) do Exemplo de Referência 12 e 4-(2-naftil)piperidina (349 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-naftil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (721 mg) foi obtido como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (616 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (206 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,03 - 2,40 (5H, m), 2,97 - 3,35 (6H, m),

133

3,54 - 4,15 (7H, m), 4,47 - 4,80 (3H, m), 7,40 - 7,57 (3H, m), 7,73 (1H, s), 7,86 - 7,97 (3H, m), 10,1 (1H, brs), 11,95 (1H, brs).

Exemplo 143

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-benzo[b]tienil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (450 mg) do Exemplo de Referência 12 e 4-(2-benzo[b]tienil)piperidina (330 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-benzo[b]tienil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (531 mg) foi obtido como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (447 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (258 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,03 - 2,40 (5H, m), 2,96 - 4,10 (13H, m), 4,46 - 4,77 (3H, m), 7,23 - 7,42 (3H, m), 7,78 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7,5 Hz), 10,3 (1H, brs), 11,95 (1H, brs).

Exemplo 144

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(1-indolinil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) 1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-ona (2,50 g), indolina (1,50 g) e ácido acético (0,73 ml) foram dissolvidos em 1,2-dicloroetano (75 ml), e triacetoxiboroidreto de sódio (5,32 g) foi adicionado a eles. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura de reação foi adicionada à água gelada e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 1-terc-butoxicarbonil-4-(1-indolinil)piperidina (2,82 g).

(2) O composto acima mencionado (2,82 g) foi dissolvido em metanol (20 ml) e 4 mol/l de ácido clorídrico-1,4-dioxano (20 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada e temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco

134

e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir 4-(1-indolinil)piperidina (0,60 g).

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (470 mg) e o composto do título (700 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(1-indolinil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (449 mg) foi obtido como um sólido branco.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (448 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (350 mg) foi obtido como um pó branco.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 1,85 - 2,30 (5H, m), 2,85 - 3,25 (9H, m), 3,50 - 4,02 (8H, m), 4,52 - 4,81 (3H, m), 6,51 - 6,60 (2H, m), 6,98 - 7,05 (2H, m).

Exemplo 145

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(1-indolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (604 mg) do Exemplo de Referência 12 e 4-(1-indolil)piperidina (403 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(1-indolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (868 mg) foi obtido como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (868 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (642 mg) foi obtido como um pó branco.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 2,05 - 2,60 (6H, m), 2,99 - 3,18 (4H, m), 3,55 - 4,20 (6H, m), 4,30 - 4,90 (5H, m), 6,50 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,05 (1H, dd, $J = 8,2, 3,0$ Hz), 7,16 (1H, dd, $J = 8,1, 3,0$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 9,30 (1H, brs), 10,00 (1H, brs).

Exemplo 146

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(5-bromo-1-indolinil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-ona (2,81 g)

e 5-bromo-1-indolina (3,00 g), e da mesma maneira como no Exemplo 144 (1), 1-terc-butoxicarbonil-4-(5-bromo-1-indolinil)piperidina (3,34 g) foi obtido.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (3,34 g), e da mesma maneira como no Exemplo 144 (2), 4-(5-bromo-1-indolinil)piperidina (1,79 g) foi obtido.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (1,12 g) e o composto do título (1,20 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-4-[4-(5-bromo-1-indolinil)piperidino]-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,27 g) foi obtido como um pó branco.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (1,27 g), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (0,850 g) foi obtido como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,76 - 1,98 (2H, m), 2,01 - 2,20 (2H, m), 2,21 - 2,35 (2H, m), 2,85 - 3,30 (9H, m), 3,11 - 3,45 (2H, m), 3,55 - 4,10 (5H, m), 4,55 - 4,85 (3H, m), 6,49 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,15 (1H, dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 9,25 (1H, brs).

Exemplo 147

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-oxo-1-benzimidazolinil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (450 mg) do Exemplo de Referência 12 e 4-(2-oxo-1-benzimidazolinil)piperidina (358 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-oxo-1-benzimidazolinil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (752 mg) foi obtido como um sólido branco.

(2) O composto acima mencionado (635 mg) foi dissolvido em 1,5 mol/l de ácido clorídrico - metanol (5 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 36 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e etanol (10 ml) foi adicionado ao resíduo. O precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (352 mg) como um pó marrom claro.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,83 - 1,98 (2H, m), 2,20 - 2,37 (1H, m),

136

2,72 - 2,93 (2H, m), 2,96 - 3,45 (5H, m), 3,52 - 4,10 (7H, m), 4,46 - 4,77 (4H, m), 7,00 (3H, brs), 7,58 (1H, brs), 10,97 (1H, brs), 12,23 (1H, brs).

Exemplo 148

Síntese de triidrocloreto de 3-[(2S, 4S)-4-(4-anilinopiperidino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-ona (2,50 g) e anilina (1,24 g), e da mesma maneira como no Exemplo 144 (1), 4-anilino-1-terc-butoxicarbonilpiperidina (2,35 g) foi obtido.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (2,34 g), e da mesma maneira como no Exemplo 144 (2), 4-anilinopiperidina (0,88 g) foi obtido.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (320 mg) e o composto do título (500 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-4-(4-anilinopiperidino)-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (679 mg) foi obtido como um sólido branco.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (678 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (469 mg) foi obtido como um pó branco.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,98 - 2,45 (6H, m), 2,90 - 3,25 (6H, m), 3,30 - 4,25 (5H, m), 4,50 - 4,85 (4H, m), 6,95 - 7,50 (5H, m), 9,22 (1H, brs).

Exemplo 149

Síntese de triidrocloreto de 3-[(2S, 4S)-4-[4-(4-nitrofenil)aminopiperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) 4-Amino-1-terc-butoxicarbonilpiperazina (3,00 g), 4-fluoronitrobenzeno (2,54 g) e N,N-diisopropiletilamina (8,82 g) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (30 ml), e a mistura foi agitada a 80°C durante 18 horas. A mistura de reação foi adicionada à água e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir 1-terc-butoxicarbonil-4-(4-nitrofenil)aminopiperidina (2,55 g) como um sólido branco.

m3X

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (1,00 g), e da mesma maneira como no Exemplo 144 (2), 4-(4-nitrofenil)aminopiperidina (0,563 g) foi obtido.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (562 mg) e o composto do título (761 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-nitrofenil)aminopiperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (780 mg) foi obtido como um sólido amarelo.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (778 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (575 mg) foi obtido como um pó amarelo.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 1,85 - 2,01 (2H, m), 2,05 - 2,24 (2H, m), 2,25 - 2,45 (2H, m), 3,00 - 3,21 (5H, m), 3,50 - 4,20 (7H, m), 4,48 - 4,85 (3H, m), 6,72 (2H, d, $J = 9,3$ Hz), 8,00 (2H, d, $J = 9,3$ Hz), 9,21 (1H, brs).

Exemplo 150

Síntese de triidrocloreto de 3-[(2S, 4S)-4-[4-(4-trifluorometilfenil)-aminopiperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-ona (2,50 g) e 4-trifluorometilanilina (2,12 g), e da mesma maneira como no Exemplo 144 (1), 1-terc-butoxicarbonil-4-(4-trifluorometilfenil)aminopiperidina (2,23 g) foi obtido.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (2,23 g), e da mesma maneira como no Exemplo 144 (2), 4-(4-trifluorometilfenil)-aminopiperidina (1,36 g) foi obtido.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (447 mg) e o composto do título (500 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-trifluorometilfenil)aminopiperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (775 mg) foi obtido como um sólido branco.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (774 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (514 mg) foi obtido como um pó branco.

138

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 1,75 - 1,95 (2H, m), 2,05 - 2,30 (2H, m), 2,25 - 2,55 (2H, m), 2,95 - 3,30 (6H, m), 3,40 - 4,15 (5H, m), 4,50 - 4,80 (4H, m), 6,72 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,38 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 9,21 (1H, brs).

Exemplo 151

5 Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(4-clorofenil)-aminopiperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-ona (3,00 g) e 4-cloroanilina (1,92 g), e da mesma maneira como no Exemplo 144 (1), 1-terc-butoxicarbonil-4-(4-clorofenil)aminopiperidina (2,77 g) foi obtido.

10 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (2,76 g), e da mesma maneira como no Exemplo 144 (2), 4-(4-clorofenil)aminopiperidina (1,07 g) foi obtido.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (725 mg) e o composto do título (500 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-clorofenil)-aminopiperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (553 mg) foi obtido como um óleo.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (550 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (416 mg) foi obtido como um pó branco.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 1,65 - 1,99 (2H, m), 2,05 - 2,35 (3H, m), 2,95 - 3,25 (5H, m), 3,26 - 4,15 (8H, m), 4,48 - 4,82 (3H, m), 6,58 - 6,85 (2H, m), 7,08 - 7,20 (2H, m), 9,22 (1H, brs).

Exemplo 152

25 Síntese triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(5-ciano-2-piridil)-aminopiperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (254 mg) do Exemplo de Referência 12 e 4-(5-ciano-2-piridil)aminopiperidina (155 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-ciano-2-piridil)aminopiperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (225 mg) foi obtido como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (224 mg), e

135
A

da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (219 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,80 - 1,99 (2H, m), 2,02 - 2,20 (2H, m), 2,02 - 2,20 (2H, m), 2,21 - 2,45 (2H, m), 2,98 - 3,23 (5H, m), 3,75 - 4,20 (7H, m), 4,55 - 4,86 (3H, m), 6,55 - 6,62 (1H, m), 7,72 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,42 (1H, s), 9,22 (1H, brs).

Exemplo 153

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(N-metilanilino)pireridino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

10 (1) 3-((2S, 4S)-4-(4-anilinopiperidino)-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina [produto do Exemplo 148 (3), 1,18 g] foi dissolvido em 1,2-dicloroetano (75 ml), e triacetoxiborohidreto de sódio (5,32), ácido acético (0,73 ml) e 37% de solução de formaldeído (5,0 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente du-

15 rante 12 horas. A mistura de reação foi adicionada à água, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(N-metilanilino)pireridino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (967 mg).

20 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (965 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (618 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,75 - 2,35 (6H, m), 2,78 - 3,28 (9H, m), 3,40 - 4,15 (6H, m), 4,48 - 4,85 (3H, m), 7,20 - 7,75 (5H, m), 9,22 (1H, brs),

25 9,22 (1H, brs).

Exemplo 154

Síntese de 2-trifluoroacetato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

30 (1) O composto do título (593 mg) do Exemplo de Referência 12 foi dissolvido em metanol (10 ml), e 4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidina (500 mg), ácido acético (113 µl) e cianoborohidreto de sódio (124 mg) foram adicionados a ele em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 21

140

horas. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-

5 tiazolidina (428 mg) como um sólido branco.

(2) Ácido fórmico (10 ml) foi adicionado ao composto acima mencionado (427 mg). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 21 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC para produzir o composto do título (78 mg) como um

10 pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,81 - 1,85 (2H, m), 2,05 - 2,19 (3H, m), 3,00 - 4,06 (12H, m), 4,45 - 4,71 (3H, m), 5,60 (1H, brs), 7,42 - 7,50 (4H, m).

Exemplo 155

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-etoxicarbonil-4-(4-
15 fluorofenil)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (450 mg) do Exemplo de Referência 12 e 4-etoxicarbonil-4-(4-fluorofenil)piperidina (414 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-etoxicarbonil-4-(4-fluorofenil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-

20 tiazolidina (742 mg) foi obtido como um sólido branco.

(2) O composto acima mencionado (321 mg) foi dissolvido em etanol (4 ml), e 4,6 moles/l ácido clorídrico - etanol (1 ml) foi adicionado a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. O precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (218
25 mg) como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,14 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,05 - 2,28 (2H, m), 2,58 - 2,67 (2H, m), 2,83 - 3,16 (5H, m), 3,5 - 4,15 (10H, m), 4,42 - 4,73 (3H, m), 7,24 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,34 (2H, brs), 9,1 (1H, brs), 10,35 (1H, brs), 11,95 (1H, brs).

30 Exemplo 156

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[1-(4-nitrofenil)-4-piperidinil]-amino-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

MA

(1) 1,4-Dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (7,88 g) foi dissolvido em N-metil-2-pirrolidina (50 ml), e diisopropiletilamina (9,58 ml) e 4-fluoronitrobenzeno (7,06 g) foram sucessivamente adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi adicionada em água gelada, e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir cetil de etileno de N-(4-nitrofenil)-4-piperidona (10,6 g) como um pó amarelo.

(2) O composto acima mencionado (9,25 g) foi suspenso em acetona (100 ml), e monohidrato de ácido p-toluenossulfônico (7,32 g) e ácido clorídrico (20 ml) foram sucessivamente adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A solução de hidróxido de sódio aquosa foi adicionada à mistura de reação e o precipitado foi coletado por filtração para produzir [1-(4-nitrofenil)-4-piperidinil]amina (6,48 g) como um pó amarelo.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (6,17 g) e o composto do título (4,22 g) do Exemplo de Referência 10, da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[1-(4-nitrofenil)-4-piperidinil]amino-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (7,26 g) foi obtido.

(4) O composto acima mencionado (524 mg) foi dissolvido em acetato de etila (2,07 ml), e 4 mol/l de ácido clorídrico-acetato de etila (1,04 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. O precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (406 mg) como um pó amarelo.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,53 - 1,79 (2H, m), 2,02 - 2,25 (3H, m), 2,88 - 3,01 (5H, m), 3,35 - 3,96 (5H, m), 3,96 - 4,28 (3H, m), 4,39 - 4,78 (3H, m), 7,08 (2H, d, $J = 9,6$ Hz), 8,07 (2H, d, $J = 9,3$ Hz).

Exemplo 157

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[N-metil-N-[1-(4-nitrofenil)-4-piperidinil]amino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[1-(4-nitrofenil)-4-piperidinil]amino-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina [produto

de Exemplo 156 (3), 1,01 g], e da mesma maneira como no Exemplo 64 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{N-metil-N-[1-(4-nitrofenil)-4-piperidinil]-amino}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,04 g) foi obtido.

(2) O composto acima mencionado (1,04 g) foi dissolvido em metanol (4 ml), e 4 moles/l de ácido clorídrico-1,4-dioxano (2 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o sólido obtido foi lavado com etanol para produzir o composto do título (0,555 g) como um pó amarelo.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,50 - 1,90 (2H, m), 1,95 - 2,40 (3H, m), 2,68 (3H, s), 2,80 - 3,25 (5H, m), 3,25 - 3,98 (5H, m), 4,02 - 4,37 (3H, m), 4,40 - 4,75 (3H, m), 7,09 (2H, d, J = 9,6 Hz), 8,07 (2H, d, J = 9,3 Hz).

Exemplo 158

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-{N-(4-cianofenilmetil)-N-[1-(4-nitrofenil)-4-piperidinil]amino}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) O produto (1,01 g) de Exemplo 156 (3) foi dissolvido em N-metil-2-pirrolidona (6 ml), e brometo de 4-cianobenzila (0,392 g) e diisopropiletilamina (1,05 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em 80°C durante 8 horas com aquecimento. A mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel para produzir 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{N-(4-cianofenilmetil)-N-[1-(4-nitrofenil)-4-piperidinil]amino}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (0,685 g) como um óleo amarelo.

(2) O composto acima mencionado (1,04 g) foi dissolvido em acetato de etila (4,41 ml), e 4 moles/l de ácido clorídrico - acetato de etila (2,20 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel e foi dissolvido em cloro-

143

fórmio. 4 moles/l de ácido clorídrico-acetato de etila (0,309 ml) foram adicionados e o precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (0,249 g) como um pó amarelo.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,34 - 2,35 (5H, m), 2,45 - 3,20 (7H, m),
5 3,20 - 4,25 (8H, m), 4,35 - 4,80 (3H, m), 7,01 (2H, d, J = 9,6 Hz), 7,50 - 7,90
(4H, m), 8,03 (2H, d, J = 9,3 Hz), 8,87 (1H, brs), 10,24 (1H, brs).

Exemplo 159

Síntese de triidrocloreto de 3-[(2S, 4S)-4-(4-metil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

10 O composto do título (450 mg) do Exemplo de Referência 12, 1-metilpiperazina (0,20 ml) e ácido acético (0,09 ml) foram dissolvidos em 1,2-dicloroetano (8 ml), e triacetoxiboroidreto de sódio (636 mg) foi adicionado a eles. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 horas. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionado à
15 mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel para produzir 3-
[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-metil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (526 mg) como um sólido branco.

20 (2) O composto acima mencionado (522 mg) foi dissolvido em metanol (25 ml), e 1,5 mol/l de ácido clorídrico-metanol (25 ml) foi adicionado a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 38 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e acetato de etila foi adicionado ao resíduo. O precipitado foi coletado por filtração para pro-
25 duzir o composto do título (355 mg) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,88 - 2,03 (1H, m), 2,79 (3H, s), 2,80 - 2,94 (1H, m), 2,98 - 3,93 (15H, m), 4,43 - 4,77 (3H, m), 9,10 (1H, brs), 10,78 (1H, brs), 11,5 (1H, brs).

Exemplo 160

30 Síntese de triidrocloreto de 3-[(2S, 4S)-4-(4-fenil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (450 mg) e 1-fenilpipe-

144

razina (0,27 ml), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-fenil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (566 mg) foi obtido como um sólido branco.

(2) O composto acima mencionado (442 mg) foi dissolvido em 1,5 mol/l de ácido clorídrico-metanol (10 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e acetato de etila foi adicionado ao resíduo. O precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (418 mg) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,35 (1H, q, J = 11,2 Hz), 2,94 - 3,95 (15 H, m), 4,03 - 4,18 (1H, m), 4,44 - 4,77 (3H, m), 6,89 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,28 (2H, dd, J = 8,0, 7,3 Hz), 9,23 (1H, brs), 10,94 (1H, brs).

Exemplo 161

Síntese de triidrocloreto de 1-[(2S, 4S)-4-(4-fenil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (565 mg) do Exemplo de Referência 14 e 1-fenilpiperazina (0,37 ml), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 1-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-fenil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]pirrolidina (832 mg) foi obtido como um sólido branco.

(2) O composto acima mencionado (700 mg) foi adicionado em metanol (50 ml) e clorofórmio (50 ml), e 1,5 mol/l ácido clorídrico - metanol (50 ml) foi adicionado a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 dias. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e metanol foi adicionado ao resíduo. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (632 mg) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,73 - 1,98 (4H, m), 2,29 (1H, q, J = 11,6 Hz), 2,93 - 4,18 (16 H, m), 4,45 - 4,57 (1H, m), 6,89 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,28 (2H, t, J = 8,0 Hz), 9,13 (1H, brs), 10,89 (1H, brs).

Exemplo 162

Síntese de triidrocloreto de 3-[(2S, 4S)-4-(4-benzil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

Nuf
M

(1) O composto do título (437 mg) do Exemplo de Referência 12, 1-benzilpiperazina (303 mg) e ácido acético (0,085 ml) foram dissolvidos em 1,2-dicloroetano (6 ml), e triacetoxiborodreto de sódio (650 mg) foi adicionado ao mesmo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-[(2S, 4S)-4-(4-benzil-1-piperazinil)-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (556 mg) como um sólido branco.

(2) O composto acima mencionado (546 mg) foi dissolvido em metanol (16 ml), e 4 mol/l de ácido clorídrico-1,4-dioxano (8 ml) foram adicionados ao mesmo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. O precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (412 mg) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,79 - 1,89 (1H, m), 2,76 - 2,84 (1H, m), 2,90 - 3,90 (15H, m), 4,35 (2H, s), 4,45 - 4,73 (3H, m), 7,45 - 7,47 (3H, m), 7,62 - 7,65 (2H, m), 8,99 (1H, brs), 10,45 (1H, brs).

Exemplo 163

20 Síntese de triidrocloreto de 3-[(2S, 4S)-4-[4-(difenilmetil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (402 mg) do Exemplo de Referência 12 e 1-difenilmetilpiperazin (405 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(difenilmetil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (470 mg) foi obtida como um pó branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (470 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (2), o composto do título (449 mg) foi obtido como um pó branco.

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,94 - 2,01 (1H, m), 2,79 - 2,85 (1H, m), 3,03 - 3,92 (15H, m), 4,43 - 4,73 (3H, m), 4,48 (1H, brs), 7,30 - 7,44 (6H, m), 7,88 (4H, brs), 9,09 (1H, brs), 10,50 (1H, brs).

Exemplo 164

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(4-cianofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (485 mg) do Exemplo de Referência 12 e 1-(4-cianofenil)piperazina (335 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-cianofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (492 mg) foi obtida como um pó branco.

(2) Ácido fórmico (8 ml) foi adicionado ao composto acima mencionado (492 mg). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel. 4 mol/l de ácido clorídrico - acetato de etila foram adicionados e o precipitado foi coletado por filtragem para produzir o composto do título (78 mg) como um pó branco.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,20 - 2,27 (1H, m), 2,95 - 3,16 (3H, m), 3,10 - 4,05 (13H, m), 4,47 - 4,74 (3H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,13 (1H, brs), 10,61 (1H, brs).

Exemplo 165

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(3-trifluorometilfenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (411 mg) do Exemplo de Referência 12 e 1-(3-trifluorometilfenil)piperazina (378 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3-trifluorometilfenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (700 mg) foi obtida como um pó branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (700 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (2), o composto do título (553 mg) foi obtido como um pó branco.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 2,25 - 2,36 (1H, m), 3,00 - 4,10 (16H, m),

4,47 - 4,77 (3H, m), 7,17 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,26 - 7,33 (2H, m), 7,48 (1H, t, J = 7,8 Hz), 9,25 (1H, brs), 10,82 (1H, brs).

Exemplo 166

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (513 mg) do Exemplo de Referência 12 e 1-(4-metoxifenil)piperazina (394 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (536 mg) foi obtida como um pó branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (530 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (2), o composto do título (567 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,28 - 2,39 (1H, m), 3,00 - 3,17 (3H, m), 3,68 - 4,12 (13H, m), 3,71 (3H, s), 4,47 - 4,77 (3H, m), 6,89 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,05 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,22 (1H, brs), 11,00 (1H, brs).

Exemplo 167

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(4-hidroxifenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (515 mg) do Exemplo de Referência 12 e 1-(4-hidróxifenil)piperazina (366 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-hidroxifenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (260 mg) foi obtida como um sólido-marrom-claro.

(2) O composto acima mencionado (259 mg) foi dissolvido em diclorometano (10 ml), e ácido trifluoroacético (3 ml) foi adicionado ao mesmo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel. Também foram adicionados 4 mol/l de ácido clorídrico - acetato de etila e o precipita-

do foi coletado por filtragem para produzir o composto do título (15 mg) como um pó marrom.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,18 - 2,28 (1H, m), 2,97 - 4,00 (16H, m), 4,46 - 4,75 (3H, m), 6,73 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,96 - 6,99 (2H, m), 9,18 (1H, brs), 10,51 (1H, brs).

Exemplo 168

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-nitrofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Piperazina (12,9 g) foi dissolvida em DMF 9100 ml), e uma solução de 2-fluoronitrobenzeno (7,06 g) em DMF (30 ml) foi adicionada em gotas. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi adicionada à água e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e seco. O solvente foi evaporado para produzir 1-(2-nitrofenil)piperazina (7,7 g) como um óleo vermelho.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (414 mg) e o composto do título (601 mg) de Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-nitrofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (690 mg) foi obtida como um óleo vermelho.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (690 mg) e da mesma maneira como no Exemplo 161 (2), o composto do título (433 mg) foi obtido como um pó amarelo.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,19 - 2,40 (1H, m), 2,90 - 4,24 (16H, m), 4,44 - 4,80 (3H, m), 7,27 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,41 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,68 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Exemplo 169

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (465 mg) do Exemplo de Referência 12 e 1-94-nitrofenil)piperazina (385 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (688 mg) foi obti-

da como um pó amarelo.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,79 - 1,99 (1H, m), 2,38 - 2,52 (1H, m), 2,52 - 2,74 (4H, m), 2,75 - 3,22 (3H, m), 3,25 - 3,50 (5H, m), 3,60 - 4,20 (3H, m), 4,36 - 4,82 (3H, m), 6,82 (2H, d, $J = 9,4$ Hz), 8,12 (2H, d, $J = 9,4$ Hz).

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (560 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (2), o composto do título (511 mg) foi obtido como um pó amarelo.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 2,23 - 2,32 (1H, m), 2,95 - 3,17 (3H, m), 3,57 - 4,04 (13H, m), 4,47 - 4,76 (3H, m), 7,15 (2H, d, $J = 9,3$ Hz), 8,12 (2H, d, $J = 9,3$ Hz), 9,19 (1H, brs), 10,68 (1H, brs); $[\alpha]_D^{24}$ -35 (c1,0, H_2O).

Exemplo 170

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (409 mg) do Exemplo de Referência 12 e 1-(4-fluorofenil)piperazina (300 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (404 mg) foi obtida como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (402 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (2), o composto do título (371 mg) foi obtido como um pó branco.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 2,28 - 2,39 (1H, m), 3,00 - 4,10 (16H, m), 4,47 - 4,76 (3H, m), 7,02 - 7,14 (4H, m), 9,20 (1H, brs), 10,79 (1H, brs).

Exemplo 171

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-clorofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (430 mg) do Exemplo de Referência 12 e 1-(2-clorofenil)piperazina (338 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-clorofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (687 mg) foi obtida como um pó branco.



(2) Empregando-se o composto acima mencionado (687 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (2), o composto do título (531 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,28 - 2,38 (1H, m), 2,97 - 4,15 (16H, m),
5 4,47 - 4,77 (3H, m), 7,12 (1H, td, J = 4,8, 1,5 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 4,8, 1,5 Hz), 7,35 (1H, td, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 9,30 (1H, brs), 10,15 (1H, brs).

Exemplo 172

10 Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (476 mg) do Exemplo de Referência 12 e 1-(3-clorofenil)piperazina (374 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (495 mg) foi obtida
15 como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (494 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 161 (2), o composto do título (426 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,22 - 2,32 (1H, m), 2,97 - 4,06 (16H, m),
20 4,47 - 4,76 (3H, m), 6,88 (1H, dd, J = 8,1, 1,8 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 8,1, 1,8 Hz), 7,07 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,27 (1H, t, J = 8,1 Hz), 9,24 (2H, brs).

Exemplo 173

25 Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(4-clorofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (473 mg) de Exemplo de Referência 12 e 1-(4-clorofenil)piperazina (372 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-clorofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (564 mg) foi obtida como um sólido branco.

30 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (554 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (2), o composto do título (533 mg) foi obtido como um pó branco.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 2,25 - 2,35 (1H, m), 2,98 - 3,94 (15H, m), 4,04 - 4,10 (1H, m), 4,45 - 4,75 (3H, m), 7,05 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,30 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 9,19 (1H, brs), 10,63 (1H, brs).

Exemplo 174

5 Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(4-bromofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (332 mg) do Exemplo de Referência 12 e 1-(4-bromofenil)piperazina (300 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-bromofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (390 mg) foi obtida como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (388 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (2), o composto do título (341 mg) foi obtido como um pó branco.

15 ^1H -RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,18 - 2,27 (1H, m), 2,95 - 4,06 (16H, m), 4,47 - 4,74 (3H, m), 6,98 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,40 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 9,15 (1H, brs), 10,50 (1H, brs).

Exemplo 175

20 Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(3,4-dicianofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (561 mg) do Exemplo de Referência 12 e 1-(3,4-dicianofenil)piperazina (475 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3,4-dicianofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (945 mg) foi obtida como um pó amarelo-claro.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (935 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 167 (2), o composto do título (508 mg) foi obtido como um pó amarelo-claro.

30 ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 2,18 - 2,28 (1H, m), 2,93 - 3,90 (16H, m), 4,46 - 4,75 (3H, m), 7,41 (1H, dd, $j = 9,0, 2,7$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 9,19 (1H, brs), 10,63 (1H, brs).

Exemplo 176

Síntese de triidrocloro de 3-((2S, 4S)-4-[4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (540 mg) do Exemplo de Referência 12 e 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (500 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (1), 3-3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (540 mg) foi obtida como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (540 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (2), o composto do título (503 mg) foi obtido como um sólido branco.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 2,22 - 2,32 (1H, m), 2,97 - 4,06 (16H, m), 4,47 - 4,76 (3H, m), 7,03 (1H, dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz), 7,27 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 9,20 (1H, brs), 10,70 (1H, brs).

Exemplo 177

Síntese de triidrocloro de 3-((2S, 4S)-4-[4-(3,5-diclorofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (481 mg) do Exemplo de Referência 12 e 1-(3,5-diclorofenil)piperazina (444 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3,5-diclorofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (523 mg) foi obtido como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (520 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (2), o composto do título (442 mg) foi obtido como um pó branco.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 2,20 - 2,30 (1H, m), 2,97 - 4,06 (16H, m), 4,47 - 4,75 (3H, m), 6,97 (1H, s), 7,07 (2H, s), 9,20 (1H, brs), 10,60 (1H, brs).

Exemplo 178

Síntese de triidrocloro de 3-((2S, 4S)-4-[4-(4-nitro-1-naftil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (400 mg) do Exemplo de Referência 12 e 1-(4-nitro-1-naftil)piperazina (414 mg), e da mesma ma-

neira como no Exemplo 162 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-nitro-1-naftil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (600 mg) foi obtida como um pó amarelo.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (596 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (2), o composto do título (449 mg) foi obtido como um pó amarelo-claro.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,29 - 2,39 (1H, m), 3,00 - 3,18 (3H, m), 3,57 - 4,17 (13H, m), 4,48 - 4,78 (3H, m), 7,29 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,73 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,83 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,52 (1H, d, J = 8,7 Hz), 9,20 (1H, brs), 10,60 (1H, brs).

Exemplo 179

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (426 mg) do Exemplo de Referência 12 e 1-(2-piridil)piperazina (0,26 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (375 mg) foi obtida como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (374 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (2), o composto do título (466 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,26 - 2,37 (1H, m), 3,00 - 3,16 (3H, m), 3,43 - 4,06 (13H, m), 4,47 - 4,78 (3H, m), 6,98 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,96 (1H, td, J = 9,0, 1,5 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 6,0, 1,5 Hz), 9,23 (1H, brs), 10,98 (1H, brs).

Exemplo 180

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(4-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (601 mg) do Exemplo de Referência 12 e 1-(4-piridil)piperazina (326 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (366 mg) foi obtida.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (366 mg). e da mesma maneira como no Exemplo 161 (2), o composto do título (133 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,03 - 2,30 (1H, m), 2,79 - 4,30 (16H, m),
5 4,40 - 4,80 (3H, m), 7,32 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,34 (2H, d, J = 7,2 Hz), 9,15 (1H, brs), 10,80 (1H, brs), 14,00 (1H, brs).

Exemplo 181

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(4-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

10 (1) Empregando-se o composto do título (494 mg) do Exemplo de Referência 12 e 1-(4-ciano-2-piridil)piperazina (371 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 154 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (431 mg) foi obtida como um sólido branco.

15 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (424 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 167 (2), o composto do título (194 mg) foi obtido como um pó amarelo claro.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,32 - 2,39 (1H, m), 3,00 - 3,16 (3H, m), 3,25 - 4,07 (13H, m), 4,48 - 4,75 (3H, m), 7,10 (1H, dd, J = 5,1, 0,8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 0,8 Hz), 8,36 (1H, d, J = 5,1 Hz), 9,22 (1H, brs), 10,91 (1H, brs).

Exemplo 182

Síntese de triidrocloreto de 1-((2S, 4S)-4-[4-(4-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-pirrolidina.

25 (1) Empregando-se o composto do título (527 mg) do Exemplo de Referência 14 e 1-(4-ciano-2-piridil)piperazina (422 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 1-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)pirrolidina (502 mg) foi obtido como um sólido amarelo-claro.

30 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (491 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 167 (2), o composto do título (134 mg) foi obtido como um pó amarelo-claro.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,83 - 1,96 (4H, m), 2,25 - 2,30 (1H, m), 2,98 - 3,02 (1H, m), 3,20 - 3,56 (10H, m), 3,70 - 3,72 (2H, m), 4,04 - 4,08 (1H, m), 4,30 - 4,54 (2H, m), 4,50 - 4,54 (1H, m), 7,10 (1H, dd, J = 5,1, 0,8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 0,8 Hz), 8,36 (1H, d, J = 5,1 Hz), 9,12 (1H, brs), 10,73 (1H, brs).

Exemplo 183

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(5-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (740 mg) do Exemplo de Referência 12 e 1-(5-ciano-2-piridil)piperazina (516 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 154 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (772 mg) foi obtida como um pó branco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,86 - 1,98 (1H, m), 2,45 - 2,60 (5H, m), 2,83 - 3,25 (3H, m), 3,31 - 3,39 (1H, m), 3,60 - 3,79 (5H, m), 3,81 - 3,99 (2H, m), 4,40 - 4,85 (3H, m), 6,58 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 9,0, 2,1 Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,1 Hz).

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (744 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 167 (2), o composto do título (202 mg) foi obtido como um pó amarelo-claro.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,28 - 2,39 (1H, m), 2,97 - 3,16 (3H, m), 3,35 - 4,10 (13H, m), 4,47 - 4,76 (3H, m), 7,11 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 9,3, 2,1 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,25 (1H, brs), 10,91 (1H, brs); [α]_D²³ -32 (c1.0, H₂O).

Exemplo 184

Síntese de diidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(5-trifluorometil-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Piperazina (12,9 g) foi suspensa em N-metil-2-pirrolidona (130 ml), e uma solução de 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (9,08 g) em N-metil-2-pirrolidona (30 ml) foi adicionado em gotas. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura de reação foi adicionada à água e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com

N16

água e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir 1-(5-trifluorometil-2-piridil)piperazina (11,5 g) como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (462 mg), e o composto do título (601 mg) de Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-{{(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-trifluorometil-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (379 mg) como um óleo.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (368 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 161 (2), o composto do título (276 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,20 - 2,48 (1H, m), 2,87 - 5,00 (19H, m), 7,14 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 9,3, 2,4 Hz), 8,49 (1H, d, J = 0,6 Hz).

Exemplo 185

Síntese de diidrocloreto de 3-{{(2S, 4S)-4-[4-(5-nitro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 2-cloro-5-nitropiridina (7,93 g), e da mesma maneira como no Exemplo 184 (1), 1-(5-nitro-2-piridil)piperazina (9,3 g) foi obtida como um pó amarelo.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (416 mg) e o composto do título (601 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-{{(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-nitro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (754 mg) foi obtida como um pó amarelo-claro.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (693 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 161 (2), o composto do título (475 mg) foi obtido como um pó amarelo.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,00 - 2,34 (1H, m), 2,75 - 4,10 (16H, m), 4,40 - 4,80 (3H, m), 7,09 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,32 (1H, dd, J = 9,6, 3,0 Hz), 9,01 (1H, d, J = 3,0 Hz), 9,18 (1H, brs), 10,50 (1H, brs).

Exemplo 186

Síntese de triidrocloreto de 1-{{(2S, 4S)-4-[4-(5-nitro-2-piridil)-1-

piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}pirrolidina.

(1) Empregando-se 1-(5-nitro-2-piridil)piperazina [produto de Exemplo 185 (1), 625 mg] e o composto do título (565 mg) do Exemplo de Referência 14, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 1-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-nitro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}pirrolidina (632 mg) foi obtida como um pó amarelo.

(2) O composto acima mencionado (522 mg) foi dissolvido em metanol (10 ml) e clorofórmio (2,5 ml), e 4 mol/l ácido clorídrico-acetato de etila (5 ml) foram adicionados ao mesmo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi lavado com etanol para produzir o composto do título (395 mg) como um pó amarelo.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,70 - 2,04 (4H, m), 2,09 - 2,36 (1H, m), 2,86 - 3,07 (1H, m), 3,20 - 5,00 (14H, m), 7,11 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,33 (1H, dd, J = 9,6, 3,0 Hz), 9,02 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,11 (1H, brs), 10,80 (1H, brs).

Exemplo 187

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(5-cloro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (340 mg) do Exemplo de Referência 12 e 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina (268 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-cloro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (421 mg) foi obtido como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (418 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (2), o composto do título (262 mg) foi obtido como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,26 - 2,31 (1H, m), 2,97 - 4,40 (16H, m), 4,47 - 4,73 (3H, m), 7,03 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,71 (1H, d, J = 9,1, 2,5 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,5 Hz), 9,18 (1H, brs), 10,57 (1H, brs).

Exemplo 188

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

178

(1) Empregando-se o composto do título (488 mg) do Exemplo de Referência 12 e 1-(2-quinolil)piperazina (416 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (724 mg) foi obtida como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (720 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (2), o composto do título (560 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,20 - 2,30 (1H, m), 2,96 - 3,17 (3H, m), 3,64 - 4,40 (13H, m), 4,47 - 4,76 (3H, m), 7,50 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,60 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,15 - 8,20 (1H, m), 8,44 (1H, d, J = 9,6 Hz), 9,21 (1H, brs), 10,68 (1H, brs).

Exemplo 189

Síntese de triidrocloreto de 3-[(2S, 4S)-4-[4-(4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Piperazina (13,2 g) foi fundida por aquecimento a 140°C, e 4-cloroquinolina (2,5 g) foi adicionado a ela. A mistura foi agitada a 140°C durante 30 minutos. A mistura de reação foi adicionada à água gelada, e a mistura foi extraída com clorofórmio para produzir 1-(4-quinolil)piperazina (3,45 g) como um óleo amarelo-claro.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (469 mg) e o composto do título (601 mg) de Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (995 mg) foi obtida.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (995 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 186 (2), o composto do título (392 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,16 - 2,40 (1H, m), 2,70 - 4,30 (16H, m), 4,40 - 4,80 (3H, m), 7,37 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,77 (1H, t, J = 8,1 Hz), 8,04 (1H, t, J = 8,4 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,85 (1H, d, J = 6,9 Hz).

Exemplo 190

179

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(1-isoquinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (606 mg) do Exemplo de Referência 12 e 1-(1-isoquinolil)piperazina (692 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(1-isoquinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (216 mg) foi obtida como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (215 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (2), o composto do título (99 mg) foi obtido como um pó amarelo-claro.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,25 - 2,30 (1H, m), 3,00 - 3,17 (3H, m), 3,59 - 3,95 (12H, m), 4,13 - 4,18 (1H, m), 4,49 - 4,77 (3H, m), 7,59 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 7,71 - 7,74 (1H, m), 7,86 - 7,89 (1H, m), 8,02 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,08 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 9,25 (1H, brs), 10,89 (1H, brs).

Exemplo 191

Síntese de diidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-trifluorometil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (0,655 mg) do Exemplo de Referência 12 e 1-(2-trifluorometil-4-quinolil)piperazina (0,735 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-trifluorometil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,23 mg) foi obtida como um pó amarelo-claro.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,33 (4,5H, s), 1,41 (4,5H, s), 1,55 - 1,64 (1H, m), 2,60 - 2,78 (5H, m), 2,90 - 3,15 (4H, m), 3,33 - 3,38 (4H, m), 3,67 - 3,85 (3H, m), 4,04 - 4,69 (3H, m), 7,25 (1H, s), 7,70 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,81 - 7,87 (1H, m), 8,07 (2H, d, $J = 8,4$ Hz).

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (1,23 g), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (2), o composto do título (1,06 g) foi obtido como um pó amarelo-claro.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 2,28 - 2,38 (1H, m), 3,00 - 3,18 (3H, m), 3,48 - 4,15 (13H, m), 4,48 - 4,78 (3H, m), 7,39 (1H, s), 7,75 (1H, t, $J = 7,5$

Hz), 7,89 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,11 - 8,16 (2 H, m), 9,23 (1H, brs), 10,68 (1H, brs); $[\alpha]_D^{24}$ -32 (c1,0, H₂O).

Exemplo 192

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-benzoxazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 2-clorobenzoxazol (7,68 g) e piperazina (12,9 g), e da mesma maneira como no Exemplo 168 (1), 1-(2-benzoxazolil)piperazina (2,4 g) foi obtida como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (610 mg) e o composto do título (601 mg) de Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-benzoxazolil)-1-terc-butoxicarbonil-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (526 mg) foi obtida como um pó branco.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (416 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 186 (2), o composto do título (286 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,20 - 2,42 (1H, m), 2,89 - 3,20 (3H, m), 3,25 - 4,35 (13H, m), 4,40 - 4,80 (3H, m), 7,10 (1H, td, J = 7,5, 1,2 Hz), 7,22 (1H, td, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 7,8, 0,6 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,25 (1H, brs), 11,00 (1H, brs).

Exemplo 193

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 2-clorobenzotiazol (8,48 g) e piperazina (43,1 g), e da mesma maneira como no Exemplo 189 (1), 1-(2-benzotiazolil)-piperazina (10,9 g) foi obtida.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (482 mg) e o composto do título (601 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (798 mg) foi obtido como um pó branco.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (606 mg), e

da mesma maneira como no Exemplo 186 (2) o composto do título (591 mg) foi obtido como um pó branco.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 2,20 - 2,44 (1H, m), 2,90 - 3,20 (3H, m), 3,35 - 4,30 (13H, m), 4,42 - 4,82 (3H, m), 7,16 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,35 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 9,25 (1H, brs), 10,90 (1H, brs).

Exemplo 194

Síntese de diidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(benz-2-oxa-1,3-diazol-5-il)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

10 (1) Empregando-se 5-clorobenzofurazan (0,500 g) e piperazina (2,79 g), e da mesma maneira como no Exemplo 189 (1), 1-(benz-2-oxa-1,3-diazol-5-il)piperazina (0,433 g) foi obtida.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (433 mg) e o composto do título (601 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-4-[4-(benz-2-oxa-1,3-diazol-5-il)-1-terc-butoxicarbonil-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (500 mg) foi obtida como um pó amarelo.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (438 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 186 (2) o composto do título (409 mg) foi obtido como um pó amarelo.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 2,10 - 2,40 (1H, m), 2,80 - 4,30 (16H, m), 4,40 - 4,80 (3H, m), 7,02 (1H, s), 7,72 (1H, dd, $J = 9,9, 1,5$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 9,9$ Hz).

Exemplo 195

25 Síntese de diidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(4-nitrobenzoil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (454 mg) do Exemplo de Referência 12 e 1-(4-nitrobenzoil)piperazina (426 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 162 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-nitrobenzoil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (500 mg) foi obtida como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (496 mg) e

da mesma maneira como no Exemplo 162 (2), o composto do título (242 mg) foi obtido como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 2,15 - 2,22 (1H, m), 2,90 - 2,94 (1H, m), 3,07 - 3,93 (15H, m), 4,46 - 4,73 (3H, m), 7,75 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,32 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 9,15 (1H, brs), 10,63 (1H, brs).

Exemplo 196

Síntese de diidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(4-nitrofenil)-1,4-diazepam-1-il]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Homopiperazina (15,0 g) foi dissolvida em N-metil-2-pirrolidina (50 ml), e 4-fluoronitrobenzeno (7,06 g) foi adicionado a ela. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi adicionada à água gelada, e o precipitado foi coletado por filtração para produzir N-(4-nitrofenil)-1,4-diazepam (10,9 g) como um pó amarelo.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (443 mg) e o composto do título (601 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-nitrofenil)-1,4-diazepam-1-il]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (429 mg) foi obtida como um pó amarelo.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (398 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 161 (2), o composto do título (118 mg) foi obtido como um pó amarelo.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,80 - 2,60 (3H, m), 2,70 - 4,20 (12H, m), 4,38 - 4,78 (3H, m), 6,89 (2H, d, $J = 9,3$ Hz), 8,09 (2H, d, $J = 9,3$ Hz).

Exemplo 197

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-trifluorometil-4-quinolil)-1,4-diazepam-1-il]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 4-cloro-2-trifluorometilquinolina (5,00 g) e homopiperazina (20,7 g), e por reação da mesma maneira como no Exemplo 196 (1) a 60°C , N-(2-trifluorometil-4-quinolil)-1,4-diazepam (6,11 g) foi obtido como um sólido amarelo.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (0,83 g) e o

183
2

composto do título (0,703 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-trifluorometil-4-quinolil)-1,4-diazepam-1-il]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,35 g) foi obtido como um pó branco.

- 5 (3) Empregando-se o composto acima mencionado (1,35 g), e da mesma maneira como no Exemplo 133 (2), o composto do título (1,21 g) foi obtido como um pó amarelo-claro.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,19 - 2,49 (3H, m), 2,96 - 3,19 (3H, m), 3,30 - 4,28 (13H, m), 4,48 - 4,76 (3H, m), 7,17 (1H, s), 7,67 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,83 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,05 - 8,10 (2H, m), 9,14 (1H, brs), 10,91 (1H, brs), 12,51 (1H, brs).

Exemplo 198

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

- 15 (1) Empregando-se 1-piperazinaetanol (147 mg) e o composto do título (307 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (354 mg) foi obtida como um óleo.

- 20 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (350 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 132 (2), a desproteção foi conduzida. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (5 ml). 4 mol/l de ácido clorídrico - acetato de etila (1,0 ml) foram adicionados a ele, e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (158 mg) como um pó branco.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,91 (1H, m), 2,78 - 3,93 (20H, m), 4,46 - 4,74 (3H, m), 8,97 (1H, brs), 10,80 (1H, brs), 11,97 (1H, brs).

Exemplo 199

- 30 Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-(4-pivaloil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se N-benziloxicarbonil-L-trans-4-hidroxiprolina (25,0 g), e da mesma maneira como nos Exemplos 9 e 12, 3-((2S)-1-

benziloxycarbonil-4-oxo-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (10,9 g) foi obtida como cristais brancos.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (4,05 g) e 1-terc-butoxicarbonilpiperazina (2,48 g), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-benziloxycarbonil-4-(4-terc-butoxicarbonil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (4,64 g) foi obtida como um pó branco.

(3) O composto acima mencionado (4,04 g) foi desprotegido da mesma maneira como no Exemplo 132 (2). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e a solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com clorofórmio, e o extrato foi seco e concentrado sob pressão reduzida para produzir 3-[(2S, 4S)-1-benziloxycarbonil-4-(1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (3,10 g) como um pó branco.

(4) O composto acima mencionado (405 mg) e trietilamina (170 µl) foram dissolvidos em clorofórmio (4 ml), e cloreto de pivaloíla (126 µl) foi adicionado a eles em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 3 horas. A água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida para produzir 3-[(2S, 4S)-1-benziloxycarbonil-4-(4-pivaloil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (430 mg) como um sólido branco.

(5) O composto acima mencionado (423 mg) foi dissolvido em ácido trifluoroacético, e tioanisol (0,6 ml) foi adicionado a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 21 horas. Éter de dietila foi adicionado à mistura de reação, e o sólido precipitado foi coletado por filtração e purificado por HPLC. Isto foi convertido em cloridrato com 4 mol/l de ácido clorídrico-acetato de etila para produzir o composto do título (95 mg) como um pó branco.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20 (9H, s), 2,12 - 2,33 (1H, m), 2,85 - 4,05 (16H, m), 4,48 - 4,73 (3H, m), 9,08 (1H, brs), 10,73 (1H, brs).

Exemplo 200

106
M

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(4-metoxicarbonil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 3-[(2S, 4S)-1-benziloxicarbonil-4-(1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina [produto de Exemplo 199 (3), 405 mg] e clorocarbonato de metila (79 μ l), e da mesma maneira como no Exemplo 199 (4), 3-[(2S, 4S)-1-benziloxicarbonil-4-(4-metoxicarbonil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (413 mg) foi obtida como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (407 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 199 (5), o composto do título (43 mg) foi obtido como um pó marrom.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,13 - 2,43 (1H, m), 2,85 - 4,05 (16H, m), 3,63 (3H, s), 4,47 - 4,74 (3H, m), 9,08 (1H, brs), 10,73 (1H, brs)

Exemplo 201

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(4-isobutiloxicarbonil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o produto (405 mg) de Exemplo 199 (3) e o clorocarbonato de isobutila (133 μ l), e da mesma maneira como no Exemplo 199 (4), 3-[(2S, 4S)-1-benziloxicarbonil-4-(4-isobutiloxicarbonil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (421 mg) foi obtida como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (416 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 199 (5), o composto do título (59 mg) foi obtida como um pó branco.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0,90 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,81 - 1,97 (1H, m), 2,19 - 2,39 (1H, m), 2,90 - 4,20 (16H, m), 3,83 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,47 - 4,74 (3H, m), 9,12 (1H, brs), 11,07 (1H, brs).

Exemplo 202

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(4-benziloxicarbonil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 1-benziloxicarbonilpiperazina (217 mg) e o composto do título (307 mg) de Exemplo de Referência 12, e da mesma ma-

106

neira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-4-(4-benziloxicarbonil-1-piperazinil)-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (500 mg) foi obtida como um pó branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (490 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 133 (2), o composto do título (399 mg) foi obtida como um pó branco.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,10 - 2,30 (1H, m), 1,70 - 4,20 (16H, m), 4,46 - 4,73 (3H, m), 5,11 (2H, s), 7,31 - 7,42 (5H, m), 9,06 (1H, brs), 10,67 (1H, brs), 12,50 (1H, brs).

10 Exemplo 203

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(4-ciclohexilaminocarbonil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o produto (405 mg) de Exemplo 199 (3) e isocianato de ciclohexila (127 μl), e da mesma maneira como no Exemplo 199 (4), 3-[(2S, 4S)-1-benziloxicarbonil-4-(4-ciclohexilaminocarbonil-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (296 mg) foi obtida como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (296 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 199 (5), o composto do título (85 mg) foi obtido como um pó branco.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,00 - 1,29 (5H, m), 1,53 - 1,80 (5H, m), 2,12 - 2,32 (1H, m), 2,80 - 4,20 (17H, m), 4,47 - 4,73 (3H, m), 6,48 (1H, brs), 9,09 (1H, brs), 10,65 (1H, brs), 12,18 (1H, brs).

Exemplo 204

25 Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-[4-(2,6-dimetilfenil)aminocarbonil-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o produto (405 mg) do Exemplo 199 (3) e isocianato de 2,6-dimetilfenila (142 μl), e da mesma maneira como no Exemplo 199 (4), 3-[(2S, 4S)-1-benziloxicarbonil-4-[4-(2,6-dimetilfenil)aminocarbonil-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (517 mg) foi obtida como um pó branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (503 mg), e

162

da mesma maneira como no Exemplo 199 (5), o composto do título (166 mg) foi obtido como um pó branco.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,15 (6H, s), 2,09 - 2,29 (1H, m), 2,85 - 4,20 (16H, m), 4,48 - 4,73 (3H, m), 7,04 (3H, m), 8,16 (1H, s), 9,07 (1H, brs), 10,61 (1H, brs).

Exemplo 205

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(8-quinolinassulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) 1-terc-butoxicarbonilpiperazina (2,22 g) e trietilamina (2,0 ml) foram dissolvidos em diclorometano (100 ml) e cloreto de 8-quinolinassulfonila (2,71 g) foi adicionado a eles. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas. Solução de ácido cítrico a 10% foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com salmoura, seco e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (20 ml), e ácido trifluoroacético (5 ml) foi adicionado a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. a mistura foi extraída com clorofórmio, e o extrato foi seco e concentrado sob pressão reduzida para produzir 1-(8-quinolinassulfonil)piperazina (0,73 g) como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (0,725 g) e o composto do título (0,714 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(8-quinolinassulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,34 g) foi obtida como um pó branco.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (1,34 g), e da mesma maneira como no Exemplo 133 (2), o composto do título (0,56 g) foi obtido como um pó amarelo-claro.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,01 - 2,21 (1H, m), 2,80 - 3,95 (16H, m), 4,43 - 4,72 (3H, m), 7,74 (1H, dd, $J = 8,3, 4,2$ Hz), 7,79 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 8,35 - 8,40 (2H, m), 8,58 (1H, dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz), 9,00 (1H, brs),

9,06 (1H, dd, J = 4,2, 1,7 Hz), 10,60 (1h, brs).

Exemplo 206

Síntese de tetraidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(1-etoxicarbonil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

5 (1) Empregando-se 1-(9-fluorenilmetoxicarbonil)piperazina (1,47 g) e o composto do título (1,30 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,68 g) foi obtida como um pó branco.

10 (2) O composto acima mencionado (1,68 g) foi dissolvido em diclorometano (30 ml), e piperidina (1,5 ml) foi adicionado a ele em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 4 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (206 mg) como um sólido branco.

15 (3) Empregando-se o composto acima mencionado (202 mg) e 1-etoxicarbonil-4-piperidona (90 µl), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(1-etoxicarbonil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (168 mg) foi obtida como um pó branco.

20 (4) Empregando-se o composto acima mencionado (168 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 133 (2), o composto do título (113 mg) foi obtido como um pó branco.

25 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,53 - 1,65 (2H, m), 1,81 - 1,95 (1H, m), 2,01 - 2,21 (2H, m), 2,70 - 4,20 (21H, m), 4,04 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,47 - 4,73 (3H, m), 8,89 (1H, brs), 10,39 (1H, brs), 11,46 (1H, brs).

Exemplo 207

30 Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4R)-4-[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) 3-((2S, 4R)-4-amino-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (composto do título do Exemplo de Referência 15, 1 g) foi

dissolvido em N-metil-2-pirrolidona (20 ml), e N,N-bis{2-[(metilsulfonil)-oxi]etil}-4-nitroanilina (1,27 g) e N,N-diisopropiletilamina (1,73 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada a 80°C durante 24 horas com aquecimento. A mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato

5 de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-((2S, 4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil-carbonil)-1,3-tiazolidina.

10 (2) Este foi dissolvido em metanol (20 ml) e clorofórmio (10 ml), e 4 mol/l de ácido clorídrico-acetato de etila (10 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com clorofórmio e

15 o extrato foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir uma base livre (161 mg) do composto do título. Este foi dissolvido em etanol (5 ml), e 4 mol/l de ácido clorídrico-acetato de etila (0,21 ml) foram adicionados a ele. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o composto do título (128 mg)

20 como um pó amarelo.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 2,22 - 2,46 (1H, m), 2,75 - 2,99 (1H, m), 3,00 - 3,20 (2H, m), 3,20 - 4,30 (13H, m), 4,40 - 5,07 (3H, m), 7,16 (2H, d, J = 9,3 Hz), 8,12 (2H, d, J = 9,3 Hz).

Exemplo 208

25 Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(4-trifluorometilfenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto do título (450 mg) do Exemplo de Referência 12 e 1-(4-trifluorometilfenil)piperazina (414 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-trifluorometilfenil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (772 mg)

30 foi obtido como um sólido branco.

(2) O composto acima mencionado (766 mg) foi dissolvido em

170

metanol (5 ml), e 1,1 mol/l ácido clorídrico-metanol (14 ml) foi adicionado a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 dias. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e acetato de etila foi adicionado ao resíduo. O sólido precipitado foi coletado por filtração para
5 produzir o composto do título (680 mg) como um pó marrom-claro.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 2,27 - 2,40 (1H, m), 2,96 - 4,16 (16H, m), 4,46 - 4,77 (3H, m), 7,18 (2H, d, $J = 8,8$), 7,58 (2H, d, $J = 8,8$), 9,22 (1H, brs), 10,73 (1H, brs).

Exemplo 209

10 Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(3-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Piperazina (125 g) foi fundida por aquecimento a 150°C e 2-cloro-3-cianopiridina (20,0 g) foi adicionado a ela. A mistura foi agitada a 110°C durante 2 horas. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura
15 foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com salmoura, seco e concentrado sob pressão reduzida para produzir 1-(3-ciano-2-piridil)-piperazina (24,2 g) como um sólido-marrom.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (0,621 g) e o composto do título (0,901 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,42 g) foi
20 obtida como um sólido branco.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,83 - 1,97 (1H, m), 2,40 - 2,51 (1H, m), 2,53 - 2,72 (4H, m), 2,82 - 3,22 (3H, m), 3,33 (1H, t, $J = 9,9$ Hz), 3,35 - 4,14 (7H, m), 4,38 - 4,79 (3H, m), 6,76 (1H, dd, $J = 7,6$, 4,7 Hz), 7,77 (1H, dd, $J = 7,6$, 1,7 Hz), 8,34 (1H, dd, $J = 4,7$, 1,7 Hz).
25

(3) O composto acima mencionado (1,42 g) foi dissolvido em acetato de etila (7,5 ml), e 4 mol/l de ácido clorídrico - acetato de etila (7,5 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente
30 durante 12 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (1,00 g) como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 2,26 - 2,40 (1H, m), 2,93 - 3,18 (3H, m),



3,2 - 4,8 (16H, m), 7,09 (1H, dd, J = 7,7, 4,8), 8,19 (1H, dd, J = 7,7, 1,9), 8,49 (1H, dd, J = 4,8, 1,9), 9,16 (1H, brs), 11,02 (1H, brs), 12,7 (1H, brs).

Exemplo 210

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(3-cloro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Piperazina (20,0 g) foi fundida por aquecimento a 140°C e 2,3-dicloropiridina (3,42 g) foi adicionado ela. A mistura foi agitada a 120°C durante 2 horas. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com salmoura, seco e concentrado sob pressão reduzida para produzir 1-(3-cloro-2-piridil)piperazina (4,68 g) como um óleo marrom-escuro.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (0,712 g) e o composto do título (0,901 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3-cloro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,41 g) foi obtida como um sólido branco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,41 (4,5 H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,84 - 1,99 (1H, m), 2,40 - 2,51 (1H, m), 2,53 - 2,73 (4H, m), 2,79 - 3,18 (3H, m), 3,28 - 3,45 (5H, m), 3,58 - 4,12 (3H, m), 4,38 - 4,78 (3H, m), 6,84 (1H, dd, J = 7,7, 4,7 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,7, 1,5 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 4,7, 1,5 Hz).

(3) O composto acima mencionado (1,40 g) foi dissolvido em etanol (4 ml), e 4,1 mol/l de ácido clorídrico - etanol (4 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (1,14 g) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,30 - 2,43 (1H, m), 2,95 - 3,18 (3H, m), 3,2 - 4,2 (13H, m), 4,45 - 4,80 (3H, m), 7,12 (1H, dd, J = 7,8, 4,7 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,28 (1H, dd, J = 4,7, 1,5 Hz), 9,16 (1H, brs), 10,96 (1H, brs), 12,55 (1H, brs).

Exemplo 211

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(5-etoxicarbonil-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) 6-Cloronicotinato de etila (1,12 g) foi dissolvido em DMF (30 ml), e 1-terc-butoxicarbonilpiperazina (1,24 g) e carbonato de potássio (1,00 g) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada a 80°C durante 18 horas. Água (100 ml) foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado sucessivamente com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (10 ml), e ácido trifluoroacético (5 ml) foi adicionado a ele em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 2 horas e a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Água (50 ml) foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi lavada com éter dietílico. A camada aquosa foi basificada com solução de carbonato de hidrogênio de sódio aquosa. A mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida para produzir 1-(5-etoxycarbonil-2-piridil)piperazina (1,17 g) como um óleo.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (1,17 g) e o composto do título (1,47 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70(1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-etoxycarbonil-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (2,07 g) como um sólido branco.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (1,06 g), e da mesma maneira como no Exemplo 133 (2), o composto do título (1,06 g) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,23 - 2,43 (1H, m), 2,92 - 4,90 (19H, m), 4,28 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,05 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 9,1, 2,3 Hz), 8,69 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,13 (1H, brs), 10,91 (1H, brs), 12,58 (1H, brs).

Exemplo 212

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(5-carbóxi-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

6 mol/l de ácido clorídrico foram adicionados a triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-etoxycarbonil-2-piridil)-1-piperazinil]-

173

2-pirrolidinilcarbonil}-3-tiazolidina [produto do Exemplo 211 (2), 1,00 g] e mistura foi refluxada durante 2 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por HPLC. Este foi convertido em cloridrato com 4 mol/l de ácido clorídrico- 1,4-dioxano para produzir o composto do título (158 mg) como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,21 - 2,41 (1H, m), 2,90 - 4,90 (19H, m), 7,04 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,03 (1H, dd, $J = 9,0, 2,2$ Hz), 8,67 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 9,12 (1H, brs), 10,80 (1H, brs), 12,50 (1H, brs).

Exemplo 213

10 Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(5-carbamoil-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 6-cloronicotinamida (5,00 g) e piperazina (27,6 g), e por reação da mesma maneira como no Exemplo 196 (1) a 100°C, 1-(5-carbamoil-2-piridil)piperazina (0,41 g) foi obtida como um pó amarelo.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (370 mg) e o composto do título (450 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-carbamoil-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (350 mg) foi obtida como um sólido branco.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (347 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 133 (2), o composto do título (332 mg) foi obtido como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,81 - 2,01 (1H, m), 2,93 - 4,10 (14H, m), 4,28 - 4,75 (5H, m), 7,08 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,26 (1H, brs), 7,91 (1H, brs), 8,10 (1H, dd, $J = 9,0, 2,3$ Hz), 8,66 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 9,12 (1H, brs), 10,87 (1H, brs), 12,51 (1H, brs).

Exemplo 214

30 Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4R)-4-[4-(5-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) O composto do título (1,74 g) do Exemplo de Referência 11 e trietilamina (1,0 ml) foram dissolvidos em diclorometano (35 ml), e cloreto de

184

metanossulfonila (0,49 ml) foi adicionado em gotas sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada durante 3 horas. Água gelada foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com diclorometano. O extrato foi lavado com salmoura, seco e concentrado sob pressão reduzida para produzir 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-metanossulfonilóxi-2-pirrolidinil-carbonil)-1,3-tiazolidina (2,03 g) como um sólido-marrom-claro.

(2) O composto acima mencionado (1,10 g) e 1-(5-ciano-2-piridil)piperazina (1,12 g) foram dissolvidos em 1-metil-2-pirrolidona (20 ml), e a mistura foi agitada a 90°C durante 12 horas. A mistura de reação foi adicionada à água e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para produzir 3-((2S, 4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (170 mg).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 2,07 - 2,20 (2H, m), 2,45 - 2,65 (4H, m), 3,00 - 3,40 (4H, m), 3,57 - 3,79 (5H, m), 3,81 - 4,00 (2H, m), 4,45 - 4,83 (3H, m), 6,59 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 9,3, 1,9 Hz), 8,40 (1H, d, J = 1,9 Hz).

(3) O composto acima mencionado (150 mg) foi suspenso em tetraidrofurano (40 ml), e 4 mol/l de ácido clorídrico - acetato de etila (40 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada a 55°C durante 5 horas. Após deixar resfriar, o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (130 mg) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,26 - 2,45 (1H, m), 2,80 - 3,00 (1H, m), 3,01 - 3,27 (3H, m), 3,28 - 3,94 (8H, m), 3,95 - 4,15 (3H, m), 4,38 - 4,77 (3H, m), 4,84 - 5,01 (1H, m), 7,12 (1H, d, J = 9,3 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 9,3, 2,1 Hz), 8,58 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,22 (1H, brs).

Exemplo 215

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Piperazina (40 g) foi fundida por aquecimento a 140°C e 2,3-dicloro-5-trifluorometilpiridina (10 g) foi adicionado a ela. A mistura foi agitada a 120°C durante 2 horas. Água foi adicionada à mistura de reação e a

mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com salmoura, seco e concentrado sob pressão reduzida para produzir 1-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)piperazina (12,8 g) como um sólido-marrom.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (0,956 g) e o composto do título (0,901 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,64) foi obtida como um sólido branco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,83 - 1,98 (1H, m), 2,38 - 2,50 (1H, m), 2,52 - 2,70 (4H, m), 2,78 - 3,19 (3H, m), 3,33 (1H, t, J = 10,1 Hz), 3,47 - 4,13 (7H, m), 4,37 - 4,81 (3H, m), 7,75 (1H, s), 8,38 (1H, s).

(3) O composto acima mencionado (1,64 g) foi dissolvido em etanol (4 ml), e 4,1 mol/l de ácido clorídrico - etanol (4 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 dias. O sólido precipitado foi coletado por filtragem para produzir o composto do título (1,20 g) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,30 - 2,47 (1H, m), 2,92 - 4,2 (16H, m), 4,45 - 4,78 (3H, m), 8,31 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,63 (1H, d, J = 1,9 Hz), 9,15 (1H, brs), 10,77 (1H, brs), 12,6 (1H, brs).

Exemplo 216

Síntese de triidrocloreto de 3-[(2S, 4S)-4-[4-(3-cloro-5-etoxicarbonil-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Ácido 5,6-dicloronicotínico (4,90 g) foi dissolvido em etanol (40 ml), e cloreto de tionila (2,0 ml) foi adicionado a ele sob resfriamento com gelo. A mistura foi refluxada durante 1,5 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 5,6-dicloronicotinato de etila (4,85 g) como um sólido branco.

(2) Piperazina (19,0 g) foi fundida por aquecimento a 140°C e o composto acima mencionado (4,80 g) foi adicionado a ela. A mistura foi

176

agitada a 120°C durante 2 horas. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com salmoura, seco e concentrado sob pressão reduzida para produzir 1-(3-cloro-5-etoxicarbonil-2-piridil)piperazina (5,64 g) com um sólido marrom-escuro.

5 (3) Empregando-se o composto acima mencionado (5,12 g) e o composto do título (4,75 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-{{(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3-cloro-5-etoxicarbonil-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (7,53 g) foi obtida como um sólido branco.

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,83 - 1,98 (1H, m), 2,38 - 2,50 (1H, m), 2,53 - 2,73 (4H, m), 2,78 - 3,20 (3H, m), 3,33 (1H, t, J = 10,3 Hz), 3,45 - 4,13 (7H, m), 4,36 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,32 - 4,78 (3H, m), 8,11 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,74 (1H, d, J = 1,8 Hz).

15 (4) O composto acima mencionado (1,00 g) foi dissolvido em dicloroetano (10 ml) e ácido trifluoro acético (5 ml) foi adicionado a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (10 ml). 4 mol/l de ácido clorídrico-acetato de etila (2,25 ml)
20 foram adicionados também, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (0,82 g) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,26 - 2,40 (1H, m), 2,93 - 3,18 (3H, m), 3,25 - 4,15 (13H, m), 4,32 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,4 -
25 4,78 (3H, m), 8,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,16 (1H, brs), 10,78 (1H, brs), 12,5 (1H, brs).

Exemplo 217

Síntese de triidrocloreto de 3-{{(2S, 4S)-4-[4-(5-carbóxi-3-cloro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina.

30 (1) 3-{{(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3-cloro-5-etoxicarbonil-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina [produto de Exemplo 216 (3), 6,49 g] foi dissolvido em etanol (30 ml), e solução aquosa

173

(30 ml) de hidróxido de lítio (0,59 g) foi adicionada a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 19 horas e etanol foi evaporado sob pressão reduzida. O concentrado foi lavado com acetato de etila, e 1 mol/l de ácido clorídrico foi adicionado a ele. O sólido precipitado foi coletado por
5 filtragem para produzir 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-carbóxi-3-cloro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (2,64 g) como um sólido branco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,33 (4,5H, s), 1,41 (4,5H, s), 1,97 - 2,15 (1H, m), 2,77 - 2,87 (1H, m), 2,95 - 4,25 (15H, m), 4,40 - 4,76 (3H, m), 8,16
10 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,71 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 11,40 (1H, brs).

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (500 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 216 (4), o composto do título (437 mg) foi obtido como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 2,27 - 2,42 (1H, m), 2,94 - 3,18 (3H, m),
15 3,2 - 4,8 (16H, m), 8,17 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,71 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 9,16 (1H, brs), 10,95 (1H, brs), 12,60 (1H, brs).

Exemplo 218

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(5-carbamoil-3-cloro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

20 (1) 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-carbóxi-3-cloro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina [produto de Exemplo 217 (1), 2,63 g] e cloreto de amônio (0,54 g) foram dissolvidos em DMF (30 ml), e N-metilmorfolina (1,1 ml), HOBt (1,53 g) e cloridrato de EDC (1,15 g) foram sucessivamente adicionados a ele. A mistura foi agitada em
25 temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionado ao resíduo. A mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-carbamoil-3-cloro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina
30 (2,50 g) como um sólido branco.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,41 (4,5H, s), 1,45 (4,5H, s), 1,84 - 1,98 (1H,

m), 2,39 - 2,52 (1H, m), 2,53 - 2,73 (4H, m), 2,78 - 3,18 (3H, m), 3,34 (1H, t, J = 10,0 Hz), 3,45 - 4,13 (7H, m), 4,38 - 4,78 (3H, m), 5,87 (1H, brs), 6,17 (1H, brs), 8,07 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,56 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(2) O composto acima mencionado (683 mg) foi dissolvido em etanol (2 ml), e 4,1 mol/l ácido clorídrico - etanol (2 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 22 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (616 mg) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,26 - 2,42 (1H, m), 2,92 - 4,3 (16H, m), 4,46 - 4,78 (3H, m), 7,56 (1H, brs), 8,12 (1H, brs), 8,26 (1H, s), 8,73 (1H, s), 9,15 (1H, brs), 10,83 (1H, brs), 12,52 1hbrs.

Exemplo 219

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(3-cloro-5-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-carbamoil-3-cloro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina [produto do Exemplo 218 (1), 1000 mg] e imidazol (195 mg) foram dissolvidos em piridina (10 ml), e oxicloreto de fósforo (0,35 ml) foi adicionado a eles sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 13 horas e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada à mistura de reação. A mistura foi extraída e concentrada com clorofórmio. A mistura foi extraída com salmoura, seca e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3-cloro-5-ciano-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (628 mg) como um sólido branco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,41 (4,5H, s), 1,45 (4,5H, s), 1,83 - 1,98 (1H, m), 2,38 - 2,70 (5H, m), 2,80 - 3,20 (3H, m), 3,33 (1H, t, J = 10,0 Hz), 3,53 - 4,13 (7H, m), 4,37 - 4,82 (3H, m), 7,73 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,37 (1H, d, J = 1,9 Hz).

(2) O composto acima mencionado (622 mg) foi dissolvido em acetato de etila (1,5 ml), e 4 moles/l ácido clorídrico-acetato de etila (1,5 ml)

foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir um sólido branco. Este foi dissolvido em acetato de etila (6 ml) e 4 moles/l de ácido clorídrico-acetato de etila (0,9 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (388 mg) como um pó branco.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 2,10 - 2,26 (1H, m), 2,90 - 4,2 (16H, m), 4,47 - 4,78 (3H, m), 8,41 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 8,69 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 9,13 (1H, brs), 10,81 (1H, brs), 12,57 (1H, brs).

Exemplo 220

Síntese de tricloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(3,5-dicloro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Piperazina (24,0 g) foi fundida por aquecimento a 140°C e 2,3,5-tricloropiridina (5,00 g) foi adicionada a ela. A mistura foi agitada a 120°C durante 2 horas. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com salmoura, seco e concentrado sob pressão reduzida para produzir 1-(3,5-dicloro-2-piridil)piperazina (6,43 g) como um sólido-marrom.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (0,832 g) e o composto do título (0,901 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3,5-dicloro-2-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,35 g) foi obtida como um sólido branco.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,82 - 1,98 (1H, m), 2,38 - 2,50 (1H, m), 2,53 - 2,73 (4H, m), 2,78 - 3,22 (3H, m), 3,28 - 3,44 (5H, m), 3,62 - 4,14 (3H, m), 4,38 - 4,80 (3H, m), 7,59 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 2,2$ Hz).

(3) O composto acima mencionado (1,34 g) foi dissolvido em

etanol (3,5 ml), e 4,1 moles/l ácido clorídrico-etanol (3,5 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (1,10 g) como um pó branco.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 2,20 - 2,38 (1H, m), 2,90 - 4,15 (16H, m), 4,46 - 4,78 (3H, m), 8,15 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,73 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 9,13 (1H, brs), 10,84 (1H, brs), 12,55 (1H, brs).

Exemplo 221

- 10 Síntese de tricloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(3,5-dicloro-4-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

- (1) Empregando-se 1-(3,5-dicloro-4-piridil)piperazina (0,766 g) e o composto do título (0,901 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3,5-dicloro-4-piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,53 g) foi obtida como um sólido branco.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,82 - 1,98 (1H, m), 2,40 - 2,52 (1H, m), 2,55 - 2,72 (4H, m), 2,83 - 3,21 (3H, m), 3,28 - 3,45 (5H, m), 3,62 - 4,14 (3H, m), 4,38 - 4,81 (3H, m), 8,33 (2H, s).

- (2) O composto acima mencionado (1,53 g) foi dissolvido em acetato de etila (7,5 ml), e 4 moles/l de ácido clorídrico-acetato de etila (7,5 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 13 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (1,64 g) como um pó branco.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 2,27 - 2,43 (1H, m), 2,95 - 4,2 (16H, m), 4,45 - 4,78 (3H, m), 8,52 (2H, s), 9,14 (1H, brs), 10,97 (1H, brs), 12,6 (1H, brs).

Exemplo 222

- Síntese de tricloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-5-pirazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

- 30 1) 1-terc-butoxicarbonilpiperazina (5,02 g) foi dissolvida em DMF (90 ml), e diceteno (2,50 ml) foi adicionado a ela em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 1,5 hora e o solvente foi evaporado sob

pressão reduzida. Água foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir 1-acetoacetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina (6,26 g) como um pó marrom pálido.

5 (2) O composto acima mencionado (6,24 g) foi dissolvido em etanol (500 ml), e fenilhidrazina (2,27 ml) e ácido metanossulfônico (350 µl) foram adicionados em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 14 horas e piridina (6 ml) foi adicionada à mistura de reação. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em piridina (250
10 ml). Oxicloreto de fósforo (5,0 ml) foi adicionado também em temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 20 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, o resíduo foi acidificado com ácido clorídrico diluído em pH 3. A mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado sucessivamente com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa satu-
15 rada e salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 1-terc-butoxicarbonil-4-(3-metil-1-fenil-5-pirazolil)-piperazina (935 mg) como um óleo.

(3) O composto acima mencionado (935 mg) foi dissolvido em
20 diclorometano (10 ml), e ácido trifluoroacético (5 ml) foi adicionado a ele em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 1,5 hora. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e água (50 ml) foi adicionada ao resíduo. A mistura foi lavada com éter dietílico. A camada aquosa foi basificada com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa, e a mistura foi extraída
25 com clorofórmio. O extrato foi seco, e evaporado sob pressão reduzida para produzir 1-(3-metil-1-fenil-5-pirazolil)piperazina (584 mg) como um pó marrom.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (584 mg) e o
composto do título (604 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma ma-
30 neira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3-metil-1-fenil-5-pirazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (846 mg) foi obtida como um pó amarelo pálido.

(5) Empregando-se o composto acima mencionado (844 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 133 (2), o composto do título (751 mg) foi obtido como um sólido branco.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,17 (3H, s), 2,18 - 2,38 (1H, m), 2,90 - 4,10 (16H, m), 4,46 - 4,74 (3H, m), 5,93 (1H, s), 7,31 (1H, m), 7,47 (2H, m), 7,79 (2H, m), 9,09 (1H, brs), 10,91 (1H, brs), 12,40 (1H, brs).

Exemplo 223

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(1-terc-butil-3-metil-5-pirazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) 1-Acetoacetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina [produto do Exemplo 222 (1), 3,92 g] foi dissolvida em etanol (300 ml), e cloridrato de terc-butilhidrazina (1,81 g) e peneiras moleculares 3A (10 g) foram adicionados a ela em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 15 horas. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em piridina (200 ml), e oxicloreto de fósforo (3,0 ml) foi adicionado a ele em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 24 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, o resíduo foi acidificado com ácido clorídrico diluído em pH 3. A mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado sucessivamente com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 1-terc-butoxicarbonil-4-(1-terc-butil-3-metil-5-pirazolil)piperazina (886) como um óleo.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (880 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 222 (3), 1-(3-metil-1-terc-butil-5-pirazolil)piperazina (607 mg) foi obtida como um pó amarelo pálido.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (0,607 g) e o composto do título (0,781 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3-metil-1-terc-butil-5-pirazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,17 g) foi obtida como um pó branco.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (1,17 g), e

da mesma maneira como no Exemplo 133 (2), o composto do título (0,902 g) foi obtido como um sólido branco.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,56 (9H, s), 2,09 (3H, s), 2,27 - 2,47 (1H, m), 2,90 - 4,20 (16H, m), 4,48 - 4,78 (3H, m), 6,00 (1H, s), 9,12 (1H, brs), 11,12 (1H, brs), 12,49 (1H, brs).

Exemplo 224

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(1-fenil-2-imidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) 1-Benziloxicarbonilpiperazina (5,00 g) foi dissolvida em acetona (50 ml), e isotiocianato de fenila (2,9 ml) foi adicionado a ela sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir 1-(anilino-carbotoil)-4-(benziloxicarbonil)piperazina (5,08 g) como um pó branco.

(2) O composto acima mencionado (5,07 g) foi dissolvido em metanol (100 ml) e diclorometano (20 ml), iodeto de metila (1,4 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 17 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com diclorometano, e o extrato foi lavado com salmoura, seco e concentrado sob pressão reduzida para produzir 1-benziloxicarbonil-4-[(metiltio)feniliminometil]piperazina (5,71 g) como um óleo ligeiramente amarelo.

(3) O composto acima mencionado (3,00 g) e acetal de dimetila de aminoacetaldeído (1,8 ml) foram dissolvidos em piridina (15 ml), e a mistura foi agitada a 100°C durante 2 dias com aquecimento. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com clorofórmio e o extrato foi lavado com salmoura, seco e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 2 moles/l de ácido clorídrico (30 ml), e aquecido a 100°C durante 2 horas. A solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada à mistura de

19M

reação, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com salmoura, seco e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 1-benziloxycarbonil-4-(1-fenil-2-imidazolil)piperazina (1,16 g) como um óleo marrom.

5 (4) O composto acima mencionado (1,16 g) foi dissolvido em metanol (30 ml). A solução foi agitada na presença de 10% de paládio/carbono (232 mg) sob uma atmosfera de hidrogênio (1 atm) em temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 1-(1-fenil-2-imidazolil)-piperazina (0,742 g) como um sólido branco.

10 (5) Empregando-se o composto acima mencionado (0,740 g) e o composto do título (0,901 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(1-fenil-2-imidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,30 g) foi obtida como um sólido branco.

15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,39 (4,5H, s), 1,44 (4,5H, s), 1,75 - 1,92 (1H, m), 2,36 - 2,57 (5H, m), 2,74 - 2,89 (1H, m), 2,93 - 3,17 (6H, m), 3,25 (1H, t, $J = 10,0$ Hz), 3,60 - 4,08 (3H, m), 4,34 - 4,77 (3H, m), 6,83 - 6,88 (2H, m), 7,34 (1H, t, $J = 7,1$ Hz), 7,43 - 7,54 (4H, m).

20 (6) O composto acima mencionado (1,30 g) foi dissolvido em etanol (3 ml), e 4,1 moles/l de ácido clorídrico-etanol (3 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (1,15 g) como um pó branco.

25 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,10 - 2,26 (1H, m), 2,83 - 4,05 (16H, m), 4,43 - 4,77 (3H, m), 7,48 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,54 - 7,72 (5H, m), 9,07 (1H, brs), 10,98 (1H, brs).

Exemplo 225

30 Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(5-metil-1-fenil-2-imidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) 1-Benziloxycarbonil-4-[(metiltio)feniliminometil]piperazina [produto de Exemplo 224 (2), 2,70 g] e propargilamina (2,3 ml) foram dissol-

vidas em 1-butanol (25 ml), e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (156 mg) foi adicionado também. A mistura foi refluxada durante 20 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A
5 mistura foi extraída com clorofórmio, e o extrato foi lavado com salmoura, seco e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 1-benziloxicarbonil-4-(5-metil-1-fenil-2-imidazolil)piperazina (1,82 g) como um óleo marrom.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (1,16 g), e
10 da mesma maneira como no Exemplo 224 (4), 1-(5-metil-1-fenil-2-imidazolil)piperazina (1,23 g) foi obtida como um sólido-marrom.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (0,800 g) e o composto do título (0,901 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-
15 metil-1-fenil-2-imidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,20 g) foi obtida como um sólido branco.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,38 (4,5H, s), 1,43 (4,5H, s), 1,75 - 1,88 (1H, m), 1,99 (3H, s), 2,28 - 2,46 (5H, m), 2,68 - 2,83 (1H, m), 2,90 - 3,16 (6H, m), 3,22 (1H, t, $J = 10,1$ Hz), 3,57 - 4,07 (3H, m), 4,32 - 4,75 (3H, m), 6,57 (1H, s), 7,27 - 7,53 (5H, m).
20

(4) O composto acima mencionado (1,19 g) foi dissolvido em etanol (3 ml), e 4,1 moles/l ácido clorídrico-etanol (3 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 13 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título
25 (0,913 g) como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 2,00 - 2,18 (1H, m), 2,79 - 3,93 (16H, m), 4,42 - 4,76 (3H, m), 7,23 (1H, s), 7,58 - 7,72 (5H, m), 9,02 (1H, brs), 10,86 (1H, brs), 14,01 (1H, brs).

Exemplo 226

30 Síntese de triidrocloreto de 3-[(2S, 4S)-4-[4-(4-fenil-2-tiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Brometo de fenacila (4 g) foi dissolvido em acetonitrila (30

ml), e tiocianato de sódio (1,8 g) foi adicionado em temperatura ambiente com agitação. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e salmoura foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir 2-isocianatoacetofenona (3,53 g) como cristais brancos.

(2) Piperazina (3,8 g) foi dissolvida em etanol (40 ml), e uma solução do composto acima mencionado (3,53 g) em acetato de etila (10 ml) foi adicionada a ela. A mistura foi aquecida a 70°C durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e salmoura foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com acetato de etila, e o extrato foi seco e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 4-fenil-2-(1-piperazinil)tiazol (2,38 g) como um óleo amarelo.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (0,810 g) e o composto do título (0,901 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-fenil-2-tiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,59 g) foi obtida como um sólido amarelo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,84 - 1,98 (1H, m), 2,40 - 2,72 (5H, m), 2,80 - 3,18 (3H, m), 3,34 (1H, t, J = 9,9 Hz), 3,49 - 4,15 (7H, m), 4,38 - 4,80 (3H, m), 6,78 (1H, s), 7,26 - 7,46 (13H, m), 7,83 (2H, d, J = 7,1 Hz).

(4) O composto acima mencionado (1,59 g) foi dissolvido em etanol (6 ml), e 4,1 moles/l de ácido clorídrico-etanol (6 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (1,41 g) como um pó marrom pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,27 - 2,42 (1H, m), 2,95 - 3,18 (3H, m), 3,37 - 4,18 (16H, m), 4,47 - 4,78 (3H, m), 7,30 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,37 - 7,45 (3H, s), 7,87 (2H, d, J = 7,1 Hz), 9,17 (1H, brs), 10,93 (1H, brs).

Exemplo 227

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-{4-(4-cianofenil)-2-

187

tiazolil)-1-piperazinil}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) 4-Acetilbenzonitrila (4,35 g) foi dissolvida em clorofórmio (40 ml), e uma solução de bromo (1,7 ml) em clorofórmio (10 ml) foi adicionada em gotas. A mistura foi agitada em temperatura ambiente. A mistura de reação foi lavada com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, seca e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (40 ml), e tiocianato de sódio (2,4 g) foi adicionado a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. Salmoura foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi concentrada com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 4-(2-isocianatoacetil)benzonitrila (4,39 g) como cristais amarelos.

(2) O composto acima mencionado (4,39 g) e piperazina (4,15 g) foram dissolvidos em etanol (70 ml), e a mistura foi agitada a 80°C durante 1 hora com aquecimento. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e salmoura foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 1-[4-(4-cianofenil)-2-tiazolil]piperazina (1,83 g) como um sólido amarelo.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (0,892 g) e o composto do título (0,901 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{4-[4-(4-cianofenil)-2-tiazolil]-1-piperazinil}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,40 g) foi obtida como um sólido-marrom.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,83 - 1,98 (1H, m), 2,38 - 2,75 (5H, m), 2,82 - 3,22 (3H, m), 3,34 (1H, t, $J = 9,9$ Hz), 3,48 - 4,15 (7H, m), 4,38 - 4,81 (3H, m), 6,93 (1H, s), 7,65 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,34 (2H, d, $J = 8,3$ Hz).

(4) O composto acima mencionado (1,39 g) foi dissolvido em acetato de etila (3 ml), e 4 moles/l ácido clorídrico-acetato de etila (6 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 dias. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o

composto do título (1,23 g) como um pó amarelo pálido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 2,24 - 2,38 (1H, m), 2,94 - 3,18 (3H, m), 3,35 - 4,14 (16H, m), 4,46 - 4,78 (3H, m), 7,73 (1H, s), 7,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,07 (2H, d, J = 8,5 Hz), 9,16 (1H, brs), 10,83 (1H, brs).

5 Exemplo 228

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 5-cloro-1-fenil-1H-tetrazol (2,10 g) e piperazina (10,0 g), e reação a 100°C da mesma maneira como no Exemplo 196 (1), 1-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazina (2,67 g) foi obtida como um pó amarelo pálido.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (0,59 g) e o composto do título (0,696 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,19 g) foi obtida como um pó branco.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (1,19 g), e da mesma maneira como no Exemplo 133 (2), o composto do título (0,863 g) foi obtido como um pó branco.

20 ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,02 - 2,22 (1H, m), 2,80 - 3,95 (16H, m), 4,45 - 4,73 (3H, m), 7,57 - 7,73 (5H, m), 9,04 (1H, brs), 10,61 (1H, brs).

Exemplo 229

25 Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) 1-Benziloxicarbonilpiperazina (2,07 g) foi dissolvida em diclorometano (50 ml), e isocianato de ciclohexila (1,20 ml) foi adicionado a ela em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 1 hora. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (100 ml). Oxidocloreto de fósforo (8,8 ml) foi adicionado a ele, e a mistura foi refluxada durante 18 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e 0,5 mol/l de uma solução de triazol em acetonitrila (100

ml) foi adicionado ao resíduo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com acetato de etila, e o extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi destilado sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em metanol (100 ml). Uma solução aquosa (20 ml) de azida de sódio (6,50 g) foi também adicionada. A mistura foi agitada a 70°C durante 3 horas e a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Água foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 1-benziloxicarbonil-4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)piperazina (390 mg) tal como um pó branco.

(2) O composto acima mencionado (388 mg) foi dissolvido em etanol (10 mL) e acetato de etila (10 mL). A mistura foi agitada na presença de carbono / paládio a 10% (140 mg) sob uma atmosfera de hidrogênio (1 atm) durante 2 horas. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 1-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)piperazina (248 mg) tal como um pó branco.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (248 mg) e o composto do título (290 mg) do Exemplo de Referência 12, e do mesmo modo como no Exemplo 70 (1), 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (502 mg) foi obtida tal como um pó branco.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (502 mg), e do mesmo modo como no Exemplo 133 (2), o composto do título (302 mg) foi obtido tal como um pó branco.

¹H-RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,20 – 1,34 (1H, m), 1,40 – 1,50 (2H, m), 1,64 – 1,88 (5H, m), 1,97 – 2,03 (2H, m), 2,12 – 2,32 (1H, m), 2,90 – 4,05 (16H, m), 4,25 (1H, m), 4,48 – 4,75 (3H, m), 9,10 (1H, brs), 10,67 (1H, brs).

Exemplo 230

Síntese de dicloridrato de 3-((2S,4S)-4-[4-(2-benzimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 2-clorobenzimidazol (0,500 g) e piperazina (8,47 g), e do mesmo modo como no Exemplo 189 (1), 1-(2-benzimidazolil)-piperazina (0,086 g) foi obtida tal como um pó branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (86 mg) do Exemplo de Referência 12 e o composto do título (128 mg), e do mesmo modo como no Exemplo 70 (1), 3-((2S,4S)-4-[4-(2-benzimidazolil)-1-piperazinil]-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (203 mg) foi obtida tal como um sólido branco.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (203 mg), e do mesmo modo como no Exemplo 186 (2), o composto do título (94 mg) foi obtido tal como um pó branco.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,72 – 2,16 (1H, m), 2,65 – 4,30 (16H, m), 4,40 – 4,80 (3H, m), 7,18 – 7,33 (2H, m), 7,36 – 7,51 (2H, m), 8,95 (1H, brs), 9,70 (1H, brs), 10,50 (1H, brs), 13,71 (2H, brs).

Exemplo 231

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S,4S)-4-[4-(5-ciano-2-benzimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) 4-Amino-3-nitrobenzonitrila (25 g) foi dissolvida em metanol (200 mL) e tetrahidrofurano (200 mL). A mistura foi agitada na presença de carbono /paládio a 10% (3,0 g) sob uma atmosfera de hidrogênio (1 atm) durante 20 horas. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 3,4-diaminobenzonitrila (20 g) tal como um sólido-marrom de carvão vegetal.

(2) O composto acima mencionado (2,60 g) foi dissolvido em DMF (20 mL) e piridina (2 mL), e uma solução de trifosgeno (2,12 g) em tetrahidrofurano (20 mL) foi adicionada em gotas sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. Ácido clorídrico diluído foi adicionado à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e acetato de etila foi adicionado ao resí-

duo. O sólido precipitado foi coletado por filtragem para produzir 2-hidroxibenzimidazol-5-carbonitrila (896 mg) tal como um sólido purpúreo.

(3) O composto acima mencionado (894 mg) foi dissolvido em oxiclreto de fósforo (12 mL), e a solução foi refluxada durante 3 horas. A
5 mistura de reação foi adicionada ao gelo, e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, seco e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir

2-clorobenzimidazol-5-carbonitrila (322 mg) tal como um pó branco.

10 (4) O produto (345 mg) do Exemplo 199 (3) foi dissolvido em N-metil-2-pirrolidona (6 mL), e o composto acima mencionado (182 mg) e N,N-diisopropiletilamina (180 µL) foram adicionados a este. A mistura foi agitada a 100°C durante 17 horas. A mistura de reação foi adicionada à água, e a
15 mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, seco e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC para produzir 3-((2S,4S)-1-benziloxicarbonil-4-[4-(5-ciano-2-benzimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (250 mg) tal como um sólido branco.

(5) Empregando-se o composto acima mencionado (200 mg), e
20 da mesma maneira como no Exemplo 199 (5), o composto do título (50 mg) foi obtido tal como um pó branco.

¹H-RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,89 – 2,09 (1H, m), 2,78 – 4,20 (16H, m), 4,47 – 4,82 (3H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,81 (1H, s), 8,97 (1H, brs), 10,28 (1H, brs).

25 Exemplo 232

Síntese de tribromidrato de 3-((2S,4S)-4-[4-(5-trifluorometil-2-benzimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 4-trifluorometil-2-nitroanilina (25,0 g), e do mesmo modo como no Exemplo 231 (1), 4-trifluorometil-1,2-fenilenodiamina
30 (21,3 g) foi obtida tal como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (10,2 g) e do mesmo modo como no Exemplo 231 (2), a mistura de reação foi adicionada

1934

à água. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir 5-trifluorometil-2-hidroxibenzimidazol (3,28 g) tal como um sólido branco.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (3,27 g), e do mesmo modo como no Exemplo 231 (3), 2-cloro-5-trifluorometilbenzimidazol (2,48 g) foi obtido tal como um pó branco.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (226 mg) e o produto (345 mg) do Exemplo 199 (3), e do mesmo modo como no Exemplo 231 (4), 3-((2S,4S)-1-benziloxicarbonil-4-[4-(5-trifluorometil-2-benzimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (192 mg) foi obtida tal como um sólido branco.

(5) 30% de solução de ácido acético – brometo de hidrogênio (10 mL) foram adicionados ao composto acima mencionado (190 mg), e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 6 horas. Éter dietílico foi adicionado à mistura de reação, e o sólido precipitado foi coletado por filtração e lavado com etanol. O composto do título (101 mg) foi obtido tal como um pó branco.

¹H-RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,76 – 1,96 (1H, m), 2,75 – 4,80 (16H, m), 4,46 – 4,74 (3H, m), 7,60 (2H, s), 7,67 (1H, s), 8,96 (1H, brs), 9,59 (1H, brs), 13,02 (1H, brs).

Exemplo 233

Síntese de tribromidrato de 3-((2S,4S)-4-[4-(5-fluoro-2-benzimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 4-fluoro-2-nitroanilina (25,0 g), e do mesmo modo como no Exemplo 231 (1), 4-fluoro-1,2-fenilenodiamina (20,1 g) foi obtida tal como um sólido-marrom de carvão vegetal.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (10,0 g) e do mesmo modo como no Exemplo 231 (2), a mistura de reação foi adicionada à água. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir 5-fluoro-2-hidroxibenzimidazol (2,14 g) tal como um sólido-marrom.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (2,13 g), e do mesmo modo como no Exemplo 231 (3), 2-cloro-5-fluorobenzimidazol (1,44 g) foi obtido tal como um sólido-marrom.

193

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (174 mg) e o produto (345 mg) do Exemplo 199 (3), e do mesmo modo como no Exemplo 231 (4), 3-((2S,4S)-1-benziloxicarbonil-4-[4-(5-fluoro-2-benzimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (66 mg) foi obtida tal como um sólido branco.

(5) Empregando-se o composto acima mencionado (66 mg), e do mesmo modo como no Exemplo 232 (5), o composto do título (20 mg) foi obtido tal como um pó branco.

¹H-RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,77 – 1,97 (1H, m), 2,88 – 4,20 (16H, m), 4,46 – 4,76 (3H, m), 7,12 – 7,16 (1H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,5, 2,2Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,7, 4,5Hz), 8,97 (1H, brs), 9,61 (1H, brs), 13,16 (1H, brs).

Exemplo 234

Síntese de tribromidrato de 3-((2S,4S)-4-[4-(5-cloro-2-benzimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) 2-Clorobenzimidazol (1,05 g) foi dissolvido em DMF (10 ml), e N-clorossuccinimida (1,01 g) foi adicionado a este. A mistura foi agitada a 60°C durante 30 minutos e a mistura de reação foi adicionada à água. O sólido precipitado foi coletado por filtragem para produzir 2,5-diclorobenzimidazol (0,480 g) tal como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (191 mg) e o produto (345 mg) do Exemplo 199 (3), e do mesmo modo como no Exemplo 231 (4), 3-((2S,4S)-1-benziloxicarbonil-4-[4-(5-cloro-2-benzimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (122 mg) foi obtida tal como um sólido amarelo pálido.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (110 mg), e do mesmo modo como no Exemplo 232 (5), o composto do título (56 mg) foi obtido tal como um pó branco.

¹H-RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,76 – 1,96 (1H, m), 2,70 – 4,87 (16H, m), 4,46 – 4,74 (3H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,5, 1,7Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,48 (1H, d, J = 1,7Hz), 8,96 (1H, brs), 9,59 (1H, brs), 13,15 (1H, brs).

Exemplo 235

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S,4S)-4-[4-(5-nitro-2-benzimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 4-nitro-1,2-fenilenodiamina (9,12 g), e do mesmo modo como no Exemplo 231 (2), a mistura de reação foi adicionada à água. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir 5-nitro-2-hidroxibenzimidazol (5,69 g) tal como um sólido amarelo.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (5,69 g), e do mesmo modo como no Exemplo 231 (3), 2-cloro-5-nitrobenzimidazol (2,41 g) foi obtido tal como um sólido amarelo.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (1,00 g) e piperazina (4,70 g), e por reação a 100°C da mesma maneira como no Exemplo 196 (1), 1-(5-nitro-2-benzimidazolil)piperazina (0,16 g) foi obtida tal como um sólido laranja.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (160 mg) e o composto do título (162 mg) do Exemplo de Referência 12, e do mesmo modo como no Exemplo 70 (1), 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-nitro-2-benzimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (172 mg) foi obtida tal como um sólido amarelo.

(5) Empregando-se o composto acima mencionado (172 mg), e do mesmo modo como no Exemplo 133 (2), o composto do título foi obtido tal como um pó amarelo.

¹H-RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 2,08 – 2,24 (1H, m), 2,78 – 4,03 (16H, m), 4,48 – 4,75 (3H, m), 7,52 (2H, d, J = 8,6Hz), 8,11 (2H, dd, J = 8,6, 2,0Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,0Hz), 9,06 (1H, brs), 10,59 (1H, brs).

Exemplo 236

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S,4S)-4-[4-(1-metil-2-benzimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Hidreto de sódio (contido em 60%, 0,288 g) foi suspenso em DMF (10 mL), e 2-clorobenzimidazol (1 g) foi adicionado a este. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos e iodeto de metila (0,61 mL) foi adicionado a esta. Após agitação à temperatura ambiente du-

191

rante 1 hora, água foi adicionada à mistura de reação. A mistura foi extraída com acetato de etila, e o extrato foi lavado com salmoura e concentrado sob pressão reduzida para produzir 2-cloro-1-metilbenzimidazol (0,928 g) tal como um pó branco.

5 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (0,928 g) e piperazina (9,60 g), e do mesmo modo como no Exemplo 189 (1), 1-(1-metil-2-benzimidazolil)piperazina (1,18 g) foi obtida tal como um sólido amarelo pálido.

10 (3) Empregando-se o composto acima mencionado (476 mg) e o composto do título (601 mg) do Exemplo de Referência 12, e do mesmo modo como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(1-metil-2-benzimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (947 mg) foi obtida tal como um sólido branco.

15 (4) Empregando-se o composto acima mencionado (857 mg), e do mesmo modo como no Exemplo 186 (2), o composto do título (532 mg) foi obtido tal como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 2,19 – 2,38 (1H, m), 2,89 – 3,20 (3H, m), 3,30 – 4,30 (13H, m), 3,79 (3H, s), 4,42 – 4,85 (3H, m), 7,34 – 7,47 (2H, m), 7,53 – 7,63 (1H, m), 7,64 – 7,76 (1H, m), 9,15 (1H, brs), 11,08 (1H, brs).

20 Exemplo 237

Síntese de triidrocloreto de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-trifluorometil-1-metil-2-benzimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

25 (1) 4-Flúor-3-nitrobenzotrifluoreto (25 g) foi dissolvido em etanol (50 mL), e 30% de solução de metilamina - etanol (97,9 g) foram gradualmente adicionados em gotas sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 40 minutos. A mistura de reação foi adicionada a água, e o sólido precipitado foi coletado por filtragem para produzir 4-metilamino-3-nitrobenzotrifluoreto (25,5 g) como cristais amarelos.

30 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (25,3 g), e do mesmo modo como no Exemplo 231 (1), 4-trifluorometil-N1-metil-1,2-fenilenodiamina (21,9 g) foi obtida tal como um sólido amarelo pálido.

(3) O composto acima mencionado (21,9 g) foi submetido à reação da mesma maneira como no Exemplo 231 (2), e água foi adicionada à mistura de reação. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir 5-trifluorometil-2-hidróxi-1-metilbenzimidazol (23,8 g) tal como um sólido branco.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (10,1 g), e do mesmo modo como no Exemplo 231 (3), 2-cloro-5-trifluorometil-1-metilbenzimidazol (10,5 g) foi obtido tal como um sólido branco.

(5) Empregando-se o composto acima mencionado (5,07 g) e piperazina (18,6 g), e por reação a 100°C da mesma maneira como no Exemplo 196 (1), 1-(5-trifluorometil-1-metil-2-benzimidazolil)piperazina (4,87 g) foi obtida tal como um sólido branco.

(6) Empregando-se o composto acima mencionado (485 mg) e o composto do título (518 mg) do Exemplo de Referência 12, e do mesmo modo como no Exemplo 70 (1), 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-trifluorometil-1-metil-2-benzimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (978 mg) foi obtida tal como um pó branco.

(7) Empregando-se o composto acima mencionado (978 mg), e do mesmo modo como no Exemplo 133 (2), o composto do título (483 mg) foi obtido tal como um pó branco.

¹H-RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 2,23 – 2,43 (1H, m), 2,97 – 4,15 (16H, m), 3,76 (3H, s), 4,49 – 4,77 (3H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,80 (1H, s), 9,14 (1H, brs), 10,94 (1H, brs).

Exemplo 238

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S,4S)-4-[4-(5-flúor-1-metil-2-benzimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 2,5-difluoronitrobenzeno (25,4 g), e do mesmo modo como no Exemplo 237 (1), 5-flúor-2-(metilamino)nitrobenzeno (27,2 g) foi obtido tal como um sólido laranja.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (27,2 g), e do mesmo modo como no Exemplo 231 (1), 4-flúor-N1-metil-1,2-fenilenodiamina (20,9 g) foi obtida tal como um sólido laranja.

198
A

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (18,1 g), e do mesmo modo como no Exemplo 231 (2), 5-flúor-2-hidróxi-1-metilbenzimidazol (0,682 g) foi obtido tal como um sólido amarelo pálido.

5 (4) Empregando-se o composto acima mencionado (675 mg), e do mesmo modo como no Exemplo 231 (3), 2-cloro-5-flúor-1-metilbenzimidazol (647 mg) foi obtido tal como um sólido branco.

(5) Empregando-se o composto acima mencionado (0,633 g) e piperazina (3,2 g), e por reação a 100°C da mesma maneira como no Exemplo 196 (1), 1-(5-flúor-1-metil-2-benzimidazolil)piperazina (0,77 g) foi obtida
10 tal como um sólido amarelo pálido.

(6) Empregando-se o composto acima mencionado (0,76 g) e o composto do título (0,80 g) do Exemplo de Referência 12, e do mesmo modo como no Exemplo 70 (1), 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-flúor-1-metil-2-benzimidazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina
15 (1,40 g) foi obtida tal como um pó branco.

(7) Empregando-se o composto acima mencionado (1,40 g), e do mesmo modo como no Exemplo 133 (2), o composto do título (0,676 g) foi obtido tal como um pó branco.

¹H-RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 2,20 – 2,40 (1H, m), 2,85 – 4,14
20 (16H, m), 3,76 (3H, s), 4,49 – 4,76 (3H, m), 7,23 (1H, m), 7,38 (1H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 8,7, 4,3 Hz), 9,13 (1H, brs), 11,03 (1H, brs).

Exemplo 239

Síntese de dicloridrato de 3-((2S,4S)-4-[4-(5-ciano-2-benzoxazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

25 (1) 3-Amino-4-cianofenol (6,71 g) foi dissolvido em piridina (100 mL), e etilxantato de potássio (8,82 g) foi adicionado a este. A mistura foi refluxada durante 2 horas. Após deixar esfriar, água gelada (200 mL) foi adicionada à mistura de reação, e ácido clorídrico conc. (40 mL) foi adicionado a esta. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir 5-ciano-2-mercaptobenzoxazol (5,62 g) tal como um pó cinza.
30

(2) O composto acima mencionado (5 g) e duas gotas de DMF foram adicionados ao cloreto de tionila (20 mL), e a mistura foi refluxada

nas
A

durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir 2-cloro-5-cianobenzoxazol (5,06 g).

(3) Piperazina (4,29 g) foi dissolvida em DMF (40 mL), e o composto acima mencionado (2,96 g) foi adicionado a esta. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi adicionada à água, e a mistura foi extraída com clorofórmio. 1 mol/L de ácido clorídrico foi adicionado ao extrato, e a camada aquosa foi separada. Solução de hidróxido de sódio aquosa foi adicionada a esta, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 1-(5-ciano-2-benzoxazolil)piperazina (0,933 g) tal como um pó amarelo pálido.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (502 mg) e o composto do título (601 mg) do Exemplo de Referência 12, e do mesmo modo como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-ciano-2-benzoxazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (428 mg) foi obtida tal como um pó branco.

(5) O composto acima mencionado (424 mg) foi dissolvido em clorofórmio (10 mL), e 5 moles/L de ácido clorídrico – acetato de etila (5 mL) foram adicionados a este. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas e a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com etanol para produzir o composto do título (302 mg) tal como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,94 – 2,26 (1H, m), 2,80 – 3,00 (1H, m), 3,00 – 4,30 (15H, m), 4,45 – 4,78 (3H, m), 7,56 (1H, dd, $J = 8,4, 1,8\text{Hz}$), 7,66 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,83 (1H, d, $J = 1,5\text{Hz}$), 9,05 (1H, brs), 10,43 (1H, brs).

Exemplo 240

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S,4S)-4-[4-(5-ciano-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) 2-Bromo-5-nitroanilina (10 g) foi dissolvida em N-metil-2-pirrolidona (50 mL), e etilxantato de potássio (14,8 g) foi adicionado a esta. A mistura foi agitada a 140°C com aquecimento. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e água (300 mL) e ácido clorídrico conc. (10 mL) foram adicionados ao resíduo. O sólido precipitado foi coletado por

filtragem, o qual foi em seguida dissolvido em 1 mol/l de solução de hidróxi-
do de sódio aquosa (80 mL). Após lavagem com clorofórmio, 1 mol/l de áci-
do clorídrico foi adicionado a este, e o sólido precipitado foi coletado por
filtragem para produzir 2-mercapto-5-nitrobenzotiazol (8,43 g) tal como um
5 pó laranja.

(2) Hidreto de sódio (contido em 60%, 1,05 g) foi suspenso em
DMF (50 mL) e o composto acima mencionado (8,43 g) foi adicionado a este
sob resfriamento com gelo. Depois da mistura ser agitada durante 30 minu-
tos, iodeto de metila (2,72 ml) foi adicionado a esta sob resfriamento com
10 gelo. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistu-
ra de reação foi adicionada à água, e a mistura foi extraída com acetato de
etila (o material insolúvel foi removido por filtragem). O extrato foi lavado
sucessivamente com água e salmoura e concentrado sob pressão reduzida
para produzir 2-metiltio-5-nitrobenzotiazol (4,82 g) tal como um pó marrom
15 pálido.

(3) O composto acima mencionado (3,33 g) foi dissolvido em
etanol (70 mL), e diidrato de cloreto (II) (14,0 g) foi adicionado a este. A
mistura foi refluxada durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada
sob pressão reduzida, e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa
20 saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com clorofórmio (o
material insolúvel foi filtrado). O extrato foi lavado com salmoura e concen-
trado sob pressão reduzida para produzir 5-amino-2-metiltiobenzotiazol
(2,54 g) tal como um sólido laranja-avermelhada.

(4) O composto acima mencionado (2,54 g) foi suspenso em
25 água (40 mL) e ácido clorídrico conc. (3,75 ml) foi adicionado a este sob
resfriamento com gelo. Além disso foi adicionado em gotas uma solução de
nitrito de sódio (1,00 g) em água (10 ml) sob resfriamento com gelo. Após
agitação da mistura de reação durante 20 minutos, 5% de solução de car-
bonato de potássio aquosa (20 ml) foram adicionados em gotas sob resfria-
30 mento com gelo. Esta mistura de reação foi adicionada em gotas sob resfri-
amento com gelo a uma solução de cianeto de cobre (2,35 g) e cianeto de
potássio (3,44 g) em água (40 ml) preparada separadamente. Após agitação

sob resfriamento com gelo durante 1 hora, a mistura foi agitada a 50°C durante 10 minutos com aquecimento. A mistura de reação foi adicionada à água (50 ml), e a mistura foi extraída com acetato de etila (o material insolúvel foi filtrado). O extrato foi lavado com salmoura, e concentrado sob pressão reduzida para produzir 5-ciano-2-metiltiobenzotiazol (1,96 g).

(5) Empregando-se o composto acima mencionado (0,645 g) e piperazina (8,08 g), e do mesmo modo como no Exemplo 189 (1), 1-(5-ciano-2-benzotiazolil)piperazina (0,601 g) foi obtida tal como um sólido-marrom.

(6) Empregando-se o composto acima mencionado (601 mg) e o composto do título (601 mg) do Exemplo de Referência 12, e do mesmo modo como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-ciano-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (649 mg) foi obtida tal como um pó laranja pálido.

(7) Empregando-se o composto acima mencionado (649 mg), e do mesmo modo como no Exemplo 239 (5), o composto do título (500 mg) foi obtido tal como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,04 – 2,28 (1H, m), 2,82 – 3,00 (1H, m), 3,00 – 4,30 (15H, m), 4,43 – 4,80 (3H, m), 7,53 (1H, dd, J = 8,2, 1,5Hz), 7,93 (1H, d, J = 1,5Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,2Hz), 9,08 (1H, brs), 10,51 (1H, brs).

Exemplo 241

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S,4S)-4-[4-(6-ciano-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Hidreto de sódio (contendo em 60%, 6,15 g) foi suspenso em DMF (120 mL) e 2-mercapto-6-nitrobenzotiazol (20 g) foi adicionado a este sob resfriamento com gelo. Após o término do borbulhamento, iodeto de metila (26,4 mL) foi adicionado a este. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. Água (800 mL) foi adicionada à mistura de reação, e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir 2-metiltio-6-nitrobenzotiazol (21,2 g) tal como um pó amarelo pálido.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (10 g) e cloreto de estanho (II) (41,9 g), e da mesma maneira como no Exemplo 240 (3),



6-amino-2-metiltiobenzotiazol (7,75 g) foi obtido tal como um sólido branco.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (2,59 g), nitrato de sódio (1,00 g), cianeto de cobre (2,35 g) e cianeto de potássio (3,44 g), e do mesmo modo como no Exemplo 240 (4), 6-ciano-2-mercaptobenzotiazol (2,22 g) foi obtido tal como um sólido-marrom.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (2,04 g) e piperazina (8,82 g), e do mesmo modo como no Exemplo 189 (1), 1-(6-ciano-2-benzotiazolil)piperazina (2,02 mg) foi obtida tal como um sólido marrom-avermelhado.

(5) Empregando-se o composto acima mencionado (538 mg) e o composto do título (601 mg) do Exemplo de Referência 12, e do mesmo modo como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(6-ciano-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (526 mg) foi obtida tal como um pó laranja.

(6) Empregando-se o composto acima mencionado (526 mg), e do mesmo modo como no Exemplo 239 (5), o composto do título (394 mg) foi obtido tal como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 2,00 – 2,30 (1H, m), 2,80 – 3,00 (1H, m), 3,00 – 4,30 (15H, m), 4,42 – 4,80 (3H, m), 7,59 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,72 (1H, dd, $J = 8,1, 1,5\text{Hz}$), 8,39 (1H, d, $J = 1,5\text{Hz}$), 9,06 (1H, brs), 10,58 (1H, brs).

Exemplo 242

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S,4S)-4-[4-(6-trifluorometil-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) 4-Amino-3-bromobenzotrifluoreto (2,40 g) foi dissolvido em N-metil-2-pirrolidona (10 mL), e etilxantato de potássio (3,52 g) foi adicionado a este. A mistura foi agitada a 160°C durante 3 horas com aquecimento. Água (300 mL) foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado sucessivamente com água e salmoura, e concentrado sob pressão reduzida para produzir 6-trifluorometil-2-mercaptobenzotiazol (607 mg) tal como um pó laranja.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (607 mg), hidreto de sódio (contendo em 60%, 155 mg) e iodeto de metila (241 mL), e

do mesmo modo como no Exemplo 236 (1), 6-trifluorometil-2-metiltiobenzotiazol (665 mg) foi obtido tal como um sólido-marrom.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (0,665 g) e piperazina (11,5 g), e do mesmo modo como no Exemplo 189 (1), 1-(6-trifluorometilbenzotiazolil)piperazina (0,56 g) foi obtida tal como um pó branco.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (560 mg) e o composto do título (532 mg) do Exemplo de Referência 12, e do mesmo modo como no Exemplo 70 (1), 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(6-trifluorometil-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (477 mg) foi obtida tal como um pó branco.

(5) Empregando-se o composto acima mencionado (477 mg), e do mesmo modo como no Exemplo 186 (2), o composto do título (403 mg) foi obtido tal como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,05 – 2,33 (1H, m), 2,79 – 3,00 (1H, m), 3,00 – 3,29 (2H, m), 3,29 – 4,30 (13H, m), 4,45 – 4,80 (3H, m), 7,58 – 7,70 (2H, m), 8,34 (1H, s), 9,10 (1H, brs), 10,72 (1H, brs).

Exemplo 243

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S,4S)-4-[4-(6-metóxi-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 2-cloro-6-metoxibenzotiazol (1 g) e piperazina (8,63 g), e do mesmo modo como no Exemplo 189 (1), 1-(6-metoxibenzotiazolil)piperazina (1,22 g) foi obtida tal como um pó marrom pálido.

(5) Empregando-se o composto acima mencionado (549 mg) e o composto do título (601 mg) do Exemplo de Referência 12, e do mesmo modo como no Exemplo 70 (1), 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(6-metóxi-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (420 mg) foi obtida tal como um pó branco.

(6) Empregando-se o composto acima mencionado (420 mg), e do mesmo modo como no Exemplo 186 (2), o composto do título (393 mg) foi obtido tal como um pó branco.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 2,22 – 2,41 (1H, m), 2,90 – 3,20 (3H, m), 3,25 – 4,20 (13H, m), 3,77 (3H, s), 4,42 – 4,81 (3H, m), 6,96 (1H, dd, $J = 8,9$, 2,6Hz), 7,47 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,50 (1H, d, $J = 2,6\text{Hz}$).

Exemplo 244

5 Síntese de triidrocloreto de 3-((2S,4S)-4-[4-(6-isopropóxi-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) 4-Isopropoxianilina (24,2 g) foi dissolvida em ácido acético (300 mL), e a mistura de bromo (8,25 mL) e ácido acético (80 mL) foi adicionada em gotas. Após agitação à temperatura ambiente durante 2 horas, a
10 mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Água foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com dietiléter. O extrato foi lavado sucessivamente com solução de tiosulfato de sódio aquosa e salmoura, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 2-bromo-4-isopropoxianilina (10,2 g) tal como
15 um óleo marrom-preto.

(2) O composto acima mencionado (10,2 g) foi dissolvido em N-metil-2-pirrolidona (50 mL), e etilxantato de potássio (14,2 g) foi adicionado a este. A mistura foi agitada a 140°C durante 6 horas com aquecimento. A
20 mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e 1 mol/L de solução de hidróxido de sódio aquosa (50 mL) foi adicionado ao resíduo. A mistura foi lavada com clorofórmio, e ácido clorídrico conc. (30 mL) foi adicionado a esta. A mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 6-isopropóxi-2-mercaptobenzotiazol (12,6 g) tal como um óleo marrom-preto.

(3) O composto acima mencionado (11,6 g) e 2 gotas de DMF foram adicionados ao cloreto de tionila (30 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com clorofórmio.
30 O extrato foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 2-cloro-6-isopropoxibenzotiazol (9,37 g) tal como um óleo preto.

204

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (9,37 g) e piperazina (35,4 g), e do mesmo modo como no Exemplo 189 (1), 1-(6-isopropóxi-2-benzotiazolil)piperazina (2,8 g) foi obtida tal como um pó preto.

5 (5) Empregando-se o composto acima mencionado (1,25 g) e o composto do título (0,901 g) do Exemplo de Referência 12, e do mesmo modo como no Exemplo 70 (1), 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(6-isopropóxi-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (0,993 g) foi obtida tal como um pó marrom pálido.

10 (6) Empregando-se o composto acima mencionado (933 mg), e do mesmo modo como no Exemplo 186 (2), o composto do título (749 mg) foi obtido tal como um pó branco.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 1,26 (6H, d, $J = 6,0\text{Hz}$), 2,20 – 2,40 (1H, m), 2,90 – 3,20 (3H, m), 3,28 – 4,12 (14H, m), 4,39 – 4,80 (3H, m), 6,92 (1H, dd, $J = 8,8, 2,6\text{Hz}$), 7,44 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,48 (1H, d, $J = 2,6\text{Hz}$), 9,18
15 (1H, brs), 10,90 (1H, brs).

Exemplo 245

Síntese de dicloridrato de 3-((2S,4S)-4-[4-(5-nitro-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

20 (1) Empregando-se 2-metiltio-5-nitrobenzotiazol [produto do Exemplo 240 (2), 1,5 g] e piperazina (11,4 g), e do mesmo modo como no Exemplo 189 (1), 1-(5-nitro-2-benzotiazolil)piperazina (1,55 g) foi obtida tal como um pó amarelo.

25 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (581 mg) e o composto do título (601 mg) do Exemplo de Referência 12, e do mesmo modo como no Exemplo 70 (1), 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-nitro-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (507 mg) foi obtida tal como um pó amarelo.

30 (3) Empregando-se o composto acima mencionado (507 mg), e do mesmo modo como no Exemplo 186 (2), o composto do título (243 mg) foi obtido tal como um pó amarelo.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 2,00 – 2,22 (1H, m), 2,79 – 3,00 (1H, m), 3,00 - 4,30 (15H, m), 4,42 - 4,80 (3H, m), 7,98 (1H, dd, $J = 8,7, 2,2\text{Hz}$), 8,13

(1H, d, J = 8,7Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,2Hz), 9,05 (1H, brs), 10,40 (1H, brs).

Exemplo 246

Síntese de dicloridrato de 3-((2S,4S)-4-[4-(6-nitro-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

5 (1) Ácido sulfúrico conc. (50 mL) foi adicionado a 2-clorobenzotiazol (10 g) sob resfriamento com gelo, e ácido nítrico conc. (5 mL) foi adicionado em gotas sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada sob resfriamento com gelo durante 1 hora, e água gelada (600 mL) foi adicionada à mistura de reação. O sólido precipitado foi coletado por filtra-
10 gem, o qual foi em seguida recristalizado a partir da acetona para produzir 2-cloro-6-nitrobenzotiazol (6,36 g) tal como um pó amarelo pálido.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (6,36 g) e piperazina (25,8 g), e do mesmo modo como no Exemplo 189 (1), 1-(6-nitro-2-benzotiazolil)piperazina (1,84 g) foi obtida tal como um pó amarelo.

15 (3) Empregando-se o composto acima mencionado (581 mg) e o composto do título (601 mg) do Exemplo de Referência 12, e do mesmo modo como no Exemplo 70 (1), 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(6-nitro-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (664 mg) foi obtida tal como um pó amarelo.

20 (4) Empregando-se o composto acima mencionado (588 mg), e do mesmo modo como no Exemplo 186 (2), o composto do título (495 mg) foi obtido tal como um pó amarelo.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,00 – 2,26 (1H, m), 2,83 – 3,00 (1H, m), 3,01 – 4,30 (15H, m), 4,43 – 4,80 (3H, m), 7,60 (1H, d, J = 9,0Hz), 8,19 (1H, dd, J = 9,0, 2,4Hz), 8,89 (1H, d, J = 2,4Hz), 9,16 (1H, brs), 10,45 (1H, brs).
25

Exemplo 247

Síntese de dicloridrato de 3-((2S,4S)-4-[4-(6-flúor-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 2-bromo-4-fluoroanilina (25 g) e etilxantato de potássio (42,2 g), e do mesmo modo como no Exemplo 244 (2), 6-flúor-2-mercaptobenzotiazol (1,01 g) foi obtido tal como um pó branco.
30

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (1,01 g), hi-

706

dreto de sódio (contendo em 60%, 0,24 g), e iodeto de metila (373 mL), e do mesmo modo como no Exemplo 236 (1), 6-flúor-2-metiltiobenzotiazol (0,928 g) foi obtido tal como um sólido amarelo pálido.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (0,928 g) e piperazina (8,02 g), e do mesmo modo como no Exemplo 189 (1), 1-(6-flúor-2-benzotiazolil)piperazina (0,627 g) foi obtida tal como um óleo amarelo pálido.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (627 mg) e o composto do título (601 mg) do Exemplo de Referência 12, e do mesmo modo como no Exemplo 70 (1), 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(6-flúor-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (535 mg) foi obtida tal como um pó branco.

(5) Empregando-se o composto acima mencionado (535 mg), e do mesmo modo como no Exemplo 186 (2), o composto do título (441 mg) foi obtido tal como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,05 – 2,38 (1H, m), 2,82 – 4,30 (16H, m), 4,42 – 4,80 (3H, m), 7,17 (1H, td, J = 9,0, 2,7Hz), 7,52 (1H, dd, J = 9,0, 4,8Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,7, 2,7Hz), 9,09 (1H, brs), 10,72 (1H, brs).

Exemplo 248

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S,4S)-4-[4-(5-cloro-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 5-cloro-2-mercaptobenzotiazol (25 g), hidreto de sódio (contendo em 60%, 5,45 g) e iodeto de metila (8,49 mL), e do mesmo modo como no Exemplo 241 (1), 5-cloro-2-metiltiobenzotiazol (26,7 g) foi obtido tal como um pó branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (10,8 g) e piperazina (43,1 g), e do mesmo modo como no Exemplo 189 (1), 1-(6-cloro-2-benzotiazolil)piperazina (10,9 g) foi obtida tal como um pó branco.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (558 mg) e o composto do título (601 mg) do Exemplo de Referência 12, e do mesmo modo como no Exemplo 70 (1), 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-cloro-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (834

201

mg) foi obtida tal como um pó branco.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (834 mg), e do mesmo modo como no Exemplo 186 (2), o composto do título (735 mg) foi obtido tal como um pó branco.

5 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,20 – 2,40 (1H, m), 2,89 – 3,20 (3H, m), 3,23 – 3,60 (4H, m), 3,60 – 4,85 (12H, m), 7,18 (1H, dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 9,15 (1H, brs), 10,86 (1H, brs).

Exemplo 249

10 Síntese de triidrocloreto de 3-((2S,4S)-4-[4-(6-cloro-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 2,6-diclorobenzotiazol (1 g) e piperazina (8,44 g), e do mesmo modo como no Exemplo 189 (1), 1-(6-cloro-2-benzotiazolil)piperazina (1,24 g) foi obtida tal como um sólido marrom-pálido.

15 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (558 mg) e o composto do título (601 mg) do Exemplo de Referência 12, e do mesmo modo como no Exemplo 70 (1), 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(6-cloro-2-benzotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (740 mg) foi obtida tal como um pó branco.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (647 mg), e do mesmo modo como no Exemplo 186 (2), o composto do título (603 mg) foi obtido tal como um pó branco.

25 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,22 – 2,42 (1H, m), 2,90 – 3,21 (3H, m), 3,30 – 4,20 (13H, m), 4,43 – 4,81 (3H, m), 7,36 (1H, dd, $J = 8,5, 2,2\text{Hz}$), 7,52 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 8,01 (1H, d, $J = 2,2\text{Hz}$), 9,25 (1H, brs), 11,10 (1H, brs).

Exemplo 250

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S,4S)-4-[4-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

30 (1) Empregando-se 1-(1-metil-1H-indazol-3-il)piperazina (0,714 g) e o composto do título (0,901 g) do Exemplo de Referência 12, e do mesmo modo como no Exemplo 70 (1), 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-

(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (1,37 g) foi obtida tal como um sólido amarelo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,85 – 2,00 (1H, m), 2,42 – 2,55 (1H, m), 2,62 – 2,80 (4H, m), 2,83 – 3,22 (3H, m), 3,35 (1H, t, J = 10,1 Hz), 3,40 – 3,52 (4H, m), 3,63 – 4,14 (6H, m), 4,39 – 4,81 (3H, m), 7,01 (1H, t, J = 7,6Hz), 7,23 – 7,38 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,2Hz).

(2) O composto acima mencionado (1,36 g) foi dissolvido em etanol (3,5 mL), e 4,1 moles/L de ácido clorídrico – etanol (3,5 mL) foram adicionados a este. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o cristal obtido foi recristalizado a partir do etanol para produzir o composto do título (0,985 g) tal como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,30 – 2,42 (1H, m), 2,95 – 3,17 (3H, m), 3,2 – 4,2 (16H, m), 4,46 – 4,78 (3H, m), 7,02 – 7,08 (1H, m), 7,35 – 7,42 (1H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,2Hz), 9,17 (1H, brs), 10,86 (1H, brs), 12,40 (1H, brs).

Exemplo 251

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S,4S)-4-[4-(1-fenil-1H-indazol-3-il)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 1-(1-fenil-1H-indazol-3-il)piperazina (0,918 g) e o composto do título (0,901 g) do Exemplo de Referência 12, e do mesmo modo como no Exemplo 70 (1), 3-((2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(1-fenil-1H-indazol-3-il)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (1,23 g) foi obtida tal como um sólido branco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,41 (4,5H, s), 1,47 (4,5H, s), 1,88 – 2,04 (1H, m), 2,45 – 2,57 (1H, m), 2,66 – 3,18 (7H, m), 3,38 (1H, t, J = 9,9Hz), 3,50 – 4,15 (7H, m), 4,39 – 4,80 (3H, m), 7,11 (1H, t, J = 7,5Hz), 7,24 – 7,32 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,6Hz), 7,49 (2H, t, J = 7,5Hz), 7,66 – 7,78 (4H, m).

(2) O composto acima mencionado (1,22 g) foi dissolvido em etanol (3 mL), e 4,1 moles/L de ácido clorídrico-etanol (6 mL) foram adicionados a este. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 14 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto

do título (0,823 g) tal como um pó branco.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 2,30 – 2,46 (1H, m), 2,96 – 3,18 (3H, m), 3,3 – 4,2 (13H, m), 4,46 – 4,79 (3H, m), 7,17 – 7,25 (1H, m), 7,33 (1H, t, J = 7,4Hz), 7,46 – 7,58 (3H, m), 7,74 (2H, d, J = 7,6Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,2Hz), 9,18 (1H, brs), 10,94 (1H, brs), 12,50 (1H, brs).

Exemplo 252

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S,4S)-4-[4-(3-benz[d]isoxazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Cloridrato de hidroxilamônio (15 g) foi dissolvido em 10% de solução de hidróxido de sódio aquosa (220 mL), e uma solução de salicilato de etila (24 g) em 1,4-dioxano (70 mL) foi gradualmente adicionada, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. A mistura de reação foi concentrada até que a quantidade desta se tornasse quase a metade, e acidificada com ácido clorídrico conc. O sólido precipitado foi coletado por filtragem, o qual foi em seguida recristalizado a partir de metanol para produzir ácido salicilhidroxâmico (12 g) como cristais brancos.

(2) O composto acima mencionado (12 g) foi suspenso em tetraidrofurano (30 mL) e cloreto de tionila (13 mL) foi adicionado a este. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em 1,4-dioxano (30 mL). A esta solução foi gradualmente adicionada trietilamina (33 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi acidificada com ácido clorídrico conc., extraída com tolueno. O extrato foi lavado sucessivamente com água e salmoura, seco e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com éter de diisopropila para produzir 3-hidroxibenz[d] isoxazol (3,7 g) tal como um pó marrom pálido.

(3) Piridina (1,2 mL) e oxicloreto de fósforo (2,1 mL) foram adicionados ao composto acima mencionado (2,0 g), e a mistura foi agitada a 125°C durante 5 horas. Gelo foi adicionado à mistura de reação, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com água, seco e concentrado sob pressão reduzida para produzir 3-clorobenz[d]isoxazol (1,7 g) tal

como um sólido-marrom.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (1,7 g) e piperazina (7,6 g), e do mesmo modo como no Exemplo 189 (1), 4-(3-benz[d]isoxazolil)piperazina (0,944 g) foi obtida tal como um pó cinza.

5 (5) Empregando-se o composto do título (0,900 g) do Exemplo de Referência 12 e o composto acima mencionado (0,734 g), e do mesmo modo como no Exemplo 70 (1), 3-((2S,4S)-4-[4-(3-benz[d]isoxazolil)-1-piperazinil]-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,5 g) foi obtida tal como um sólido branco.

10 (6) Empregando-se o composto acima mencionado (1,0 g), e do mesmo modo como no Exemplo 70 (2), o composto do título (0,978 g) foi obtido tal como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,19 – 2,35 (1H, m), 2,90 – 3,16 (3H, m), 3,25 – 3,55 (4H, m), 3,60 – 4,15 (10H, m), 4,47 – 4,75 (4H, m), 7,06 – 7,12 (1H, m), 7,18 – 7,23 (1H, m), 7,36 (1H, d, J = 7,5Hz), 7,46 (1H, d, J = 7,8Hz), 9,13 (1H, brs), 10,86 (1H, brs).

Exemplo 253

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S,4S)-4-[4-(5-ciano-3-benz[d]isoxazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

20 (1) Salicilato de metila (149 g) foi dissolvido em ácido acético (900 mL), e bromo (50 mL) foi adicionado a este. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 21 horas. Água (10 L) foi adicionada à mistura de reação, e o sólido precipitado foi coletado por filtração, o qual foi em seguida recristalizado a partir de metanol para produzir 5-bromossalicilato de metila (175 g) como cristais brancos.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (30 g), e do mesmo modo como no Exemplo 252 (1), ácido 5-bromossalicilhidroxâmico (24 g) foi obtido como cristais brancos.

30 (3) Empregando-se o composto acima mencionado (10 g), e do mesmo modo como no Exemplo 252 (2), 5-bromo-3-hidroxibenz[d]isoxazol (8,6 g) foi obtido tal como um pó branco.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (8,6 g), e do

211

mesmo modo como no Exemplo 252 (3), 5-bromo-3-clorobenz[d]isoxazol (7,4 g) foi obtido tal como um pó branco.

(5) Empregando-se o composto acima mencionado (7,4 g) e piperazina (21 g), e do mesmo modo como no Exemplo 189 (1), 4-(5-bromo-3-benz[d]isoxazolil)piperazina (6,5 g) foi obtida tal como um pó cinza.

(6) O composto acima mencionado (6,5 g) foi dissolvido em uma solução de tetraidrofurano (100 mL) e hidróxido de sódio (1,0 g) em água (125 mL) e cloroformiato de benzila (3,9 mL) foi gradualmente adicionado sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração, e lavado com éter de diisopropila para produzir 1-benziloxicarbonil-4-(5-bromo-3-benz[d]isoxazolil)piperazina (8,3 g) tal como um pó marrom pálido.

(7) O composto acima mencionado (3,0 g) e cianeto de zinco (1,1 g) foram dissolvidos em DMF (15 mL), e tetracistrifenilfosfinapaládio (0,633 g) foi adicionado a este. A mistura foi agitada a 85°C durante 18 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi adicionada a 2 moles/l de amônia aquosa e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado sucessivamente com água e salmoura, seco e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 1-benziloxicarbonil-4-(5-ciano-3-benz[d]isoxazolil)piperazina (2,1 g) como um sólido branco.

(8) O composto acima mencionado (1,5 g) foi suspenso em metanol (60 ml), e formiato de amônio (1,8 g) e 5% de carbono de paládio (0,230 g) foram adicionados a este. A mistura foi refluxada durante 0,5 hora. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco e concentrado sob pressão reduzida para produzir uma mistura (1,1 g) contendo 4-(5-ciano-3-benz[d]isoxazolil)piperazina como um sólido branco.

(9) Empregando-se o composto do título (904 mg) e o composto acima mencionado (681 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-ciano-3-benz[d]isoxazolil)-1-

piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (778 mg) foi obtida como um sólido branco.

(10) Empregando-se o composto acima mencionado (778 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (349 mg) foi obtido como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 2,15 - 2,40 (1H, m), 2,90 - 3,20 (3H, m), 3,25 - 4,20 (14H, m), 4,47 - 4,77 (4H, m), 7,86 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,06 (1H, dd, $J = 8,7, 1,2$ Hz), 8,81 (1H, brs), 9,11 (1H, brs), 10,65 (1H, brs).

Exemplo 254

10 Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(5-metóxi-3-benz[d]-isoxazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Ácido 5-metoxissalicílico (41 g) foi dissolvido em acetonitrila (500 ml), e iodeto de etila (20 ml) e DBU (38 ml) foram adicionados a este. A mistura foi refluxada durante 6 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e 1 mol/l de ácido clorídrico foi adicionado ao resíduo. A mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado sucessivamente com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura, seco e concentrado sob pressão reduzida para produzir uma mistura (44 g) contendo 5-metoxissalicilato de etila como um óleo marrom.

20 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (44 g), e da mesma maneira como no Exemplo 252 (1), ácido 5-metoxissalicilhidroxâmico (33 g) foi obtido como cristais brancos.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (33 g), e da mesma maneira como no Exemplo 252 (2), 3-hidróxi-5-metoxibenz[d]isoxazol (5,9 g) foi obtido como um pó marrom pálido.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (5,9 g), e da mesma maneira como no Exemplo 252 (3), a mistura (4,2 g) contendo 3-cloro-5-hidroxibenz[d]isoxazol foi obtida como um óleo preto.

(5) Piperazina (19 g) foi fundida por aquecimento a 140°C , e o composto do título acima mencionado (4,2 g) foi adicionado a esta. Após agitação a 140°C durante 1 hora, a mistura foi derramada em água gelada e extraída com clorofórmio. Após secagem, o solvente foi evaporado sob

pressão reduzida, e o resíduo foi diluído com acetato de etila e extraído com 1 mol/l de ácido clorídrico. A camada aquosa foi basificada com 2 moles/l de solução de hidróxido de sódio aquosa e extraída com clorofórmio. Após secagem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir 4-(5-metóxi-3-benz[d]isoxazolil)piperazina (804 mg) como um sólido preto.

(6) Empregando-se o composto do título (0,900 g) do Exemplo de Referência 12 e o composto acima mencionado (0,804 g), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 30{(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-metóxi-3-benz[d]isoxazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (1,0 g) foi obtido como amorfo branco.

(7) Empregando-se o composto acima mencionado (1,0 g), e da mesma maneira como no Exemplo 70 (2), o composto do título (0,693 g) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,20 - 2,40 (1H, m), 2,90 - 3,19 (3H, m), 3,30 - 3,60 (4H, m), 3,65 - 4,15 (13H, m), 4,30 - 4,76 (4H, m), 6,65 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,7 Hz), 10,15 (1H, brs), 10,95 (1H, brs).

Exemplo 255

Síntese de oxalato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(3-benz[d]isotiazolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Empregando-se 1-(3-benz[d]isotiazolil)piperazina (385 mg) e o composto do título (500 mg) de Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-4-[4-(3-benz[d]isotiazolil)-1-piperazinil]-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (716 mg) foi obtido como um pó branco.

(2) O composto acima mencionado (709 mg) foi dissolvido em metanol (10 ml), e 4 moles/l de ácido clorídrico-acetato de etila (10 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 19 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração, e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada a ele. A mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em etanol (10 ml), e ácido oxálico (130 mg)

214

foi adicionado a ele. O sólido precipitado foi coletado por filtragem para produzir o composto do título (150 mg) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,60 - 1,81 (1H, m), 2,78 - 2,85 (4H, m), 2,89 - 3,24 (4H, m), 3,52 - 3,99 (7H, m), 4,43 - 4,74 (4H, m), 7,39 - 7,48 (1H, m), 7,53 - 7,60 (1H, m), 8,01 - 8,09 (2H, m).

Exemplo 256

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-oxazol[4,5-b]piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) 2-Amino-3-hidroxipiridina (5,51 g) foi dissolvida em piridina (100 ml), e etilxantato de potássio (8,82 g) foi adicionado a ele. A mistura foi refluxada durante 2 horas. Água gelada (400 ml) foi adicionada à mistura de reação, e ácido clorídrico concentrado (40 ml) foi adicionado também. A mistura foi extraída com clorofórmio e o extrato foi lavado com salmoura e concentrado sob pressão reduzida para produzir 1,3-oxazol[4,5-b]piridina-2-tiol (5,13 g) como um pó marrom claro.

(2) O composto acima mencionado (5 g) e 2 gotas de DMF foram adicionadas ao cloreto de tionila (20 ml). A mistura foi refluxada durante 1 hora. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir 2-cloro-1,3-oxazol-[4,5-b]piridina (5,08 g) como um pó marrom pálido.

(3) Empregando-se o composto mencionado acima (3,09 g) e piperazina (5,17 g), e da mesma maneira como no exemplo 239 (3), 1-(2-oxazolo[4,5-b]piridil)piperazina (1,15 g) foi obtido como um pó marrom-amarelado.

(4) Empregando-se o composto mencionado acima (1,15 g) e o composto do título (0,601 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-oxazolo[4,5-b]piridil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (0,635 g) foi obtido como um sólido branco.

(5) Empregando-se o composto mencionado acima (635 g), e da mesma maneira como no Exemplo 186 (2), o composto do título (293 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN(DMSO-D₆) δ 2,02 - 2,30 (1H, m), 2,83 - 3,00 (1H, m),

3,00 - 3,20 (2H, m), 3,20 - 3,48 (4H, m), 3,48 - 4,30 (9H, m), 4,40 - 4,80 (3H, m), 7,16 (1H, dd, J = 7,8, 5,4 Hz), 7,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 5,4 Hz), 9,09 (1H, brs), 10,59 (1H, brs)

Exemplo 257

5 Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-{4-[2-(1-etoxicarbonil-1-metiletil)-6-imidazo[1,2-b]piridazinil]-1-piperazinil}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

10 (1) Empregando-se 2-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-2-metilpropionato de etila (2,00 g) e piperazina (19,7 g), e por uma reação a 100°C da mesma maneira como no Exemplo 196 (1), 1-[2-(1-etoxicarbonil-1-metiletil)-6-imidazo[1,2-b]piridazinil]piperazina (2,37 g) foi obtido como um óleo.

15 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (2,37 g) e o composto do título (1,87 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{4-[2-(1-etoxicarbonil-1-metiletil)-6-imidazo[1,2-b]piridazinil]-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (3,29 g) foi obtido como um sólido amarelo claro.

20 (3) O composto mencionado acima (1,10 g) foi dissolvido em diclorometano (10 ml), e ácido de trifluoroacético (5 ml) foi adicionado a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 hora. O solvente foi evaporado sobre pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila. 4 moles/l de solução de ácido clorídrico-acetato de etila (1 ml) foram adicionados a ele, e o sólido precipitado foi coletado por filtragem para
25 produzir o composto do título (1,05 g) como um pó branco.

¹H-RMN(500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,61 (6H, s), 2,16 - 2,36 (1H, m), 2,90 - 4,80 (19H, m), 4,10 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,64 (1H, d, J = 10 Hz), 8,10 (1H, d, J = 10 Hz), 8,22 (1H, s), 9,11 (1H, brs), 10,85 (1H, brs).

30 Exemplo 258

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-{4-[2-(1-carbóxi-1-metiletil)-6-imidazo[1,2-b]piridazinil]-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-

tiazolidina.

(1) 3-((2S, 4S)-1-terc-Butoxicarbonil-4-{4-[2-(1-etoxicarbonil-1-metiletil)-6-imidazo[1,2-b]piridazinil]-1-piperazinil}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina [produto do Exemplo 257 (2) 608 mg] foi dissolvida em etanol (2 ml). Uma solução de monoidrato de hidróxido de lítio (85 mg) em água (1 ml) foi adicionada, e a mistura foi agitada a 60°C durante 2 horas. Ácido clorídrico diluído foi adicionado à mistura de reação para alcançar o pH 6. A mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco e concentrado sobre pressão reduzida para produzir 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{4-[2-(1-carbóxi-1-metiletil)-6-imidazo[1,2-b]piridazinil]-1-piperazinil}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (580 mg) como um pó amarelo pálido.

(2) Empregando-se o composto empregado acima (579 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 257 (3), o composto do título (477 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,59 (6H, s), 2,11 - 2,31 (1H, m), 2,82 -4,20 (16H, m), 4,47 - 4,74 (3H, m), 7,64 (1H, d, J = 10 Hz), 8,09 (1H, d, J = 10 Hz), 8,22 (1H, s), 9,07 (1H, brs), 10,68 (1H, brs), 12,85 (1H, brs).

Exemplo 259

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-metil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Oxicloreto de fósforo (30 ml) foi adicionado a 4-hidróxi-2-metilquinolina (10 g), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida, e a solução de carbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo sob resfriamento a gelo. A mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, e concentrado sob pressão reduzida para produzir 4-cloro-2-metilquinolina (11,2 g) como um óleo preto.

(2) Empregando-se o composto mencionado acima (5,33 g) e piperazina (25,8 g), e da mesma maneira como no Exemplo 189 (1), 1-(2-metil-4-quinolil)piperazina (4,19 g).

(3) Empregando-se o composto mencionado acima (500 mg) e o composto do título (601 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma ma-

neira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-metil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,15 g) foi obtido como um óleo amarelo pálido.

(4) Empregando-se o composto mencionado acima (1,15 g), e da mesma maneira como no Exemplo 186 (2), o composto do título (0,863 g) foi obtido como um pó marron pálido.

¹H-RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 2,20 - 2,42 (1H, m), 2,81 (3H, s), 2,91 - 3,20 (3H, m), 3,30 - 4,26 (13H, m), 4,44 - 4,87 (3H, m), 7,35 (1H, s), 7,73 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,00 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8, 4 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Exemplo 260

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4R)-4-[4-(2-trifluorometil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Dietanolamina (20 ml) foi adicionada a 4-cloro-2-trifluorometilquinolina (5,04 g), e a mistura foi agitada a 80°C durante 19 horas. Salmoura foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 4-[N,N-bis(2-hidroxietil)amino]-2-trifluorometilquinolina (3,40 g) como um pó branco.

(2) O composto acima mencionado (1,77 g) e trietilamina (2,63 ml) foram dissolvidos em acetato de etila (100 ml), e cloreto de metanossulfonila (1,28 ml) foi adicionado sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. O sólido precipitado foi coletado por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir dimesilato como um óleo. Este foi dissolvido em N-metil-2-pirrolidona (100 ml), e a composição título (2,02 g) do Exemplo de Referência 15 e N, N-diisopropiletilamina (3,10 ml) foram adicionadas a ele. A mistura foi agitada a 100°C durante 15 horas. Solução de ácido cítrico aquoso a 10% foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado sucessivamente com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura, seco e concentrado sob pres-



são reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-{{(2S, 4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4(2-trifluorometil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (0,248 g) como um pó marrom pálido.

- 5 (3) Empregando-se o composto acima mencionado (246 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 133 (2), o composto do título (101 mg) foi obtido com um pó branco.

¹H-RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 2,40 - 2,50 (1H, m), 3,00 - 3,18 (3H, m), 3,59 - 3,95 (12H, m), 4,12 - 4,22 (1H, m), 4,47 - 5,03 (3H, m), 7,39 (1H, s), 7,75 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,88 - 7,91 (1H, m), 8,12 - 8,14 (2H, m), 9,30 (1H, brs), 10,75 (1H, brs).

Exemplo 261

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(7-trifluorometil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

- 15 (1) Empregando-se 4-cloro-7-(trifluorometil)quinolina (2,5 g) e piperazina (9,30 g), e da mesma maneira como no Exemplo 189 (1), 1-(7-trifluorometil-4-quinolil)piperazina (3,04 g) foi obtido como um sólido marrom-pálido.

- 20 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (619 mg), e o composto do título (601 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-{{(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(7-trifluorometil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (458 mg) foi obtido como um óleo amarelo pálido.

- 25 (3) Empregando-se o composto acima mencionado (458 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 186 (2), o composto do título (282 mg), foi obtido como um pó marrom.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,20 - 2,47 (1H, m), 2,90 - 3,20 (3H, m), 3,30 - 4,30 (13H, m), 4,45 - 4,85 (3H, m), 7,46 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 9,0, 1,5 Hz), 8,43 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,62 (1H, s), 8,96 (1H, d, J = 6,7 Hz).

Exemplo 262

Síntese de triidrocloreto de 3-{{(2S, 4S)-4-[4-(2-metoxicarbonil-4-

quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina.

(1) Oxícloreto de fósforo (100 ml) foi adicionado ao ácido cinurênico (25 g). A mistura foi refluxada durante 6 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em 1,4-dioxano (100 ml). Amônia aquosa (400 ml) foi adicionada em gotas a ele sob resfriamento com gelo. Água (500 ml) foi adicionada também, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com salmoura e concentrado sob pressão reduzida para produzir 4-cloroquinolina-2-carboxamida (27,3 g) como um sólido purpúreo-preto.

10 (2) Piperazina (12,9 g) foi suspensa em N-metil-2-pirrolidona (170 ml) e o composto acima mencionado (10,3 g) foi adicionado a ela. A mistura foi agitada a 80°C com aquecimento. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi adicionado a 1 mol/l de ácido clorídrico (150 ml), e a mistura foi lavada com clorofórmio. A mistura foi ba-
15 sificada com solução de hidróxido de sódio aquoso, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 1-(2-carbamol-4-quinolil)piperazina (35,18 g) como um pó amarelo pálido.

(3) Empregando-se o composto mencionado acima (2,54 g) e o
20 composto do título (1,26 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-carbamol-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (2,19 g).

(4) O composto mencionado acima (2,19 g) e imidazol (0,551 g) foram dissolvidos em piridina (20 ml), e oxícloreto de fósforo (1,51 ml) foi
25 adicionado em gotas à mistura de reação sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada sob resfriamento com gelo durante 1 hora. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-
30 gel para produzir 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-ciano-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}1,3-tiazolidina (0,658 g) como um sólido laranja-avermelhado.

(5) 5,6 moles/l de ácido clorídrico-metanol (30 ml) foram adicionados ao composto mencionado acima (992 mg), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura de reação foi concentrada sobre pressão reduzida, e a solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com clorofórmio e o extrato foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir uma base livre (670 mg) do composto do título como um óleo amarelo pálido. Este foi dissolvido em metanol (10 ml), e 5,6 moles/l de ácido clorídrico-metanol (0,79 mL) foram adicionados a ele. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do título (615 mg) como um pó amarelo pálido.

$^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,20 - 2,56 (1H, m), 2,82 - 3,20 (3H, m), 3,40 - 4,30 (13H, m), 4,00 (3H, s), 4,41 - 4,82 (3H, m), 7,63 (1H, s), 7,75 (1H, t, J = 7, 8 Hz), 7,93 (1H, t, J = 7, 8 Hz), 8,17 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 7, 8 Hz), 9,20 (1H, brs), 11,05 (1H, brs).

Exemplo 263

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-carbamoil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

Empregando-se 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-carbamoil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina [produto do Exemplo 262 (3), 1,05 g], e da mesma maneira como no Exemplo 186 (2), o composto do título (696 mg) foi obtido como um pó marrom.

$^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,20 - 2,42 (1H, m), 2,89 - 3,20 (3H, m), 3,30 - 4,30 (13H, m), 4,44 - 4,83 (3H, m), 7,73 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,87 (1H, s), 7,95 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,24 (1H, brs), 8,28 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,86 (1H, brs), 9,18 (1H, brs), 10,89 (1H, brs).

Exemplo 264

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(3-etóxicarbonil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Etoximetilenomalonato de dietila (115 g) foi adicionado em gotas com anilina (50 g), e a mistura foi refluxada durante 1 hora. O etanol resultante foi evaporado sob pressão atmosférica, e resíduo foi aquecido a

991

200°C e derramado em éter de difenila (750 mL). A mistura foi agitada a 220 - 250°C durante 2 horas com aquecimento. O etanol resultante foi novamente evaporado sob pressão atmosférica, e a mistura da reação foi deixada esfriar em temperatura ambiente. O sólido precipitado foi coletado por
5 filtragem e lavado com hexano para produzir 4-hidroxiquinolina-3-carboxilato de etila (51,0 g) como um pó branco.

(2) O composto mencionado acima (51,0 g) foi adicionado a oxidocloreto de fósforo (121 ml), e a mistura foi agitada a 60 - 70°C durante 2 horas com aquecimento. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi adicionado à água gelada (1 L). A mistura foi basificada com 1 mol/l de solução de hidróxido de sódio aquosa (500 ml) e hidrogenocarbonato de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com salmoura e concentrada sob pressão reduzida para produzir 4-cloroquinolina-3-carboxilato de etila (54,2 g) como um sólido marrom-pálido.
10

(3) Piperazina (12,9 g) foi dissolvida em DMF (100 ml), e uma solução do composto mencionado acima (11,8 g) em DMF (100 ml), foi adicionada a ela. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi adicionada em água gelada (500 ml), e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado sucessivamente
15 com água e salmoura, e concentrado sob pressão reduzida para produzir 1-(2-etoxicarbonil-4-quinolil)piperazina (7,92 g) como um sólido amarelo pálido.
20

(4) Empregando-se o composto empregado acima (3,42 g) e o composto do título (2,70 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(3-etoxicarbonil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (4,57 g) foi obtida como um pó amarelo pálido.
25

(5) O composto mencionado acima (600 mg) foi dissolvido em etanol (20 ml), e 4,1 moles/l de ácido clorídrico-etanol (10 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e a solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A
30

mistura foi extraída com clorofórmio e o extrato foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir uma base livre (269 mg) do composto do título. Este foi dissolvido em etanol (5 ml) e 4,1 moles/l de ácido clorídrico-etanol (0,42 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do título (253 mg) como um pó amarelo pálido.

¹H-RMN(DMSO-d₆) δ 1,41 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,22 - 2,46 (1H, m), 2,90 - 3,20 (3H, m), 3,30 - 4,30 (13H, m), 4,33 - 4,82 (5H, m), 7,80 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,02 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,19 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,02 (1H, s), 9,15 (1H, brs), 10,88 (1H, brs).

Exemplo 265

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-ciano-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

3-((2S, 4S)-1-terc-Butoxicarbonil-4-[4-(2-ciano-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina [produto do Exemplo 262 (4), 658 mg] foi dissolvida em clorofórmio (10 ml), e 4 moles/l de ácido clorídrico-acetato de etila (5 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e a solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com clorofórmio e o extrato foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir uma base livre (435 mg) do composto do título. Este foi dissolvido em etanol (20 ml), e 4,1 moles/l de ácido clorídrico-etanol (0,75 mL) foram adicionados a ele. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do título (353 mg) como um pó amarelo pálido.

¹H-RMN(DMSO-d₆) δ 2,20 - 2,45 (1H, m), 2,90 - 3,20 (3H, m), 3,30 - 4,22 (13H, m), 4,43 - 4,80 (3H, m), 7,63 (1H, s), 7,75 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,89 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,01 - 8,19 (2H, m), 9,17 (1H, brs), 10,71 (1H, brs).

Exemplo 266

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-fenil-4-quinolil)-1-

423

piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 4-cloro-2-fenilquinolina (2,50 g) e piperazina (8,98 g), e da mesma maneira como no Exemplo 268 (1), 1-(2-fenil-4-quinolil)piperazina (2,72 g) foi obtida.

5 (2) Empregando-se o composto mencionado acima (1,01 g) e o composto do título (1,00 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-fenil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,77 g) foi obtida como um pó branco.

10 (3) O composto mencionado acima (1,75 g) foi dissolvido em metanol (10 ml), e 4 moles/l de ácido clorídrico-acetato de etila foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (0,970 g) como um pó branco.

15 $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 2,20 - 2,45 (1H, m), 2,90 - 3,17 (3H, m), 3,28 - 4,00 (13H, m), 4,42 - 4,80 (3H, m), 7,57 (1H, s), 7,61 - 7,82 (4H, m), 7,95 - 8,08 (1H, m), 8,16 - 8,31 (3H, m), 8,50 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 9,15 (1H, brs), 11,06 (1H, brs).

Exemplo 267

20 Síntese de triidrocloreto de 3-[(2S, 4S)-4-[4-(2-amino-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Bromo (2,32 mL) foi dissolvido em 5% de solução de hidróxido de potássio aquosa (190 mL), e uma solução de 4-cloroquinolina-2-carboxamida [produto do Exemplo 262 (1), 9,80 g] em tetraidrofurano (190 mL) foi adicionada em gotas a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, e a mistura foi agitada a 80°C durante 1 hora com aquecimento. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi adicionado à água. A mistura foi extraída com clorofórmio, e o extrato foi lavado com salmoura e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 2-amino-4-cloroquinolina (1,98 g) como um sólido amarelo pálido.

(2) Empregando-se o composto mencionado acima (1,98 g) e

221
M

piperazina (19,1 g), e da mesma maneira como no Exemplo 189 (1), 1-(2-amino-4-quinolil)piperazina (1,85 g) foi obtida como um pó marrom claro.

(3) Empregando-se o composto mencionado acima (913 g) e o composto do título (901 g), do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-amino-4-quinolil)-1-piperazil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (465 mg) foi obtida como um sólido branco.

(4) Empregando-se o composto mencionado acima (465 g) e da mesma maneira como no Exemplo 186 (2), o composto do título (439 mg) foi obtido como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 2,20 - 2,42 (1H, m), 2,86 - 3,20 (3H, m), 3,30 - 4,30 (13H, m), 4,41 - 4,84 (3H, m), 6,52 (1H, s), 7,46 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,59 - 7,82 (2H, m), 7,91 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,33 (2H, brs), 9,14 (1H, brs), 10,85 (1H, brs), 13,79 (1H, brs)

15 Exemplo 268

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(7-cloro-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Piperazina (65,2 g) foi fundida por aquecimento a 120°C, e 4,7-dicloroquinolina (15,0 g) foi adicionada a ela. A mistura foi agitada a 120°C durante 2,5 horas e a mistura de reação foi adicionada à água. A mistura foi extraída com clorofórmio e concentrada sob pressão reduzida para produzir 1-(7-cloro-4-quinolil)piperazina (7,72 g).

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (0,87 g) e o composto do título (1,00 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(7-cloro-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,65 g) foi obtida como um pó branco.

(3) O composto acima mencionado (1,64 g) foi suspenso em metanol (10 ml), e 4 moles/l de ácido clorídrico-acetato de etila (8,0 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 13 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (1,04 g) como um pó branco.

^1H -RMN(DMSO- d_6) δ 2,10 - 2,37 (1H, m), 2,84 - 4,00 (16H, m), 4,41 - 4,82 (3H, m), 7,36 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,77 (1H, d, J = 9,0, 1,8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,27 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,85 (1H, d, J = 6,9 Hz), 9,18 (1H, brs), 10,82 (1H, brs).

5 Exemplo 269

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-trifluorometil-8-metil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

10 (1) 2-Metilnilina (5,00 g) foi dissolvida em 75% de ácido fosfórico (20 ml), trifluoroacetoacetato de etila (8,60 g) foi adicionado em gotas também a 105°C. A mistura foi agitada a 105°C durante 5,5 horas. Após deixar esfriar, a mistura de reação foi adicionada à água. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir 2-trifluorometil-4-hidróxi-8-metilquinolina (1,84 g).

15 (2) O composto acima mencionado (1,82 g) foi dissolvido em oxícloreto de fósforo (8,00 ml), e a mistura foi agitada a 70°C durante 2,5 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com clorofórmio e o extrato foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 4-cloro-2-trifluorometil-8-metilquinolina (1,66 g).

20 (3) Empregando-se o composto acima mencionado (1,65 g) e piperazina (4,00 g), e da mesma maneira como no Exemplo 268 (1), 1-(2-trifluorometil-8-metil-4-quinolil)piperazina (1,57 g) foi obtida.

(4) Empregando-se o composto acima mencionando (1,03 g) e o composto do título (1,00 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-trifluorometil-8-metil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,81 g) foi obtida como um pó branco.

30 (5) Empregando-se o composto acima mencionado (1,80 g) e da mesma maneira como no Exemplo 268 (3), o composto do título (1,30 g) foi obtido com um pó branco.

^1H -RMN(DMSO- d_6) δ 2,20 - 2,45 (1H, m), 2,72 (3H, s), 2,90 - 3,20 (3H, m), 3,25 - 4,25 (13H, m), 4,44 - 4,82 (3H, m), 7,40 (1H, s), 7,63

JJB

(1H, d, J = 8,3, 6,9 Hz), 7,75 (1H, d, J = 6,9, Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,12 (1H, brs), 10,85 (1H, brs), 12,65 (1H, brs).

Exemplo 270

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-{4-[2,6-bis (trifluorometil)-4-quinolil]-1-piperazinil}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) 4-Hidróxi-2,6-bis(trifluorometil)quinolina (1,28 g) foi dissolvida em oxicloreto de fósforo (5,0 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 17 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com clorofórmio e concentrada sob pressão reduzida para produzir 4-cloro-2,6-bis-(trifluorometil)quinolina (1,17 g).

(2) Empregando-se o composto mencionado acima (1,14 g) e piperazina (3,29 g), e da mesma maneira como no Exemplo 189 (1), 1-[2,6-bis(trifluorometil)-4-quinolil]piperazina (870 mg) foi obtida.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (0,860 g) e o composto do título (0,86 g), do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{4-[2,6-bis (trifluorometil)-4-quinolil]-1-piperazinil}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,55 g) foi obtida como um pó branco.

(4) Empregando-se o composto mencionado acima (1,54 g) e da mesma maneira como no Exemplo 268 (3), o composto do título (860 mg) foi obtido como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 2,11 - 2,46 (1H, m), 2,72 - 4,20 (16H, m), 4,35 - 4,89 (3H, m), 7,54 (1H, s), 8,14 (1H, dd, J = 9,0, 1,2 Hz), 8,33 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,38 (1H, d, J = 1,2 Hz), 9,24 (1H, brs), 10,88 (1H, brs).

Exemplo 271

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-{4-[2,8-bis(trifluorometil)-4-quinolil]-1-piperazinil}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 4-cloro-2,8-bis(trifluorometil)quinolina (0,500 g) e piperazina (7,19 g), e da mesma maneira como no Exemplo 189 (1), 1-[2,8-bis(trifluorometil)-4-quinolil]piperazina (0,519 g) foi obtida como um só-

lido marrom-pálido.

(2) Empregando-se o composto mencionado acima (519 g) e o composto do título (406 mg), do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{4-[2,8-bis (trifluorometil)-4-quinolil]-1-piperazinil}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (631 mg) foi obtida como um pó branco.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (547 g) e da mesma maneira como no Exemplo 186 (2), o composto do título (362 mg) foi obtido como um pó branco.

10 $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 2,11 - 2,45 (1H, m), 2,86 - 3,20 (3H, m), 3,30 - 4,30 (13H, m), 4,45 - 4,86 (3H, m), 7,52 (1H, s), 7,85 (1H, t, J = 8,4, Hz), 8,31 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,42 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Exemplo 272

15 Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-trifluorometil-6-metóxi-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) 4-Metoxianilina (5,00 g) foi dissolvida em 75% de ácido fosfórico (20 ml) e trifluoroacetoacetato de etila (7,48 g) foi adicionado em gotas a ela a 110°C. A mistura foi agitada a 110°C durante 4 horas com aquecimento. Após deixar esfriar, a mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 2-trifluorometil-4-hidróxi-6-metóxiquinolina (0,450 g).

25 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (540 mg) e da mesma maneira como no Exemplo 270 (1), 4-cloro-2-trifluorometil-6-metoxiquinolona (410 mg) foi obtida como um pó branco.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (0,410 g) e piperazina (1,32 g) e da mesma maneira como no Exemplo 189 (1), 1-2-trifluorometil-6-metóxi-4-quinolil) (0,450 g) foi obtido.

30 (4) Empregando-se o composto acima mencionado (450 g) e o composto do título (430 mg), do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-

trifluorometil-6-metóxi-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (660 mg) foi obtida como um pó branco.

- (5) Empregando-se o composto acima mencionado (660 g) e da mesma maneira como no Exemplo 268 (3), o composto do título (290 mg) foi obtido como um pó branco.

$^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,34 - 2,54 (1H, m), 2,93 - 3,21 (3H, m), 3,31 - 4,30 (13H, m), 3,97 (3H, s), 4,45 - 4,85 (3H, m), 7,31 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,38 (1H, s), 7,55 (1H, d, J = 9,3, 2,7 Hz), 8,06 (1H, d, J = 9,3 Hz), 9,18 (1H, brs), 12,78 (1H, brs).

10 Exemplo 273

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-trifluorometil-7-metóxi-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

- (1) empregando-se 3-metoxianilina (20,0 g) trifluoroacetoacetato de etila (29,9 g), e da mesma maneira como no Exemplo 269 (1), 2-trifluorometil-4-hidróxi-7-metoxiquinolina (860 mg) foi obtida.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (850 g) e da mesma maneira como no Exemplo 269 (2), 4-cloro-2-trifluorometil-7-metoxiquinolina (820 mg) foi obtida como um pó branco.

- (3) Empregando-se o composto acima mencionado (0,820 g) e piperazina (4,00 g) e da mesma maneira como no Exemplo 189 (1), 1-(2-trifluorometil-7-metóxi-4-quinolil)piperazina (0,840 g) foi obtida.

- (4) Empregando-se o composto mencionado acima (0,830 g) e o composto do título (0,800 mg), do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-trifluorometil-7-metóxi-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,25 mg) foi obtida como um pó branco.

(5) Empregando-se o composto acima mencionado (1,24 g) e da mesma maneira como no Exemplo 268 (3), o composto do título (0,900 g) foi obtido como um pó branco.

- $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,28 - 2,48 (1H, m), 2,95 - 3,20 (3H, m), 3,21 - 3,97 (12H, m), 3,95 (3H, s), 4,03 - 4,24 (1H, m), 4,44 - 4,83 (3H, m), 7,25 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J = 9,9, 2,6 Hz), 7,51 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,04

(1H, d, J = 9,9 Hz), 9,16 (1H, brs), 11,69 (1H, brs).

Exemplo 274

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-trifluorometil-8-metóxi-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

5 (1) Empregando-se 2-metoxianilina (10,0 g) trifluoroacetoacetato de etila (14,5 g), e da mesma maneira como no Exemplo 269 (1), 2-trifluorometil-4-hidróxi-8-metoxiquinolina (2,03 mg) foi obtida.

(2) Empregando-se o composto mencionado acima (2,00 g) e da mesma maneira como no Exemplo 269 (2), 4-cloro-2-trifluorometil-8-metóxi-4-quinolil (1,95 mg) foi obtida como um pó branco.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (1,95 g) e piperazina (8,00 g) e da mesma maneira como no Exemplo 189 (1), 1-(2-trifluorometil-8-metóxi-4-quinolil)piperazina (2,14 g) foi obtida.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (1,60 g) e o composto do título (1,01 g) do Exemplo de Referência 12, da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-trifluorometil-8-metóxi-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,01 g), foi obtido como um pó branco.

(5) Empregando-se o composto acima mencionado (1,01 g) e da mesma maneira como no Exemplo 268 (3), o composto do título (0,640 g) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN(DMSO-d₆) δ 2,15 - 2,39 (1H, m), 2,80 - 3,19 (3H, m), 3,20 - 4,18 (13H, m), 3,99 (3H, s), 4,40 - 4,78 (3H, m), 7,29 - 7,33 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,60 - 7,69 (2H, m), 9,14 (1H, brs), 10,71 (1H, brs), 12,61 (1H, brs).

Exemplo 275

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(8-fluoro-2-trifluorometil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) 2-Fluoroanilina (10,0 g), trifluoroacetoacetato de etila (16,6 g) e ácido clorídrico concentrado (0,1 ml) foram dissolvidos em benzeno (40 ml), e a mistura foi refluxada em um vaso de reação equipado com armadilha Dean-Stark durante 7 horas. A mistura da reação foi concentrada sob

230

pressão reduzida e 75% de ácido fosfórico (40 ml) foram adicionados a ela. A mistura foi agitada a 110°C durante 5 horas. A mistura da reação foi adicionada à água, neutralizada com hidrogenocarbonato de sódio, e extraída com acetato de etila. O extrato foi concentrado sob pressão reduzida para
5 produzir 8-flúor-4-hidróxi-2-trifluorometilquinolina (1,77 g).

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (1,77 g) e da mesma maneira como no Exemplo 269 (2), 4-cloro-8-flúor-2-trifluorometilquinolina (1,70 g) foi obtida como um pó branco.

(3) O composto acima mencionado (1,45 g), piperazina (0,5 g) e
10 N,N-diisopropiletilamina (0,751 g) foram dissolvidos em DMF (25 ml), e a mistura foi agitada a 70°C durante 6,5 horas. A mistura de reação foi adicionada à água, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 1-(8-fluoro-2-trifluorometil-4-quinolil)piperazina
15 (0,187 g).

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (186 g) e o composto do título (187 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butóxicarbonil-4-[4-(8-fluoro-2-trifluorometil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (302 g), foi obtido como um pó branco.

(5) Empregando-se o composto acima mencionado (302 mg) e da mesma maneira como no Exemplo 168 (2), o composto do título (150 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN(DMSO-d₆) δ 2,23 - 2,48 (1H, m), 2,91 - 3,20 (3H, m),
25 3,21 - 3,89 (11H, m), 3,90 - 3,99 (1H, m), 4,00 - 4,22 (1H, m), 4,45 - 4,85 (3H, m), 7,46 (1H, s), 7,65 - 7,78 (2H, m), 7,89 - 8,01 (1H, m), 9,16 (1H, brs), 11,02 (1H, brs).

Exemplo 276

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-[4-(6-cloro-2-trifluorometil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.
30

(1) 4-Cloroanilina (5,00 g) foi dissolvida em 75% de ácido fosfórico (20 ml) e trifluoroacetoacetato de etila (8,60 g) foi adicionado em gotas

a ela a 110°C. A mistura foi agitada a 110°C durante 4 horas, e em seguida a 130°C durante 7 horas. Após deixar esfriar, a água foi adicionada a ela. O sólido precipitado foi coletado por filtragem para produzir 2-trifluorometil-4-hidróxi-6-metoxiquinolína (0,800 g).

5 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (800 mg) e da mesma maneira como no Exemplo 270 (1), 4,6-dicloro-2-trifluorometilquinolína (540) foi obtida como um pó branco.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (0,54 g) e piperazina (1,50 g), e da mesma maneira como no Exemplo 189 (1), 1-(6-cloro-2-trifluorometil-4-quinolil)piperazina (0,490 g) foi obtida.

10 (4) Empregando-se o composto acima mencionado (480 g) e do composto do título (460 mg) do Exemplo de Referência 12, da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(6-cloro-2-trifluorometil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (740 g) foi obtida como um pó branco.

(5) Empregando-se o composto acima mencionado (730 mg) e da mesma maneira como no Exemplo 268 (3), o composto do título (550 mg) foi obtido como um pó branco.

20 $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 2,45 - 2,70 (1H, m), 2,80 - 4,06 (14H, m), 4,39 - 4,78 (5H, m), 7,42 (1H, m), 7,90 (1H, d, J, = 9,0 Hz), 8,08 (1H, d, J, = 2,7 Hz), 8,14 (1H, dd, J, = 9,0 Hz, 2,7 Hz), 9,10 (1H, brs), 10,08 (1H, brs).

Exemplo 277

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-[4-(8-cloro-2-trifluorometil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

25 (1) Empregando-se 2-cloroanilina (20,0 g) e da mesma maneira como no Exemplo 275 (1), 8-cloro-4-hidróxi-2-trifluorometilquinolína (3,20 g) foi obtida.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (3,17 g) e da mesma maneira como no Exemplo 269 (2), 4,8-dicloro-2-trifluorometilquinolína (2,30 g) foi obtida como um pó branco.

30 (3) Empregando-se o composto acima mencionado (2,30 g), e da mesma maneira como no Exemplo 275 (3), 1-(8-cloro-2-trifluorometil-4-

quinolil) piperazina (0,950 g) foi obtida.

(4) Empregando-se o composto mencionado acima (0,950 g) e o composto do título (0,900 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-{{(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(8-cloro-2-trifluorometil-4-quinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (1,20 g) foi obtida como um pó branco.

(5) Empregando-se o composto mencionado acima (1,18 g), e da mesma maneira como no Exemplo 268 (3), o composto do título (0,790 g) foi obtido como um pó branco.

10 $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2,22 - 2,53 (1H, m), 2,90 - 3,23 (3H, m), 3,24 - 3,89 (11H, m), 3,90 - 4,01 (1H, m), 4,07 - 4,22 (1H, m), 4,44 - 4,85 (3H, m), 7,49 (1H, s), 7,62 - 7,75 (1H, m), 7,99 - 8,18 (2H, m), 9,18 (1H, brs), 11,09 (1H, brs).

Exemplo 278

15 Síntese de triidrocloreto de 3-{{(2S, 4S)-4-[4-(4-ciano-1-isoquinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina.

(1) 4-Bromo-1-hidroxiisoquinolina (1,56 g) foi dissolvida em N-metil-2-pirrolidina (25 mL), e cianeto de cobre (1,56 g) foi adicionado a ele. A mistura foi agitada a 180°C durante 4 horas com aquecimento. A mistura de reação foi adicionada para esfriar a 100°C e adicionada a uma solução aquosa (125 ml) de cianeto de sódio (31,25 g). A mistura foi extraída com diclorometano e o extrato foi seco e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 4-ciano-1-hidroxiisoquinolina (0,62 g) como um sólido amarelo pálido.

25 (2) O composto acima mencionado (916 mg) foi dissolvido em oxidrocloreto de fósforo (10 ml), e a mistura foi agitada a 70°C durante 5 horas com aquecimento. Oxidrocloreto de fósforo foi evaporado sob pressão reduzida, e a solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com acetato de etila, e o extrato foi lavado com salmoura, seco e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 1-cloro-4-cianoisoquinolina (704 mg) como um sólido branco.

(3) Piperazina (4,6 g) foi fundida por aquecimento a 140°C e o composto mencionado acima (0,500 g) foi adicionado a ela. A mistura foi agitada a 140°C durante 2 horas e a água foi adicionada à mistura de reação. A mistura foi extraída com clorofórmio, e o extrato foi lavado com sal-
5 moura, seco e concentrado sob pressão reduzida para produzir 4-ciano-1-isoquinolil)-1-piperazina (0,491 g) como um sólido marrom-escuro.

(4) Empregando-se o composto mencionado acima (252 mg) e o composto do título (300 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonila-4-[4-(4-
10 ciano-1-isoquinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (494 mg) foi obtida como um amarelo claro.

¹H-RMN(CDCI₃) δ 1,41 (4, 5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,87 - 2,02 (1H, m), 2,41 - 2,55 (1H, m), 2,61 - 2,80 (4H, m), 2,84 - 3,32 (3H, m), 3,35 (1H, dt, J = 2,7, 10,0 Hz), 3,62 - 4,16 (7H, m), 4,40 - 4,82 (3H, m), 7,59 (1H, t, J, =
15 8,1 Hz), 7,77 (1H, t, J, = 8,1 Hz), 8,01 (1H, t, J, = 8,1 Hz), 8,07 (1H, t, J, = 8,1 Hz), 8,46 (1H, s).

(5) O composto acima mencionado (490 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano (5 mL), e 4 moles/l de ácido clorídrico-acetato de etila (2,5 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente
20 durante 14 horas. O sólido precipitado foi coletado por filtração e recristalizado a partir de etanol para produzir o composto do título (202 mg) como um pó marrom pálido.

¹H-RMN(DMSO-d₆) δ 2,26 - 2,43 (1H, m), 2,93 - 4,20 (16H, m), 4,44 - 4,78 (3H, m), 7,74 - 7,82 (1H, m), 7,75 - 8,05 (2H, m), 8,22 (1H, d, J, 8,4 Hz), 8,69 (1H, s), 9,16 (1H, brs), 10,85 (1H, brs), 12,65 (1H, brs).
25

Exemplo 279

Síntese de triidrocloreto de 3-[(2S, 4S)-4-[4-(4-cloro-1-isoquinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 1-cloro-1-hidoxiisoquinolina (3,63 g), e da
30 mesma maneira como no Exemplo 278 (2), 1,4-dicloroisoquinolina (3,95 g) foi obtido com um sólido cinza.

(2) Piperazina (12,6 g) foi fundida por aquecimento a 140°C, e o

P34

composto mencionado acima (2,78) foi adicionado a ela. A mistura foi agitada a 110°C durante 1 hora. A mistura de reação foi adicionada à água e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com salmoura, seco e concentrado sob pressão reduzida para produzir 1-(4-cloro-1-isoquinolil)piperazina (3,86 g) como um sólido marrom-escuro.

(3) Empregando-se o composto mencionado acima (446 mg) e o composto do título (450 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-cloro-1-isoquinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (596 mg) foi obtida como um sólido branco.

(4) O composto mencionado acima (592) foi dissolvido em 1,1 mol/l de ácido clorídrico-metanol (10 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 dias. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e etanol (5 ml) foi adicionado a ela. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (318 mg) como um pó amarelo pálido.

¹H-RMN(DMSO-d₆) δ 2,32 - 2,46 (1H, m), 2,95 - 4,20 (16H, m), 4,43 - 4,78 (3H, m), 7,74 - 7,82 (1H, m), 7,90 - 7,97 (1H, m), 8,14 (1H, d, J, 8,0 Hz), 8,23 (1H, d, J, = 8,3 Hz), 8,30 (1H, s), 9,17 (1H, brs), 10,83 (1H, brs), 12,53 (1H, brs).

Exemplo 280

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(4-bromo-1-isoquinolil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 1-bromo-1-hidroisoquinolina (3,11 g), e da mesma maneira como no Exemplo 278 (2), 4-bromo-1-cloroisoquinolina (3,00 g) foi obtida como um sólido marrom-pálido.

(2) Piperazina (6,94 g) foi fundida por aquecimento a 140°C e o composto mencionado acima (2,92 g) foi adicionado a ela. A mistura foi agitada a 110°C durante 1 hora. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco e concentrado sob pressão reduzida para produzir 1-(4-bromo-1-isoquinolil)piperazina (2,52 g), como um sólido marrom-escuro.

23/11

(3) Empregando-se o composto mencionado acima (488 mg) e o composto do título (450 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-{{(2S, 4S)-4-[4-(4-bromo-1-isoquinolil)-1-terc-butoxicarbonil-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (753 mg) foi obtida como um sólido amarelo pálido.

(4) O composto mencionado acima (749 mg) foi dissolvido em 1,1 mol/l de ácido clorídrico-metanol, (6 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 dias. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir o composto do título (135 mg) como um pó branco.

¹H-RMN(DMSO-d₆) δ 2,32 - 2,46 (1H, m), 2,97 - 3,19 (3H, m), 4,40 - 3,97 (12H, m), 4,06 - 4,20 (1H, m), 4,45 - 4,78 (3H, m), 7,73 - 7,80 (1H, m), 7,89 - 7,97 (1H, m), 8,08 (1H, d, J, 8,0 Hz), 8,22 (1H, d, J, = 8,3 Hz), 8,40 (1H, s), 9,17 (1H, brs), 10,94 (1H, brs), 12,60 (1H, brs).

Exemplo 281

Síntese de triidrocloreto de 3-{{(2S, 4S)-4-[4-(4-quinazolinil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina.

(1) 4-Hidroxiquinazolina (3,76 g) e duas gotas de DMF foram adicionadas ao cloreto de tionila (12 ml), e a mistura foi refluxada durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi adicionado em pequenas porções à piperazina (10 g) fundida por aquecimento a 140°C. Água e clorofórmio foram adicionados à mistura de reação e um material insolúvel foi filtrado. A camada orgânica do filtrado foi separada e extraída com 1 mol/l de ácido clorídrico. A camada aquosa foi basificada com solução de hidróxido de sódio aquosa, e a mistura foi extraída com clorofórmio e concentrada sob pressão reduzida para produzir 1-(4-quinazolinil)piperazina (1,86 g) como um óleo amarelo.

(2) Empregando-se o composto mencionado acima (471 mg) e o composto do título (601 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-{{(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-quinazolinil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (543 mg) foi obtida como um sólido amarelo.

(3) Empregando-se o composto mencionado acima (543 mg) e

da mesma maneira como no Exemplo 186 (2), o composto do título (40 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN(DMSO-d₆) δ 2,00 - 2,30 (1H, m), 2,80 - 3,00 (1H, m), 3,00 - 4,85 (18H, m), 7,66 - 7,81 (1H, m), 7,93 - 8,12 (2H, m), 8,24 (1H, d, J, 8,4 Hz), 8,95 (1H, brs), 9,09 (1H, brs), 10,84 (1H, brs).

Exemplo 282

Síntese de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-trifluorometil-4-quinazolinil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Benzamida de 2-amino (13,6 g) foi dissolvida em 1,4-dioxano (50 ml) e anidrido de ácido trifluoroacético (16,8 ml) foi adicionado em gotas a ela sob resfriamento com gelo. Após agitação em temperatura ambiente durante 1 hora, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O ácido acético (50 mL) foi adicionado ao resíduo e a mistura foi refluxada durante 2 horas. Após permitir esfriar, o sólido precipitado foi coletado por filtragem e lavado com éter de dietila para produzir 4-hidróxi-2-trifluorometilquinazolina (11,9 g) como um pó branco.

(2) O composto mencionado acima (5 g) e duas gotas de DMF foram adicionados a cloreto de tionila (30 ml), e a mistura foi refluxada durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi adicionado a uma solução de piperazina (6,03 g) em DMF (60 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e em seguida a 60°C durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e água e clorofórmio foram adicionados a ela. Um material insolúvel foi filtrado. A camada orgânica do filtrado foi separada e extraída com 1 mol/l de ácido clorídrico. A camada aquosa foi basificada com solução de hidróxido de sódio aquosa, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 1-(2-trifluorometil-4-quinazolinil)piperazina (3,75 g) como um sólido amarelo pálido.

(3) Empregando-se o composto mencionado acima (1,13 mg) e o composto do título (0,901 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-

23X

trifluorometil-4-quinazolinil]-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,51 mg) foi obtido como um pó amarelo.

(4) Empregando-se o composto mencionado acima (1,51 g) e da mesma maneira como no Exemplo 186 (2), cloridrato do composto do título
5 foi obtido. Solução de hidróxido de sódio aquosa foi adicionada a ele, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC para produzir o composto do título (450 mg) como um pó amarelo.

¹H-RMN(CDCl₃) δ 1,68 - 1,76 (1H, m), 2,34 - 2,49 (1H, m), 2,57-
10 2,80 (4H, m), 2,91 - 3,23 (5H, m), 3,60 - 4,07 (7H, m), 4,42 - 4,74 (2H, m), 7,54 (1H, t, J = 7, 8 Hz), 7,80 (1H, t, J, = 7,8 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 7,8, 0,8 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 7,8, 8,0 Hz).

Exemplo 283

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-fenil-4-quinazolinil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.
15

(1) Piperazina (3,22 g) foi dissolvida em DMF (830 mL) e 4-cloro-2-fenilquinazolina (3 g) foi adicionada a ela. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, água e clorofórmio foram adicionados ao resíduo e
20 um material insolúvel foi filtrado. A camada orgânica do filtrado foi separada e extraída com 1 mol/l de ácido clorídrico. A camada aquosa foi basificada com solução de hidróxido de sódio aquosa, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 1-(2-fenil-4-quinazolinil)piperazina (2,27 g), como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto mencionado acima (1,16 g) e o composto do título (0,901 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-fenil-quinazolinil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,66 g) foi obtida como um pó branco.

(3) Empregando-se o composto mencionado acima (1,66 mg) e da mesma maneira como no Exemplo 186 (2), o composto do título (1,21 g) foi obtido como um pó branco.

342
A

$^1\text{H-RMN}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 2,17 - 2,38 (1H, m), 2,85 - 3,18 (3H, m), 3,30 - 4,90 (16H, m), 7,56 - 7,80 (4H, m), 8,04 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,33 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 9,16 (1H, brs).

5 Exemplo 284

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-(5-ciano-2-piridil)-2-oxo-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o composto mencionado acima (2,10 g) do Exemplo de Referência 12, acetal de dietila de 2-aminoacetaldeído 0,984g, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2,2-dietoxietil)amino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (3,57 g) foi obtida como um óleo amarelo pálido.

(2) O composto mencionado acima (3,56 g) e N-benzilcarbonilglicina (1,54 g) foram dissolvidos em DMF (30 ml), e HOBT (1,39 g) e cloridrato de EDC (1,61 g) foram sucessivamente adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e 0,5 mol/l de ácido clorídrico foi adicionado ao resíduo. A mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura, seco e concentrado sobre pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-((2S, 4S)-4-{N-[2-(1-benzilcarbonilamino)acetil]-N-(2,2-dietoxietil)amino}-2-pirrolidinilcarbonil)-1-terc-butoxicarbonil-1,3-tiazolidina (2,77 g) como um óleo marrom pálido.

(3) O composto mencionado acima (2,77 g) e monidrato de ácido p-toluenossulfônico (0,164 g) foram dissolvidos em tolueno (100 ml), e a solução foi aquecida a 70°C durante 7 horas. A mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em metanol (50 ml), e o formiato de amônio (1,44 g) e 10% de paládio/carbono (1,93 g) foram adicionados a ele. A mistura foi aquecida a 100°C durante 2 dias. Além disso, o

formiato de amônio (1,44 g) e 10% de paládio/carbono (1,93 g) foram adicionados a ele, e a mistura foi agitada a 100°C durante 1 dia com aquecimento. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com salmoura, seco e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel para produzir 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(2-oxo-1-piperazinil)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (0,237 g) como um sólido branco.

(4) O composto acima mencionado (237 mg) e N,N-diisopropiletilamina (0,32 ml) foram dissolvidos em N-metil-2-pirrolidona (5 ml) e 2-cloro-5-cianopiridina (145 mg) foi adicionado a ele. A mistura foi aquecida a 80°C durante 4 horas. A mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, seco e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-ciano-2-piridil)-2-oxo-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (425 mg) como um óleo marrom pálido.

¹H- RMN (CDCl₃) δ 1,42 (4,5H, s), 1,44 (4,5H, s), 1,93-2,10 (1H, m), 2,43-2,58 (1H, m), 2,94-3,22 (2H, m), 3,43-4,06 (8H, m), 4,24 (2H, s), 4,40-4,92 (3H, m), 5,20-5,38 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,9, 2,1 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,1 Hz).

(5) O composto acima mencionado (422 mg) foi dissolvido em acetato de etila (1 ml), e 4 moles/l de ácido clorídrico-acetato de etila (1,2 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. O sólido precipitado foi colhido por filtração para produzir o composto do título (217 mg) como um pó branco.

¹H- RMN (DMSO-d₆) δ 1,86-1,96 (1H, m), 2,14-2,23 (1H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 3,12 (1H, t, J = 6,2 Hz), 3,25-4,32 (10H, m), 4,47 (1H, t, J = 10,0 Hz), 4,55-4,77 (2H, m), 4,95-5,10 (1H, m), 7,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 9,0, 2,2 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,79 (1H, brs), 10,29

(1H, brs).

Exemplo 285

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(5-ciano-2-piridil)-3-oxo-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

5 (1) N-(5-ciano-2-piridil)etilenodiamina (10,0 g) e trietilamina (9,5 ml) foram dissolvidas em tetraidrofurano (300 ml), e 2-bromoacetato de etila (6,9 ml) foi adicionado a eles sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 21 horas. Dicarbonato de di-terc-butila (14,2 ml) foi adicionado à mistura de reação, e a mistura foi também agitada
10 em temperatura ambiente por 21 horas. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir N-terc-butoxicarbonil-N'-(5-ciano-2-piridil)-N-(etoxicarbonilmetil)etilenodiamina (17,3 g) como um sólido branco.

(2) O composto acima mencionado (17,3 g) foi dissolvido em
15 1,4-dioxano (220 ml), e 1 mol/l de solução de hidróxido de sódio aquosa (75 ml) foi adicionado a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 13 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e 10% de solução de ácido cítrico aquosa foram adicionados ao resíduo. A mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, seco,
20 concentrado sob pressão reduzida e cristalizado de éter de dietila-hexano para produzir N-terc-butoxicarbonil-N-(carboximetil)-N'-(5-ciano-2-piridil)-etilenodiamina (11,7 g) como um sólido branco.

(3) O composto acima mencionado (3,20 g) e trietilamina (2,8 ml) foram adicionados em tetraidrofurano (60 ml), e HOBT (1,84 g) e cloridrato de EDC (2,30 g) foram sucessivamente adicionados. A mistura foi
25 agitada em temperatura ambiente por 6 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e a solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, seco e concentrado sob
30 pressão reduzida para produzir 4-terc-butoxicarbonil-1-(5-ciano-2-piridil)-2-oxopiperazina (2,34 g) como um sólido branco.

(4) O composto acima mencionado (2,34 g) foi dissolvido em

diclorometano (50 ml), e ácido trifluoroacético (25 ml) foi adicionado a ele sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e a solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi
5 extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com salmoura, seco e concentrado sob pressão reduzida para produzir 1-(5-cinco-2-piridil)-2-oxopiperazina (1,02 g) como um sólido branco.

(5) Empregando-se o composto acima mencionado (667 mg) e o composto do título (901 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-cinco-2-piridil)-3-oxo-1-piperazinil]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (976 mg) foi obtida como um sólido branco.

¹H- RMN (CDCl₃) δ 1,41 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,86-2,02 (1H, m), 2,42-2,55 (1H, m), 2,78-4,83 (16H, m), 7,91 (1H, dd, J = 8,8, 2,1 Hz),
15 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,1 Hz).

(6) O composto acima mencionado (972 mg) foi dissolvido em acetato de etila (5 ml), e 4 moles/l de ácido clorídrico-acetato de etila (5 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas. O sólido precipitado foi colhido por filtração para produzir o composto do título (789 mg) como um pó branco.

¹H- RMN (DMSO-d₆) δ 1,95-2,10 (1H, m), 2,80-2,94 (1H, m), 3,02-3,45 (5H, m), 3,50-4,15 (8H, m), 4,4-4,8 (3H, m), 8,21 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,32 (1H, dd, J = 8,9, 2,3 Hz), 8,87-9,06 (2H, m), 10,61 (1H, brs).

Exemplo 286

25 Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(4-metoxycarbonilpiperidino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se isonipecotinato de metila (0,466 g) e o composto do título (0,89 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-metoxycarbonilpiperidino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,19 g) foi
30 obtida como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (166 mg), e

da mesma maneira como no Exemplo 133 (2), o composto do título (132 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,88 - 2,13 (4H, m), 2,15 - 2,35 (1H, m), 2,56 - 2,76 (1H, m), 2,85 - 3,20 (5H, m), 3,43 - 4,00 (7H, m), 3,64 (3H, s), 4,47 - 4,73 (3H, m), 9,20 (1H, brs), 10,70 (1H, brs), 11,98 (1H, brs).

Exemplo 287

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(4-nitrofenil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 4-(4-nitrofenil)piperidina (625 mg) e o composto (606 mg) de Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-nitrofenil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (387 mg) foi obtido como um sólido amarelo pálido.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (387 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 133 (2), o composto do título (240 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,95 - 2,38 (5H, m), 2,90 - 3,28 (6H, m), 3,51 - 4,08 (7H, m), 4,48 - 4,75 (3H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,22 (2H, d, J = 8,1 Hz), 9,20 (1H, brs), 10,60 (1H, brs), 12,07 (1H, brs).

Exemplo 288

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-pirimidinil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) 4-Cianopiridina (50,0 g) foi suspensa em metanol (50 ml) e 28% de solução de metóxido de sódio - metanol (4,14 ml) foram adicionados também. Após agitação em temperatura ambiente durante 15 minutos, cloreto de amônio (25,7 g) foi adicionado à mistura. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. Acetona (200 ml) foi adicionada à mistura de reação, e o sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir cloridrato de 4-amidinopiridina (62,8 g) como um sólido branco.

(2) O composto acima mencionado (5,00 g) e 3-dimetilamino-2-propenal (3,18 g) foram suspensos em metanol (30 ml), e 28% de solução de metóxido de sódio - metanol (13,8 ml) foram adicionados a ele. A mistura

243

foi refluxada durante 12 horas. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Água foi adicionado ao resíduo, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com salmoura e seco, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 4-(2-pirimidinil)piridina (3,45 g) como um sólido ligeiramente amarelo.

(3) O composto acima mencionado (3,14 g) foi dissolvido em acetonitrila (50 ml), e cloreto de benzila (4,60 ml) foi adicionado a ele. A mistura foi refluxada durante 16 horas. A mistura de reação foi concentrada para cerca de 10 ml, e éter de dietila (10 ml) foi adicionado a ela. O sólido precipitado foi coletado por filtração para produzir cloridrato de 1-benzil-4-(2-pirimidinil)piridina (5,61 g) como um sólido branco.

(4) O composto acima mencionado (5,50 g) foi suspenso em etanol (20 ml), e borohidreto de sódio (1,47 g) foi adicionado a ele sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 h e água foi adicionada à mistura de reação. A mistura foi extraída com acetato de etila, e o extrato foi lavado sucessivamente com água e salmoura, e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 1-benzil-4-(2-pirimidinil)-1,2,3,6-tetraidropiridina (4,10 g) como um sólido amarelo claro.

(5) O composto acima mencionado (4,10 g) foi dissolvido em etanol (100 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente na presença de carbono de paládio a 10% (1,10 g) sob uma atmosfera de hidrogênio (1 atm). A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 1-benzil-4-(2-pirimidinil)piperidina (3,33 g) como um óleo transparente incolor.

(6) O composto acima mencionado (3,33 g) foi dissolvido em diclorometano (25 ml), e a solução de clorocarbonato de 1-cloroetila (1,70 ml) em diclorometano (5 ml) foi adicionada sob resfriamento com gelo. A mistura foi refluxada durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em metanol (25 ml). A

solução foi refluxada durante 1 hora e 28% de solução de metóxido de sódio - metanol (3,40 ml) foram adicionados à mistura de reação. Após filtragem, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 4-(2-pirimidinil)-piperidina (1,43 g)

5 como um óleo marrom.

(7) Empregando-se o composto acima mencionado (1,43 g) e o composto do título (2,39 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-{{(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-pirimidinil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (2,30 g) foi obtida

10 como um sólido branco.

(8) Empregando-se o composto acima mencionado (895 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 167 (2), o composto do título (227 mg) foi obtido como um pó ligeiramente amarelo.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,05 - 2,46 (5H, m), 2,86 - 3,50 (4H, m),
15 3,52 - 4,07 (7H, m), 4,42 - 4,798 (3H, m), 7,42 (1H, t, J = 5,1 Hz), 8,82 (2H, d, J = 5,1 Hz), 9,11 (1H, brs), 11,01 (1H, brs), 12,03 (1H, brs).

Exemplo 289

Síntese de dicloridrato de 3-{{(2S, 4S)-4-[4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina.

20 (1) Isonipecotinato de etila (51,5 g) foi dissolvido em tetraidrofurano (400 ml) e piridina (40 ml), e uma solução de clorocarbonato de benzila (58,7 g) em tetraidrofurano (50 ml) foi adicionada em gotas sob resfriamento com gelo. Após agitar a mistura sob resfriamento com gelo durante 1,5 h, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Água foi adicionada ao resí-
25 duo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado sucessivamente com ácido clorídrico diluído, solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura, e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir 1-benziloxicarbonilisonipecotinato de etila (80,4 g) como um óleo.

30 (2) O composto acima mencionado (42,8 g) foi dissolvido em isopropanol (300 ml), e monoidrato de hidrazina (43 ml) foi adicionado a ele. A mistura foi refluxada durante 10 horas. O solvente foi evaporado sob

pressão reduzida, e o resíduo foi lavado com éter de diisopropila e água para produzir hidrazida de ácido de 1-benziloxicarbonilisonipecótico (23,8 g) como um sólido branco.

(3) O composto acima mencionado (3,52 g) foi dissolvido em tetraidrofurano (50 ml) e piridina (5 ml), e cloreto de propionila (1,21 ml) foi adicionado a ele sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada durante 4 horas. Água foi adicionada à mistura de reação, e o sólido precipitado foi coletado por filtração. Isto foi suspenso em 1,2-dimetoxietano (70 ml), e oxiclreto de fósforo (1,40 ml) foi adicionado também. A mistura foi refluxada durante 4 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com clorofórmio, e o extrato foi seco e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 1-benziloxicarbonil-4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina (2,29 g) como um óleo.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (2,29 g), e da mesma maneira como no Exemplo 232 (5), bromidrato de 4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina (1,90 g) foi obtido como um sólido branco.

(5) Empregando-se uma base livre (400 mg) do composto acima mencionado e o composto do título (553 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (856 mg) foi obtida como um pó branco.

(6) Empregando-se o composto acima mencionado (856 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 257 (3), o composto do título (307 mg) foi obtido como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 1,25 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,90 - 2,44 (5H, m), 2,84 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 2,89 - 4,20 (13H, m), 4,46 - 4,75 (3H, m), 10,10 (2H, brs), 12,15 (1H, brs).

Exemplo 290

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

gub

(1) Empregando-se cloreto de 4-clorobenzoíla (1,40 µl) e hidrazida de ácido 1-benziloxicarbonilisonipeecótico [produto do Exemplo 289 (2), 3,00 g], e da mesma maneira como no Exemplo 289 (3), 1-benziloxicarbonil-4-[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidina (1,26 g) foi obtida como um sólido branco.

(2) Empregando-se uma base livre (556 mg) do composto acima mencionado e o composto do título (530 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-{4-clorofenil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (922 mg) foi obtida como um pó branco.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (896 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 257 (3), o composto do título (739 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,06 - 2,48 (5H, m), 2,90 - 4,15 (13H, m), 4,48 - 4,98 (3H, m), 7,69 (2H, d, J = 7,4 Hz), 8,01 (2H, d, J = 7,4 Hz), 9,14 (1H, brs), 10,92 (1H, brs), 12,25 (1H, brs).

Exemplo 291

Síntese de triidrocloreto de 3-[(2S, 4S)-4-[4-[5-(3-piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se cloreto de nicotinoíla (1,40 g) e o produto (2,08 g) do Exemplo 289 (2), e da mesma maneira como no Exemplo 289 (3), 1-benziloxicarbonil-4-[5-(3-piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidina (0,48 g) foi obtido como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (477 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 232 (5), bromidrato de 4-[5-(3-piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidina (435 mg) foi obtido como um sólido branco.

(3) Empregando-se uma base livre (256 mg) do composto acima mencionado e o composto do título (320 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-{3-piridil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (425 mg) foi obtido como um pó branco.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (425 mg), e

da mesma maneira como no Exemplo 257 (3), o composto do título (430 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,18 - 2,45 (5H, m), 2,95 - 4,15 (13H, m), 4,48 - 4,77 (3H, m), 7,69 (1H, dd, J = 8,2, 5,1 Hz), 8,40 - 8,47 (1H, m), 8,82 - 8,85 (1H, m), 9,12 (1H, brs), 9,18 (1H, s), 10,88 (1H, brs), 12,20 (1H, brs).

Exemplo 292

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-[5-(4-piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

10 (1) Empregando-se cloreto de ácido isonicotínico (1,36 g) e o produto (2,02 g) de Exemplo 289 (2), e da mesma maneira como no Exemplo 289 (3), 1-benziloxicarbonil-4-[5-(4-piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidina (0,287 g) foi obtido como um sólido branco.

15 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (287 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 232 (5), bromidrato de 4-[5-(4-piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidina (211 mg) foi obtido como um sólido branco.

20 (3) Empregando-se uma base livre (124 mg) do composto acima mencionado e o composto do título (157 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-(4-piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (269 mg) foi obtido como um pó branco.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (268 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 257 (3), o composto do título (242 mg) foi obtido como um pó branco.

25 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,10 - 2,46 (5H, m) 2,92 - 4,08 (13H, m), 4,48 - 4,72 (3H, m), 7,97 (2H, brs), 8,85 - 8,87 (2H, m), 9,13 (1H, brs), 10,55 (1H, brs), 11,97 (1H, brs).

Exemplo 293

30 Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(5-oxo-4,5-diidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-metoxicarbonilpiperidino)-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina [produto do Exemplo 286 (1), 1,01 g] foi dissol-

ms
m

vida em metanol (10 ml) e água (10 ml), e 1 mol/l de hidróxido de sódio (3,54 ml) foi adicionado a ela sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. Metanol foi evaporado sob pressão reduzida e ácido clorídrico diluído foi adicionado ao resíduo para ajustar seu pH para 7. O sólido precipitado foi colhido por filtração para produzir 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-(4-carboxilpiperidino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (650 mg) como um pó branco.

(2) O composto acima mencionado (650 mg), HOBt (290 mg) e cloridrato de EDC (362 mg) foram suspensos em DMF (15 ml), e monidrato de hidrazina (114 µl) foi adicionado a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. Depois, DMF foi evaporado sob pressão reduzida, solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (50 ml) e piridina (5 ml), e trifosgênio (190 mg) foi adicionado a ele sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 dias. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com clorofórmio e seca. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-oxo-4,5-diidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (104 mg) como um sólido branco.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (104 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 257 (3), o composto do título (80 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,82 - 2,32 (5H, m), 2,80 - 4,10 (13 H, m), 4,47 - 4,72 (3H, m), 9,10 (1H, brs), 10,41 (1H, brs), 11,86 (1H, brs), 12,21 (1H, brs).

Exemplo 294

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-[4-(4-metil-5-oxo-4,5-diidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina

(1) O produto (7,46 g) do Exemplo 289 (2) foi suspenso em tetraidrofurano (200 ml) e piridina (20 ml), e solução de tetraidrofurano (20 ml)

249

de trifosgênio (3,0 g) foi adicionado a ele sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e água foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e concentrado sob
5 pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 1-benziloxicarbonil-4-(5-oxo-4,5-diidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina (5,92 g) como um óleo.

(2) O composto acima mencionado (1,02 g) foi dissolvido em DMF (15 ml), e carbonato de potássio (0,700 g) e iodeto de metila (320 µl)
10 foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e água foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, seco e concentrado sob pressão reduzida para produzir 1-benziloxicarbonil-4-(4-metil-5-oxo-4,5-diidro-1,3,4-oxadiazol-
15 2-il)piperidina (0,900 g) como um óleo.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (894 mg), e da mesma maneira como no exemplo 232 (5), 1 mol/l de solução de hidróxi-
do de sódio aquosa foi adicionada ao bromidrato resultante. A mistura foi extraída com clorofórmio, e concentrada sob pressão reduzida para produzir
20 4-(4-metil-5-oxo-4,5-diidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina (352 mg) como um sólido amarelo claro.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (352 mg) e o composto do título (550 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-
25 metil-5-oxo-4,5-diidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (402 mg) foi obtida como um sólido branco.

(5) Empregando-se o composto acima mencionado (402 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 257 (3), o composto do título (375 mg) foi obtido como um pó branco.

30 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,90 - 2,32 (5H, m), 2,85 - 4,05 (13H, m), 3,29 (3H, s), 4,47 - 4,72 (3H, m), 9,10 (1H, brs), 10,45 (1H, brs), 11,92 (1H, brs).

STO
RExemplo 295

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(4-metoxicarbonilmetil-5-oxo-4,5-diidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

- 5 (1) Empregando-se 1-benziloxycarbonil-4-(5-oxo-4,5-diidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina [produto do Exemplo 294 (1), 1,84 g] e bromoacetato de metila (670 µl), e da mesma maneira como no Exemplo 294 (2), 1-benziloxycarbonil-4-(4-metoxicarbonilmetil-5-oxo-4,5-diidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina (2,28 g) foi obtida como um óleo.
- 10 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (2,26 g), e da mesma maneira como no Exemplo 232 (5), 1 mol/l de solução de hidróxido de sódio aquosa foi adicionada ao bromidrato resultante. A mistura foi extraída com clorofórmio, e concentrada sob pressão reduzida para produzir
- 15 (1,20 g) como um óleo.
- (3) Empregando-se o composto acima mencionado (1,20 g) e o composto do título (1,24 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(4-metoxicarbonilmetil-5-oxo-4,5-diidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,41 g) foi obtida como um sólido amarelo
- 20 claro.
- (4) Empregando-se o composto acima mencionado (904 mg), e da mesma maneira como no exemplo 133 (2), o composto do título (877 mg) foi obtido como um pó branco.
- 25 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,90 - 2,32 (5H, m), 2,90 - 4,10 (13H, m), 3,57 (3H, s), 4,47 - 4,74 (3H, m), 4,64 (2 H, s), 9,10 (1H, brs), 10,73 (1H, brs), 12,20 (1H, brs).

Exemplo 296

- Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-[4-(2-morfolinoetil)-5-oxo-4,5-diidro-1,3,4-oxadiazol-2-il]-piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.
- 30

(1) Empregando-se o produto (930 mg) do Exemplo 294 (1) e

cloridrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (685 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 294 (2), 1-benziloxycarbonil-4-[4-(2-morfolinoetil)-5-oxo-4,5-diidro-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidina (720 mg) foi obtida como um óleo.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (696 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 232 (5), 1 mol/l de solução de hidróxi-
do de sódio aquosa foi adicionada ao bromidrato resultante. A mistura foi extraída com clorofórmio, e concentrada sob pressão reduzida para produzir 4-[4-(2-morfolinoetil)-5-oxo-4,5-diidro-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidina (328 mg) como um óleo.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (318 mg) e o composto do título (322 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{4-[4-(2-morfolinoetil)-5-oxo-4,5-diidro-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidino}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (606 mg) foi obtida como um óleo.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (606 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 258 (2), o composto do título (522 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,95 - 2,36 (5H, m), 2,90 - 4,15 (25H, m), 4,47 - 4,74 (3H, m), 9,10 (1H, brs), 10,64 (1H, brs), 11,54 (1H, brs), 11,83 (1H, brs), 12,02 (1H, brs).

Exemplo 297

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-{4-[5-oxo-4-(3-picolil)-4,5-diidro-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidino}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina

(1) Empregando-se o produto (0,932 g) do Exemplo 294 (1) e cloridrato de cloreto de 3-picolila (0,605 g), e da mesma maneira como no Exemplo 294 (2), 1-benziloxycarbonil-4-[5-oxo-4-(3-picolil)-4,5-diidro-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidina (1,06 g) foi obtida como um óleo.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (1,01 g), e da mesma maneira como no Exemplo 232 (5), 1 mol/l de solução de hidróxi-
do de sódio aquosa foi adicionada ao bromidrato resultante. A mistura foi extraída com clorofórmio, e concentrada sob pressão reduzida para produzir

4-[5-oxo-4-(3-picolil)-4,5-diidro-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidina (0,17 g) como um sólido amarelo claro.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (170 mg) e o composto do título (187 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{4-[5-oxo-4-(3-picolil)-4,5-diidro-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidino}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (236 mg) foi obtida como um pó branco.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (236 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 257 (3), o composto do título (204 mg) foi obtido como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,98 - 2,36 (5 H, m), 2,93 - 4,05 (13H, m), 4,47 - 4,74 (3 H, m), 5,08 (2H, s), 7,86 - 7,89 (1H, m), 8,30 - 8,32 (1H, m), 8,79 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 8,85 (1H, s), 9,10 (1H, brs), 10,90 (1H, brs), 12,22 (1H, brs).

15 Exemplo 298

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Isonipecotamina (19,4 g) e trietilamina (42 ml) foram dissolvidas em diclorometano (500 ml), e clorocarbonato de benzilóxi (24 ml) foi adicionado a elas sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco e concentrado sob pressão reduzida para produzir 1-benziloxicarbonil-4-carbamoilpiperidina (33,3 g) como um sólido branco.

(2) O composto acima mencionado (33,3 g) e imidazol (17,3 g) foram dissolvidos em piridina (350 ml), e oxicloreto fosforoso (47 ml) foi adicionado a eles sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. A solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada à mistura de reação sob resfriamento com gelo, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com salmoura, seca, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi

9/13

purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 1-benziloxicarbonil-4-cianopiperidina (20,6 g) como um óleo ligeiramente amarelo.

(3) O composto acima mencionado (1,42 g) foi dissolvido em N-metil-2-pirrolidona (60 ml), e azida de sódio (1,13 g) e cloridrato de trietilamina (1,24 g) foram adicionadas a ele. A mistura foi agitada em 150°C por 6 horas. 1 mol/l de Ácido clorídrico foi adicionado à mistura de reação para ajustar o seu pH para 1, e a mistura foi extraída com acetato de etila. 10% de Solução de hidróxido de sódio aquosa foram adicionados ao extrato, e a mistura foi lavada com éter de dietila. A camada aquosa foi ajustada para pH 1 com ácido clorídrico concentrado, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e concentrado sob pressão reduzida. Ácido trifluoroacético (6 ml), terc-butanol (0,900 g) e ácido sulfúrico concentrado (0,16 ml) foram adicionados ao resíduo, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 dias. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado sucessivamente com 2,5 mol/l de solução de hidróxido de sódio aquosa e salmoura, seco, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC para produzir 1-benziloxicarbonil-4-(2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il)piperidina (140 mg) como um sólido branco.

(4) O composto acima mencionado (140 mg) foi dissolvido em etanol (10 ml), e a mistura foi agitada na presença de 10% de paládio/carbono (100 mg) em temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio (1 atm) por 4 horas. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 4-(2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il)piperidina (85 mg) como um sólido branco.

(5) Empregando-se o composto acima mencionado (85 mg) e o composto do título (117 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il)piperidino]2-pirrolidinilcarbonil}1,3-tiazolidina (192 mg) foi obtida como um pó branco.

(6) Empregando-se o composto acima mencionado (192 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 257 (3), o composto do título (113 mg)



foi obtido como um pó branco.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,67 (9H, s), 1,95 - 2,30 (5H, m), 2,92 - 4,10 (13H, m), 4,40 - 4,73 (3H, m).

Exemplo 299

5 Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-{4-[1-(4-metoxifenil)-1H-tetrazol-5-il]piperidino}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

10 (1) Ácido isonipecótico (19,0 g) foi dissolvido em água (150 ml) e 1,4-dioxano (300 ml), 1 mol/l de solução de hidróxido de sódio aquosa (150 ml) e dicarbonato de diterc-butila (35,3 g) foram adicionados a ele sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 dias. 1,4-Dioxano foi evaporado sob pressão reduzida, e 5% de sulfato de hidrogênio de potássio foram adicionados ao resíduo. O sólido precipitado foi colhido por filtração para produzir ácido 1-terc-butoxicarbonilisonipecótico (33,0 g) como um sólido branco.

15 (2) O composto acima mencionado (2,63 g), HOBT (2,11 g) e cloridrato de EDC (2,64 g) foram dissolvidos em DMF (50 ml), e p-anisidina (1,41 g) foi adicionada a eles. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. Água foi adicionada à mistura de reação, e o sólido precipitado foi colhido por filtração para produzir 4-metoxifenilamida de ácido 1-terc-butoxicarbonilisonipecótico (2,84 g) como um sólido branco.

20 (3) O composto acima mencionado (1,06 g) foi dissolvido em tetraidrofurano (30 ml), e trimetilsililazida (845 μl), trifenilfosfina (1,66 g) e 40% de solução de azodicarboxilato de diisopropila/tolueno (3,20 g) foram adicionadas a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 23 horas. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, seco, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC para produzir 1-terc-butoxicarbonil-4-[1-(4-metoxifenil)-1H-tetrazol-5-il]piperidina (0,514 g) como um sólido branco.

30 (4) O composto acima mencionado (514 mg) foi dissolvido em diclorometano (10 ml), e ácido trifluoroacético (3 ml) foi adicionado a ele em temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 5 horas. O solvente foi eva-

porado sob pressão reduzida, e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco e concentrado sob pressão reduzida para produzir 4-[1-(4-metoxifenil)-1H-tetrazol-5-il]piperidina (260 mg) como um óleo.

5 (5) Empregando-se o composto acima mencionado (260 mg) e o composto do título (295 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-[1-(4-metoxifenil)-1H-tetrazol-5-il]piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (427 mg) foi obtida como um pó branco.

10 (6) Empregando-se o composto acima mencionado (424 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 133 (2), o composto do título (301 mg) foi obtido como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,95 - 2,35 (5H, m), 2,87 - 3,95 (13H, m), 3,87 (3H, s), 4,46 - 4,73 (3H, m), 7,19 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,61 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 9,10 (1H, brs), 10,70 (1H, brs), 12,02 (1H, brs).

Exemplo 300

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(5-cloro-3-benzofuranil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

20 (1) Empregando-se 4-(5-cloro-3-benzofuranil)piperidina (380 mg) e o composto do título (404 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-cloro-3-benzofuranil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (697 mg) foi obtida como um pó amarelo claro.

25 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (697 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 133 (2), o composto do título (182 mg) foi obtido como um pó marrom.

30 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,00 - 2,40 (5H, m), 2,90 - 4,14 (13H, m), 4,49 - 4,74 (3H, m), 7,35 (1H, dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,94 (1H, s), 7,99 (1H, s), 9,22 (1H, brs), 10,71 (1H, brs), 12,11 (1H, brs).

Exemplo 301

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(2-benzimidazo-

gfb
a

lil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Cloreto de acetila (180 ml) foi adicionado em gotas à mistura de etanol (160 ml) e clorofórmio (180 ml) sob resfriamento com gelo. Depois, a mistura foi agitada por 30 minutos, uma solução de 1-benziloxicarbonil-4-
5 cianopiperidina [produto do Exemplo 298 (2), 20,6 g] em clorofórmio (180 ml) foi adicionada a eles sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir cloridrato de 1-benziloxicarbonil-4-(etoxicarbonimidoil)piperidina (28,7 g) como um sólido branco.

10 (2) O composto acima mencionado (2,88 g) e 1,2-fenilenodiamina (1,19 g) foram dissolvidos em etanol (50 ml), e a mistura foi refluxada por 4 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e 0,5 mol/l de solução de hidróxido de sódio aquosa foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado sucessiva-
15 mente com 0,2 mol/l de ácido clorídrico, solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura, e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 1-benziloxicarbonil-4-(2-benzimidazolil)piperidina (2,61 g) como um sólido marrom-claro.

20 (3) O composto acima mencionado (2,50 g) foi dissolvido em metanol (50 ml), e a mistura foi agitada na presença de 10% de paládio/carbono (500 mg) em temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio (1 atm). A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 4-(2-benzimidazolil)piperidina (1,50 g)
25 como um sólido marrom-claro.

(4) Empregando-se o composto acima mencionado (332 mg) e o composto do título (450 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-4-[4-(2-benzimidazolil)piperidino]-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (434 mg) foi
30 obtida como um sólido amarelo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,36 (4,5H, s), 1,40 (4,5H, s), 1,75 - 2,32 (7H, m), 2,43 - 2,56 (1H, m), 2,75 - 4,15 (10H, m), 4,38 - 4,82 (3H, m), 7,17 - 7,25

(2H, m), 7,41 (1H, brs), 7,68 (1H, brs), 10,74 (1H, brs).

(5) O composto acima mencionado (430 mg) foi dissolvido em etanol (4 ml), e 4,1 mol/l de ácido clorídrico/etanol (2,2 ml) foi adicionado a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 13 horas. O sólido precipitado foi colhido por filtração para produzir o composto do título (318 mg) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,20 - 2,57 (5H, m), 2,95 - 4,07 (13H, m), 4,47 - 4,79 (3H, m), 7,48 - 7,57 (2H, m), 7,74 - 7,83 (2H, m), 9,14 (1H, brs), 10,91 (1H, brs), 12,18 (1H, brs).

10 Exemplo 302

Síntese de triidrocloreto de 3-{{(2S, 4S)-4-[4-(5-ciano-2-benzimidazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se cloridrato de 1-benziloxicarbonil-4-(etoxi-carbonimidóil)piperidina [produto do Exemplo 301 (1), 2,87 g] e 3,4-diaminobenzonitrila [produto do Exemplo 231 (1), 1,46 g], e da mesma maneira como no Exemplo 301 (2), 1-benziloxicarbonil-4-(5-ciano-2-benzimidazolil)piperidina (2,11 g) foi obtida como um sólido marrom-claro.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (2,11 g), e da mesma maneira como no Exemplo 301 (3), 4-(5-ciano-2-benzimidazolil)piperidina (1,44 g) foi obtida como um pó amarelo.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (498 mg) e o composto do título (601 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-{{(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-ciano-2-benzimidazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (463 mg) foi obtida como um sólido branco.

(4) 4 mol/l de Ácido clorídrico-1,4-dioxana (2,5 ml) foram adicionados ao composto mencionado acima (459 mg), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 10 dias. O sólido precipitado foi colhido por filtração para produzir o composto do título (412 mg) como um pó branco.

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,17 - 2,60 (5H, m), 2,95 - 4,10 (13H, m), 4,45 - 4,79 (3H, m), 5,7 (1H, brs), 7,73 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,21 (1H, s), 9,13 (1H, brs), 10,97 (1H, brs), 12,14 (1H, brs).

Exemplo 303

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(5-flúor-2-benzimidazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(2) Empregando-se o produto (2,87 g) do Exemplo 301 (1) e 4-flúor-1,2-fenilenodiamina [produto do Exemplo 233 (1), 1,38 g], e da mesma maneira como no Exemplo 301 (2), 1-benziloxicarbonil-4-(5-flúor-2-benzimidazolil)piperidina (2,72 g) foi obtida como um sólido amarelo.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (2,71 g), e da mesma maneira como no Exemplo 301 (3), 4-(5-flúor-2-benzimidazolil)piperidina (1,84 g) foi obtida como um sólido marrom-escuro.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (488 mg) e o composto do título (601 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-flúor-2-benzimidazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (505 mg) foi obtida como um sólido marrom-claro.

(4) O composto acima mencionado (501 mg) foi dissolvido em etanol (5,5 ml), e 4,1 mol/l de ácido clorídrico-etanol (3,7 ml) foi adicionado a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 dias. O sólido precipitado foi colhido por filtração para produzir o composto do título (391 mg) como um pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 2,17 - 2,55 (5H, m), 2,93 - 4,10 (13 H, m), 4,45 - 4,78 (3 H, m), 7,30 - 7,41 (1H, m), 7,60 (1H, dd, $J = 8,6,2,1$ Hz), 7,79 (1H, dd, $J = 8,9, 4,5$ Hz), 9,14 (1H, brs), 10,96 (1H, brs), 12,16 (1H, brs).

Exemplo 304

Síntese de 3-cloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(5-ciano-1-metil-2-benzimidazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o produto (1,29 g) do Exemplo 301 (1) e 3-amino-4-metilaminobenzonitrila (0,61 g), e da mesma maneira como no Exemplo 301 (2), 1-benziloxicarbonil-4-(5-ciano-1-metil-2-benzimidazolil)piperidina (1,03 g) foi obtida como um sólido marrom-claro.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (1,03 g), e da mesma maneira como no Exemplo 301 (3), 4-(5-ciano-1-metil-2-benzimi-

dazolil)piperidina (0,549 g) foi obtida como um sólido amarelo.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (396 mg) e o composto do título (450 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-ciano-1-metil-2-benzimidazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (316 mg) foi obtida como um sólido branco.

(4) O composto acima mencionado (313 mg) foi dissolvido em acetato de etila (1 ml), e 4 mol/l de ácido clorídrico-acetato de etila (3 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. O sólido precipitado foi colhido por filtração para produzir o composto do título (298 mg) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,13 - 2,43 (5H, m), 2,97 - 3,35 (5 H, m), 3,42 - 4,07 (13H, m), 4,47 - 4,90 (3H, m), 7,71 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,19 (1H, s), 9,14 (1H, brs), 10,91 (1H, brs), 12,14 (1H, brs).

Exemplo 305

Síntese de triidrocloreto de 3-((2S, 4S)-4-[4-(5-flúor-1-metil-2-benzimidazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o produto (2,87 g) do Exemplo 301 (1) e 4-flúor-N1-metil-1,2-fenilenodiamina [produto do Exemplo 238 (1), 1,30 g], e da mesma maneira como no Exemplo 301 (2), 1-benziloxicarbonil-4-(5-flúor-1-metil-2-benzimidazolil)piperidina (2,83 g) foi obtida como um óleo marrom escuro.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (2,83 g), e da mesma maneira como no Exemplo 301 (3), 4-(5-flúor-1-metil-2-benzimidazolil)piperidina (1,65 g) foi obtida como um sólido-marrom.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (513 mg) e o composto do título (601 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-flúor-1-metil-2-benzimidazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (377 mg) foi obtida como um sólido marrom-claro.

(4) O composto acima mencionado (373 mg) foi dissolvido em acetato de etila (1 ml), e 4 mol/l de ácido clorídrico-acetato de etila (3,8 ml)

foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. O sólido precipitado foi colhido por filtração para produzir o composto do título (226 mg) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,18 - 2,43 (5H, m), 2,97 - 3,37 (5H, m),
5 3,60 - 4,09 (13H, m), 4,47 - 4,80 (4H, m), 7,39 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 8,7, 2,0 Hz), 7,83 - 7,92 (1H, m), 9,14 (1H, brs), 10,95 (1H, brs), 12,14 (1H, brs).

Exemplo 306

10 Síntese de 3-{{(2S, 4S)-4-[4-(5-metil-2-benzoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o produto (2,50 g) do Exemplo 301 (1) e 2-amino-4-metilfenol (1,60 g), e da mesma maneira como no Exemplo 301 (2), 1-benziloxicarbonil-4-(5-metil-2-benzoxazolil)piperidina (2,01 g) foi obtida como um óleo marrom escuro.

15 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (2,00 g), e da mesma maneira como no Exemplo 301 (3), 4-(5-metil-2-benzoxazolil)-piperidina (1,21 g) foi obtida como um sólido verde.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (0,714 g) e o composto do título (0,901 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma ma-
20 neira como no Exemplo 70 (1), 3-{{(2S, 4S)-1-terc -butoxicarbonil-4-[4-(5-metil-2-benzoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil}-1,3-tiazolidina (1,47 g) foi obtida como um sólido verde claro.

(4) O composto acima mencionado (1,47 g) foi dissolvido em 4,1 mol/l de ácido clorídrico-etanol (7 ml), e a mistura foi agitada em temperatu-
25 ra ambiente por 6 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cro-
matografia de sílica-gel e recristalizado de éter de dietila para produzir o
30 composto do título (0,601 g) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,52 - 1,65 (1H, m), 1,72 - 1,88 (2H, m),
1,98 - 2,18 (4H, m), 2,22 - 2,33 (1H, m), 2,40 (3H, s), 2,64 - 3,03 (7H, m),

3,07 (1H, t, J = 6,2 Hz), 3,58 - 3,93 (3H, m), 4,38 - 4,68 (2H, m), 7,15 (1H, dd, J = 8,3, 1,3 Hz), 7,48 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Exemplo 307

Síntese de 3-((2S, 4S)-4-[4-(5-trifluorometil-benzoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o produto (2,96 g) do Exemplo 301 (1) e 2-amino-4-trifluorometilfenol (2,30 g), e da mesma maneira como no Exemplo 301 (2), 1-benziloxicarbonil-4-(5-trifluorometil-2-benzoxazolil)piperidina (2,68 g) foi obtida como um óleo marrom.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (2,68 g), e da mesma maneira como no Exemplo 301 (3), 4-(5-trifluorometil-2-benzoxazolil)piperidina (1,74 g) foi obtida como um óleo verde claro.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (0,892 g) e o composto do título (0,901 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-trifluorometil-2-benzoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,56 g) foi obtida como um sólido branco.

(4) O composto acima mencionado (1,47 g) foi dissolvido em 4,1 mol/l de ácido clorídrico-etanol (7 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel e cristalizado de éter de dietila para produzir o composto do título (0,034 g) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,54 - 1,65 (1H, m), 1,74 - 1,89 (2H, m), 2,03 - 2,24 (4H, m), 2,27 - 2,38 (1H, m), 2,71 - 3,14 (8H, m), 3,58 - 4,03 (3H, m), 4,41 - 4,72 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,14 (1H, s).

Exemplo 308

Síntese de 3-((2S, 4S)-4-[4-(5-metoxicarbonil-2-benzoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o produto (5,92 g) do Exemplo 301 (1) e 3-amino-4-hidroxibenzoato de metila (4,34 g), e da mesma maneira como no Exemplo 301 (2), 1-benziloxicarbonil-4-(5-metoxicarbonil-2-benzoxazolil)piperidina (5,44 g) foi obtida como um sólido ligeiramente vermelho.

5 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (2,02 g), e da mesma maneira como no Exemplo 301 (3), 4-(5-metoxicarbonil-2-benzoxazolil)piperidina (1,40 g) foi obtida como um sólido amarelo claro.

10 (3) Empregando-se o composto acima mencionado (0,858 e o composto do título (0,901 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-metoxicarbonil-2-benzoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,48 g) foi obtida como um sólido branco.

15 (4) O composto acima mencionado (1,47 g) foi dissolvido em metanol (2 ml), e 5,6 mol/l de ácido clorídrico-metanol (2,5 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 14 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC e cristalizado de éter de dietila para produzir o composto do título (0,080 g) como um pó branco.

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,56 - 1,67 (1H, m), 1,74 - 1,89 (2H, m) 2,03 - 2,24 (4H, m), 2,32 - 2,43 (1H, m), 2,72 - 3,12 (8H, m), 3,48 - 3,73 (1H, m), 3,48 - 3,73 (1H, m), 3,80 - 3,90 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,96 - 4,08 (1H, m), 4,42 - 4,72 (2H, m), 5,3 (1H, brs), 7,82 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 8,24 (1H, d, J = 1,7 Hz).

Exemplo 309

Síntese de 3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-etoxicarbonil-2-benzoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

30 (1) Empregando-se o produto (25,0 g) do Exemplo 301 (1) e 3-amino-4-hidroxibenzoato de etila (18,8 g), e da mesma maneira como no Exemplo 301 (2), 1-benziloxicarbonil-4-(5-etoxicarbonil-2-benzoxazolil)piperidina (20,0 g) foi obtida como um sólido branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (10,2 g), e da mesma maneira como no Exemplo 301 (3), 4-(5-etoxicarbonil-2-benzoxazolil)piperidina (7,05 g) foi obtida como um sólido branco.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (4,04 g) e o composto do título (4,03 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-etoxicarbonil-2-benzoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (7,56 g) foi obtida como um pó branco.

(4) O composto acima mencionado (2,24 g) foi dissolvido em diclorometano (4 ml) e ácido trifluoroacético (2 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 horas. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel e recristalizado de éter de dietila para produzir o composto do título (1,18 g) como um pó branco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,41 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,65 - 2,45 (8H, m), 2,94 - 3,16 (9H, m), 3,63 - 3,98 (3H, m), 4,40 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,44 - 4,68 (2H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 8,39 (1H, d, J = 1,8 Hz).

Exemplo 310

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-carbóxi-2-benzoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-etoxicarbonil-2-benzoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina [produto do Exemplo 309 (3), 4,51 g] foi dissolvida em etanol (16 ml) e água (8 ml), e monoi-drato de hidróxido de lítio (678 mg) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3,5 horas. A mistura de reação foi diluída com água, e 1 mol/l de ácido clorídrico foi adicionado para ajustar seu pH para 7. A mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco e concentrado sob pressão reduzida para produzir 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-carbóxi-2-benzoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (3,45

264

g) como um pó branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (786 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 167 (2), o composto do título (689 mg) foi obtido como um pó branco.

5 ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 2,10 - 2,45 (5H, m), 2,88 - 4,12 (13H, m), 4,45 - 4,81 (3H, m), 7,82 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,02 (1H, dd, $J = 8,7, 1,5$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 9,20 (1H, brs), 10,45 (1H, brs), 11,90 (1H, brs), 13,15 (1H, brs).

Exemplo 311

10 Síntese de 3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-carbamoil-2-benzoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-carbóxi-2-benzoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina [produto do Exemplo 310 (1), 1,06 g] foi dissolvida em tetraidrofurano (5 ml), e trietilamina (0,279 ml) e clorocarbonato de isobutila (0,263 ml) foram adicionados a ela
15 sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Um solução de 7 mol/l de amônia-metanol (1 ml) foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 horas. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco e concentrado sob pressão redu-
20 zida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-carbamoil-2-benzoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (345 mg) como um pó branco.

(2) O composto acima mencionado (335 mg) foi dissolvido em
25 diclorometano (0,5 ml) e ácido trifluoroacético (0,5 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 7,5 horas. Solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco, e concentrado sob pressão reduzida para produzir o composto do título (75 mg) como um pó branco.

30 ^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,65 - 1,78 (1H, m), 1,95 - 2,47 (8H, m), 2,85 - 3,19 (8H, m), 3,62 - 3,75 (1H, m), 3,77 - 3,98 (2H, m), 4,47 - 4,67 (2H, m), 5,88 (1H, brs), 6,18 (1H, brs), 7,54 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 9,6$,

234
M

1,5 Hz), 8,11 (1H, d, J = 1,5 Hz).

Exemplo 312

Síntese de 3-((2S, 4S)-4-{4-[5-(N-metilcarbamoil)-2-benzoxazolil]-piperidino}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

5 (1) Empregando-se o produto (1,06 g) do Exemplo 310 (1) e 30% de solução metilamina-etanol (1 ml), e da mesma maneira como no Exemplo 311 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{4-[5-(N-metilcarbamoil)-2-benzoxazolil]piperidino}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (0,725 g) foi obtida como um pó branco.

10 (2) Empregando-se o composto acima mencionado (669 mg), e da mesma maneira como no Exemplo 311 (2), o composto do título (386 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,62 - 1,78 (1H, m), 1,92 - 2,38 (8H, m), 2,87 - 3,20 (11H, m), 3,63 - 3,74 (1H, m), 3,75 - 3,97 (2H, m), 4,47 - 4,67 (2H, m),
15 6,35 (1H, brs), 7,51 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 8,04 (1H, d, J = 1,7 Hz).

Exemplo 313

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-{4-[5-(N,N-dimetilcarbamoil)-2-benzoxazolil]piperidino}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina.

20 (1) O produto (1,36 g) do exemplo 310 (1) e cloridrato de dimetilamina (0,244 g) foram dissolvidos em DMF, e trietilamina (0,42 ml), HOBT (0,457 g) e cloridrato de EDC (0,572 g) foram adicionados a eles. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 horas. A solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco e concentrado sob pressão redu-
25 zida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{4-[5-(N,N-dimetilcarbamoil)-2-benzoxazolil]piperidino}-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (0,786 g) como um pó branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (760 mg), e
30 da mesma maneira como no Exemplo 167 (2), o composto do título (634 mg) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,13 - 2,46 (5H, m), 2,84 - 4,10 (19H, m),

4,41 - 4,79 (3H, m), 7,43 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz), 7,75 - 7,78 (2H, m), 9,18 (1H, brs), 10,63 (1H, brs), 12,05 (1H, brs).

Exemplo 314

Síntese de 3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-ciano-2-benzoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o produto (2,88 g) do Exemplo 301 (1) e 3-amino-4-cianofenol (1,47 g), e da mesma maneira como no Exemplo 301 (2), 1-benziloxicarbonil-4-(5-ciano-2-benzoxazolil)piperidina (2,43 g) foi obtida como um pó marrom claro.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (2,43 g), e da mesma maneira como no Exemplo 301 (3), 4-(5-ciano-2-benzoxazolil)piperidina (1,33 g) foi obtida como um sólido marrom-escuro.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (409 mg) e o composto do título (450 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-ciano-2-benzoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (230 mg) foi obtida como um sólido branco.

(4) O composto acima mencionado (226 mg) foi dissolvido em acetato de etila (1 ml), e 4 mol/l de ácido clorídrico-acetato de etila (1,1 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel e cristalizado de acetato de etila para produzir o composto do título (869 mg) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,53 - 1,65 (1H, m), 1,73 - 1,90 (2H, m), 2,04 - 2,24 (4H, m), 2,27 - 2,37 (1H, m), 2,68 - 3,12 (8H, m), 3,60 - 3,98 (3H, m), 4,40 - 4,69 (2H, m), 7,84 (1H, dd, J = 8,4, 1,4 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,32 (1H, d, J = 1,4 Hz).

Exemplo 315

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-metóxi-2-benzoxa-

zolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o produto (5,11 g) do Exemplo 301 (1) e 2,72 g de 3-amino-4-metoxifenol, e da mesma maneira como no Exemplo 301 (2), 1-benziloxicarbonil-4-(5-metóxi-2-benzoxazolil)piperidina (4,35 g) foi obtida como um óleo laranja.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (4,25 g), e da mesma maneira como no Exemplo 301 (3), 4-(5-metóxi-2-benzoxazolil)piperidina (2,47 g) foi obtida como um sólido marrom-avermelhado.

(3) Empregando-se o composto acima mencionado (0,767 g) e o composto do título (0,901g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-metóxi-2-benzoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,38 g) foi obtida como um sólido branco.

(4) O composto acima mencionado (1,37 g) foi dissolvido em etanol (4 ml), e 4,1 mol/l de ácido clorídrico-etanol (6,5 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi cristalizado de etanol (10 ml) para produzir o composto do título (0,953 g) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,12 - 2,43 (5H, m), 2,90 - 4,07 (16H, m), 4,45 - 4,77 (3H, m), 6,97 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 7,28 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,9 Hz), 9,14 (1H, brs), 10,67 (1H, brs), 12,03 (1H, brs).

Exemplo 316

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-[4-(2-benzotiazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se o produto (5,74 g) do Exemplo 301 (1) e 2-aminotiofenol (2,3 ml), e da mesma maneira como no Exemplo 301 (2), 4-(2-benzotiazolil)-1-benziloxicarbonilpiperidina (3,76 g) foi obtida como um sólido amarelo.

(2) O composto acima mencionado (986 mg) e tioanisol (1,0 ml) foram dissolvidos em ácido trifluoroacético (10 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 11 horas. A mistura de reação foi concentrada

gbs

sob pressão reduzida, e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco e concentrado sob pressão reduzida para produzir 4-(2-benzotiazolil)piperidina (0,299 g) como um sólido branco.

5 (3) Empregando-se o composto acima mencionado (297 mg) e o composto do título (409 mg) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-4-[4-(2-benzotiazolil)piperidino]-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (625 mg) foi obtida como um sólido branco.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,41 (4,5H, m), 1,46 (4,5H, m), 1,82 - 2,06 (3H, m), 2,14 - 2,32 (4H, m), 2,39 - 2,52 (1H, m), 2,78 - 3,21 (6H, m), 3,32 (1H, t, J = 10,0 Hz), 3,63 - 4,12 (3H, m), 4,37 - 4,79 (3H, m), 7,35 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,46 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 7,8 Hz).

15 (4) O composto acima mencionado (621 mg) foi dissolvido em 1,1 mol/l de ácido clorídrico-metanol (6 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 dias. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi cristalizado de etanol (6 ml) para produzir o composto do título (423 mg) como um pó branco.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 2,16 - 2,46 (5H, m), 2,94 - 3,36 (5H, m), 3,40 - 4,08 (8H, m), 4,47 - 4,78 (3H, m), 7,44 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,52 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,99 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,13 (1H, brs), 10,82 (1H, brs), 12,14 (1H, brs).

Exemplo 317

25 Síntese de 3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-trifluorometil-2-benzotiazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

30 (1) O produto (2,96 g) do Exemplo 301 (1), cloridrato de 2-amino-4-trifluorometiltiofenol (2,99 g) e trietilamina (1,8 ml) foram dissolvidos em etanol (60 ml), e a mistura foi refluxada por 4 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e 0,5 mol/l de solução de hidróxido de sódio aquosa foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado sucessivamente com 0,5 mol/l de ácido clorídrico, solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e sal-

moura, e seco. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 1-benziloxicarbonil-4-(5-trifluorometil-2-benzotiazolil)piperidina (1,75 g) como um óleo amarelo claro.

5 (2) O composto acima mencionado (1,74 g) foi dissolvido em 30% de solução de brometo de hidrogênio-ácido acético (8 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Éter de dietila (10 ml) foi adicionado à mistura de reação, e o sólido precipitado foi colhido por filtração. A solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao sólido precipitado, e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco e concentrado sob pressão reduzida para produzir 4-(5-trifluorometil-2-benzotiazolil)piperidina (0,943 g) como um sólido amarelo claro.

15 (3) Empregando-se o composto acima mencionado (0,923 g) e o composto do título (0,901 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-((2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(5-trifluorometil-2-benzotiazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil)-1,3-tiazolidina (1,60 g) foi obtida como um sólido branco.

20 (4) O composto acima mencionado (1,60 g) foi dissolvido em 4,1 mol/l de ácido clorídrico-etanol (7 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 dias. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e a solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo. A mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi seco e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel e cristalizado de éter de dietila para produzir o composto do título (0,848 g) como um pó branco.

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,52 - 1,65 (1H, m), 1,72 - 1,88 (2H, m), 2,04 - 2,20 (4H, m), 2,22 - 2,33 (1H, m), 2,67 - 3,23 (8H, m), 3,58 - 3,92 (3H, m), 4,40 - 4,70 (2 H, m), 7,74 (1H, dd, J = 8,4, 1,5 Hz), 8,31 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,34 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Exemplo 318

Síntese de dicloridrato de 3-((2S, 4S)-4-[4-(6-flúor-3-benz[d]-

gAD

isoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se 4-(6-flúor-3-benz[d]isoxazolil)piperidina (0,54 g) e o composto do título (0,614 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[4-(6-flúor-3-benz[d]isoxazolil)piperidino]-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,01 g) foi obtida como um pó branco.

(2) Empregando-se o composto acima mencionado (1,00 g), e da mesma maneira como no Exemplo 133 (2), o composto do título (0,38 g) foi obtido como um pó branco.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,05 - 2,46 (5H, m), 2,92 - 4,20 (13H, m), 4,49 - 4,73 (3H, m), 7,32 - 7,36 (1H, m), 7,72 - 7,74 (1H, m), 8,20 (1H, brs), 9,10 (1H, brs), 10,60 (1H, brs), 12,22 (1H, brs).

Exemplo 319

Síntese de triidrocloreto de 3-[(2S, 4S)-4-{2-[(5-ciano-2-piridil)amino]etil}amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) Empregando-se N-(5-ciano-2-piridil)etilenodiamina (0,656 g) e o composto do título (1,20 g) do Exemplo de Referência 12, e da mesma maneira como no Exemplo 70 (1), 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{2-[(5-ciano-2-piridil)amino]etil}amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (1,46 g) foi obtida como um sólido branco.

(2) O composto acima mencionado (656 mg) foi dissolvido em acetato de etila (4 ml), e 4 mol/l de ácido clorídrico-acetato de etila (4 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. O sólido precipitado foi colhido por filtração para produzir o composto do título (666 mg) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,03 - 2,19 (1H, m), 2,87 - 2,98 (1H, m), 3,06 (1H, t, J = 6,5 Hz), 3,10 - 3,25 (3H, m), 3,45 - 4,10 (7H, m), 4,47 - 4,74 (3H, m), 6,67 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 8,9, 2,2 Hz), 8,03 (1H, brs), 8,46 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,96 (1H, brs), 9,96 (2H, brs), 10,64 (1H, brs).

Exemplo 320

Síntese de dicloridrato de 3-[(2S, 4S)-4-(N-acetil-N-{2-[(5-ciano-2-piridil)amino]etil}amino)-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina.

(1) 3-[(2S, 4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-{2-[(5-ciano-2-piridil)amino]etil}amino-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina [produto do Exemplo 319 (1), 800 mg] e trietilamina (0,42 ml) foram dissolvidas em diclorometano (20 ml), e cloreto de acetila (0,18 ml) foi adicionado a elas sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas. A mistura de reação foi adicionada à solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com salmoura, seco, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel para produzir 3-[(2S, 4S)-4-(N-acetil-N-{2-[(5-ciano-2-piridil)amino]etil}amino)-1-terc-butoxicarbonil-2-pirrolidinilcarbonil]-1,3-tiazolidina (786 mg) como um sólido branco.

(2) O composto acima mencionado (380 mg) foi dissolvido em acetato de etila (3 ml), e 4 mol/l de ácido clorídrico-acetato de etila (1 ml) foram adicionados a ele. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. O sólido precipitado foi colhido por filtração para produzir o composto do título (314 mg) como um pó branco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,95 - 2,10 (4H, m), 2,62 - 2,80 (1H, m), 3,00-3,90 (11H, m), 4,28 - 4,77 (4H, m), 6,64 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,95 (1H, brs), 8,35 (1H, brs), 8,42 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,96 (1H, brs).

As estruturas do composto obtido nos Exemplos acima mencionados estão todas mostradas nas Tabelas 1 a 40.

282

Tabela 1

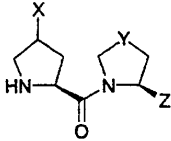
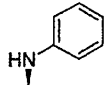
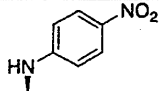
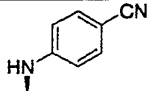
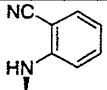
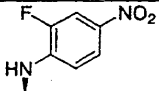
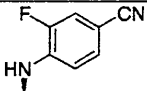
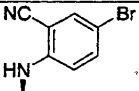
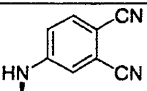
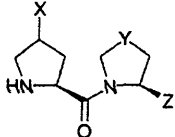
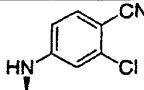
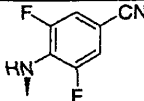
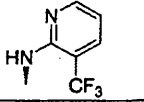
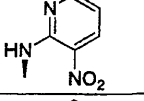
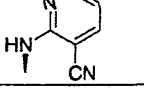
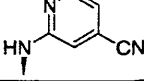
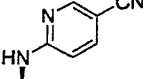
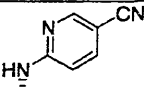
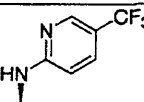
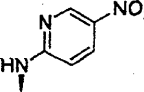
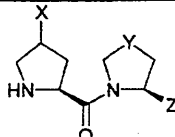
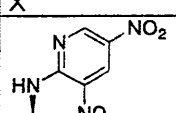
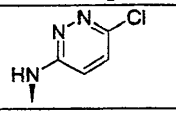
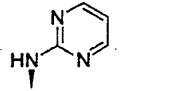
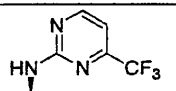
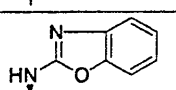
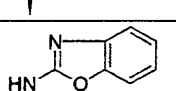
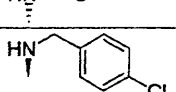
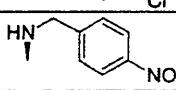
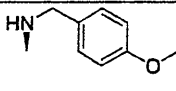
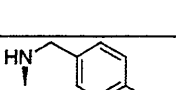
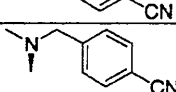
				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
1	OH ↓	CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
2	OH ↓	CH ₂	CN	HCl
3	NH ₂ ↓	CH ₂	CN	2HCl
4		CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
5		CH ₂	CN	HCl
6		CH ₂	CN	HCl
7		CH ₂	CN	HCl
8		CH ₂	CN	HCl
9		CH ₂	CN	HCl
10		CH ₂	CN	HCl
11		CH ₂	CN	HCl

Tabela 2

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
1 2		CH ₂	CN	HCl
1 3		CH ₂	CN	HCl
1 4		CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
1 5		CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
1 6		CH ₂	CN	HCl
1 7		CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
1 8		CH ₂	CN	2HCl
1 9		CH ₂	CN	2HCl
2 0		CH ₂	CN	2CF ₃ CO ₂ H
2 1		CH ₂	CN	2HCl

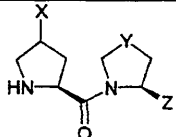
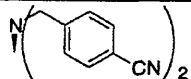
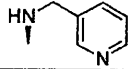
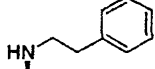
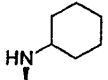
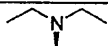
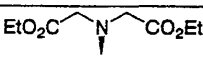
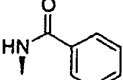
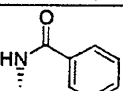
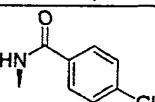
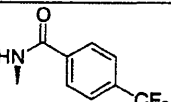
274

Tabela 3

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
2 2		CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
2 3		CH ₂	CN	HCl
2 4		CH ₂	CN	HCl
2 5		CH ₂	CN	HCl
2 6		CH ₂	CN	HCl
2 7		CH ₂	CN	HCl
2 8		CH ₂	CN	2HCl
2 9		CH ₂	CN	2HCl
3 0		CH ₂	CN	2HCl
3 1		CH ₂	CN	2HCl
3 2		CH ₂	CN	2HCl

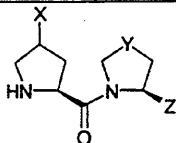
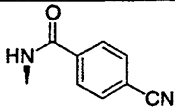
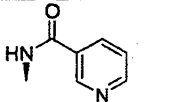
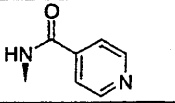
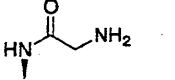
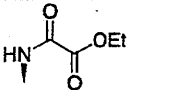
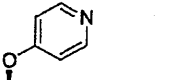
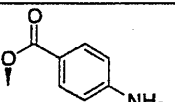
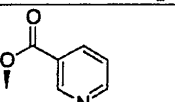
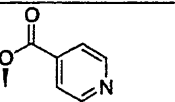
281

Tabela 4

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
3 3		CH ₂	CN	2HCl
3 4		CH ₂	CN	3CF ₃ CO ₂ H
3 5		CH ₂	CN	2CF ₃ CO ₂ H
3 6		CH ₂	CN	2HCl
3 7		CH ₂	CN	2HCl
3 8		CH ₂	CN	2HCl
3 9		CH ₂	CN	2HCl
4 0		CH ₂	CN	HCl
4 1		CH ₂	CN	HCl
4 2		CH ₂	CN	HCl
4 3		CH ₂	CN	HCl

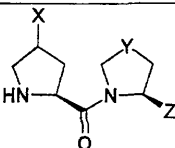
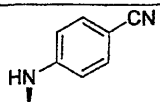
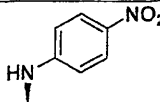
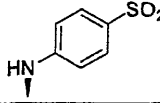
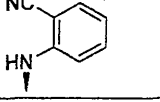
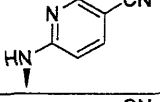
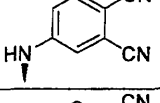
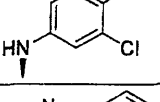
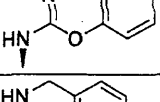
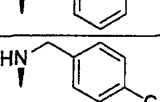
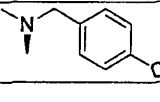
276

Tabela 5

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
4 4		CH ₂	CN	HCl
4 5		CH ₂	CN	2CF ₃ CO ₂ H
4 6		CH ₂	CN	2CF ₃ CO ₂ H
4 7		CH ₂	CN	2HCl
4 8		CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
4 9		CH ₂	CN	2HCl
5 0		CH ₂	CN	2HCl
5 1		CH ₂	CN	2HCl
5 2		CH ₂	CN	2HCl
5 3		S	H	2HCl

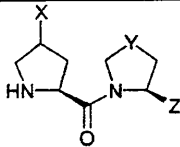
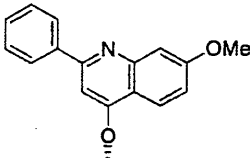
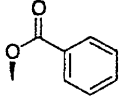
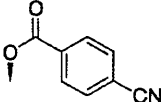
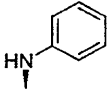
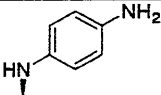
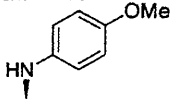
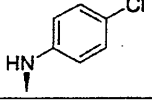
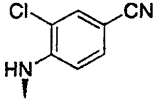
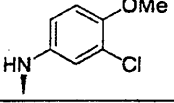
277

Tabela 6

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
54		S	H	HCl
55		S	H	HCl
56		S	H	HCl
57		S	H	HCl
58		S	H	2HCl
59		S	H	HCl
60		S	H	HCl
61		S	H	HCl
62		S	H	2HCl
63		S	H	2HCl
64		S	H	2HCl

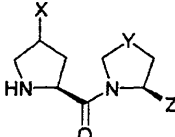
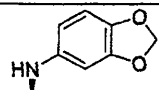
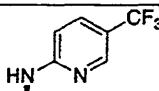
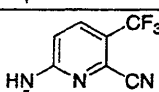
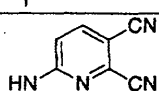
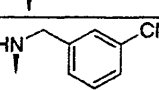
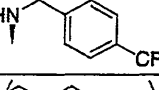
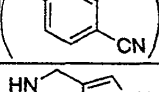
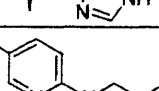
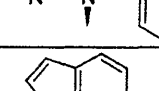
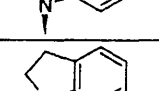
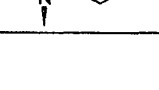
278

Tabela 7

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
65		S	H	3HCl
66		S	H	-
67		S	H	-
68		S	H	2HCl
69		S	H	HCl
70		S	H	2HCl
71		S	H	2HCl
72		S	H	HCl
73		S	H	2HCl

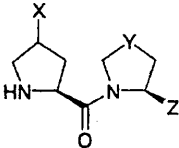
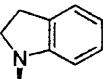
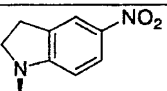
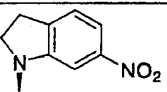
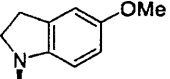
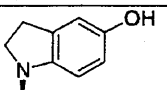
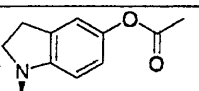
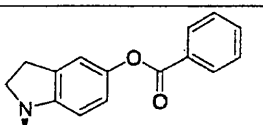
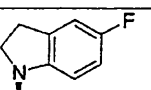
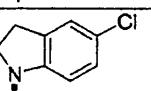
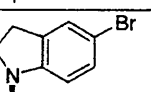
249
2

Tabela 8

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
74		S	H	2HCl
75		S	H	2HCl
76		S	H	HCl
77		S	H	HCl
78		S	H	2HCl
79		S	H	2HCl
80		S	H	2HCl
81		S	H	3HCl
82		S	H	HCl
83		S	H	HCl
84		S	H	2HCl

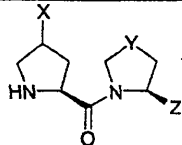
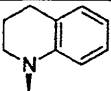
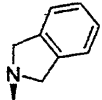
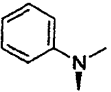
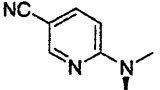
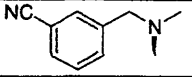
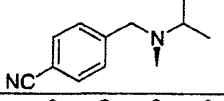
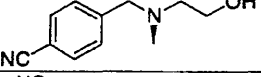
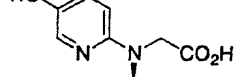
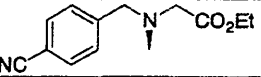
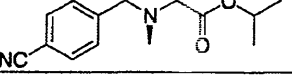
280

Tabela 9

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
85		CH ₂	H	2HCl
86		S	H	HCl
87		S	H	2HCl
88		S	H	2HCl
89		S	H	2HCl
90		S	H	2HCl
91		S	H	2HCl
92		S	H	2HCl
93		S	H	HCl
94		S	H	HCl

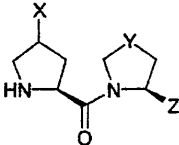
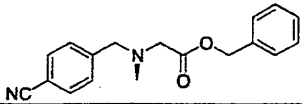
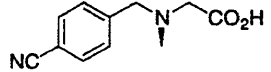
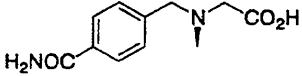
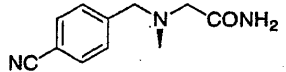
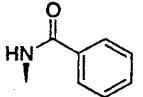
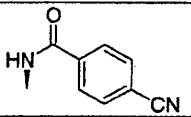
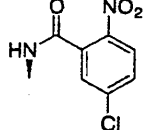
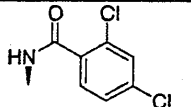
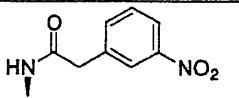
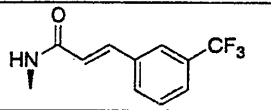
281

Tabela 10

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
95		S	H	HCl
96		S	H	2CF ₃ CO ₂ H
97		S	H	2HCl
98		S	H	HCl
99		S	H	2HCl
100		S	H	2HCl
101		S	H	2HCl
102		S	H	2HCl
103		S	H	CF ₃ CO ₂ H
104		S	H	2HCl
105		S	H	2HCl

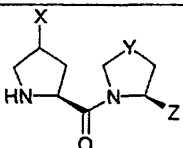
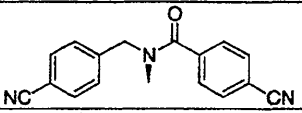
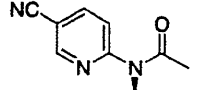
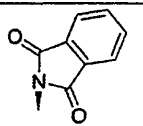
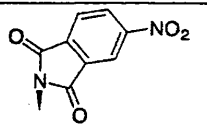
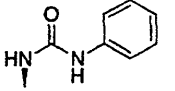
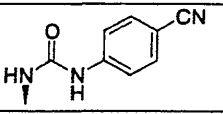
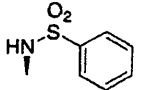
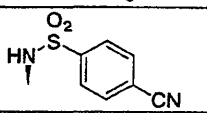
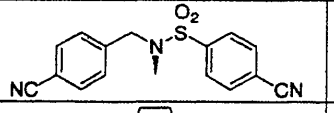
282
M

Tabela 11

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
106		S	H	2HCl
107		S	H	2CF ₃ CO ₂ H
108		S	H	2CF ₃ CO ₂ H
109		S	H	2HCl
110		S	H	-
111		S	H	HCl
112		S	H	HCl
113		S	H	HCl
114		S	H	HCl
115		S	H	HCl

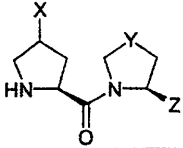
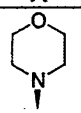
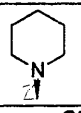
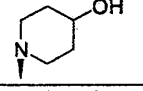
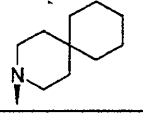
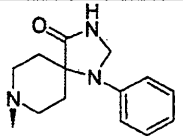
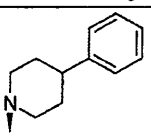
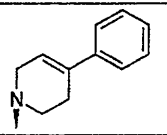
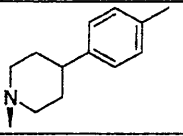
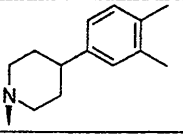
283

Tabela 12

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
116		S	H	HCl
117		S	H	HCl
118		S	H	CF ₃ CO ₂ H
119		S	H	CF ₃ CO ₂ H
120		S	H	CF ₃ CO ₂ H
121		S	H	-
122		S	H	HCl
123		S	H	HCl
124		S	H	HCl
125		S	H	2HCl

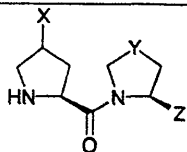
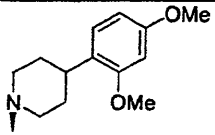
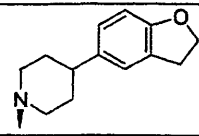
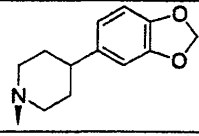
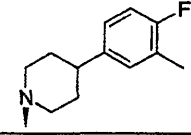
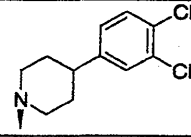
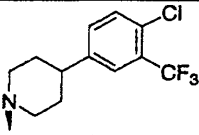
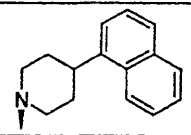
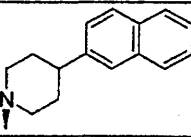
284

Tabela 13

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
126		S	H	2HCl
127		S	H	2HCl
128		S	H	3HCl
129		S	H	2CF ₃ CO ₂ H
130		S	H	2HCl
131		S	H	2HCl
132		S	H	2HCl
133		S	H	2HCl
134		S	H	2HCl

281

Tabela 14

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
135		S	H	2HCl
136		S	H	2HCl
137		S	H	2HCl
138		S	H	2HCl
139		S	H	2HCl
140		S	H	2HCl
141		S	H	2HCl
142		S	H	2HCl

286

Tabela 15

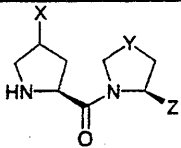
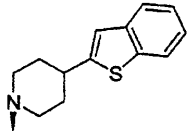
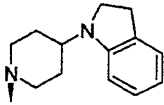
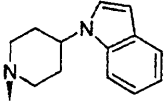
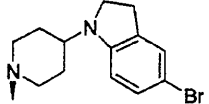
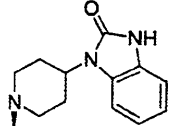
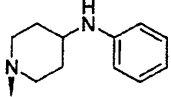
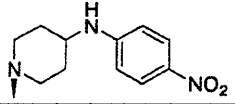
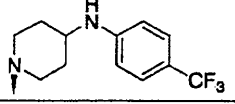
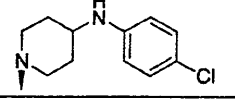
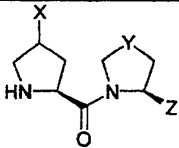
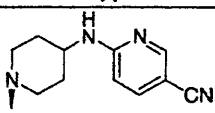
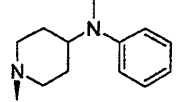
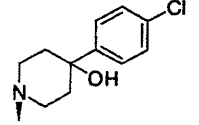
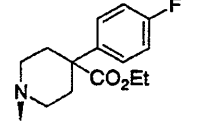
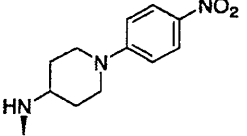
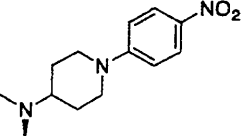
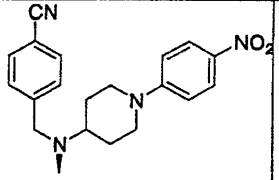
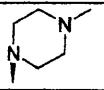
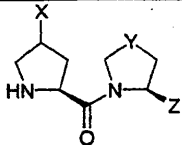
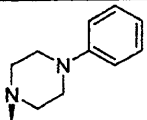
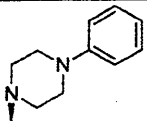
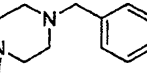
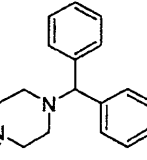
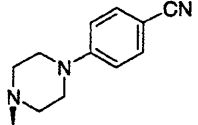
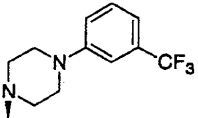
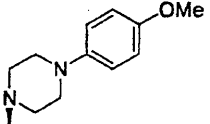
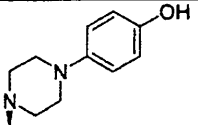
				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
143		S	H	2HCl
144		S	H	3HCl
145		S	H	2HCl
146		S	H	3HCl
147		S	H	2HCl
148		S	H	3HCl
149		S	H	3HCl
150		S	H	3HCl
151		S	H	3HCl

Tabela 16

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
152		S	H	3HCl
153		S	H	3HCl
154		S	H	2CF ₃ CO ₂ H
155		S	H	2HCl
156		S	H	3HCl
157		S	H	2HCl
158		S	H	2HCl
159		S	H	3HCl

g88

Tabela 17

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
160		S	H	3HCl
161		CH ₂	H	3HCl
162		S	H	3HCl
163		S	H	3HCl
164		S	H	3HCl
165		S	H	3HCl
166		S	H	3HCl
167		S	H	3HCl

289

Tabela 18

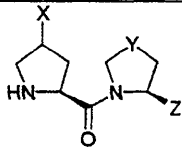
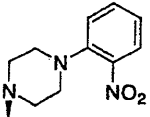
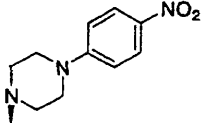
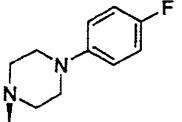
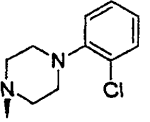
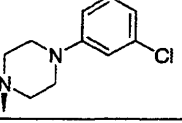
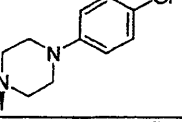
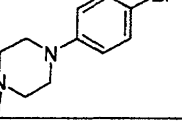
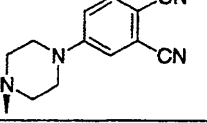
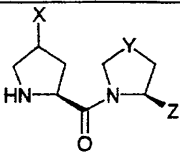
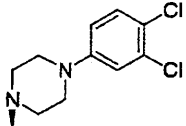
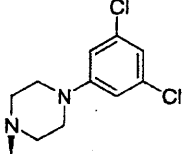
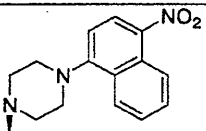
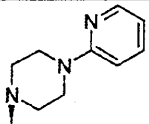
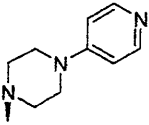
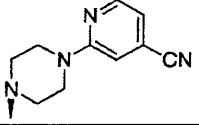
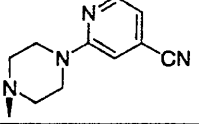
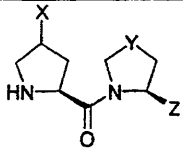
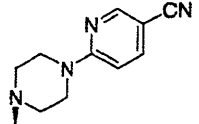
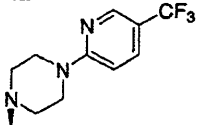
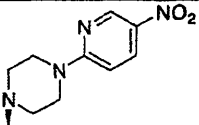
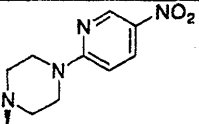
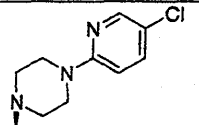
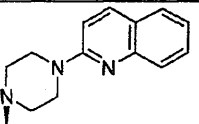
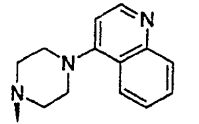
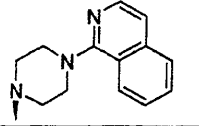
				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
168		S	H	2HCl
169		S	H	3HCl
170		S	H	3HCl
171		S	H	2HCl
172		S	H	3HCl
173		S	H	3HCl
174		S	H	3HCl
175		S	H	3HCl

Tabela 19

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
176		S	H	3HCl
177		S	H	3HCl
178		S	H	2HCl
179		S	H	3HCl
180		S	H	3HCl
181		S	H	3HCl
182		CH ₂	H	3HCl

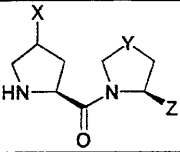
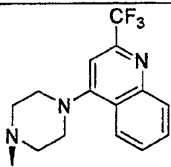
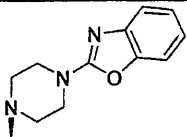
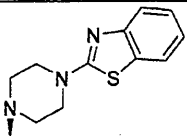
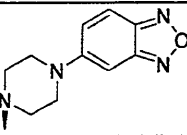
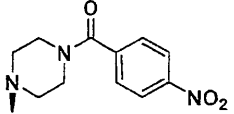
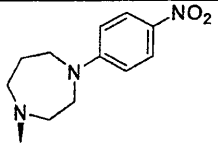
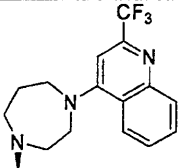
gal

Tabela 20

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
183		S	H	3HCl
184		S	H	2HCl
185		S	H	2HCl
186		CH ₂	H	3HCl
187		S	H	3HCl
188		S	H	3HCl
189		S	H	3HCl
190		S	H	3HCl

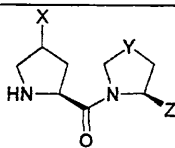
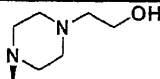
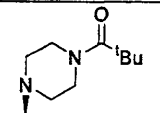
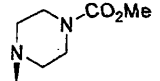
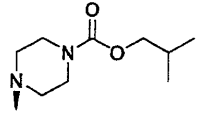
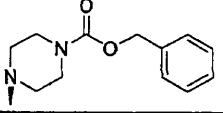
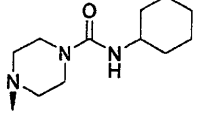
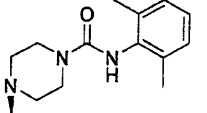
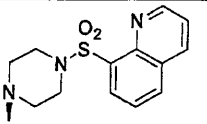
292

Tabela 21

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
191		S	H	2HC
192		S	H	3HCl
193		S	H	3HCl
194		S	H	2HC
195		S	H	2HC
196		S	H	2HCl
197		S	H	3HCl

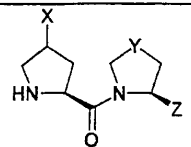
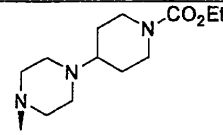
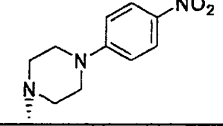
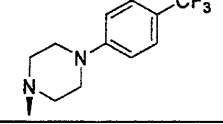
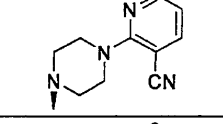
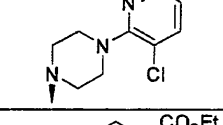
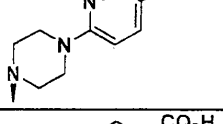
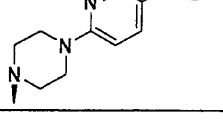
293

Tabela 22

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
198		S	H	3HCl
199		S	H	2HCl
200		S	H	2HCl
201		S	H	2HCl
202		S	H	2HCl
203		S	H	2HCl
204		S	H	2HCl
205		S	H	3HCl

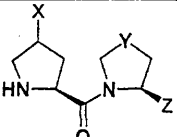
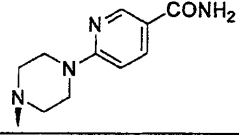
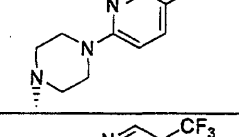
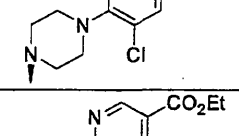
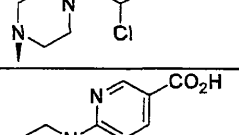
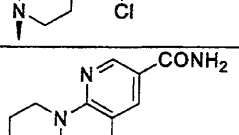
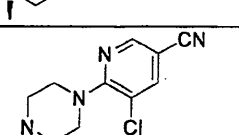
294

Tabela 23

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
206		S	H	4HCl
207		S	H	2HCl
208		S	H	3HCl
209		S	H	3HCl
210		S	H	3HCl
211		S	H	3HCl
212		S	H	3HCl

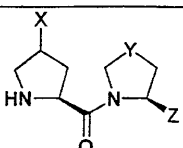
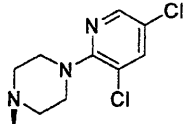
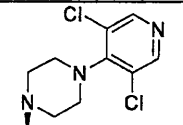
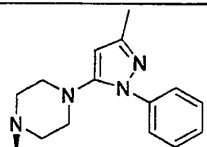
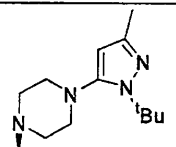
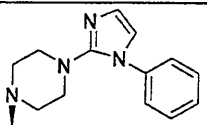
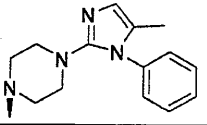
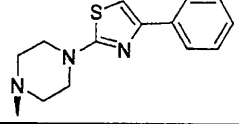
ggt

Tabela 24

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
213		S	H	3HCl
214		S	H	3HCl
215		S	H	3HCl
216		S	H	3HCl
217		S	H	3HCl
218		S	H	3HCl
219		S	H	3HCl

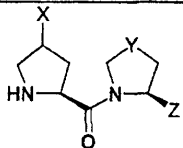
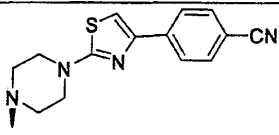
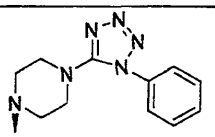
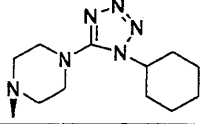
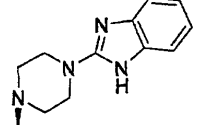
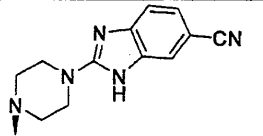
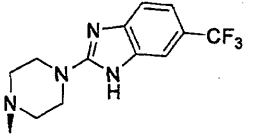
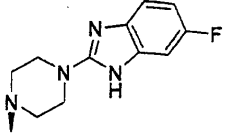
gab

Tabela 25

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
220		S	H	3HCl
221		S	H	3HCl
222		S	H	3HCl
223		S	H	3HCl
224		S	H	3HCl
225		S	H	3HCl
226		S	H	3HCl

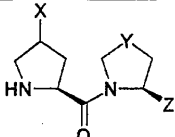
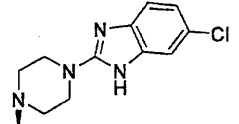
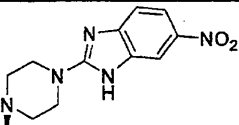
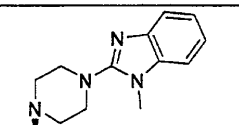
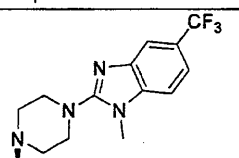
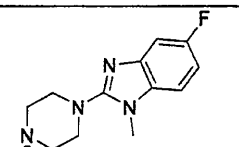
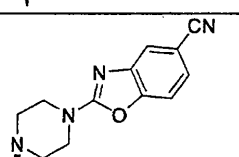
gax
m

Tabela 26

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
227		S	H	3HCl
228		S	H	3HCl
229		S	H	3HCl
230		S	H	2HCl
231		S	H	3HCl
232		S	H	3HBr
233		S	H	3HBr

198
M

Tabela 27

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
234		S	H	3HBr
235		S	H	3HCl
236		S	H	3HCl
237		S	H	3HCl
238		S	H	3HCl
239		S	H	2HCl

gag

Tabela 28

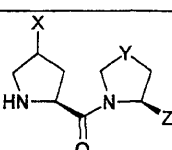
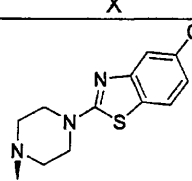
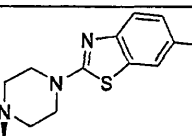
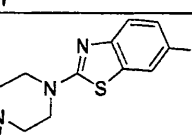
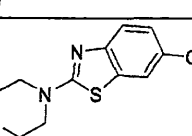
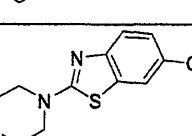
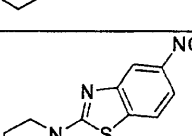
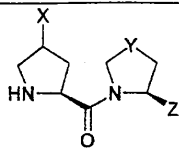
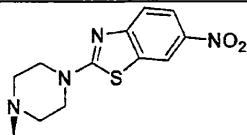
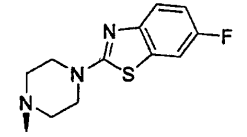
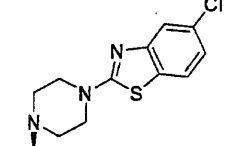
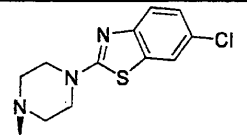
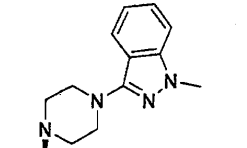
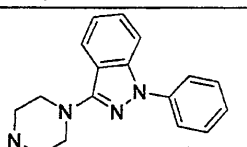
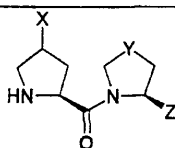
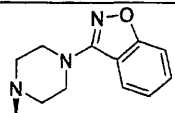
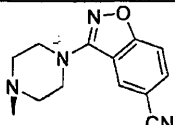
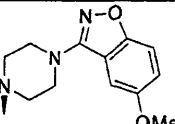
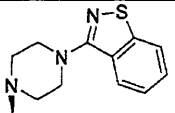
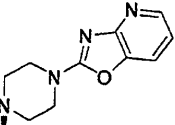
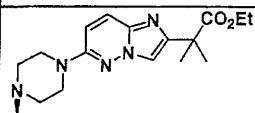
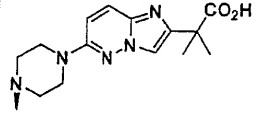
				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
240		S	H	2HCl
241		S	H	2HCl
242		S	H	2HCl
243		S	H	3HCl
244		S	H	3HCl
245		S	H	2HCl

Tabela 29

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
246		S	H	2HCl
247		S	H	2HCl
248		S	H	3HCl
249		S	H	3HCl
250		S	H	3HCl
251		S	H	3HCl

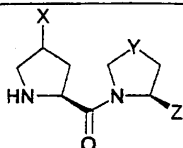
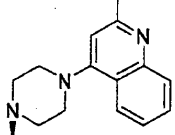
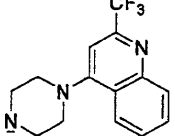
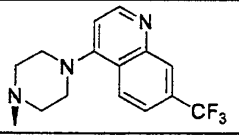
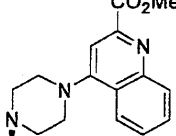
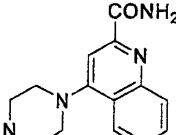
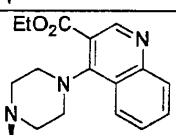
307

Tabela 30

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
252		S	H	3HCl
253		S	H	3HCl
254		S	H	3HCl
255		S	H	1.5(CO ₂ H) ₂
256		S	H	3HCl
257		S	H	3HCl
258		S	H	3HCl

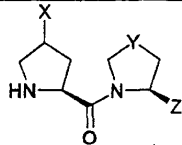
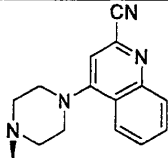
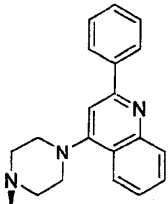
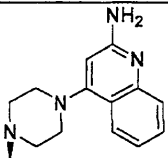
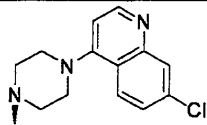
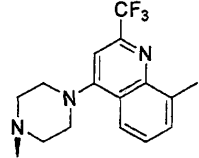
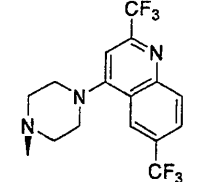
302
M

Tabela 31

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
259		S	H	3HCl
260		S	H	2HCl
261		S	H	2HCl
262		S	H	3HCl
263		S	H	3HCl
264		S	H	3HCl

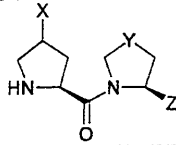
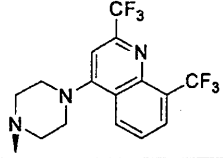
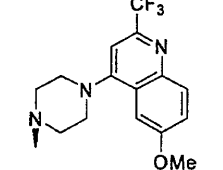
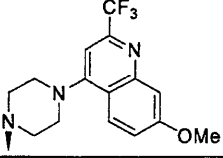
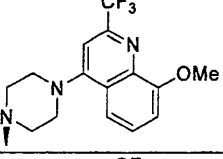
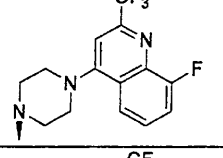
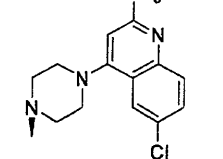
303

Tabela 32

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
265		S	H	3HCl
266		S	H	3HCl
267		S	H	3HCl
268		S	H	3HCl
269		S	H	2HCl
270		S	H	2HCl

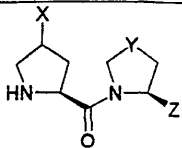
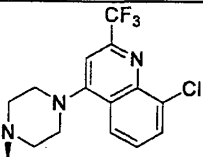
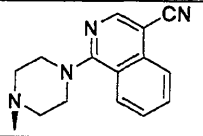
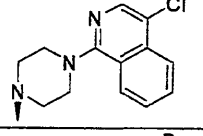
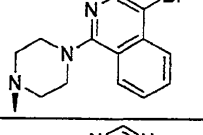
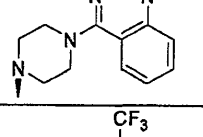
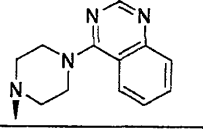
304

Tabela 33

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
271		S	H	2HCl
272		S	H	3HCl
273		S	H	2HCl
274		S	H	2HCl
275		S	H	2HCl
276		S	H	2HCl

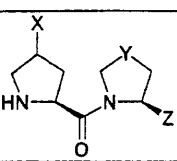
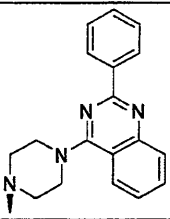
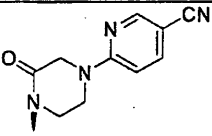
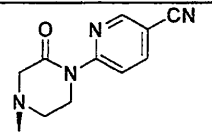
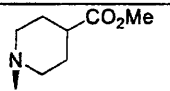
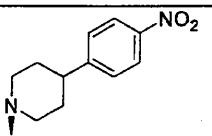
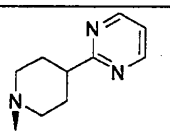
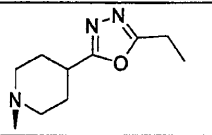
301

Tabela 34

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
277		S	H	2HCl
278		S	H	3HCl
279		S	H	3HCl
280		S	H	3HCl
281		S	H	3HCl
282		S	H	-

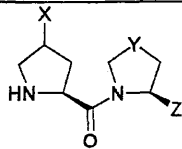
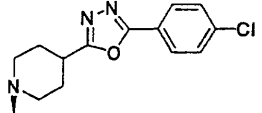
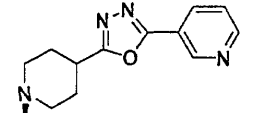
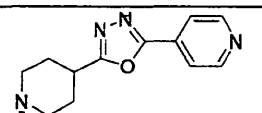
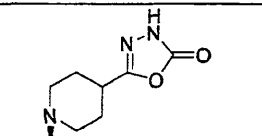
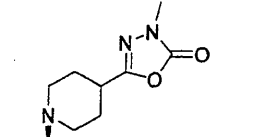
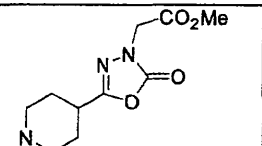
306
H

Tabela 35

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
283		S	H	3HCl
284		S	H	2HCl
285		S	H	2HCl
286		S	H	2HCl
287		S	H	2HCl
288		S	H	2HCl
289		S	H	2HCl

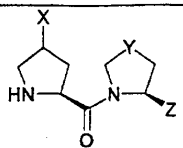
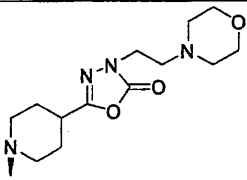
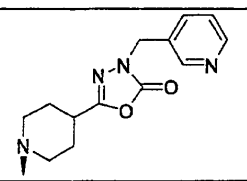
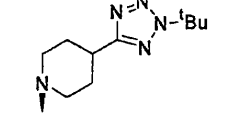
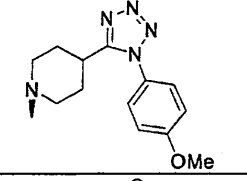
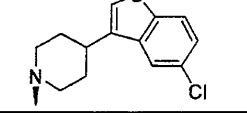
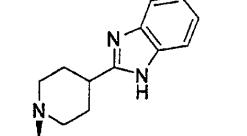
304

Tabela 36

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
290		S	H	2HCl
291		S	H	3HCl
292		S	H	3HCl
293		S	H	2HCl
294		S	H	2HCl
295		S	H	2HCl

308

Tabela 37

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
296		S	H	3HCl
297		S	H	3HCl
298		S	H	2HCl
299		S	H	2HCl
300		S	H	2HCl
301		S	H	3HCl

309

Tabela 38

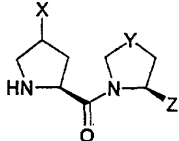
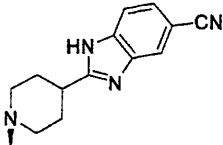
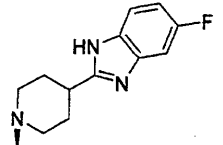
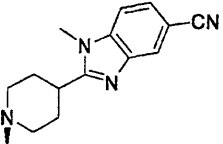
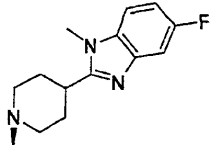
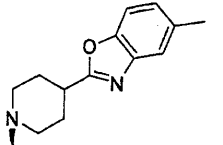
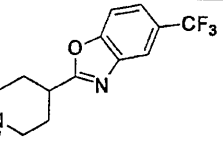
				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
302		S	H	3HCl
303		S	H	3HCl
304		S	H	3HCl
305		S	H	3HCl
306		S	H	-
307		S	H	-

Tabela 39

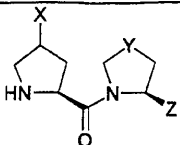
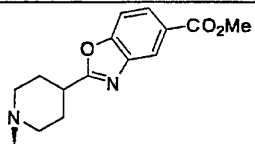
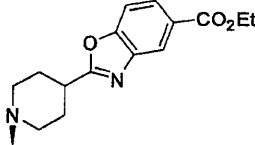
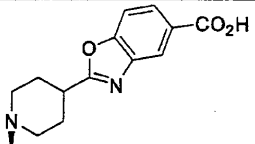
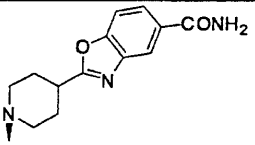
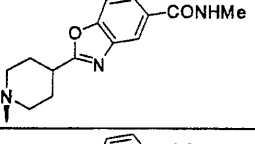
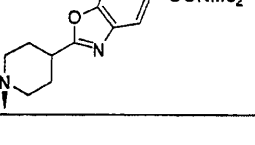
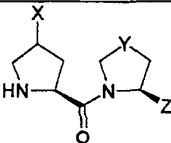
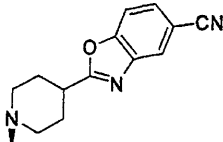
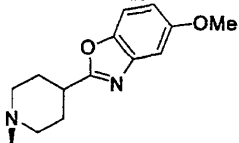
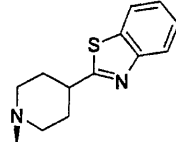
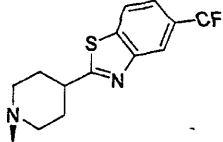
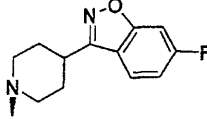
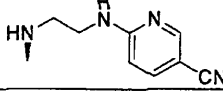
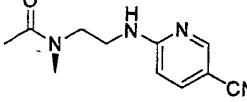
				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
308		S	H	-
309		S	H	-
310		S	H	2HCl
311		S	H	-
312		S	H	-
313		S	H	2HCl

Tabela 40

				
Exemplo N°	X	Y	Z	Sal
314		S	H	-
315		S	H	2HCl
316		S	H	2HCl
317		S	H	-
318		S	H	2HCl
319		S	H	3HCl
320		S	H	2HCl

O composto da presente invenção mostrou uma potente atividade inibitória de DPP-IV no Exemplo Experimental 1 mostrado abaixo.

Exemplo Experimental 1 (atividade inibitória de DPP-IV de plasma)

A atividade inibitória de DPP-IV de plasma de ser-humano e rato foi avaliada pelo método de ensaio de fluorescência. Empregando Gly-Pro-MCA (Peptide Institute Inc.) como um substrato fluorescente específico de DPP-IV, soluções de reação tendo as seguintes composições e contendo substâncias de teste tendo várias concentrações foram incubadas em temperatura ambiente durante 60 min e a intensidade fluorescente avaliada (SPECTRA FLUOR, TECAN) (Excitation 360 nm/Emission 465 nm) foi tomada como a atividade de DPP-IV.

Plasma de rato ou ser humano (solução diluída 10 vezes)	20 µL/cavidade
Substrato fluorescente (100 µmol/L)	20 µL/cavidade
Substância de teste	20 µL/cavidade
Tampão (0,003% Brij-35 contendo PBS)	140 µL/cavidade
Quantidade total	200 µL/cavidade

A taxa inibitória relativa ao grupo de adição de solvente foi calculada e os valores de IC_{50} foram determinados por análise logística.

Os valores de IC_{50} da atividade inibitória de DPP-IV de plasma da presente invenção como determinados pelo método acima são mostrados na tabela seguinte.

Composto de Exemplo N°	IC_{50} de atividade inibitória de DPP-IV de plasma humano (nM)	IC_{50} de atividade inibitória de DPP-IV de plasma de rato (nM)
5	0,18	0,17
12	0,13	0,15
20	0,54	0,41
24	0,51	0,64
29	0,30	0,22
39	1,1	0,55
88	4,8	6,1

99	6,8	9,4
143	1,5	2,1
186	3,7	4,2
189	0,95	1,0
212	0,45	0,75
242	0,33	0,34
279	0,73	0,79
296	1,1	1,9
303	0,61	1,1

Como mostrado no seguinte, a atividade inibitória de DPP-IV de plasma do composto do Pedido de Patente Japonesa sob PCT depositado em aberto sob kohyo N° 9-509921 e o composto de WO99/61431 não é suficiente.

Composto conhecido	IC ₅₀ de atividade inibitória de DPP-IV de plasma humano (nM)
Cloridrato de (S)-2-ciano-1-L-prolilpirrolidina	2,9
3-L-prolil-1,3-tiazolidina	538

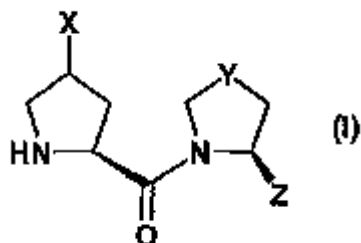
5 Aplicabilidade Industrial

Do Exemplo Experimental anterior e várias experiências farmacológicas, os compostos da presente invenção exibem uma potente atividade inibitória de DPP-IV e são úteis para a profilaxia e tratamento de diabetes ou a profilaxia e tratamento de obesidade ou a profilaxia ou tratamento de infecção por HIV, metástase de câncer, dermatopatias, hiperplasia prostática, periodontite ou doença auto-imune, e outros.

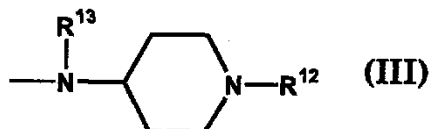
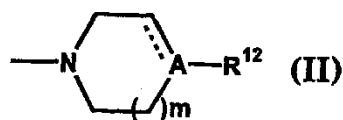
Este pedido é baseado nos pedidos N°s 243217/2000 e 400296/2000 depositados no Japão, os conteúdos dos quais são aqui incorporados por referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de L-prolina, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (I)



em que X da fórmula (I) é um substituinte selecionado das fórmulas



em que



5 é uma ligação simples ou uma ligação dupla,

R^{12} é alquila apresentando 1 a 8 átomos de carbono, arila, que é selecionada dentre fenila, naftila e um grupo bicíclico orto fundido apresentando 8 a 10 átomos de anel, em que pelo menos um anel é um anel aromático, arilalquila apresentando uma porção arila como definida acima e uma
10 fração alquila apresentando 1 a 3 átomos de carbono, heteroarila selecionada de um grupo de anel com 5 ou 6 membros apresentando átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre oxigênio, enxofre e nitrogênio, e uma heteroarila bicíclica orto fundida apresentando 8 a 10 átomos de anel que é derivada no mesmo,

15 $-NR^{14}R^{15}$, $-OR^{16}$, $-COR^{17}$, $-CO_2R^{18}$, $-CONR^{19}R^{20}$ ou $-SO_2R^{21}$
em que R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} e R^{21} são os mesmos ou diferentes e cada um é independentemente um átomo de hidrogênio, alquila apresentando 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquila apresentando 3 a 7 átomos de carbono, arila que é selecionada dentre fenila, arilalquila apresentando uma

porção arila como definida acima e uma porção alquila apresentando 1 a 3 átomos de carbono ou heteroarila selecionada de um grupo de anéis de 5 ou 6 membros apresentando átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados de oxigênio, enxofre e nitrogênio, e uma heteroarila bicíclica orto fundida apresentando 8 a 10 átomos de anel que é derivada no mesmo,

R^{13} é um átomo de hidrogênio, alquila apresentando 1 a 8 átomos de carbono ou arilalquila apresentando uma porção arila como definida acima e uma porção alquila apresentando 1 a 3 átomos de carbono,

m é 1 ou 2, e

A é um átomo de carbono ou um átomo de nitrogênio, contanto que i) quando A é um átomo de carbono, A pode ser substituído por um grupo hidroxila, carboxila ou alcóxicarbonila, e ii) quando A é um átomo de nitrogênio,

é uma ligação simples,

Y é CH_2 ou S,

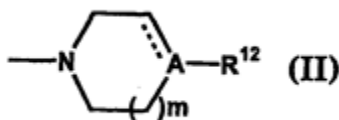
Z é um átomo de hidrogênio, e

dos grupos acima mencionados, alquila, cicloalquila, arila, arilalquila e heteroarila, todos como definidos acima, cada um opcionalmente apresenta 1 ou mais substituintes selecionados dentre halogênio, grupo hidroxila, nitro, ciano, trifluorometila, alquila (como definido acima), alcóxi, fenila, 3-piridila, 4-piridila, $-COOR_a$, $-CONR_bR_c$, $-NR_eR_f$, metilenodioxi e etilenoxi, em que alcóxi apresenta 1 a 8 átomos de carbono, e

em que R_a , R_b , R_c , R_e e R_f , são cada um hidrogênio ou alquila (como definido acima)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Derivado de L-prolina de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X da fórmula (I) é a fórmula (II)



em que



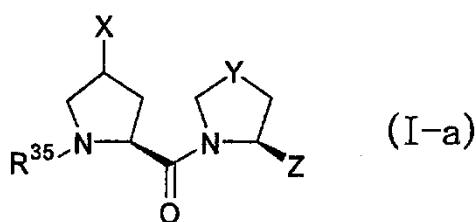
é uma ligação simples,

R^{12} é heteroarila, como definida na reivindicação 1, que pode ser substituída por alquila apresentando 1 a 8 átomos de carbono e/ou fenila, m é 1, e

5 A é um átomo de nitrogênio, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Derivado de L-prolina de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a heteroarila, como definida na reivindicação 1, que pode ser substituída por alquila apresentando 1 a 8 átomos de carbono e/ou
10 fenila é pirazolila substituída por metila e fenila, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

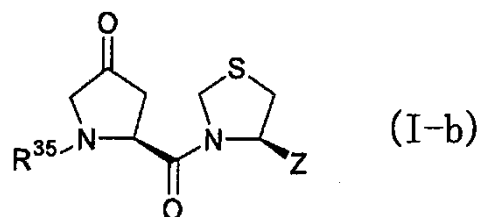
4. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (I-a)



em que

15 X é como definido na reivindicação 1,
Y é CH_2 ou S,
Z é um átomo de hidrogênio,
 R^{35} é $-COOR^{42}$ em que R^{42} é alquila apresentando 1 a 8 átomos de carbono.

20 5. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (I-b)



em que

Z é um átomo de hidrogênio, e

R³⁵ é como definido na reivindicação 4.

6. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que con-
- 5 têm um derivado de L-prolina como definido em qualquer uma das reivindi-
cações 1 a 3, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veí-
culo farmaceuticamente aceitável.