



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88941** (13) **C2**
(51) **МПК (2009)**
A61K 31/47
A61P 9/12 (2006.01)
C07D 217/14 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

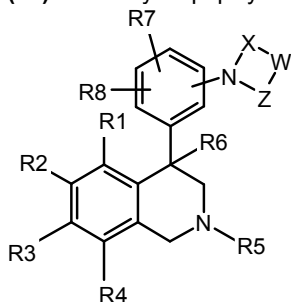
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАМІЩЕНІ 4-ФЕНІЛТЕТРАГІДРОІЗОХІНОЛІНИ, ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, А ТАКОЖ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ ЇХ МІСТЯТЬ

1

- (21) а200709180
(22) 30.12.2005
(24) 10.12.2009
(86) РСТ/ЕР2005/014127, 30.12.2005
(31) 10 2005 001 411.9
(32) 12.01.2005
(33) DE
(46) 10.12.2009, Бюл.№ 23, 2009 р.
(72) ХАЙНЕЛЬТ УВЕ, DE, ЛАНГ ХАНС-ЙОХЕН, DE,
ВІРТ КЛАУС, DE, ЛІХЕР ТОМАС, DE, ХОФМАЙС-
ТЕР АРМІН, DE
(73) САНОФІ-АВЕНТИС, FR
(56) WO 2004/085404 A
WO 03/048129 A
(57) 1. Сполука формули I



де:

R1, R2, R3 і R4
незалежно один від одного означають водень, F,
Cl, Br, I, CN, NO₂ або R11-(C_mH_{2m})-A_n;
m означає нуль, 1, 2, 3 або 4;
n означає нуль або 1;
R11 означає водень, метил або C_pF_{2p+1};
A означає кисень, NH, N(CH₃) або S(O)_q;
p означає 1, 2 або 3;
q означає нуль, 1 або 2;
R5 означає водень, алкіл з 1, 2, 3, 4, 5 або 6 ато-
мами C або циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами C;
R6 означає водень, OH, F, CF₃, алкіл з 1, 2, 3 або 4
атомами C або циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами
C;
R7 і R8 незалежно один від одного означають во-
день, F, Cl, Br, CN, CO₂R12, NR13R14 або R16-
(C_{mm}H_{2mm})-B_{nn};

2

R12 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами
C або циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами C;
R13 і R14 незалежно один від одного означають
водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами C або цикло-
алкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами C;
або
R13 і R14 утворюють з атомом азоту, з яким вони
зв'язані, 4-, 5-, 6- або 7-членний цикл, в якому одна
CH₂-група може бути заміщена NR15, S або кис-
нем;
R15 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами
C або циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами C;
mm означає нуль, 1, 2, 3 або 4;
nn означає нуль або 1;
R16 означає водень, метил або C_{pp}F_{2pp+1};
В означає кисень або S(O)_{qq};
pp означає 1, 2 або 3;
qq означає нуль, 1 або 2;
W означає C_rH_{2r} або C_sH_{2s-2};
причому одна або декілька CH₂-груп в C_rH_{2r} і C_sH_{2s-2}
можуть бути заміщені NR17, киснем або S;
R17 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами
C або циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами C;
r означає 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;
s означає 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;
X означає -C(O)- або -S(O)₂;
Z означає -C(O)- або зв'язок;
а також її фармацевтично прийнятні солі і трифто-
рацетати.
2. Сполука формули I за п. 1, де
R1, R2, R3 і R4 незалежно один від одного озна-
чають водень, F, Cl, Br, CN або R11-(C_mH_{2m})-A_n;
m означає нуль або 1;
n означає нуль або 1;
R11 означає водень, метил або C_pF_{2p+1};
A означає кисень, NCH₃ або S(O)_q;
p означає 1 або 2;
q означає нуль, 1 або 2;
R5 означає водень, метил, етил або циклопропіл;
R6 означає водень або метил;
R7 і R8 незалежно один від одного означають во-
день, F, Cl, CN, CO₂R12, NR13R14 або R16-
(C_{mm}H_{2mm})-B_{nn};
R12 означає водень, метил або етил;

C2 (13)**88941** (11)**UA** (19)

R13 і R14 незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами С або циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами С;

або

R13 і R14 утворюють з атомом азоту, з яким вони зв'язані, 5-, 6- або 7-членний цикл, в якому одна CH_2 -група може бути заміщена NR15, S або киснем;

R15 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами С або циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами С;

mm означає нуль, 1 або 2;

nn означає нуль або 1;

R16 означає водень, метил або $\text{C}_{\text{pp}}\text{F}_{2\text{pp}+1}$;

V означає кисень або $\text{S}(\text{O})_{\text{qq}}$;

pp означає 1 або 2;

qq означає нуль, 1 або 2;

W означає C_rH_{2r} або $\text{C}_s\text{H}_{2s-2}$;

причому одна або декілька CH_2 -груп в C_rH_{2r} і $\text{C}_s\text{H}_{2s-2}$ можуть бути заміщені NR17, киснем або S;

R17 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами С або циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами С;

г означає 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;

s означає 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;

X означає $-\text{C}(\text{O})-$ або $-\text{S}(\text{O})_2-$;

Z означає $-\text{C}(\text{O})-$;

а також її фармацевтично прийнятні солі і трифтороацетати.

3. Сполука формули I за п. 1 і/або 2, де

R1 і R3 означають водень;

R2 і R4 незалежно один від одного означають водень, F, Cl, Br, NH_2 , NHCH_3 або $\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R5 означає водень, метил, етил або циклопропіл;

R6 означає водень або метил;

R7 і R8 означають водень;

W означає C_rH_{2r} або $\text{C}_s\text{H}_{2s-2}$;

причому одна або декілька CH_2 -груп в C_rH_{2r} і $\text{C}_s\text{H}_{2s-2}$ можуть бути заміщені NR17, киснем або S;

R17 означає водень або метил;

г означає 2, 3, 4, 5 або 6;

s означає 2, 3, 4, 5 або 6;

X означає $-\text{C}(\text{O})-$ або $-\text{S}(\text{O})_2-$;

Z означає $-\text{C}(\text{O})-$;

а також її фармацевтично прийнятні солі і трифтороацетати.

4. Сполука формули I за п. 1 або 2, вибрана з групи:

1-[2-(8-бром-6-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2,5-діон,

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-1-метилімідазолідин-2,4-діон,

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-1-метилімідазолідин-2,4-діон,

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2,4-діон,

(S)-1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-гідроксипіролідин-2,5-діон,

(R)-1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-гідроксипіролідин-2,5-діон,

(R)-1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-гідроксипіролідин-2,5-діон,

(S)-1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-

гідроксипіролідин-2,5-діон,

4-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]морфолін-3,5-діон,

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]оксазолідин-2,4-

діон,

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]тіазолідин-2,4-діон,

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2,5-діон,

(S)-1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-метилпіперидин-

2,6-діон,

(R)-1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-метилпіперидин-

2,6-діон,

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3,5-

диметилпіперидин-2,6-діон,

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-метилпіролідин-

2,5-діон,

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3,3-

диметилпіролідин-2,5-діон,

1-[2-(6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2,5-діон,

1-[4-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піперидин-2,6-діон,

1-[4-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2,5-діон,

1-[4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2,5-діон,

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піперидин-2,6-діон,

1-[2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піперидин-2,6-діон,

1-[3-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]пірол-2,5-діон,

1-[2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2,5-діон,

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2,5-діон,

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2,4-

діон,

3-[2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2,4-

діон,

3-[3-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2,4-

діон,

3-[4-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2,4-

діон,

3-[4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2,4-

діон,

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]оксазолідин-2,4-

діон,

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-5-

метилімідазолідин-2,4-діон,

(3R,4S)-1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3,4-диметилпіролідин-2,5-діон,
1-[4-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]пірол-2,5-діон,
1-[3-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піперидин-2,6-діон,
1-[3-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2,5-діон,
1-[4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піперидин-2,6-діон,
3-[3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піперидин-2,4-діон,
1-[2-((R)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2,5-діон,
3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-5-ізопропілімідазолідин-2,4-діон,
3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-5-ізобутилімідазолідин-2,4-діон,
(R і S)-3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-5-(2-метилсульфанілетил)імідазолідин-2,4-діон,
3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-5,5-диметилімідазолідин-2,4-діон,
1-[2-((R)-6,8-дихлор-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2,5-діон,
3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]тіазолідин-2,4-діон,
1-[2-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2,5-діон,
1-[2-((S)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2,5-діон,
1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3,3,4,4-тетраметилпіролідин-2,5-діон,
(S)-1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-метилпіперидин-2,6-діон,
1-[4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-4,4-диметилпіперидин-2,6-діон і
1-[2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]пірол-2,5-діон,
а також її фармацевтично прийнятні солі і трифтороацетати.

5. Сполука формули I за п. 1 або 2, вибрана з групи:

1-[2-(8-бром-6-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2,5-діон,
3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-1-метилімідазолідин-2,4-діон,
3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-1-метилімідазолідин-2,4-діон,
3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2,4-діон,
(S)-1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-гідроксипіролідин-2,5-діон,

[illegible]

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]оксазолідин-2,4-діон,

а також її фармацевтично прийнятні солі і трифтороацетати.

6. Сполука формули I за п. 1, де

R1, R2, R3 і R4 незалежно один від одного означають водень, F, Cl, Br, CN або $R_{11}-(C_mH_{2m})-A_n$;

m означає нуль або 1;

n означає нуль або 1;

R11 означає водень, метил або C_pF_{2p+1} ;

A означає кисень, NCH_3 або $S(O)_q$;

p означає 1 або 2;

q означає нуль, 1 або 2;

R5 означає водень, метил, етил або циклопропіл;

R6 означає водень або метил;

R7 і R8 незалежно один від одного означають водень, F, Cl, CN, CO_2R_{12} , $NR_{13}R_{14}$ або $R_{16}-(C_{mm}H_{2mm})-B_{nn}$;

R12 означає водень, метил або етил;

R13, R14 незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами C або циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами C;

або

R13 і R14 утворюють з атомом азоту, з яким вони зв'язані, 5-, 6- або 7-членний цикл, в якому одна CH_2 -група може бути заміщена NR_{15} , S або киснем;

R15 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами C або циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами C;

mm означає нуль, 1 або 2;

nn означає нуль або 1;

R16 означає водень, метил або $C_{pp}F_{2pp+1}$;

B означає кисень або $S(O)_{qq}$;

pp означає 1 або 2;

qq означає нуль, 1 або 2;

W означає C_rH_{2r} або C_sH_{2s-2} ;

причому одна або декілька CH_2 -груп в C_rH_{2r} і C_sH_{2s-2} можуть бути заміщені NR_{17} , киснем або S;

R17 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами C або циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами C;

r означає 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;

s означає 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;

X означає $-C(O)-$ або $-S(O)_2-$;

Z означає зв'язок;

а також її фармацевтично прийнятні солі і трифтороацетати.

7. Сполука формули I за п. 1 і/або 6, де

R1 і R3 означають водень;

R2 і R4 незалежно один від одного означають водень, F, Cl, Br, NH_2 , $NHCH_3$ або $N(CH_3)_2$;

R5 означає водень, метил, етил або циклопропіл;

R6 означає водень або метил;

R7 і R8 означають водень;

W означає C_rH_{2r} або C_sH_{2s-2} ;

причому одна або декілька CH_2 -груп в C_rH_{2r} і C_sH_{2s-2} можуть бути заміщені NR_{17} , киснем або S;

R17 означає водень або метил;

r означає 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

s означає 2, 3, 4, 5 або 6;

X означає $-C(O)-$ або $-S(O)_2-$;

Z означає зв'язок;

а також її фармацевтично прийнятні солі і трифтороацетати.

8. Сполука формули I за п. 1 або 6, вибрана з групи:

1-[2-(8-бром-6-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2-он,

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-метил-1,3-дигідроімідазол-2-он,

(R)-6,8-дихлор-4-[2-(1,1-діоксо-1- λ^6 -ізотіазолідин-2-іл)феніл]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін,

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]оксазолідин-2-он,

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-1,3-дигідроімідазол-2-он,

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2-он,

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2-он,

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2-он,

1-[3-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піперидин-2-он,

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2-он,

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]оксазолідин-2-он і

6,8-дихлор-4-[4-(1,1-діоксо-1- λ^6 -

[1,2,5]тіадіазолідин-2-іл)феніл]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін,

а також її фармацевтично прийнятні солі і трифтороацетати.

9. Сполука формули I за п. 1 або 6, вибрана з групи:

1-[2-(8-бром-6-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2-он,

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-метил-1,3-

дигідроімідазол-2-он,

(R)-6,8-дихлор-4-[2-(1,1-діоксо-1- λ^6 -ізотіазолідин-2-іл)феніл]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін,

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]оксазолідин-2-он,

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-1,3-

дигідроімідазол-2-он,

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2-он,

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2-он і

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2-он,

а також її фармацевтично прийнятні солі і трифтороацетати.

10. Сполука формули I і її фармацевтично прийнятні солі за одним або декількома із пп. 1, 2 або 6 для застосування як лікарських засобів.

11. Сполука формули I і її фармацевтично прийнятні солі за одним або декількома із пп. 1, 2 або 6 для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики порушень імпульсу дихання, порушень дихання, порушень дихання уві сні, зупинення дихання уві сні, хронічних, гострих і хронічних захворювань нирок, гострої ниркової недостатності і хронічної ниркової недостатності, порушень функції кишечника, підвищеного кров'яного тиску, есенціальної гіпертонії, захворювань центральної нервової системи, захворювань, що є результатом збудливості ЦНС (ZNS), епілепсії і

судом, що викликаються центральною нервовою системою, або стану страху, депресій і психозів, ішемічних станів периферійної або центральної нервової системи або апоплексичного удару, гострих і хронічних порушень і захворювань периферійних органів або кінцівок, зумовлених ситуаціями ішемії або реперфузії, атеросклерозу, порушень жирового обміну, тромбозів, порушень функції жовчного міхура, ураження ектопаразитами, захворювань внаслідок ендотеліальної дисфункції, захворювань, викликаних найпростішими, малярії, для консервації і зберігання трансплантатів для хірургічних заходів, для використання при хірургічних операціях і трансплантації органів, для використання при операціях шунтування, для використання при реанімації після зупинення серця, або для лікування шоків станів або цукрового діабету і порушень, що є наслідком діабету, або захворювань, первинною або вторинною причиною яких є проліферація клітин, і для збереження здоров'я і продовження життя.

12. Застосування сполуки формули I і її фармацевтично прийнятних солей за одним або декількома із пп. 1-9 самих по собі або в комбінації з іншими лікарськими засобами або біологічно активними речовинами для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики порушень імпульсу дихання, порушень дихання, порушень дихання уві сні, зупинення дихання уві сні, хропіння, гострих і хронічних захворювань нирок, гострої ниркової недостатності і хронічної ниркової недостатності, порушень функції кишечника, підвищеного кров'яного тиску, есенціальної гіпертонії, захворювань центральної нервової системи, захворювань, що є результатом збудливості ЦНС, епілепсії і судом, що викликаються центральною нервовою системою, або стану страху, депресій і психозів, ішемічних станів периферійної або центральної нервової системи або апоплексичного удару, гострих і хронічних порушень і захворювань периферійних органів або кінцівок, зумовлених ситуаціями ішемії або реперфузії, атеросклерозу, порушень жирового обміну, тромбозів, порушень функції жовчного міхура, ураження ектопаразитами, захворювань внаслідок ендотеліальної дисфункції, захворювань, викликаних найпростішими, малярії, для консервації і зберігання трансплантатів для хірургічних заходів, для використання при хірургічних операціях і трансплантації органів, для вико-

ристання при операціях шунтування, для використання при реанімації після зупинення серця, або для лікування шоків станів або цукрового діабету й порушень, що є наслідком діабету, або захворювань, первинною або вторинною причиною яких є проліферація клітин, і для збереження здоров'я і продовження життя.

13. Застосування за п. 12 сполуки формули I і/або її фармацевтично прийнятних солей за одним або декількома із пп. 1-9 самих по собі або в комбінації з іншими лікарськими засобами або біологічно активними речовинами для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики порушень імпульсу дихання і/або порушень дихання уві сні, як зупинення дихання уві сні.

14. Застосування за п. 12 сполуки формули I і/або її фармацевтично прийнятних солей за одним або декількома із пп. 1-9 самих по собі або в комбінації з іншими лікарськими засобами або біологічно активними речовинами для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики хропіння.

15. Застосування за п. 12 сполуки формули I і/або її фармацевтично прийнятних солей за одним або декількома із пп. 1-9 самих по собі або в комбінації з іншими лікарськими засобами або біологічно активними речовинами для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики гострих або хронічних захворювань нирок, гострої ниркової недостатності або хронічної ниркової недостатності.

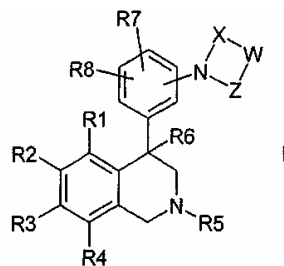
16. Застосування за п. 12 сполуки формули I і/або її фармацевтично прийнятних солей за одним або декількома із пп. 1-9 самих по собі або в комбінації з іншими лікарськими засобами або біологічно активними речовинами для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики порушень функції кишечника.

17. Фармацевтична композиція для застосування в медицині людини, ветеринарії або для захисту рослин, яка містить ефективну кількість сполуки формули I і/або її фармацевтично прийнятної солі за одним або декількома із пп. 1-9.

18. Фармацевтична композиція для застосування в медицині людини, ветеринарії або для захисту рослин, яка містить ефективну кількість сполуки формули I і/або її фармацевтично прийнятної солі за одним або декількома із пп. 1-9 в комбінації з іншими фармакологічними біологічно активними речовинами або лікарськими засобами.

Винахід стосується заміщених 4-фенілтетрагідроізохінолінів. Лікарські засоби, що містять сполуки цього типу, корисні для профілактики або лікування різних захворювань. Так сполуки, крім іншого, можуть використовуватися при захворюваннях нирок, таких як гостра або хронічна ниркова недостатність, при порушеннях функції жовчного міхура і при порушеннях дихання, таких як хропіння або зупинка дихання уві сні.

Винахід стосується сполук формули I



де:

R1, R2, R3 і R4 незалежно один від одного означають водень, F, Cl, Br, I, CN, NO₂ або R11-(C_mH_{2m})-A_n-;

m означає нуль, 1, 2, 3 або 4;

n означає нуль або 1;

R11 означає водень, метил або C_pF_{2p+1};

A означає кисень, NH, N(CH₃) або S(O)_q;

p означає 1, 2 або 3;

q означає нуль, 1 або 2;

R5 означає водень, алкіл з 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомами С або циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами С;

R6 означає водень, OH, F, CF₃, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами С або циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами С;

R7 і R8 незалежно один від одного означають водень, F, Cl, Br, CN, CO₂R12, R13R14 або R16-(C_{mm}H_{2mm})-B_{nn}-;

R12 означає водень, адкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами С або циклоалкіл з 1, 4, 5 або 6 атомами С;

R13 і R14 незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами С або циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами С;

або

R13 і R14 утворюють з атомом азоту, з яким вони зв'язані, 4-, 5-, 6- або 7-членний цикл, в якому одна CH₂ група може бути заміщена NR15, S або киснем;

R15 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами С або циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами С;

mm означає нуль, 1, 2, 3 або 4;

nn означає нуль або 1;

R16 означає водень, метил або C_{pp}F_{2pp+1};

B означає кисень або S(O)_{qq};

pp означає 1, 2 або 3;

qq означає нуль, 1 або 2;

W означає C_rH_{2r} або C_sH_{2s-2};

причому одна або декілька CH₂-груп в C_rH_{2r} і C_sH_{2s-2} можуть бути заміщені NR17, киснем або S;

R17 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами С або циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами С;

r означає 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;

s означає 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;

X означає -C(O>) або -S(O)₂-;

Z означає -C(O)- або зв'язок;

а також їх фармацевтично прийнятні солі і трифторацетати.

У формі виконання винаходу переважними є сполуки формули I, де

R1, R2, R3 і R4 незалежно один від одного означають водень, F, Cl, Br, CN або R11-(C_mH_{2m})-A_n-;

m означає нуль або 1;

n означає нуль або 1;

R11 означає водень, метил або C_pF_{2p+1};

A означає кисень, NCH₃ або S(O)_q;

p означає 1 або 2;

q означає нуль, 1 або 2;

R5 означає водень, метил, етил або циклопропіл;

R6 означає водень або метил;

R7 і R8 незалежно один від одного означають водень, F, Cl, CN, CO₂R12, NR13R14 або R16-(C_{mm}H_{2mm})-B_{nn}-;

R12 означає водень, метил або етил;

R13 і R14 незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами С або циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами С;

або

R13 і R14 утворюють з атомом азоту, з яким вони зв'язані, 5-, 6- або 7-членний цикл, в якому одна CH₂-група може бути заміщена NR15, S або киснем;

R15 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами С або циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами С;

mm означає нуль, 1 або 2;

nn означає нуль або 1;

R16 означає водень, метил або C_{pp}F_{2pp+1};

B означає кисень або S(O)_{qq};

pp означає 1 або 2;

qq означає нуль, 1 або 2;

W означає C_rH_{2r} або C_sH_{2s-2};

причому одна або декілька CH₂-груп в C_rH_{2r} або C_sH_{2s-2} можуть бути заміщені NR17, киснем або S;

R17 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами С або циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами С;

r означає 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;

s означає 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;

X означає -C(O)- або -S(O)₂-;

Z означає -C(O)-;

а також їх фармацевтично прийнятні солі і трифторацетати.

Особливо переважними є сполуки формули I, де

R1 і R3 означають водень;

R2 і R4 незалежно один від одного означають водень, F, Cl, Br, NH₂, NHCH₃ або N(CH₃)₂;

R5 означає водень, метил, етил або циклопропіл;

R6 означає водень або метил;

R7 і R8 означають водень;

W означає C_rH_{2r} або C_sH_{2s-2};

причому одна або декілька CH₂-груп в C_rH_{2r} або C_sH_{2s-2} можуть бути заміщені NR17, киснем або S;

R17 означає водень або метил;

r означає 2, 3, 4, 5 або 6;

s означає 2, 3, 4, 5 або 6;

X означає -C(O)- або -S(O)₂-;

Z означає -C(O)-;

а також їх фармацевтично прийнятні солі і трифторацетати.

У наступній формі виконання переважними є сполуки формули I,

де

R1 і R3 означають водень,

R2 і R4 незалежно один від одного означають водень, F, Cl, NH₂, NHCH₃ або N(CH₃)₂;

R5 означає водень, метил, етил або циклопропіл;

R6 означає водень або метил;

R7 і R8 означають водень;

W означає C_rH_{2r} або C_sH_{2s-2};

причому одна або декілька CH₂-груп в C_rH_{2r} і C_sH_{2s-2} можуть бути заміщені NR17, киснем або S;

R17 означає водень або метил;

r означає 2, 3, 4, 5 або 6;

s означає 2, 3, 4, 5 або 6;

X означає -C(O)- або -S(O)₂-;

Z означає -C(O)-;

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3,3,4,4-тетраметилпіролідин-2,5-діон.

1-[4-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2,5-діон,

Особливо переважні сполуки формули I, вибрані з групи:

тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-гідроксипіролідин-2,5-діон,

(R)-1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-гідроксипіролідин-2,5-діон,

(R)-1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-гідроксипіролідин-2,5-діон,

(S)-1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-гідроксипіролідин-2,5-діон,

4-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]морфолін-3,5-діон,
3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]оксазолідин-2,4-діон,

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]тіазолідин-2,4-діон,
1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2,5-діон,
(S)-1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-метилпіперидин-2,6-діон,

(R)-1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-метилпіперидин-2,6-діон,

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3,5-диметилпіперидин-2,6-діон,

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-метилпіролідин-2,5-діон,

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3,3-диметилпіролідин-2,5-діон,

1-[2-(6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2,5-діон,

1-[4-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піперидин-2,6-діон,

1-[4-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2,5-діон,

1-[4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2,5-діон,

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піперидин-2,6-діон,

1-[2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піперидин-2,6-діон,

1-[3-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]пірол-2,5-діон,

1-[2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2,5-діон,

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2,5-діон,

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2,4-діон,

3-[2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2,4-діон,

3-[3-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2,4-діон,

3-[4-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2,4-діон,

3-[4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2,4-діон,

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]оксазолідин-2,4-діон,

а також їх фармацевтично прийнятні солі і трифторацетати.

Наступна форма виконання включає сполуки формули I,

де:

R1, R2, R3 і R4 незалежно один від одного означають водень, F, Cl, Br, CN або R11-(C_mH_{2m})-A_n-;

m означає нуль або 1;

n означає нуль або 1;

R11 означає водень, метил або C_pF_{2p+1};

A означає кисень, NCH₃ або S(O)_q;

p означає 1 або 2;

q означає нуль, 1 або 2;

R5 означає водень, метил, етил або циклопропіл;

R6 означає водень або метил;

R7 і R8 незалежно один від одного означають водень, F, Cl, CN, CO₂R12, NR13R14 або R16-(C_{mm}H_{2mm})-B_{nn}-;

R12 означає водень, метил або етил;

R13, R14 незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами C або циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами C;

або

R13 і R14 утворюють з атомом азоту, з яким вони зв'язані, 5-, 6- або 7-членний цикл, в якому одна CH₂-група може бути заміщена NR15, S або киснем;

R15 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами C або циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами C;

mm означає нуль, 1 або 2;

nn означає нуль або 1;

R16 означає водень, метил або C_{pp}F_{2pp+1};

B означає кисень або S(O)_{qq};

pp означає 1 або 2;

qq означає нуль, 1 або 2;

W означає C_rH_{2r} або C_sH_{2s-2};

причому одна або декілька CH₂-груп в C_rH_{2r} і C_sH_{2s-2} можуть бути заміщені NR17, киснем або S;

R17 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами C або циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами C;

r означає 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;

s означає 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;

X означає -C(O)- або -S(O)₂-;

Z означає зв'язок;

а також їх фармацевтично прийнятні солі і трифторацетати.

Особливо переважними є з'єднання формули I,

де

R1 і R3 означають водень;

R2 і R4 незалежно один від одного означають водень, F, Cl, Br, NH₂, NHCH₃ або N(CH₃)₂;

R5 означає водень, метил, етил або циклопропіл;

R6 означає водень або метил;

R7 і R8 означають водень;

W означає C_rH_{2r} або C_sH_{2s-2};

причому одна або декілька CH₂-груп в C_rH_{2r} і C_sH_{2s-2} можуть бути заміщені NR17, киснем або S;

R17 означає водень або метил;

r означає 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

s означає 2, 3, 4, 5 або 6;
X означає -C(O)- або -S(O)₂;
Z означає зв'язок;
а також їх фармацевтично прийнятні солі і трифторацетати.

Особливо переважними є сполуки формули I, де
R1 і R3 означають водень;
R2 і R4 незалежно один від одного означають водень, F, Cl, NH₂, NHCH₃ або N(CH₃)₂;
R5 означає водень, метил, етил або циклопропіл;
R6 означає водень або метил;
R7 і R8 означають водень;
W означає C₇H_{2r} або C₈H_{2s-2};
причому одна або декілька CH₂-груп в C₇H_{2r} і C₈H_{2s-2} можуть бути заміщені NR₁₇, киснем або S;
R₁₇ означає водень, метил;
r означає 1, 2, 3, 4, 5 або 6;
s означає 2, 3, 4, 5 або 6;
X означає -C(O)- або -S(O)₂;
Z означає зв'язок;
а також їх фармацевтично прийнятні солі і трифторацетати.

Зовсім особливо переважними є сполуки формули I вибрані з групи:

1-[2-(8-бром-6-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2-он,
1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-метил-1,3-дигідроімідазол-2-он,
(R)-6,8-дихлор-4-[2-(1,1-діоксо-λ⁶-ізотіазолідин-2-іл)феніл]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін,
3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]оксазолідин-2-он,
1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-1,3-дигідроімідазол-2-он,
1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2-он,
1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2-он,
1-[3-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піперидин-2-он,
1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2-он,
3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]оксазолідин-2-оні
6,8-дихлор-4-[4-(1,1-діоксо-1-λ⁶-[1,2,5]тіадіазолідин-2-іл)феніл]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін,
а також їх фармацевтично прийнятні солі і трифторацетати.

Спеціально переважними є сполуки формули I, вибрані з групи:

1-[2-(8-бром-6-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2-он,
1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-метил-1,3-дигідроімідазол-2-он,
(R)-6,8-дихлор-4-[2-(1,1-діоксо-1-λ⁶-ізотіазолідин-2-іл)феніл]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін,

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]оксазолідин-2-он,
1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-1,3-дигідроімідазол-2-он,
1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2-он,
1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2-он,
1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2-он,
1-[3-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піперидин-2-он,
1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2-он і
3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]оксазолідин-2-он,
а також їх фармацевтично прийнятні солі і трифторацетати.

Особливо переважними є сполуки формули I, вибрані з групи:

1-[2-(8-бром-6-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2-он,
1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-метил-1,3-дигідроімідазол-2-он,
(R)-6,8-дихлор-4-[2-(1,1-діоксо-1-λ⁶-ізотіазолідин-2-іл)феніл]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін,
3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]оксазолідин-2-он,
1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-1,3-дигідроімідазол-2-он,
1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2-он,
1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2-он і
1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2-он,
а також їх фармацевтично прийнятні солі і трифторацетати.

У наступній формі виконання переважні сполуки формули I, в яких залишки R1, R2, R3 і R4 незалежно один від одного означають водень, F, Cl, Br, CN або R₁₁-(C_mH_{2m})-A_n, причому m і n незалежно один від одного означають нуль або 1, R₁₁ означає водень, метил або C_pF_{2p+1}, і A означає кисень, NCH₃ або S(O)_q, причому p означає 1 або 2 і q означає нуль, 1 або 2; особливо переважними є сполуки формули I, в яких R1 і R3 означають водень, і R2 і R4 незалежно один від одного означають водень, F, Cl, Br, NH₂, NHCH₃ або N(CH₃)₂, наприклад, Cl або Br. У одній формі виконання переважними є сполуки формули I, в яких R1 і R3 означають водень, і R2 і R4 незалежно один від одного означають F, Cl, NH₂, NHCH₃ або N(CH₃)₂, наприклад Cl.

У наступній формі виконання переважними є сполуки формули I, в яких R5 означає водень, метил, етил або циклопропіл; особливо переважними є сполуки формули I, в яких R5 означає водень, метил або циклопропіл, наприклад, метил.

У наступній формі виконання переважними є сполуки формули I, в яких R6 означає водень або метил, наприклад, водень.

У наступній формі виконання переважними є сполуки формули I, в яких залишки R7 і R8 незалежно один від одного означають водень, F, Cl, CN, CO₂R12, NR13R14 або R16-(C_{mm}H_{2mm})-B_{nn}-, причому R12 означає водень, метил або етил, R13 і R14 незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами C або циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами C, або R13 і R14, разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 5-, 6- або 7-членний цикл, в якому одна CH₂-група може бути заміщена NR15, S або киснем, і причому R15 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами C або циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами C, і причому mm означає нуль, 1 або 2, nn означає нуль або 1, і R16 означає водень, метил або C_{pp}F_{2pp+1}, причому B означає кисень або S(O)_{qq}, причому pp означає 1 або 2 і qq означає нуль, 1 або 2; особливо переважними є сполуки формули I, в яких R7 і R8 є воднем.

У наступній формі виконання переважними є сполуки формули I, в яких W означає C_rH_{2r} або C_sH_{2s-2}, причому одна або декілька CH₂-груп в C_rH_{2r} і C_sH_{2s-2} можуть бути заміщені NR17, киснем або S, причому R17 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами C або циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами C, особливо водень або метил, наприклад, водень, і причому r означає 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8, особливо 2, 3, 4, 5 або 6, і s означає 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8, особливо 2, 3, 4, 5 або 6.

У наступній формі виконання переважними є сполуки формули I, в яких X означає -C(O)- або -S(O)₂-.

У наступній формі виконання переважними є сполуки формули I, в яких Z означає -C(O)-.

У іншій формі виконання переважними є сполуки формули I, в яких Z означає зв'язок.

Якщо сполуки формули I містять один або декілька центрів асиметрії, то вони можуть незалежно один від одного існувати в формі як S, так і R конфігурації. Сполуки можуть існувати як оптичні ізомери, як діастереомери, як рацемати або як їх суміші у всіх співвідношеннях. Далі, сполуки формули I можуть існувати у вигляді поворотних ізомерів.

Даний винахід стосується всіх можливих таутомерних форм сполук формули I.

Далі, винахід стосується похідних сполук формули I, наприклад, сольватів, як гідратів, і продуктів приєднання спиртів, складних ефірів, проліків і інших фізіологічно прийнятних похідних сполук формули I, а також активних метаболітів сполук формули I. Також винахід стосується всіх кристалічних модифікацій сполук формули I.

Алкільні залишки можуть бути нерозгалуженими і розгалуженими. Це також має місце, якщо вони мають замісники або зустрічаються як замісники інших залишків, наприклад, у фторалкільних залишках або алкоксильних залишках. Прикладами для алкільних залишків є метил, етил, н-пропіл, ізопропіл (=1-метилетил), н-бутил, ізобутил (=2-метилпропіл), втор-бутил (=1-метилпропіл), трет-бутил (=1,1-диметилетил), н-пентил, ізопентил, трет-пентил, неопентил і гексил. Переважними алкільними залишками є метил, етил, н-пропіл, ізопропіл і н-бутил. У алкільних залишках один або декілька, наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,

12, 13 або 14 атомів водню можуть бути заміщені атомами фтору. Прикладами таких фторалкільних залишків є трифторметил, 2,2,2-трифторетил, пентафторетил, гептафторізопропіл. Заміщені алкільні залишки можуть бути заміщені в будь-яких положеннях.

Алкіленові залишки, як, наприклад, C_mH_{2m}, C_{mm}H_{2mm} або C_rH_{2r}, можуть бути нерозгалуженими або розгалуженими. Це також стосується випадку, коли вони мають замісники або зустрічаються як замісники інших залишків, наприклад, у фторалкіленових залишках, як, наприклад, в C_pF_{2p} і C_{pp}F_{2pp}. Прикладами для алкіленових залишків є метилен, етилен, 1-метилметилен, пропілен, 1-метилетилен, бутилен, 1-пропілметилен, 1-етил-1-метилметилен, 1,2-диметилетилен, 1,1-диметилметилен, 1-етилетилен, 1-метилпропілен, 2-метилпропілен, пентилен, 1-бутилметилен, 1-пропілетилен, 1-метил-2-етилетилен, 1,2-диметилпропілен, 1,3-диметилпропілен, 2,2-диметилпропілен, гексилен і 1-метилпентилен. У алкіленових залишках один або декілька, наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 атомів водню можуть бути заміщені атомами фтору. Заміщені алкіленові залишки можуть бути заміщені в будь-яких положеннях. У алкіленових залишках одна або декілька CH₂-груп можуть бути заміщені киснем, S, NH, N-алкілом або N-циклоалкілом. При цьому як в нерозгалужених, так і в розгалужених алкіленових ланцюгах CH₂-групи можуть бути заміщені киснем, S, NH, N-алкілом або N-циклоалкілом, наприклад, як 1-гідроксіетиленовий залишок.

Алкеніленові залишки, як, наприклад, C_sH_{2s-2}, можуть бути нерозгалуженими або розгалуженими. Це також стосується випадку, коли вони мають замісники, наприклад, у фторалкеніленових залишках. Алкеніленові залишки можуть бути ненасичені в різних положеннях. Прикладами для алкеніленових залишків є етенілен, 1-метилетенілен, пропенілен, бут-1-енілен, бут-2-енілен, 1-метилпроп-1-енілен, 1,2-диметилетилен, пентенілен або гексенілен. У алкеніленових залишках один або декілька, наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів водню можуть бути заміщені атомами фтору. Заміщені алкеніленові залишки можуть бути заміщені в будь-яких положеннях. У алкеніленових залишках одна або декілька CH₂-груп можуть бути заміщені киснем, S, NH, N-алкілом або N-циклоалкілом. При цьому як в нерозгалужених, так і розгалужених алкеніленових ланцюгах CH₂-групи можуть бути заміщені киснем, S, NH, N-алкілом або N-циклоалкілом.

Прикладами циклоалкільних залишків є циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил. У циклоалкільних залишках один або декілька, наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 атомів водню можуть бути заміщені атомами фтору. Заміщені циклоалкільні залишки можуть бути заміщені в будь-яких положеннях. Циклоалкільні залишки також можуть бути розгалуженими, як алкілциклоалкіл або циклоалкілалкіл, наприклад, метилциклогексил або циклогексилметил.

Прикладами циклів з NR13R14, причому R13 і R14 утворюють з атомом азоту, з яким вони зв'язані, 4-, 5-, 6- або 7-членний цикл, є морфолін,

піролідин, піперидин, піперазин і N-метилпіперазин.

Як CH_2 -ланок також мають силу CH_3 -групи, що знаходяться на кінці алкільного залишку, які в зв'язку з цим сприймаються як CH_2 -H-угруповання. Це також має силу в розгалужених алкіленових залишках, як, наприклад, C_mH_{2m} , $\text{C}_{mm}\text{H}_{2mm}$ або C_rH_{2r} .

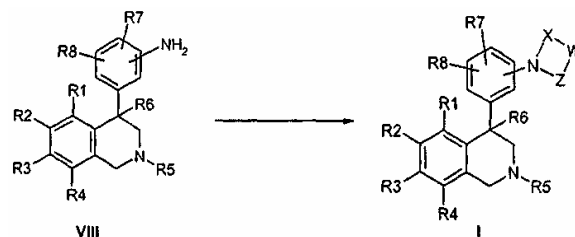
Якщо змінна, наприклад, циклоалкіл або R_1 , зустрічається як компонент більше одного разу, то визначення змінної для кожного випадку є незалежними одне від одного.

Якщо сполуки формули I містять одну або декілька кислих або лужних груп, або один або декілька основних гетероциклів, то до винаходу належать також фізіологічно і токсикологічно прийнятні солі, особливо фармацевтично прийнятні солі. Так, сполуки формули I можуть бути депротоновані в одній кислій групі, і використовуватися, наприклад, як солі лужних металів, переважно солі натрію або калію, або як солі амонію, наприклад, у вигляді солей з аміаком або органічними амінами або амінокислотами. Оскільки сполуки формули I завжди містять щонайменше одну лужну групу, вони можуть також бути одержані в формі їх фізіологічно прийнятних солей приєднання кислот, наприклад, з наступними кислотами: з неорганічних кислот з такими, як соляна кислота, сірчана кислота або фосфорна кислота, або з органічних кислот як, наприклад, оцтова кислота, лимонна кислота, винна кислота, молочна кислота, маленова кислота, метансульфокислота, фумарова кислота. При цьому як солі приєднання кислот беруть до уваги всі солі фармакологічно прийнятних кислот, на-

приклад, галореніди, осноливо хлориди, лактати, сульфати, цитрати, тартрати, ацетати, фосфати, метилсульфонати, п-толуолсульфонати, адипінати, фумарати, глюконати, глутамати, гліцеролфосфати, малеїнати і памоати (ця група відповідає також фізіологічно прийнятним аніонам); а також трифторацетати.

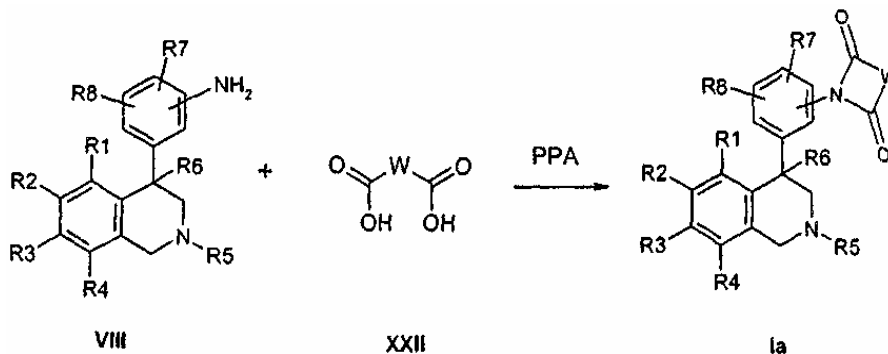
Об'єктом винаходу також є способи одержання сполук формули I, описані далі.

Описані тут сполуки формули I можуть бути одержані, наприклад, аналогічно до відомих з літератури методів, виходячи з похідних аніліну формули VIII.



Анілін формули VIII, наприклад, шляхом нагрівання з відповідними кислотами формули XXII в поліфосфорній кислоті (PPA) може бути переведений в сполуку формули Ia (Tetrahedron Letters 2003, 44, 2133), причому R_1 до R_8 і W визначені, як описано вище,

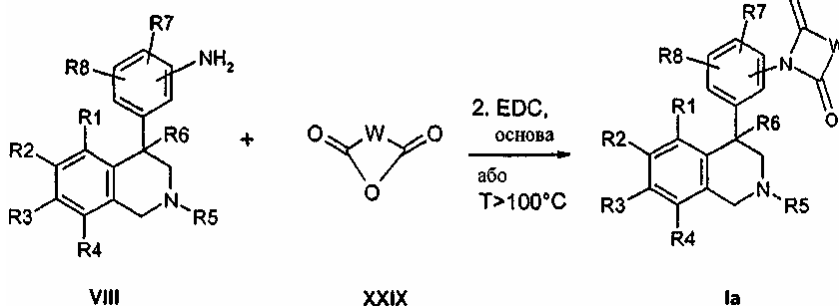
X і Z відповідають $-\text{C}(\text{O})-$.



Альтернативно, сполуки формули Ia можуть бути одержані тим, що аніліни формули VIII піддають перетворенню в апротонному розчиннику, як дихлорметан, з ангідридами типу XXIX до проміжних амідів кислот. Тоді одержують бажані іміді формули Ia, тим що інтермедіати циклізують в апротонному розчиннику, як дихлорметан, з придатним реагентом циклізації, як EDC, в присутності основи, як основа Хюніга (Hunig's base). Альтер-

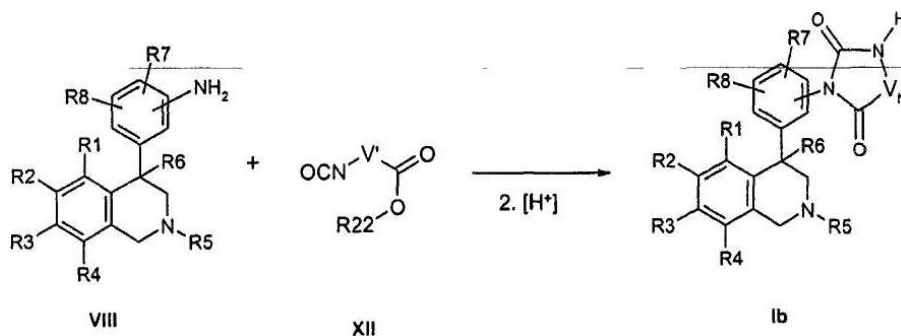
нативно, інтермедіати також можуть нагрівати у високикипаючому розчиннику, як простий дифеніловий ефір, або зовсім без розчинника, так що при зневодненні відбувається утворення замкнутого циклу, причому залишки R_1 - R_8 і W визначені, як указано вище,

X і Z відповідають $-\text{C}(\text{O})-$.



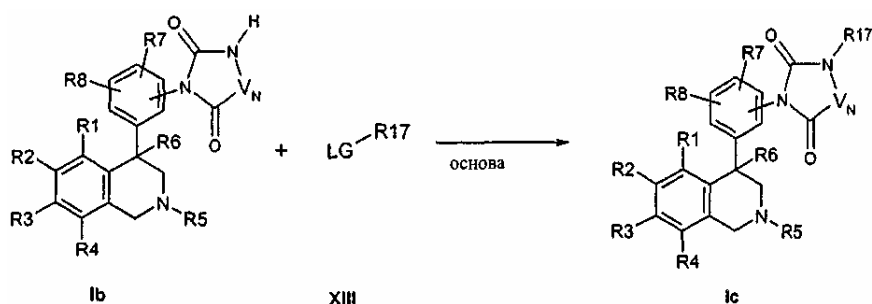
Сполуки формули Ib можуть бути одержані, наприклад, в двоступеневій реакції, виходячи зі складного ефіру ізоціанаткарбонових кислот формули XII. При цьому спочатку проміжно, шляхом реакції азоту аніліну з ізоціанатною групою утворюється сечовина, перш ніж потім відбувається каталізована кислотою циклізація, причому R1-R8 визначені, як описано вище,

X і Z відповідають -C(O)-,
R22 означає алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами С, наприклад, метил або етил,
-V_N-NH- означає залишок W, в якому кінцева CH₂-група заміщена NH,
і
-V'-NCO означає залишок W, в якому кінцева CH₂-група заміщена ізоціанатною групою.



Варіація залишку R17 може досягатися потім шляхом алкілювання сполуки формули Ib в присутності основи, наприклад, літійдіізопропіламіду або літій- або натрійгексаметилдисилазиду з алкілюючим засобом формули XIII, причому R1-R8 і R17 визначені, як описано вище,

-V_N-NH- означає залишок W, в якому кінцева CH₂-група заміщена NH,
- V_N-NR17- означає залишок W, в якому кінцева CH₂-група заміщена NR17,
і
LG означає при алкілюванні рухому відокремлювану групу як, наприклад, бромід, хлорид, тозилат або мезилат.



Альтернативно, цикл також може бути синтезований в триступеневій послідовності. Для цього спочатку на азот аніліну переносять карбонільну групу.

Це відбувається, наприклад, за допомогою похідних хлормурашиної кислоти формули XIV або карбонілдімідазолу. Подальше перетворення зі складними аміноефірами формули XV, внаслідок циклізації, каталізованої кислотами або

основами, переважно з соляною кислотою або натрійгексаметилдисилазидом, приводить до утворення сполуки формули Ic, причому R1 до R8, R17 і -V_N-NR17- визначені, як описано вище,

R23 означає алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами С, наприклад, метил або етил,
і

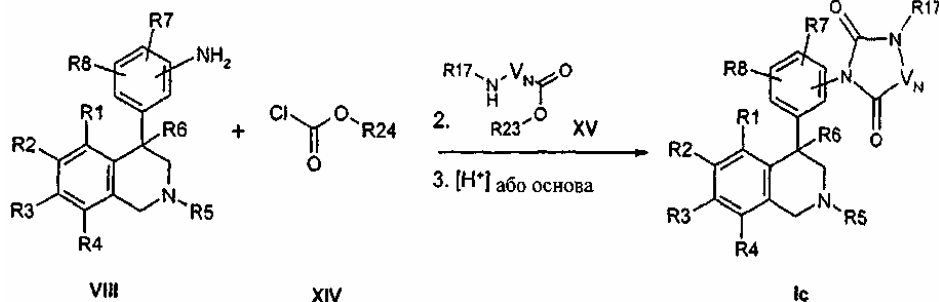
27

88941

28

R24 означає факультативно заміщений фенільний залишок, наприклад, феніл або 4-

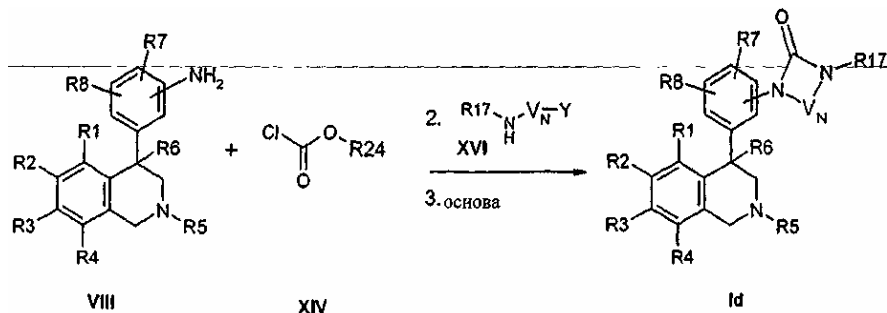
нітрофеніл.



Циклічні сечовини формули Id можуть бути одержані з продукту аніліну формули VIII за допомогою похідних хлормурашиної кислоти формули XIV тим, що утворений карбамат піддають перетворенню з амінами формули XVI, внаслідок стадії циклізації в присутності основи, як, наприклад, гідрид натрію, карбонат калію або натрійгексаметилдисилазид,

причому R1-R8, R17, R24, -V_N-NR17- і -V_N-NHR17 визначені, як описано вище,
і

Y означає відокремлювану групу, наприклад, хлор, або попередню стадію для відокремлюваної групи, наприклад, гідрокси, яку потім переводять у відокремлювану групу, наприклад, за допомогою мезилхлориду.



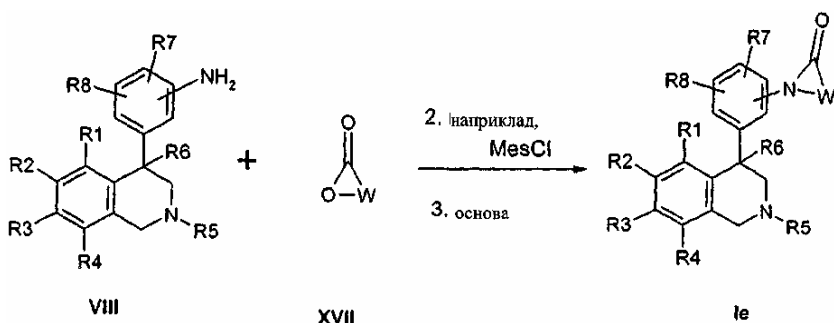
Лактами формули Ie можуть бути одержані за допомогою перетворення аніліну формули VIII з лактонами формули XVII (Synlett 2001, 1485) тим, що в проміжно утворених гідроксіамідах з гідроксильної групи шляхом перетворення, наприклад, з сульфохлоридом, ангідридом або сильною кислотою роблять добре відокремлювану групу, яка потім замінюється через азот аніліну переважно в

присутності основи, як, наприклад, гідрид натрію, карбонат калію або натрійгексаметилдисилазид, причому R1-R8 і W визначені, як описано вище,

X відповідає -C(O)-,

і

Z означає зв'язок.



Альтернативно, також може відбуватися пряме перетворення галогенароматичних сполук формули XVIII з лактамами формули XIX в присутності каталізаторів, наприклад, йодиду міді, до сполук формули Ie (J. Am. Chem. Soc. 2001, 7727, ibid. 2002, 7421),

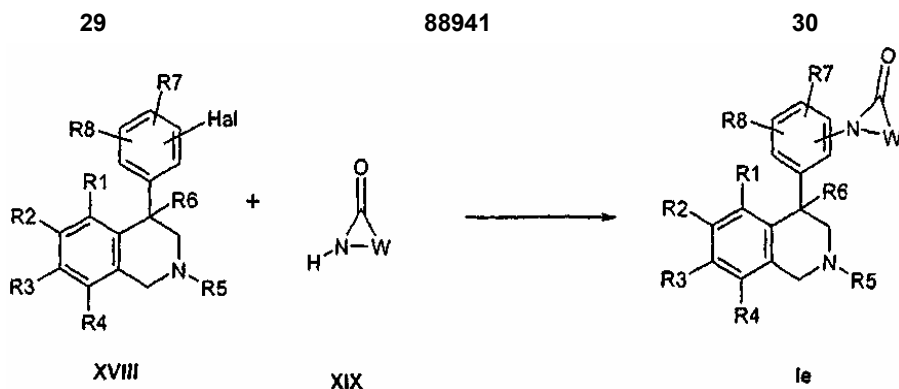
причому R1-R8 і W визначені, як описано вище,

X відповідає -C(O)-,

Z означає зв'язок,

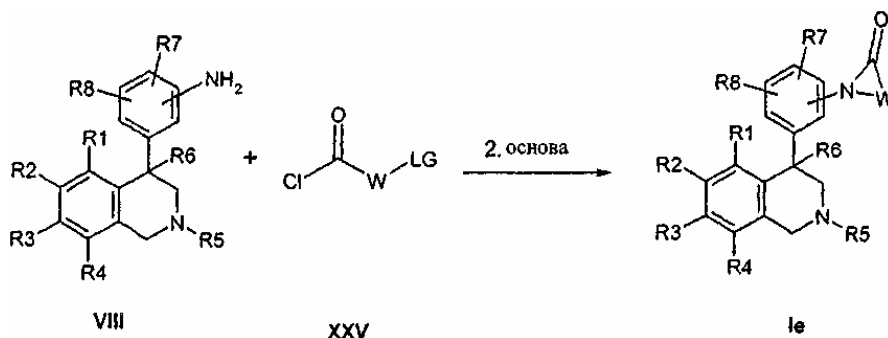
і

Hal означає Cl, Br, I або -O-трифлат.



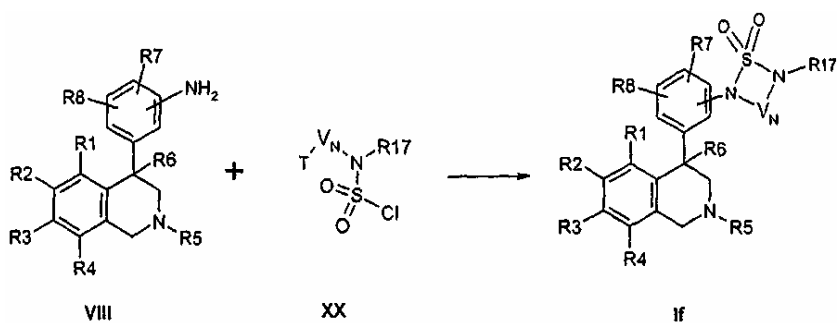
При цьому одержання галогенароматичних сполук формули XVIII відбувається, виходячи з карбонільних похідних формули VI, аналогічно з синтезом похідних аніліну формули VIII, що далі описано нижче.

Наступною альтернативою є перетворення анілінів формули VIII з хлорангідридами кислот формули XXV з утворенням сполук формули Ie.



Сульфаміди формули If можуть бути одержані виходячи з анілінів формули VIII шляхом перетворення з хлоралкілсульфамілхлоридами формули XX (Tetrahedron Letters 44, 5483 (2003)),

причому R1-R8, R17 і -VN-NR17- визначені, як описано вище,



Сполуки формули Ig можуть бути синтезовані за допомогою реакції циклізації, каталізованої кислотами. Виходячи з сечовин формули XXI, які можуть бути одержані одним з вище названих методів в присутності кислот, наприклад, соляної кислоти або мурашиної кислоти, при розщепленні кеталю або ацеталю одержують сполуки формули Ig,

причому R1-R8 і R17 визначені, як описано вище,

X відповідає -C(O)-,

Проміжно одержані аміді потім піддають циклізації в присутності основи, як гідрід натрію, карбонат калію або натрійгексаметилдисилазид, в розчинниках, як ТГФ, ДМСО і ДМФ. При цьому R1-R8, LG і W визначені, як описано вище,

Z відповідає зв'язку, і

X означає -C(O)-.

T означає Cl або Br,

X відповідає -S(O)₂-,

і

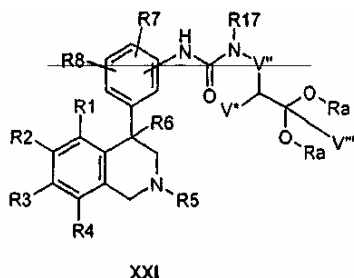
Z означає зв'язок.

Z означає зв'язок,
-NR17-V"-CV*HCV""(ORa)₂ відповідає залишку W з позначенням C_rH_{2r}, в якому кінцева CH₂-група заміщена NR17, наступна CH₂-група заміщена угрупованням ацеталь/кеталь і V* і V" вказують на можливі розгалуження алкіленового залишку, причому Ra означає алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами C, наприклад, метил або етил, або обидва залишки Ra спільно утворюють етиленовий залишок,

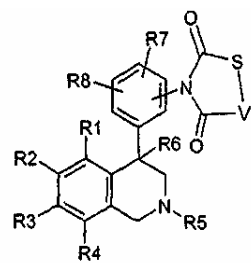
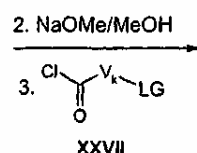
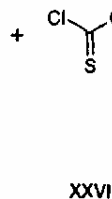
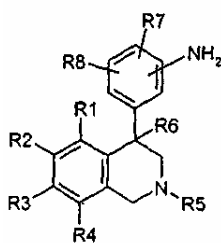
і

31

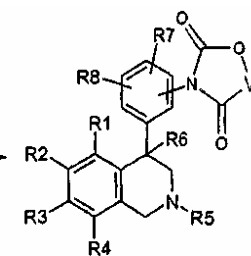
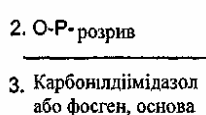
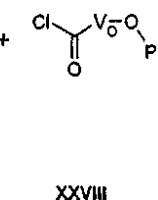
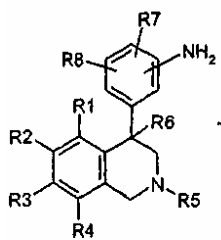
-NR17-V"-CV*=CV"- означає залишок W з позначенням C₈H_{2s-2}, в якому кінцева CH₂-група за-



Сполуки формули Ih можуть бути одержані тим, що спочатку анілін VIII піддають перетворенню з хлортіоформатами формули XXVI, як фенолхлортіоформат, і потім, одержаний проміжний тіокарбамат, після обробки розчином метилату натрію, може реагувати з хлорангідридом



Сполуки формули Іі можуть бути синтезовані в тристадійній послідовності, як показано. Спочатку аніліни типу VIII піддають перетворенню в апротонному розчиннику, як ТГФ, в присутності основи, як натрійгексаметилдисилазид, з хлорангідридами кислот типу XXVIII з утворенням проміжних амідів. Потім в присутності нуклеофілів і основ, як карбонат калію в метанолі, відділяють захисну групу Р від кисню. Нарешті, одержаний спирт в апротонному розчиннику, як ТГФ,

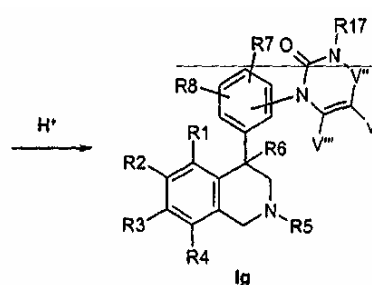


Сполуки формули Іj можуть бути одержані тим, що аніліни формули VIII піддають перетворенню з хлорформатами формули XXX в апротонному розчиннику, як ТГФ, і потім одержаний проміжний карбамат піддають циклізації в апро-

88941

32

міщена NR17, і V* і V" вказують на можливі розгалуження алкенілового залишку.



кислоти типу XXVII. При цьому залишки R1-R8, R24 і LG визначені, як показано вище.

V_K означає групу W, яка укорочена на одну групу CH₂,

V_S-S- означає групу W, в якій одна CH₂-група заміщена сіркою, і

X і Z відповідають -C(O)-.

піддають перетворенню з еквівалентом карбонілу, як 1,1-карбонілдіімідазол або фосген, в присутності основи, як натрійгексаметилдисилазид.

Залишки R1-R8 визначені, як показано вище,

V_O-O- відповідає групі W, в якій одна CH₂-група заміщена киснем,

P відповідає захисній групі, як ацетил, бензоїл, бензоксикарбоніл або тритил,

X і Z відповідають -C(O)-.

тотному розчиннику, як ТГФ, в присутності основи, як гідрид натрію. При цьому залишки R1-R8, LG і V_O-O визначені, як показано вище, і

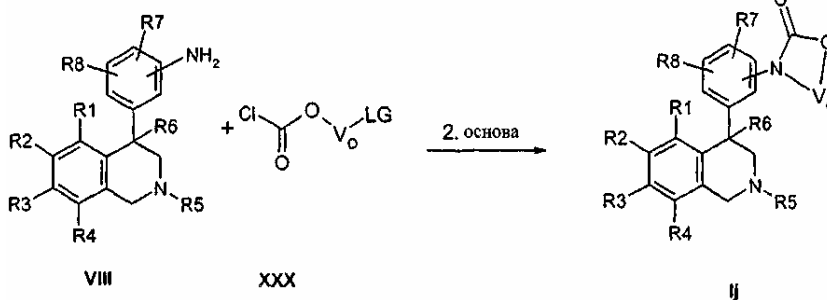
Z відповідає зв'язку, і

X означає -C(O)-.

33

88941

34

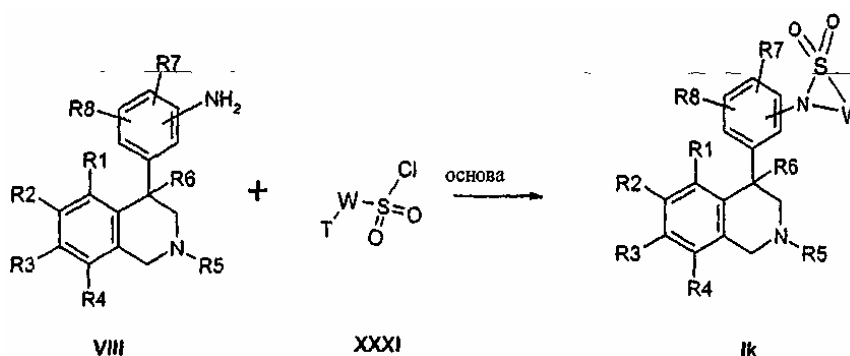


Сполуки формули Ik можуть бути одержані тим, що аніліни формули VIII піддають перетворенню з сульфонілхлоридом формули XXXI в апротонному розчиннику, як ТГФ, в присутності основи, як натрійгексаметилдисилазид. При цьо-

му залишки R1-R2, T і W визначені, як указано вище, і

Z відповідає зв'язку, і

X означає -SO₂-.



Сполуки формул XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XIX, XX, XXII, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX і XXXI є комерційно доступними або можуть бути одержані аналогічно з описаними в літературі способами, відомими фахівцеві.

Вихідні сполуки формули VIII можуть бути одержані таким чином:

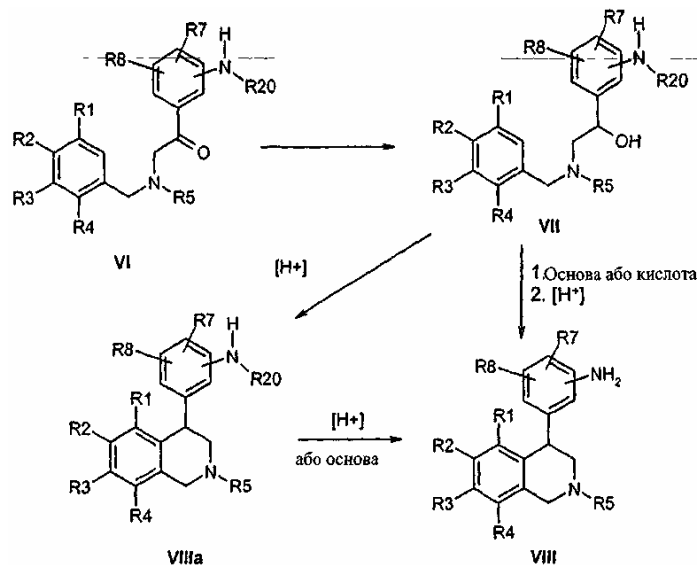
За допомогою відновлення карбонільної групи в сполуках формули VI і подальшої циклізації відповідних спиртів формули VII, каталізованої кислотами (ср. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 5837; Org. Prep. Proced. Int. 1995, 27, 513), відомим способом можуть бути одержані тетрагідроізохіноліни формули VIIa, причому R1-R8 визначені, як указано вище, і

R20 означає відому фахівцеві захисну групу для азоту, наприклад, ацетильний залишок.

До сполук формули VIII потім доходять відомим фахівцеві способом, виходячи із сполук типу

формули VIIa, тим що видаляють захисну групу R20. Це відбувається в протонному розчиннику, як вода або нижчі спирти, переважно при кислотному каталізі, наприклад, соляною кислотою або трифтороцтовою кислотою, або при лужному каталізі, наприклад, в присутності метилату або етилату натрію.

Альтернативно, після відновлення, що відбулося, захисна група R20 може бути відщеплена перед циклізацією, що переважно вдається в присутності сильних основ, наприклад, метилату або етилату натрію в метанолі або етанолі. А також група R20 може бути переважно видалена за допомогою кислот, як соляна кислота, в присутності спиртів, як метанол або етанол. Попереднє видалення R20 особливо рекомендується у випадку орто-амінопохідних. Так безпосередньо одержують незахищені аніліни формули VIII.



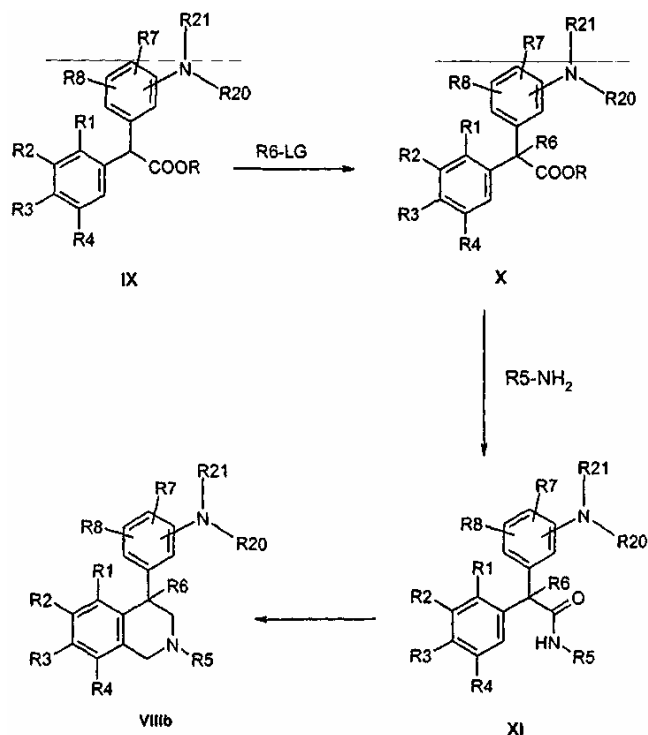
Для одержання алкілпрозгалужених сполук формули I, в яких R6 не є воднем, відповідні складні дифенілоцтові складні ефіри формули IX в альфа-положенні до R6 можуть бути алкіловані відомими методами. При цьому переважно заміняють атом водню аніліну захисною групою R21, наприклад, алілом або бензилом. Сполуки формули X можуть бути переведені стандартними методами у відповідні аміді формули XI, які переводять в бажані тетрагідроізохіноліни формули VIIIb за аналогічними реакціями Пікте-Шпенглера

(ср. Tetrahedron 1987, 43, 439; Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 340),

причому R1-R8 і R20 визначені, як указано вище,

R21 означає захисну групу, наприклад, аліл або бензил,

i
LG відповідає рухомій відокремлюваній групі при алкілюванні як, наприклад, бромід, хлорид, тозилат або мезилат.

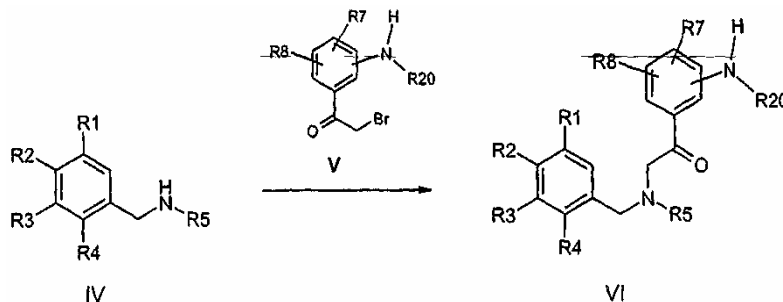


Зняття захисту сполук формули VIIIb за допомогою відомих фахівцями способів дає вільний анілін формули VIII. При цьому, в залежності від виду захисної групи, карбонільні захисні групи, як ацетил, переважно відділяються при кислотному

(наприклад, водний HCl) або основному каталізі (наприклад, за допомогою метилату або етилату натрію), в той час як бензильна або алільна захисні групи найкраще відщеплюються за допомогою гідрування.

Сполуки формули IX є комерційно доступними або можуть бути одержані аналогічно з описаними в літературі способами, відомими фахівцями.

Використовувані вище сполуки формули VI переважно одержують відомими фахівцями спо-

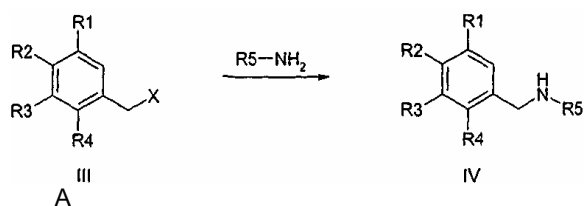


Сполуки альфа-бромацетифенону формули V можуть бути одержані за відомими з літератури способами з відповідних попередників ацетифенону за допомогою бромовання.

Попередники бензиламіну формули IV, якщо вони не є комерційно доступними, можуть бути синтезовані відомими фахівцями стандартними способами з відповідних бензилхлоридів або бромідів формули III і відповідних амінів,

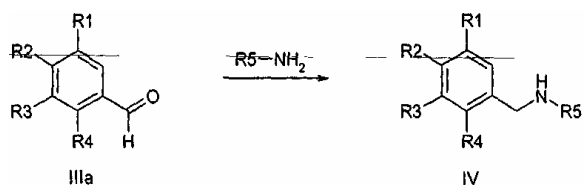
причому R1-R5 визначені, як описано вище, і

X означає F, Cl, Br або I, особливо Cl або Br.



Альтернативно, сполуки формули IV можуть бути одержані також шляхом відновного амінування альдегіду формули IIIa відомими фахівцями стандартними способами,

причому R1-R5 визначені, як описано вище.



Сполуки формул III і IIIa, і R5-NH₂ є комерційно доступними або можуть бути одержані аналогічно з описаними в літературі способами, відомими фахівцями.

Обробка і, при бажанні, очищення продуктів і/або проміжних продуктів відбувається за допомогою звичайних методів, як екстракція, хроматографія або кристалізація і звичайне сушіння.

Було показано, що сполуки формули I являють собою виняткові інгібітори натрійводневого обміну (NHE), особливо натрійводневого обміну субтипу 3 (NHE3).

сполами з бензиламінів формули IV і відповідних амінозаміщених сполук альфа-бромацетифенону формули V,

причому R1-R8 і R20 визначені, як указано вище.

Досі відомі інгібітори NHE3 походили, наприклад, від сполук типу ацилгуанідину (EP825178), типу норборніламіну (WO 0144164), типу 2-гуанідинхіназоліну (WO 0179186) або типу бензамідину (WO 0121582, WO 0172742). Скваламін, також описаний як інгібітор NHE3 (M. Donowitz et al., Am. J. Physiol. 276 °Cell Physiol. 45): C136 C144), діє за сучасним рівнем знань не безпосередньо, як сполуки формули I, а через непрямий механізм, і таким чином, його максимальна сила дії досягається тільки через годину.

Тетрагідроізохіноліни як інгібітори натрійводневого обміну субтипу 3 (NHE3) вже описані в заявках на патент WO 03048129, WO 2004085404 і заявці Німеччини №102004046492.8. У заявці на патент WO 03055880 описані використовувані сполуки класу солей тетрагідроізохінолінію як інгібітори NHE3. Несподівано було знайдено, що описані тут сполуки формули I також є ефективними інгібіторами NHE3 і при цьому мають переважні фармакологічні і фармакокінетичні властивості.

NHE3 має місце в організмі різних видів, переважно в жовчному міхурі, кишечнику і в нирках (Larry Fliegel et al., Biochem. Cell. Biol. 76: 735-741, 1998), а також виявлений в головному мозку (E. Ma et al., Neuroscience 79: 591-603).

Завдяки своїм властивостям, що інгібують NHE, сполуки формули I придатні для профілактики і лікування захворювань, викликаних активацією або активованим NHE, а також захворювань, викликаних вторинними порушеннями, зумовленими NHE. Сполуки формули I також можуть бути використані для лікування і профілактики захворювань, причому NHE інгібують тільки частково, наприклад, при використанні знижених доз.

Застосування сполук згідно з винаходом належить до профілактики і лікування гострих і хронічних захворювань у ветеринарній медицині і медицині людини.

Внаслідок своєї фармакологічної дії сполуки формули I придатні для поліпшення імпульсу дихання. Тому вони можуть використовуватися для лікування порушених станів дихання, які можуть виникати, наприклад, при наступних клінічних станах і захворюваннях: порушення центра-

льного імпульсу дихання (наприклад, центральна зупинка дихання уві сні, раптова дитяча смерть, післяопераційна гіпоксія), м'язово-зумовлені порушення дихання, порушення дихання після тривалої штучної вентиляції легень, порушення дихання при адаптації у високогір'ї, обструктивні і змішані форми зупинки дихання уві сні, гострі і хронічні захворювання легень з гіпоксією і гіперкапінею.

Додатково сполуки підвищують м'язовий тонус верхніх дихальних шляхів, так що хропіння пригнічується. Тому названі сполуки знаходять переважне застосування для одержання лікарського засобу для профілактики і лікування зупинки дихання уві сні і м'язово-зумовлених порушень дихання і для одержання лікарського засобу для профілактики і лікування хропіння.

Комбінація інгібітора NHE формули I з інгібітором карбоангідази (наприклад, ацетазоламідом) може виявитися переважною, причому останній приводить до метаболічного ацидозу і тим самим вже підвищує дихальну діяльність, так що може бути досягнута посилена дія і зменшене введення біологічно активної речовини.

Сполуки згідно з винаходом завдяки своїй інгібувальній NHE3 дії зберігають клітинні запаси енергії, які при токсичних і патогенних ситуаціях швидко вичерпуються і таким чином приводять до пошкодження або загибелі клітини. При цьому енерговитратна резорбція натрію, яка витрачає ATP, в проксимальних каналцях під впливом інгібіторів NHE3 тимчасово затихає (заспокоюється) і клітина, таким чином, може перенести гостру патогенну, ішемічну або токсичну ситуацію. Тому сполуки придатні, наприклад, як лікарські засоби для лікування ішемічних шкідливих факторів, наприклад гострої ниркової недостатності.

Далі, сполуки також придатні для лікування всіх хронічних захворювань нирок і форм нефриту, які внаслідок збільшеного виділення білка приводять до хронічної ниркової недостатності. Відповідно до цього, сполуки формули I придатні для одержання лікарського засобу для лікування діабетичних пізніх пошкоджень, діабетичної нефропатії і хронічних захворювань нирок, особливо всіх запалень нирок (нефритів) (Nephritiden), які пов'язані із збільшеним виділенням протеїну/альбуміну.

Було показано, що сполуки, які використовуються згідно з винаходом, мають м'яку очищуючу кишечник дію, і внаслідок цього також переважно можуть бути використані як проносне або при загрозованих запорах.

Далі, сполуки згідно з винаходом переважно можуть бути використані для профілактики і лікування гострих і хронічних захворювань кишкового тракту, які викликаються, наприклад, ішемічними станами в кишковій області і/або подальшою реперфузією, або запальними станами і ситуаціями. Такі ускладнення можуть, наприклад, спостерігатися при недостатній перистальтиці кишечника, наприклад, часто після хірургічних втручань, при запорі або при сильно зменшеній діяльності кишечника.

За допомогою сполук згідно з винаходом виникає можливість попереджати утворення жовчних каменів.

Інгібітори NHE згідно з винаходом універсально придатні для лікування захворювань, які викликаються ішемією і реперфузією.

Сполуки згідно з винаходом завдяки своїм фармакологічним властивостям придатні як антиаритмічні засоби.

Завдяки своїм кардіозахисним компонентам, інгібітори NHE виключно придатні для профілактики і лікування інфаркту, а також для лікування стенокардії, причому вони також превентивно інгібують або сильно скорочують патофізіологічні процеси при виникненні ішемічних індукованих порушень, особливо при виникненні ішемічних індукованих серцевих аритмій. Завдяки їх захисній дії по відношенню до патологічних гіпоксичних і ішемічних ситуацій сполуки формули I, що використовуються згідно з винаходом, внаслідок інгібування клітинного механізму Na^+/H^+ -іонообміну, можуть бути використані як лікарські засоби для лікування всіх гострих або хронічних порушень, викликаних ішемією, або первинно або повторно індукованими захворюваннями.

Це стосується також їх застосування як лікарських засобів при хірургічних втручаннях. Так, сполуки згідно з винаходом можуть бути використані при трансплантації органів, причому сполуки можуть бути використані як для захисту органів донора перед і під час вилучення, для захисту органів, що вилучаються, наприклад, при лікуванні або їх зберіганні в фізіологічному розчині, а також при введенні в організм реципієнта, що піддається лікуванню сполуками формули I.

Сполуки також є цінними лікарськими засобами із захисною дією при проведенні ангіопластичних операцій, наприклад, на серці, а також на периферичних органах і судинах.

Далі, сполуки згідно з винаходом можуть використовуватися при проведенні накладення байпасу, наприклад, при накладенні байпасу на коронарні судини і при шунтуванні коронарної артерії (Coronary Artery Bypass Graft) (CABG).

Відповідно до своєї дії проти порушень, викликаних ішемією, сполуки формули I можуть також бути використані для реанімації після зупинки серця.

Відповідно до своєї захисної дії проти ішемічних індукованих пошкоджень сполуки згідно з винаходом також придатні як лікарські засоби для лікування ішемії нервової системи, особливо центральної нервової системи (ЦНС), причому вони, наприклад, придатні для лікування апоплексичного удару або набряку головного мозку.

Оскільки інгібітори NHE не тільки ефективно захищають тканини і органи людини від пошкоджень, які викликаються ішемією і реперфузією, але і від цитотоксичної дії лікарських засобів, особливо використовуваних при лікуванні раку і аутоімунних захворювань, придатне комбіноване застосування сполук формули I, яке може знизити або подавити цитотоксичний ефект терапії. Шляхом зменшення цитотоксичного ефекту, особливо кардіотоксичності, внаслідок додаткового призначення ліків з інгібіторами NHE, крім того,

доза цитотоксичного терапевтичного засобу може бути збільшена і/або розпорядження лікаря з такими ліками продовжено. Терапевтична користь такої цитотоксичної терапії може бути істотно збільшена за допомогою комбінації з інгібіторами NHE.

Сполуки формули I особливо придатні для поліпшення лікування лікарськими засобами, які містять небажані кардіотоксичні компоненти.

У цілому описані тут інгібітори NHE сприятливим чином можуть бути комбіновані з іншими сполуками, які також регулюють внутрішньоклітинне значення pH, причому мають на увазі інгібітори ферментних груп карбоангідратаз, інгібітори систем, що транспортують бікарбонатні іони, як інгібітори натрійбікарбонатного спільного транспортера (NBC) або залежного від натрію хлоридбікарбонатного іонообмінника (NCBE), а також з іншими інгібіторами NHE з інгібувальною дією на інші субтипи NHE, як компоненти для комбінації, оскільки за їх допомоги істотний фармакологічний регулюючий pH ефект описаних тут інгібіторів NHE може бути посилений або модульований.

Відповідно до своєї захисної дії проти ішемічних індукованих пошкоджень сполуки згідно з винаходом також придатні як лікарські засоби для лікування ішемії нервової системи, особливо центральної нервової системи, причому вони, наприклад, придатні для лікування апоплексичного удару або набряку головного мозку.

Сполуки формули I придатні також для лікування і профілактики захворювань і порушень, викликаних підвищеною збудливістю центральної нервової системи, особливо для лікування захворювань, що входять в сферу епілептичних, викликаних клонічними і тонічними спазмами центральної нервової системи, психічних депресивних станів, станів страху і психозів. При цьому інгібітори NHE згідно з винаходом можуть бути використані по окремої або в комбінації з іншими антиепілептично діючими речовинами або антипсихотичними біологічно активними речовинами, або інгібіторами карбоангідратаз, наприклад, з ацетазоламідом, а також з іншими інгібіторами NHE або натрієвозалежними хлоридбікарбонатними іонообмінниками (NCBE).

На доповнення до цього сполуки формули I згідно з винаходом придатні також для лікування захворювань в формі шоку, як, наприклад, алергічний, кардіогенний, гіповолемічний і бактеріальний шок.

Сполуки формули I також можуть використовуватися для профілактики і лікування тромботичних захворювань, оскільки вони як інгібітори NHE і самі можуть інгібувати агрегацію тромбоцитів. Крім цього вони можуть інгібувати або запобігати вивільненню медіаторів запалення і коагуляції, в надлишку присутніх після ішемії реперфузії, особливо фактор Віллебранда і тромбогенні селективні протеїни. Тим самим може бути зменшена і виключена патогенна дія тромбогенних і суттєвих запальних факторів. Тому інгібітори NHE згідно з даним винаходом комбінуються з іншими антикоагуляційними і/або тромболітичними біологічно активними речови-

нами, як, наприклад, плазміногенні активатори рекомбінантних або природних тканин, стрептокінази, урокінази, ацетилсаліцилова кислота, антагоністи тромбіну, антагоністи фактора Ха, фібринолітично діючі лікарські засоби, антагоністи рецептора тромбосану, інгібітори фосфодіестерази, антагоністи фактора-VIIa, клопідогрел (Clopidogrel), тиклопідин і т. д. Комбіноване використання даних інгібіторів NHE з інгібіторами NCBE і/або з інгібіторами карбоангідратази, наприклад, з ацетазоламідом, особливо переважне.

Крім цього, інгібітори NHE згідно з винаходом характеризуються сильною інгібувальною дією на проліферацію клітин, наприклад, проліферацію фібробластів і проліферацію гладких клітин мускулатури судин. Тому мова йде про сполуки формули I як цінні терапевтичні засоби для захворювань, в яких проліферація клітин є первинною або вторинною причиною, і тому вони можуть використовуватися як засоби проти атеросклерозу, засоби проти хронічної ниркової недостатності, онкологічних захворювань. Таким чином, вони можуть використовуватися для лікування гіпертрофії і гіперплазії органів, наприклад, серця і простати. Тому сполуки формули I придатні для профілактики і лікування серцевої недостатності (пошкодження серця, що закупорилося) (congestive heart failure=CHF), а також для лікування і профілактики гіперплазії простати або гіпертрофії простати.

Інгібітори NHE далі характеризуються сповільненням або запобіганням захворюванням, викликаним фіброзом. Таким чином, вони придатні як гарні засоби для лікування фіброзу серця, а також фіброзу легень, фіброзу печінки, фіброзу нирок і інших фіброзних захворювань.

Оскільки NHE у есенціальних гіпертоніків є значно підвищеним, сполуки формули I придатні для профілактики і лікування підвищеного кров'яного тиску і серцево-судинних захворювань. При цьому вони можуть використовуватися окремо або спільно з придатними компонентами для комбінацій для лікування підвищеного кров'яного тиску і серцево-судинних захворювань. Так, наприклад, один або декілька тiazидоподібно діючих сечогінних засобів, петлевих діуретиків, антагоністів альдостерону і псевдоальдостерону, як гідрохлоротіазид, індапамід, політіазид, фуросемід, піретанід, торасемід, буметанід, амilorид, триамтерен, спіронолактон або еплерон, можуть бути скомбіновані із сполуками формули I. Далі, інгібітори NHE даного винаходу можуть використовуватися в комбінації з антагоністами кальцію, як верапіміл, дилтіазем, амлодипін або ніфедипін, а також з інгібіторами ACE, як, наприклад, раміприл, еналаприл, лісіноприл, фосіноприл або каптоприл. Іншими сприятливими компонентами для комбінацій також є β -блокатори, як метопролол, албутерол і т. д., антагоністи рецептора ангіотензину і субтипів його рецепторів, як лосартан, ірбесартан, валсартан, омапатрилат, гемопатрилат, антагоністи ендотеліну, інгібітори реніну, агоністи рецепторів аденозину, інгібітори і активатори калієвих каналів, як глібенкламід, гліметіпрід, діазоксид, кромокалім, міноксидил і їх похідні, активатори мітохондріального чутливого

до АТР (АТФ) калієвого каналу (mitoK(ATP) Kanal), інгібітори інших калієвих каналів, як Kv1.5 і т. д.

Внаслідок своєї протизапальної дії інгібітори NHE згідно з винаходом можуть бути використані як протизапальні засоби. Механістично при цьому звертають на себе увагу інгібітори вивільнення медіаторів запалення. Таким чином, сполуки можуть використовуватися по окремоті або в комбінації з протизапальним засобом для профілактики або лікування хронічних і гострих запальних захворювань. Як компоненти для комбінацій переважно використовують стероїдні і нестероїдні протизапальні засоби.

Крім того, було знайдено, що інгібітори NHE впливають сприятливим чином на сироваткові ліпопротеїни. Тому, вони можуть використовуватися для профілактики і регресії атеросклеротичних змін, в яких вони виключають причинний фактор ризику. Сюди належать не тільки первинні гіперліпідемії, але і відомі вторинні гіперліпідемії, які зустрічаються, наприклад, при діабеті. Крім того, інгібітори NHE приводять до явного зниження інфарктів, викликаних порушенням обміну речовин, і, особливо, до значного скорочення індукованого масштабу інфаркту і його ступеня тяжкості. Тому інгібітори NHE формули I переважно знаходять застосування для одержання лікарського засобу для лікування гіперхолістеринемії; для одержання лікарського засобу для попередження атерогенезу; для одержання лікарського засобу для профілактики і лікування атеросклерозу, для одержання лікарського засобу для профілактики і лікування захворювань, викликаних підвищенням рівнем холестерину, для одержання лікарського засобу для профілактики і лікування захворювань, викликаних ендотеліальною дисфункцією; для одержання лікарського засобу для профілактики і лікування гіпертонії, індукованої атеросклерозом, для одержання лікарського засобу для профілактики і лікування тромбозів, індукованих атеросклерозом, для одержання лікарського засобу для профілактики і лікування ішемічних порушень і пост-ішемічних реперфузійних порушень, індукованих гіперхолістеринемією і ендотеліальною дисфункцією, для одержання лікарського засобу для профілактики і лікування серцевої гіпертрофії і кардіоміопатії і конгестивної серцевої недостатності (CHF), для одержання лікарського засобу для профілактики і лікування коронарних спазмів судин і міокардіального інфаркту, індукованих гіперхолістеринемією і ендотеліальною дисфункцією, для одержання лікарського засобу для лікування названих хвороб в комбінації з речовинами, що знижують кров'яний тиск, переважно з інгібіторами ферментів, що перетворюють ангіотензин (Angiotensin Converting Enzyme) (ACE), і антагоністів рецепторів ангіотензину. Комбінація інгібітора NHE формули I з біологічно активними речовинами, що знижують рівень жиру в крові, переважно з інгібітором HMG-CoA-редуктази (наприклад, ловастатином або правастатином), причому останній приводить до гіполіпідемічної дії і внаслідок цієї гіполіпідемічної властивості інгібітора NHE формули I підвищуються, являє собою сприятливу

комбінацію з посиленою дією і зниженим використанням біологічно активних речовин.

Таким чином, інгібітори NHE ведуть до ефективного захисту проти пошкоджень ендотелію різного генезу. З цим захистом судин проти синдрому ендотеліальної дисфункції інгібітори NHE є цінними лікарськими засобами для профілактики і лікування спазмів коронарних судин, захворювань периферичних судин, особливо інтермітуючої кульгавості (claudicatio intermittens), атерогенезу і атеросклерозу, лівошлуночкової гіпертрофії і дилатаційної кардіоміопатії, і тромботичних захворювань.

Крім того, інгібітори NHE придатні для лікування не інсулінозалежного діабету (NIDDM), причому, наприклад, резистентність до інсуліну пригнічується. При цьому, посиленню антидіабетичного ефекту і якості дії сполук згідно з винаходом може сприяти їх комбінування з бігуанідом, як метформін, з антидіабетичною сульфонілсечовиною, як глібенкламід (Glyburid), глімепірид, толбутамід і т. д., інгібітором глюкозидази, агоністом PPAR, як росиглітазон, піоглітазон і т. д., з інсуліновими препаратами різних форм застосування, з інгібітором DB4, з сенсibiliзатором інсуліну або з меглітинідом.

Крім гострих антидіабетичних ефектів інгібітори NHE протидіють виникненню діабетичних пізніх ускладнень і тому можуть використовуватися як лікарські засоби для профілактики і лікування діабетичних пізніх порушень, як діабетична нефропатія, діабетична невропатія, діабетична ретинопатія, діабетична кардіоміопатія і інші захворювання, виникаючі як наслідок діабету. При цьому вони можуть переважно комбінуватися з антидіабетичними лікарськими засобами, описаними вище при лікуванні NIDDM. Комбінація зі сприятливими формами застосування інсуліну при цьому може мати особливе значення.

Інгібітори NHE крім захисної дії проти гострих ішемічних ситуацій і подальших також гостро обтяжених реперфузійних ситуацій виявляють також пряму терапевтичну дію проти захворювань і порушень всього організму ссавців, які тісно пов'язані з симптомами процесу старіння, що протікає хронічно, і які також є незалежно від гострих станів недостатнього кровопостачання і також можуть зустрічатися при нормальних, неішемічних умовах. При цих патологічних; виникаючих після тривалого старіння вікових виявах, як нездужання, кволість і смерть, які останнім часом змогли зробити доступними для лікування за допомогою інгібіторів NHE, мова йде про захворювання і порушення, значною мірою зумовлені віковими змінами життєво необхідних органів і їх функцій, що набувають в старіючому організмі зростаючого значення.

Захворюваннями, пов'язаними з функціональними віковими порушеннями, із зумовленими віком симптомами зносу органів, є, наприклад, недостатня контактність і здатність кровоносних судин до реакції по відношенню до контракції і реакцій релаксації. Це зумовлене віком ослаблення здатності до реакції судин на стискаюче і релаксуюче збудження, яке є суттєвим процесом серцево-судинної системи і тим самим життя і

здоров'я, може бути значною мірою ліквідовано або скорочено за допомогою інгібіторів NHE. Важливою функцією і мірою для підтримання здатності судин до реакції є блокада або ретардація вікової прогресуючої ендотеліальної дисфункції, яка може бути значно скорочена за допомогою інгібіторів NHE. Таким чином, інгібітори NHE виключно придатні для лікування і профілактики вікової прогресуючої ендотеліальної дисфункції, особливо інтермітуючої кульгавості. Крім того, таким чином, інгібітори NHE виключно придатні для лікування і профілактики серцевої недостатності, congestive heart failure (CHF), а також для лікування і, особливо, для профілактики зумовлених віком форм раку.

При цьому беруть до уваги комбінацію зі знижуваними кров'яний тиск лікарськими засобами, як, наприклад, інгібітори ACE, антагоністи рецепторів ангіотензину, сечогінні засоби, антагоністи Ca^{2+} і т. д., або з лікарськими засобами, що нормалізують обмін речовин, як речовини, що знижують холестерин. Таким чином, сполуки формули I придатні для профілактики вікових змін тканин і для продовження життя при збереженні високої якості життя.

Сполуки згідно з винаходом є ефективними інгібіторами клітинного антипорту натрій/протон (узгодженого перенесення двох розчинів через мембрану в протилежних напрямках) (іонообмінник Na/H), який при численних захворюваннях (есенціальна гіпертонія, атеросклероз, діабет і т. д.) в таких клітинах також підвищений, вимірювання є легко доступними, як, наприклад, в еритроцитах, тромбоцитах або лейкоцитах. Тому сполуки, що використовуються згідно з винаходом, придатні як виняткові і прості наукові інструменти, наприклад, при їх застосуванні як діагностиків для визначення і розпізнавання певних форм гіпертонії, а також атеросклерозу, діабету і пізніх діабетичних ускладнень, проліферативних захворювань і т. д.

Далі, інгібітори NHE придатні для лікування захворювань (людини і тварин), викликаних бактеріями, а також найпростішими. Серед захворювань, викликаних найпростішими, особливо можна назвати малярію у людини і курячий кокцидіоз.

Крім того, сполуки придатні як засоби для боротьби з ссучними паразитами в медицині людини і ветеринарії, а також для захисту рослин. При цьому переважне використання як засобів проти кровосисних паразитів в медицині людини і ветеринарії.

Тому названі сполуки знаходять застосування по окремоті або в комбінації з іншими лікарськими засобами або біологічно активними речовинами для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики порушень імпульсу дихання, порушень дихання, порушень дихання уві сні, зупинки дихання уві сні, хрипіння, гострих і хронічних захворювань нирок, гострої ниркової недостатності і хронічної ниркової недостатності, порушень функції кишечника, підвищеного кров'яного тиску, есенціальної гіпертонії, захворювань центральної нервової системи, захворювань, що є результатом збудливості ЦНС (ZNS), епілепсії і судом або стану страху, депресій і пси-

хозів, які викликаються центральною нервовою системою, ішемічних станів периферійної або центральної нервової системи або апоплексичного удару, гострих і хронічних порушень і захворювань органів і кінцівок, зумовлених ситуаціями ішемії або реперфузії, атеросклерозу, порушень жирового обміну, тромбозів, порушень функції жовчного міхура, ураження ектопаразитами, захворювань внаслідок ендотеліальної дисфункції, захворювань, викликаних найпростішими, малярії, для консервації і зберігання трансплантатів для хірургічних заходів, для використання при хірургічних операціях і трансплантації органів, або для лікування шоків станів або цукрового діабету і пізніх порушень, які є слідством діабету, або захворювань, первинною або вторинною причиною яких є проліферація клітин, і для збереження здоров'я і продовження життя.

Далі винахід стосується застосування сполук формули I і їх фармацевтично прийнятних солей для застосування як лікарських засобів.

Далі, винахід стосується також лікарських засобів для використання в медицині людини, ветеринарії або для захисту рослин, що містять ефективну кількість сполуки формули I і/або її фармацевтично прийнятної солі, а також лікарських засобів для використання в медицині людини, ветеринарії або для захисту рослин, які містять ефективну кількість сполуки формули I і/або її фармацевтично прийнятної солі по окремоті або в комбінації з одним або декількома іншими фармакологічними біологічно активними речовинами або лікарськими засобами.

Лікарські засоби, що містять сполуку формули I або її фармацевтично прийнятні солі, можна приймати, наприклад, орально, парентерально, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, ректально, назально, шляхом інгаляції, підшкірно або шляхом придатних черезшкірних форм застосування причому переважне застосування залежить від відповідної форми вияву хвороби. Сполуки формули I при цьому можуть використовуватися по окремоті або разом з галеновими допоміжними речовинами, як у ветеринарній медицині, так і в медицині людини, і для захисту рослин. Лікарські засоби містять біологічно активні речовини формули I і/або їх фармацевтично прийнятні солі загалом в кількості від 0,01мг до 1г на одиницю дози.

Які допоміжні речовини придатні для бажаних лікарських готових форм, відомо фахівцеві завдяки його спеціальним знанням. Крім розчинників, гелеутворювачів, основ супозиторіїв, допоміжних речовин для таблеток і інших носіїв біологічно активних речовин, можуть бути використані, наприклад, антиоксиданти, диспергатори, емульгатори, антиспінювачі, речовини, поліпшуючі смак, консервувальні засоби, агенти розчинення або барвники.

Для оральних форм прийому активні сполуки змішують з придатними для цього добавками, як носії, стабілізатори або інертні розріджувачі, і за допомогою звичайних методів доводять до придатних форм застосування, як таблетки, драже, капсули, що вкладаються (Steckkapseln), водні, спиртові або масляні розчини. Як інертні носії

можуть бути використані, наприклад, гуміарабік, магнезія, карбонат магнію, фосфат калію, молочний цукор, глюкоза або крохмаль, особливо кукурудзяний крохмаль. При цьому композиція може існувати у вигляді як сухого, так і вологого гранулята. Як масляні носії або як розчинники використовують, наприклад, рослинні олії або тваринні жири, наприклад, соняшникова олія або риба́чий жир.

Для підшкірного, черезшкірного або внутрішньовенного введення застосовують використовувані активні сполуки, за бажанням із загальноприйнятими для цього речовинами, як агенти розчинення, емульгатори або інші допоміжні речовини в розчині, суспензії або емульсії. Як розчинники мають на увазі, наприклад, воду, фізіологічний розчин кухонної солі або спирти, наприклад, етанол, пропанол, гліцерин, нарівні з цим також розчини цукру, як розчини глюкози або маніту, або також суміш з різних названих розчинників.

Як фармацевтичні препаративні готові форми для прийому в формі аерозолів або спреїв придатні, наприклад, розчини, суспензії або емульсії біологічно активних речовин формули I в фармацевтично нешкідливих розчинниках, особливо як етанол або вода, або суміші таких розчинників.

Препаративна готова форма може при необхідності містити і інші фармацевтичні допоміжні речовини, як тензиди, емульгатори і стабілізатори, а також пропелент. Одна така препаративна готова форма звичайно містить біологічно активну речовину в концентрації від приблизно 0,1 до 10, особливо від приблизно 0,3 до 3%ваг.

Дозування біологічно активних речовин формули I, що приймаються, і частота прийому залежать від ефективності і часу впливу використовуваних сполук; крім того, також впливають вид і інтенсивність хвороби, що піддається лікуванню, а також стать, вік, вага і індивідуальна схильність ссавця, що піддається лікуванню.

У середньому денна доза сполуки формули I при вазі пацієнта близько 75кг становить щонайменше 0,001мг/кг, переважно 0,1мг/кг, аж до максимумально 30мг/кг, переважно 1мг/кг ваги тіла. У гострих ситуаціях, наприклад, безпосередньо після перенесення стану зупинки дихання у високогірних областях, можуть бути необхідні ще більш високі дози. Особливо при внутрішньовенному введенні, наприклад, у пацієнтів з інфарктом у відділенні інтенсивної терапії, може бути необхідна доза аж до 300мг/кг на день. Денна доза може бути розділена на одну або декілька, наприклад, аж до 4 разових доз.

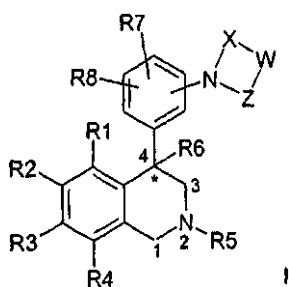
Опис випробувань і приклади

Використовувані скорочення

TFA (ТФК)	Трифтороцтова кислота
HPLC (ВЕРХ)	Високоєфективна рідинна хроматографія
LCMS	Рідинна хроматографія мас-спектрометрія (Liquid Chromatography-Mass Spectrometry)
Rt	Час утримування
THF (ТГФ)	Тетрагідрофуран
DMSO (ДМСО)	Диметилсульфоксид
abs.	Абсолютний
DMF (ДМФ)	Диметилформамід
ACN (АЦН)	Ацетонітрил
min.	Хвилини
h	Година(и)
EDC	N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід
AiBN	2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрил)
NBS	N-бромсукцинімід
CI	Хімічна іонізація
ESI	Іонізація розсіяними електронами (Electrospray ionization)
m	Мультиплет
d	Дублет
s	Синглет

Загальне

3 епімерів C-4 формули I, один епімер часто виявляється активнішим, ніж інші.



Тому використовувані енантіомери орто-, мета- і пара-амінів (2-, 3- або 4-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін, наприклад 2-, 3- або 4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін, виділяли з хіральної фази, як це описано в WO 2004085404.

Рацемічні аміни формули VIII можуть являти собою, як це описано в WO 2004085404, наприклад: рацемічний пара-амін: 4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (приклад 1, проміжний продукт 6); мета-амін: 3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (приклад 2, проміжний продукт 1), орто-амін: 2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (приклад 3,

проміжний продукт 5) і в подальшому розділені на свої енантіомери, як описано в заявці WO 2004085404, наприклад, чистий енантіомер пара-амін:

(S)-4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (приклад 42, проміжний продукт 1, енантіомер B); мета-амін: (S)-3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (приклад 20, проміжний продукт, енантіомер B); орто-амін: (R)-2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (приклад 41, проміжний продукт 1, енантіомер B).

2-(6,8-Дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін і відповідні

Препаративна ВЕРХ

Препаративну ВЕРХ проводили при наступних умовах:

Стаціонарна фаза: Merck Purospher RP18 (10мкМ) 250х25мм

Рухома фаза: 90% H₂O (0,05% TFA)→90% ацетонітрил в 40хв.; 25мл/хв.

Аналітична ВЕРХ/МС

Методи ВЕРХ

Метод А:

Стаціонарна фаза: YMC J'sphere ODS H80 20х2,1мм

Рухома фаза: 90% H₂O (0,05% TFA)→95% ацетонітрил в 1,9хв.; 95% ацетонітрил 0,5хв.→10% ацетонітрил на 0,05хв.; 1мл/хв.

Метод В:

Стаціонарна фаза: YMC J'sphere ODS H80 20х2,1мм

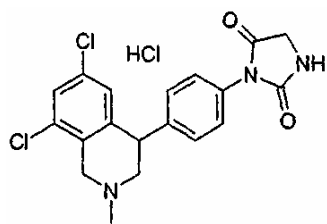
Рухома фаза: 96% H₂O (0,05% TFA)→95% ацетонітрил на 2,0хв.; 95% ацетонітрил 0,4хв.→4% ацетонітрил в 0,05хв.; 1мл/хв.

Мас-спектрометрія

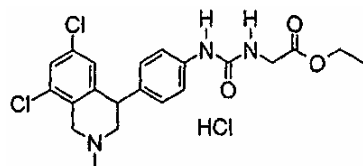
Мас-спектрометр був безпосередньо підключений до ВЕРХ (LCMS). Як метод іонізації, якщо не указано іншого, використовували розсіяні електрони (ESI⁺). Задані години утримування припадали на максимальний сигнал іонного струму відповідної сполуки, як вони виходили в сполучі LCMS за допомогою вищезазначеної ВЕРХ.

Приклад 1

3-[4-(6,8-Дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2,4-діон



а) {3-[4-(6,8-Дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]уреїдо}етилацетатгідрохлорид;



4-(6,8-Дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (95мг; одержання як описано в WO 2004085404) розчиняли в

(R)- і (S)-енантіомери можуть бути одержані з цього, як описано в прикладі 41b).

Описані синтези проводили, якщо не згадане інше, відомим фахівцеві способом в атмосфері захисного газу, як аргон, в стандартних реакційних посудинах, як одно, дво або тригорлові колби, які при необхідності були забезпечені мішалкою, холодильником, пристроєм для підкапування і тому подібним. Розчинники відганяли, якщо не указано іншого, на роторному випарнику з придатним вакуумом і при придатній температурі.

Умови

ацетонітрилі (2мл) і при перемішуванні підкапували етилізоціанатацетат (30мг). Через чотири години розчин концентрували, і залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, ацетонітрил відганяли на роторному випарнику, водний залишок нейтралізували карбонатом калію і три рази екстрагували етилацетатом. Після сушіння над сульфатом магнію передавали для сушіння. Залишок поглинали водним розчином соляної кислоти і сушили виморожуванням. Було одержано 107мг бажаної сполуки.

LCMS-Rt (A): 1,14хв.;

[M+H⁺]: 436,5;

б) 3-[4-(6,8-Дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2,4-діон

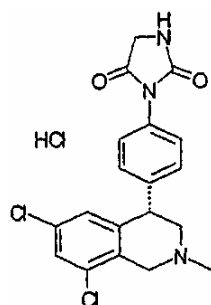
Брали {3-[4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]уреїдо}етилацетатгідрохлорид (30мг). Додавали воду (3мл) і 10%-ну соляну кислоту (231мкл) і потім при перемішуванні три години нагрівали із зворотним потоком. Після охолодження і сушіння виморожуванням реакційного розчину була одержана біла тверда речовина.

LCMS-Rt (A): 0,98хв.;

[M+H⁺]: 390,4.

Приклад 2

3-[4-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2,4-діонгідрохлорид



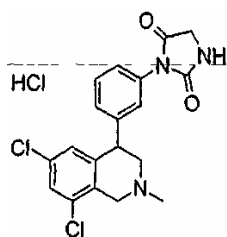
Приклад 2 був синтезований аналогічно прикладу 1. Необхідний для цього (S)-4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (енантіомер В, одержання описане в WO 2004085404) був одержаний з рацемату за допомогою розділення на хіральні фази.

LCMS-Rt (B): 0,89хв.;

[M+H⁺]: 390,1.

Приклад 3

3-[3-(6,8-Дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2,4-діонгідрохлорид



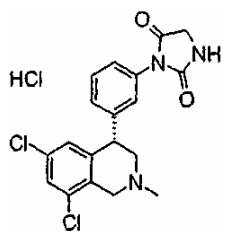
Приклад 3 був синтезований аналогічно прикладу 1. Необхідний для цього 3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін одержували, як описано в WO 2004085404.

LCMS-Rt (A): 0,96хв.;

[M+H⁺]: 390,3.

Приклад 4

3-[3-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2,4-діонгідрохлорид



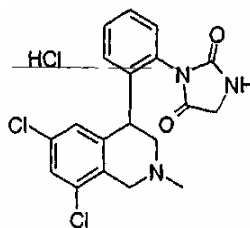
Приклад 4 був синтезований аналогічно прикладу 1. Необхідний для цього (S)-3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (енантіомер В, одержання описане в WO 2004085404) був одержаний з рацемату за допомогою розділення на хіральні фази.

LCMS-Rt (B): 0,90хв.;

[M+H⁺]: 390,0.

Приклад 5

3-[2-(6,8-Дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2,4-діонгідрохлорид



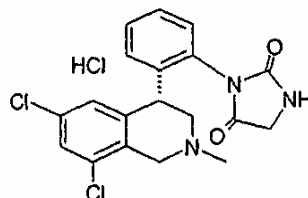
Приклад 5 був синтезований аналогічно прикладу 1. Необхідний для цього 2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін одержували, як описано в WO 2004085404.

CMS-Rt (A): 1,04хв.;

[M+H⁺]: 390,4.

Приклад 6

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2,4-діонгідрохлорид



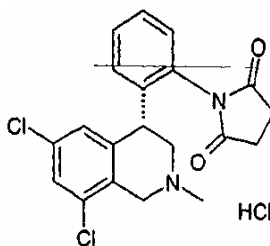
Приклад 6 був синтезований аналогічно прикладу 1. Необхідний для цього (R)-2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (енантіомер В, одержання, як описано в WO 2004085404) був одержаний з рацемату за допомогою розділення на хіральні фази.

LCMS-Rt (B): 0,98хв.;

[M+H⁺]: 390,0.

Приклад 7

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2,5-діонгідрохлорид



(R)-2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (100мг; енантіомер В, одержання, як описано в WO 2004085404) був вміщений в колбу разом з янтарною кислотою (58мг). До цього додавали поліфосфорну кислоту (близько 2мл). Потім реакційну суміш перемішували при 135°C. Через 4 години додавали ще небагато янтарної кислоти (~9мг). Ще через 2 години при 135°C залишили на ніч при кімнатній температурі. Для обробки вилили на льодяну воду, у кислої фази встанови-

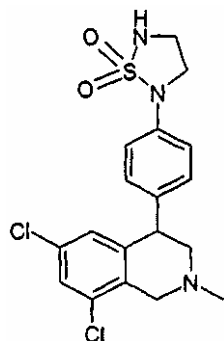
ли рН 10 за допомогою розчину карбонату калію і потім три рази екстрагували етилацетатом. Очищені органічні фази один раз промили водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Сирий продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, ацетонітрил відганяли на роторному випарнику, водний залишок нейтралізували карбонатом калію і три рази екстрагували етилацетатом. Після сушіння над сульфатом магнію фільтрували і передавали для сушіння. Залишок поглинали водною соляною кислотою і сушили виморожуванням.

LCMS-Rt (B): 1,03хв.;

[M+H⁺]: 389,0.

Приклад 8

6,8-Дихлор-4-[4-(1,1-діоксо-1-λ⁶-[1,2,5]тіадіазолідин-2-іл)феніл]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін



2-Хлоретиламінідгідрохлорид (75мг) перемішували протягом ночі з сульфурилхлоридом (0,32мл) в ацетонітрилі (10мл) при 75-80°C. Охолоджену до кімнатної температури суміш концентрували, і залишок поглинали абсолютним діетиловим ефіром (1мл). Ефірну фазу, що містить хлорсульфонамід, підкапували до розчину 4-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламіну (110мг, одержання, як описано в WO 2004085404), абсолютного диетилового ефі-

ру (1мл) і триетиламіну (85мкл) при -70°C. Після закінчення додавання реакційну суміш залишали при кімнатній температурі і перемішували 2,5 години. Потім змішували з сумішшю з води і насиченого розчину гідрокарбонату натрію (3:1) і додавали ще небагато ефіру. Фази розділяли, і водну фазу ще два рази екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані ефірні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували.

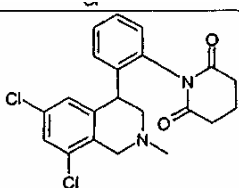
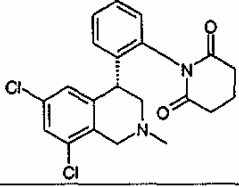
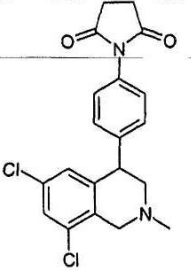
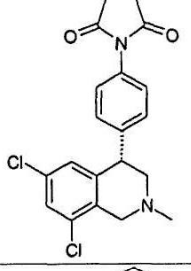
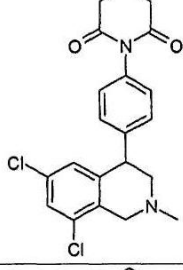
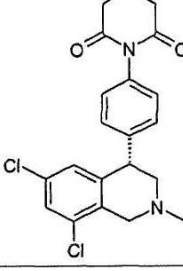
Сирий продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, ацетонітрил відганяли на роторному випарнику, водний залишок нейтралізували карбонатом калію і три рази екстрагували дихлорметаном. Після сушіння над сульфатом магнію фільтрували і передавали для сушіння. Частину одержаного таким чином продукту (20мг) розчиняли в ДМСО (0,5мл), змішували з карбонатом калію (6,2мг) і шість годин перемішували при кімнатній температурі. Після зберігання в шафі-морозильнику протягом ночі при високому вакуумі відганяли ДМСО, і залишок змішували з невеликою кількістю води, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і діетиловим ефіром. Фази розділяли, і водну фазу ще два рази екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані ефірні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Сирий продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, ацетонітрил відганяли на роторному випарнику, водний залишок нейтралізували карбонатом калію і три рази екстрагували дихлорметаном. Після сушіння над сульфатом магнію фільтрували і передавали для сушіння. Залишок поглинали водною соляною кислотою і сушили виморожуванням.

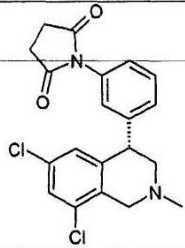
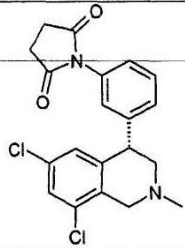
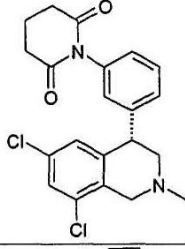
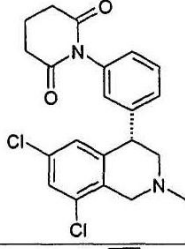
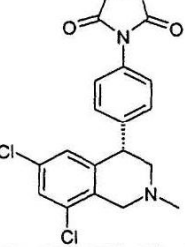
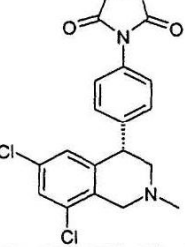
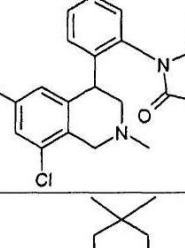
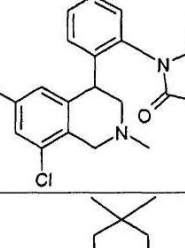
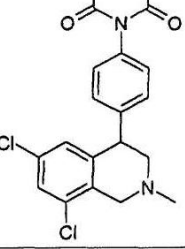
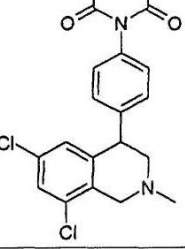
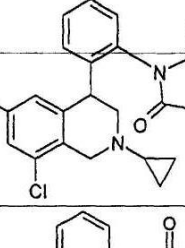
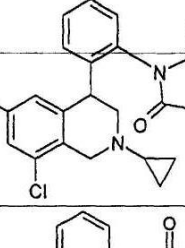
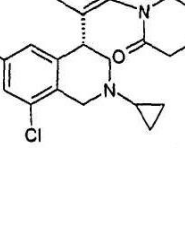
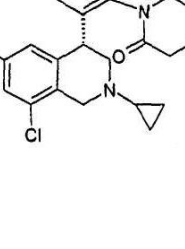
LCMS-Rt (B): 1,02хв.;

[M+H⁺]: 412,1.

Виходячи з відповідних амінів, які у випадку необхідності використовувалася в енантімерно чистій формі, і відповідних дикарбонових кислот, аналогічно були одержані наступні сполуки.

Приклад	Структура	Сіль	Аналог, приклад	MS [M+H ⁺]	LCMS Rt [хв.]
9		HCl	7	389,0 (ESI ⁺)	1,03 (B)
10		HCl	7	387,0 (ESI ⁺)	1,05 (B)

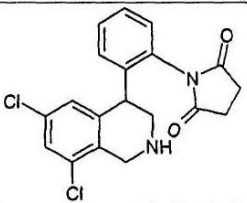
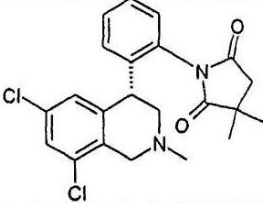
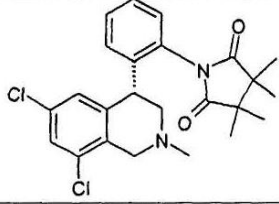
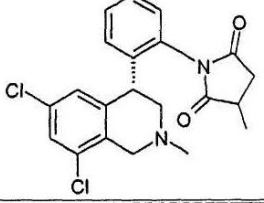
55	88941	56
11		HCl 7 403,0 (ESI ⁺) 1,06 (B)
12		HCl 7 403,0 (ESI ⁺) 1,04 (B)
13		HCl 7 389,0 (ESI ⁺) 0,97 (B)
14		HCl 7 389,0 (ESI ⁺) 0,96 (B)
15		HCl 7 403,1 (ESI ⁺) 0,97 (B)
16		HCl 7 403,1 (ESI ⁺) 0,96 (B)

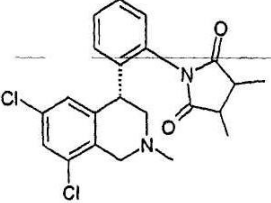
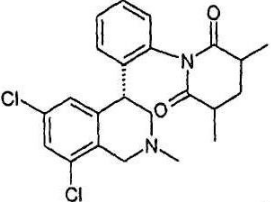
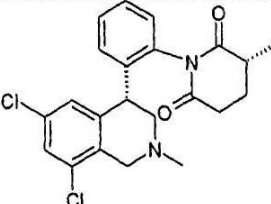
					
17		HCl	7	389,1 (ESI ⁺)	0,97 (B)
					
18		HCl	7	403,1 (ESI ⁺)	0,98 (B)
					
19		HCl	7	387,0 (ESI ⁺)	1,05 (B)
					
20		HCl	7	387,0 (ESI ⁺)	1,12 (B)
					
21		HCl	7	431,1 (ESI ⁺)	1,20 (B)
					
22		HCl	7	415,0 (ESI ⁺)	1,19 (B)
					
23		HCl	7	443,1 (ESI ⁺)	1,31 (B)

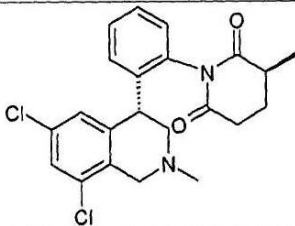
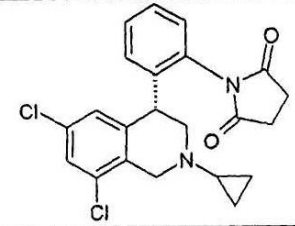
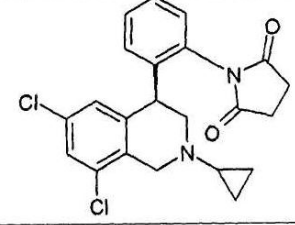
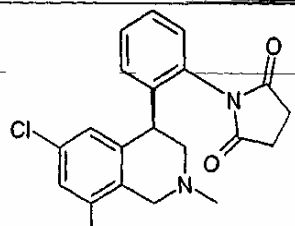
59

88941

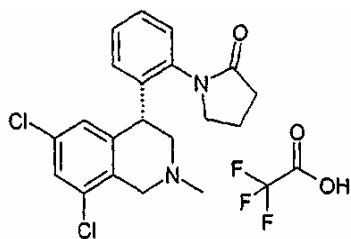
60

24		TFA	7	375,0 (ESI ⁺)	1,04 (B)
25		TFA	7	417,0 (ESI ⁺)	1,15 (B)
26		TFA	7	445,1 (ESI ⁺)	1,24 (B)
27		HCl	7	403,0 (ESI ⁺)	1,07 (B)

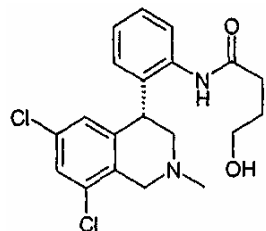
28		TFA	7	417,0 (ESI ⁺)	1,16 (B)
29		TFA	7	431,1 (ESI ⁺)	1,19 (B)
30		TFA	7	417,0 (ESI ⁺)	1,15 (B)

61	88941	62
31		TFA 7 417,0 (ESI ⁺) 1,13 (B)
32		HCl 7 415,0 (ESI ⁺) 1,21 (B)
33		HCl 7 415,0 (ESI ⁺) 1,21 (B)
34		HCl 7 389,0 (ESI ⁺) 1,06 (B)

Приклад 35
1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2-онтрифторацетат



а) N-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-4-гідроксибутирамід



(R)-2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (100мг, енан-

тіомер В, одержання, як описано в WO 2004085404) завантажували з γ -бутиролактоном (84мг) в абсолютному ТГФ (8мл), і потім підкапували протягом 15хв. при 0°C натрійгексаметилдисидазид (NaHMDS; 2М/ТГФ; 0,65мл). Після 10хв. перемішування при 0°C видаляли баню з льодом і далі перемішували 2 години. До реакції додавали насичений розчин хлориду амонію (0,6мл), етилацетат і воду. Фази розділяли, і водну фазу два рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази один раз промивали насиченим розчином кухонної солі, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Сирий продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, ацетонітрил відганяли на роторному випарнику, водний залишок нейтралізували карбонатом калію і три рази екстрагували дихлорметаном. Після сушіння об'єднаної дихлорметанової фази над сульфатом магнію фільтрували і передавали для сушіння.

LCMS-Rt (B): 0,98хв.;

[M+H⁺]: 393,1;

б) 1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2-онтрифторацетат

N-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-4-гідроксибутирамід (100мг) розчиняли в абсолютному ТГФ (4мл), і підкапували триетиламін

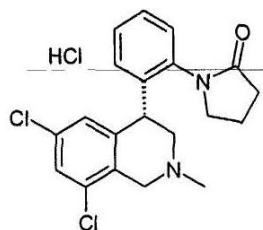
(77мл) і розчин метансульфонілхлориду (44мл) в ТГФ (0,5мл). Після шести годин перемішування при кімнатній температурі відганяли ТГФ, і залишок змішували з насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Після трикратної екстракції етилацетатом об'єднували органічні фази і сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Частину залишку (44мг) розчиняли в абсолютному ТГФ (2мл), і реакційну суміш охолоджували до 0°C. При цій температурі протягом 10хв. підкапували натрійгексаметилдисилазид (96мл). Потім ще 10хв. перемішували при 0°C до того, як прибирали баню з льодом. Через 1,5 години додавали в реакцію насичений розчин хлориду амонію (0,2мл) і воду. Потім три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Сирий продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, ацетонітрил відганяли на роторному випарнику, водний залишок нейтралізували карбонатом калію і три рази екстрагували дихлорметаном. Після сушіння об'єднаної дихлорметанової фази над сульфатом магнію фільтрували і передавали для сушіння.

LCMS-Rt (B): 1,04хв.;

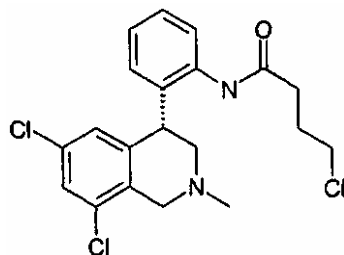
[M+H⁺]: 375,1.

Приклад 36

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2-онгідрохлорид



a) 4-Хлор-N-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]бутирамід



2-(R)-2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (250мг) розчиняли в абсолютному ТГФ (20мл). 4-хлорбутирилхлорид (115мг) і триетиламін (208мл) додавали при перемішуванні. З години перемішували при кімнатній температурі. Після витримання протягом ночі реакційну суміш концентрували, і залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, ацетонітрил відганяли на роторному випарнику, водний залишок нейтралізували гідрокарбонатом натрію і три рази

екстрагували етилацетатом. Після сушіння об'єднаної етилацетатної фази над сульфатом магнію фільтрували і передавали для сушіння. Було одержано 290мг маслянистого продукту.

LCMS-Rt (B): 1,14хв.;

[M+H⁺]: 411,0;

b) 1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2-онгідрохлорид

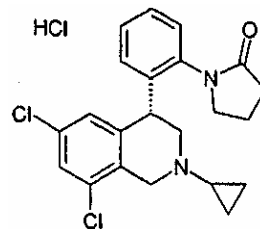
4-Хлор-N-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]бутирамід (249мг) розчинили в абсолютному ДМСО (10мл) і додавали дрібний порошкоподібний і осушений карбонат калію (250мг). При виключенні вологи 4 години сильно перемішували при кімнатній температурі. Після витримання протягом ночі реакційну суміш розбавляли водою (50мл) і потім три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднаний екстракт сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, ацетонітрил відганяли на роторному випарнику, водний залишок нейтралізували гідрокарбонатом натрію і три рази екстрагували етилацетатом. Після сушіння об'єднаних етилацетатних фаз над сульфатом магнію фільтрували і передавали для сушіння. Залишок розчиняли у воді/ацетонітрилі і за допомогою 0,1н HCl встановлювали pH 2. Після сушіння виморожуванням протягом ночі одержували бажаний продукт (116мг) у вигляді білого порошку.

LCMS-Rt (B): 1,06хв.;

[M+H⁺]: 375,1.

Приклад 37

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2-он



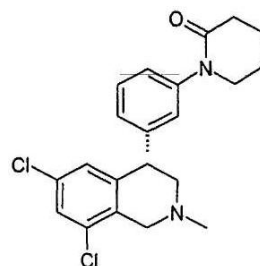
Титульну сполуку синтезували, виходячи з 2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламіну (приклад 41b) аналогічно прикладу 36.

LCMS-Rt (B): 1,12хв.;

[M+H⁺]: 401,0.

Приклад 38

1-[3-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піперидин-2-он



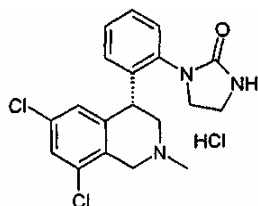
Виходячи з (S)-3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламіну (енантіомер В, одержання, як описано в WO 2004085404) і δ -валеролактону був синтезований 1-[3-((S)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піперидин-2-он аналогічно прикладу 35.

LCMS-Rt (B): 1,05хв.;

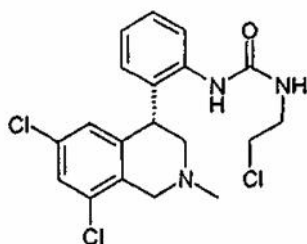
[M+H⁺]: 389,1.

Приклад 39

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2-онгідроклорид



а) 1-(2-Хлоретил)-3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]сечовина



(R)-2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (100мг, енантіомер В, одержання, як описано в WO 2004085404) розчинили в абсолютному дихлорметані (5мл) і при перемішуванні додавали 4-нітрофенілхлорформат (79мг). Після 4 годин перемішування при кімнатній температурі залишали стояти на ніч. На наступний день додавали ще 4-нітрофенілхлорформат (10мг) і 1 годину перемішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш перенесли для сушіння у вакуумі, і залишок розчинили в абсолютному дихлорметані (5мл). Після додавання триетиламіну (180мкл) підкапували розчин 2-хлоретиламінігідроклориду (61мг) в абсолютному дихлорметані (3мл), і чотири години перемішували при кімнатній температурі. Потім змішували з наступною порцією метиленхлориду і розбавленим розчином карбонату калію, і органічну фазу три рази екстрагували розбавленим розчином карбонату калію. Після сушіння над сульфатом магнію і фільтрування органічну фазу концентрували і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, ацетонітрил відганяли на роторному випарнику, водний залишок нейтралізували насиченим розчином гідрокарбонату натрію і три рази екстрагували етилацетатом. Після сушіння об'єднаних етилацетатних фаз над суль-

фатом магнію фільтрували і передавали для сушіння. Було одержано 50мг бажаного продукту.

LCMS-Rt (B): 1,05хв.;

[M+H⁺]: 412,1;

б) 1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2-онгідроклорид

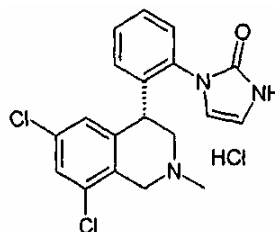
1-(2-Хлоретил)-3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]сечовину (40мг) розчинили в абсолютному ДМСО (1мл) і при перемішуванні додавали карбонат калію (14мг). Після чотирьох годин перемішування при кімнатній температурі додавали ще небагато карбонату калію (7мг). Після витримування протягом ночі відганяли у вакуумі ДМСО, залишок змішували з невеликою кількістю води і насиченим розчином гідрокарбонату натрію, і потім утворену суміш три рази екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, правда домішку не змогли відділити, так що далі проводили хроматографію на кізельгелі (дихлорметан/метанол 100/0 до 88/12 протягом 80хв.). Чисті фракції об'єднували, передавали на сушіння, і потім залишок з водою і невеликою кількістю соляної кислоти сушили виморожуванням.

LCMS-Rt (B): 1,00хв.;

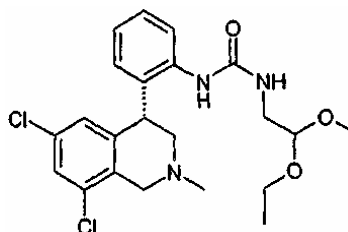
[M+H⁺]: 376,0.

Приклад 40

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-1,3-дигідроімідазол-2-онгідроклорид



а) 1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-(2,2-діетоксіетил)сечовина



(R)-2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (75мг, енантіомер В, одержання, як описано в WO2004085404) аналогічно прикладу 25а) піддавали перетворенню з 4-нітрофенілхлорформатом (64мг) і потім з 2,2-діетоксіетиламіном (46мг).

LCMS-Rt (B): 1,14хв.;

[M+H⁺]: 466,1;

b) 1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-1,3-дигідроімідазол-2-онгідрохлорид

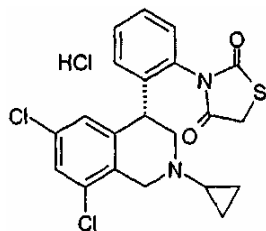
1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-(2,2-діетоксіетил)сечовину (65мг) розчинили в мурашиній кислоті (0,4мл) і 2 години перемішували при кімнатній температурі. Потім змішували з водою і нейтралізували насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Після трикратного екстрагування етилацетатом об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували, концентрували і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, ацетонітрил відганяли на роторному випарнику, водний залишок нейтралізували насиченим розчином гідрокарбонату натрію і три рази екстрагували етилацетатом. Після сушіння об'єднаних етилацетатних фаз над сульфатом магнію фільтрували і передавали для сушіння. Залишок поглинали водною HCl і сушили виморожуванням.

LCMS-Rt (B): 1,05хв.;

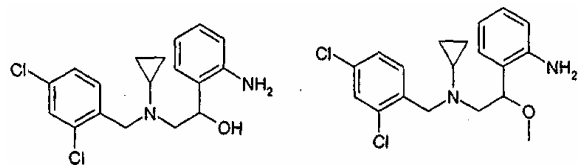
[M+H⁺]: 374,0.

Приклад 41

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]тіазолідин-2,4-діон



a) 1-(2-Амінофеніл)-2-[циклопропіл-(2,4-дихлорбензил)аміно]етанол і 2-[2-[циклопропіл-(2,4-дихлорбензил)аміно]-1-метоксіетил]феніламін



N-2-[2-[циклопропіл-(2,4-дихлорбензил)аміно]-1-гідроксіетил]фенілацетамід (46г, одержаний аналогічно прикладу 15 в WO 0348129) розчинили в метанолі (250мл). До цього при перемішуванні додавали 30%-ний розчин метилату натрію, і потім суміш 10 годин кип'ятили із зворотним потоком. Для більш повного проведення реакції додавали твердий метилат натрію (10г) і кип'ятили із зворотним потоком ще 4 години. Для обробки потім до реакційної суміші додавали 1,5л льодяної води і три рази елюювали етилацетатом. Об'єднані етилацетатні фази один раз промили насиченим розчином кухонної солі, потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентру-

вали. Після хроматографічного очищення на кізельгелі були одержані:

17г 1-(2-амінофеніл)-2-[циклопропіл-(2,4-дихлорбензил)аміно]етанолу

LCMS-Rt (B): 1,03хв.;

[M+H⁺]: 351,0,

13,8г

2-[2-[циклопропіл-(2,4-дихлорбензил)аміно]-1-метоксіетил]феніламіну

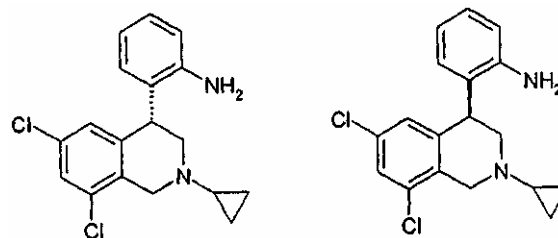
LCMS-Rt (B): 1,18хв.;

[M+H⁺]: 365,0.

і 5,5г фракції суміші обох продуктів.

Три фракції можна було піддати циклізації, як описано нижче для 1-(2-амінофеніл)-2-[циклопропіл-(2,4-дихлорбензил)аміно]етанолу під пунктом b) при впливі сірчаної кислоти з утворенням 2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламіну.

b) 2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін і 2-((S)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін



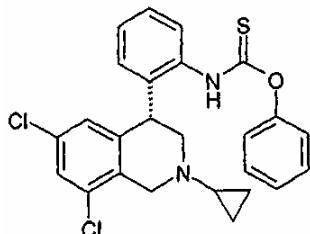
1-(2-Амінофеніл)-2-[циклопропіл-(2,4-дихлорбензил)аміно]етанол (14г) розчинили в дихлорметані (250мл) і при перемішуванні охолодили до 0°C. У холодну суміш підкапували концентровану сірчану кислоту (50мл). Після закінчення додавання перемішували близько 7 годин при кімнатній температурі і потім 2 години при 45°C, причому дихлорметан повільно випаровували. Після витримання протягом ночі при кімнатній температурі для повного проведення реакції знову додавали сірчану кислоту (5мл) і протягом 12 годин підтримували температуру 65°C. Потім реакційну суміш подавали на льодяну воду і за допомогою розчину гідроксиду натрію (10н) встановлювали pH 11. Водну фазу три рази промивали дихлорметаном. Об'єднаний екстракт сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Сирий продукт (12,3г) піддавали хроматографії на кізельгелі (етилацетат/н-гептан 1:1 до 4:1). Одержаний очищений рацемічний продукт (10,7г) потім за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak APH/45, елюент: гептан/ізопропанол/метанол 20:1:1+0,1% TFA) розділяли на його енантіомери.

Було одержано 7г передусім елююваного 2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламіну P1 і 6г більш повільно елююваного 2-((S)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламіну P2 в формі їх подвійних солей ТФК (TFA).

Хіральна ВЕРХ:

Колонка: Chiralpak ADH/45, 250x4,6мм;

Елюент: гептан/ізопропанол/метанол:
20/1/1+0,1% TFA
Швидкість потоку: 1мл/хв. при 30°C.
P1: Rt: 7,27хв.
P2: Rt: 12,81хв.;
с) Феніловий ефір [2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]тіокарбамідної кислоти



2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (300мг) розчинили в абсолютному ТГФ (5мл) і підкапували фенілхлортіоформіат (75мкл), розчинений в абсолютному ТГФ (1мл). Реакційну суміш перемішували 4 години при кімнатній температурі і залишали на ніч. Потім розчинник відганяли, і залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, ацетонітрил відганяли на роторному випарнику, водний залишок нейтралізували насиченим розчином гідрокарбонату натрію і три рази екстрагували етилацетатом. Після сушіння об'єднаних етилацетатних фаз над сульфатом магнію фільтрували і передавали для сушіння.

LCMS-Rt (B): 1,87хв.;

[M+H⁺]: 469,0;

д) 3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]тіазолідин-2,4-діон

Феніловий ефір [2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]тіокарбамідної кислоти (50мг) розчинили в 30%-ному розчині метилату натрію в метанолі (5мл). Для розчинення злегка нагрівали феном при перемішуванні. Прозорий розчин перемішували близько 3 годин при кімнатній температурі і залишали на ніч. Потім реакційну суміш розбавляли водою і три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднаний екстракт сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Одержаний таким чином сирий продукт (45мг) розчиняли в абсолютному метиленхлориді (3,5мл) і додавали бромацетилхлорид (16,5мг). При кімнатній температурі перемішували 3 години без доступу воли. Після витримання протягом ночі в шафі-морозильнику відганяли розчинник і надмірний хлорангідрид кислоти, і залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, ацетонітрил відганяли на роторному випарнику, водний залишок нейтралізували насиченим розчином гідрокарбонату натрію і три рази екстрагували етилацетатом. Після сушіння об'єднаних етилацетатних фаз над сульфатом магнію фільтрували і передавали для сушіння. Частину (12мг) одержаного осаду (15мг) розчиняли у воді/ацетонітрилі, додавали небага-

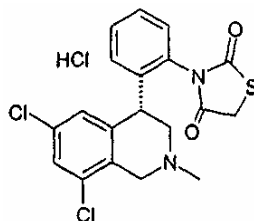
то соляної кислоти і прозорий розчин протягом ночі сушили виморожуванням.

LCMS-Rt (B): 1,40хв.;

[M+H⁺]: 433,0.

Приклад 42

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]тіазолідин-2,4-діон



Аналогічно прикладу 41 піддавали перетворенню (R)-2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (енантіомер В, одержання, як описано в WO 2004085404). Сирий продукт характеризувався подвійним піком ідентичної маси в LCMS, так що обидва продукти розділяли за допомогою препаративної ВЕРХ і потім ідентифікували. Нарівні із забрудненою фракцією вдалося виділити обидва поворотних ізомери P1 і P2.

P1:

LCMS Rt (B): 1,09хв.;

[M+H⁺]: 407,0.

¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆): 7,51-7,28 (м, 4Н), 7,11 (м, 1Н), 6,72 (с, 1Н), 4,51 (д, 15Гц, 1Н), 4,34 (д, 15Гц, 1Н), 4,18 (м, 1Н), 3,64 (д, 15Гц, 1Н), 3,50 (д, 15Гц, 1Н), 2,70 (м, 1Н), 2,49 (м, з ДМСО), 2,33 (с, 3Н) [в м. ч.]

P2:

LCMS-Rt (B): 1,14хв.;

[M+H⁺]: 407,0.

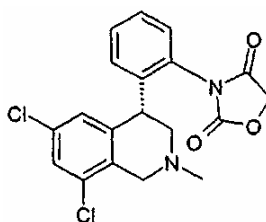
¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆): 7,52-7,26 (м, 4Н), 7,19-7,09 (м, 1Н), 6,72 (с, 1Н), 4,49 (д, 15Гц, 1Н), 4,35 (д, 15Гц, 1Н), 4,12 (м, 1Н), 3,65 (д, 15Гц, 1Н), 3,50 (д, 15Гц, 1Н), 2,72 (м, 1Н), 2,48 (м, з ДМСО), 2,33 (с, 3Н) [в м. ч.]

Альтернативний синтез

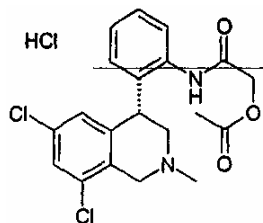
Використовували замість бромацетилхлориду хлорацетилхлорид, таким чином одержували переважно P2, який після препаративної ВЕРХ був забруднений P1 лише в малій мірі (<10% відповідно до ¹H ЯМР).

Приклад 43

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]оксазолідин-2,4-діон



а) [2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілкарбамоїл]метилацетат

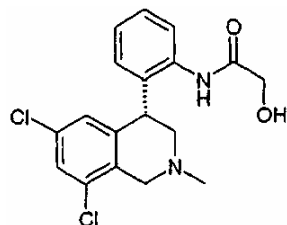


(R)-2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (300мг, енантіомер В, одержання, як описано в WO 2004085404) розчиняли в абсолютному ТГФ (10мл) і при кімнатній температурі при перемішуванні додавали розчин натрійгексаметилдисилазиду (0,5мл; 2М в ТГФ). Через 30хв. додавали ацетоксіяцетилхлорид (77мкл) і 2 години перемішували при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш концентрували, залишок розчиняли в етилацетаті/воді, встановлювали лужне середовище за допомогою розчину гідрокарбонату натрію і розділяли фази. Водну фазу ще три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднаний екстракт сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Було одержано 380мг бажаного продукту. З них 40мг розчинили в ацетонітрилі/воді, підкислили 0,1н соляною кислотою і сушили виморожуванням.

LCMS-Rt (B): 1,02хв.;

[M+H⁺]: 407,0;

б) N-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-2-гідроксіяцетамід



[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілкарбамоїл]метилацетат (180мг) розчинили в метанолі (5мл). При перемішуванні додавали карбонат калію (305мг, у вигляді тонкого порошку) і потім 4 години добре перемішували при кімнатній температурі. Потім розчинник відганяли, залишок поглинали етилацетатом і три рази промивали водою. Етилацетатну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Було одержано 160мг бажаного продукту.

LCMS=Rt (B): 0,94хв.;

[M+H⁺]: 365,0;

с) 3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]окса-золідин-2,4-діон

N-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-2-гідроксіяцетамід (20мг) розчинили в абсолютному

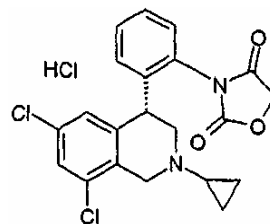
ТГФ (2мл), при кімнатній температурі при перемішуванні піддавали перетворенню з розчином натрійгексаметилдисилазиду (0,5мл; 2М в ТГФ). Потім додавали 1,1-карбонілдіімідазол (13мг) і 2 години перемішували при кімнатній температурі. Після витримування протягом ночі реакційну суміш концентрували, залишок розчиняли в етилацетаті/воді, встановлювали лужне середовище за допомогою розчину гідрокарбонату натрію і розділяли фази. Водну фазу ще три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднаний екстракт сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, ацетонітрил відганяли на роторному випарнику, водний залишок нейтралізували насиченим розчином гідрокарбонату натрію і три рази екстрагували етилацетатом. Після сушіння об'єднаних етилацетатних фаз над сульфатом магнію фільтрували і передавали для сушіння. Осад розчиняли у воді/ацетонітрилі, і прозорий розчин протягом ночі сушили виморожуванням. Було одержано 10мг бажаного продукту.

LCMS-Rt (B): 1,09хв.;

[M+H⁺]: 391,0.

Приклад 43а

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]оксазолідин-2,4-діонгідроклорид



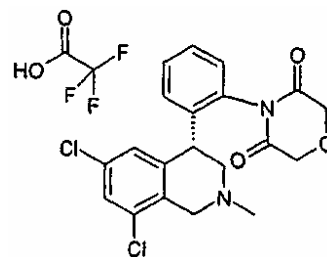
Аналогічно послідовності в прикладі 43 синтезували 25мг титульної сполуки. У стадії циклізації замість 1,1-карбонілдіімідазолу використовували трихлорметилхлорформат, і сушіння виморожуванням проводили в присутності соляної кислоти.

LCMS-Rt(B): 1,31хв.;

[M+H⁺]: 417,0.

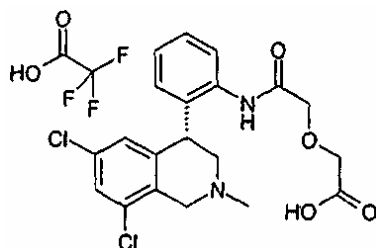
Приклад 44

Сіль трифтороцтової кислоти 4-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]морфолін-3,5-діону



а) Сіль трифтороцтової кислоти 4-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілкарбамоїл]метоксі]оцтової кислоти

73



(R)-2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (70мг, енантіомер В, одержання, як описано в WO 2004085404) розчиняли при перемішуванні в абсолютному дихлорметані (5мл) і змішували з ангідридом дигліколевої кислоти (27мг). Декілька годин перемішували при кімнатній температурі і залишали на ніч. Після додавання наступної кількості ангідриду дигліколевої кислоти (26мг), перемішували 10 годин і залишали на ніч. Після відгонки розчинника залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, ацетонітрил відганяли на роторному випарнику, і водний залишок сушили виморожуванням.

LCMS-Rt (B): 0,93хв.;

[M+H⁺]: 423,1;

б) Сіль трифтороцтової кислоти 4-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]морфолін-3,5-діону

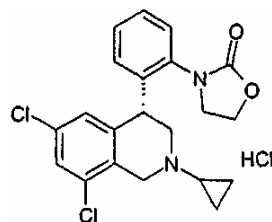
Сіль трифтороцтової кислоти 4-[[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)фенілкарбамоїл]метоксі] оцтової кислоти (50мг) розчиняли при перемішуванні в абсолютному дихлорметані (2мл) і змішували з основою Хюніга (46мкл). Потім додавали EDC (22мг) і декілька годин перемішували при кімнатній температурі. Після витримання протягом ночі додавали наступну порцію EDC (22мг) і основи Хюніга (46мкл). Через 24 години відганяли розчинник, і залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, відганяли ацетонітрил і сушили виморожуванням.

LCMS-Rt(B): 1,07хв.;

[M+H⁺]: 405,0.

Приклад 45

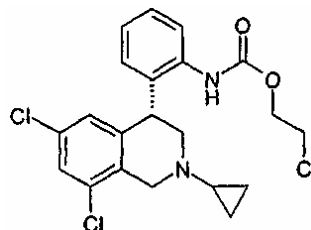
3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]оксазолідин-2-он



а) 2-Хлоретил-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]карбамат

88941

74



2-(R)-(6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (400мг) розчиняли в абсолютному ТГФ (25мл), і додавали при перемішуванні 2-хлоретилхлорформат (102мг). Після 3 годин перемішування при кімнатній температурі шихту залишали на ніч. Потім відганяли розчинник, і залишок очищали за допомогою препаративної ВЕЕХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, відганяли ацетонітрил на роторному випарнику, водний залишок нейтралізували насиченим розчином гідрокарбонату натрію і три рази екстрагували етилацетатом. Після сушіння об'єднаних етилацетатних фаз над сульфатом магнію фільтрували і передавали для сушіння. Було одержано 380 мг бажаного продукту.

LCMS-Rt (B): 1,66хв.;

[M+H⁺]: 439,0;

б) 3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]оксазолідин-2-он

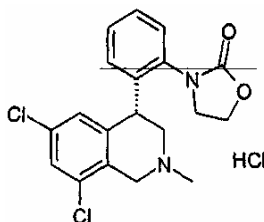
2-Хлоретил-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]карбамат (320мг) розчиняли в абсолютному ТГФ (20мл). При перемішуванні додавали гідрід натрію (35мг). Після 2 годин перемішування при кімнатній температурі реакційну суміш концентрували, залишок розчиняли в етилацетаті і два рази промивали водою. Етилацетатну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, відганяли ацетонітрил на роторному випарнику, водний залишок нейтралізували насиченим розчином гідрокарбонату натрію і три рази екстрагували етилацетатом. Після сушіння об'єднаних етилацетатних фаз над сульфатом магнію фільтрували і передавали для сушіння. Залишок розчиняли в ацетонітрилі/воді, підкисляли 0,1н соляною кислотою і сушили виморожуванням. Було одержано 176мг бажаного продукту у вигляді гідрохлориду.

LCMS-Rt (B): 1,16хв.;

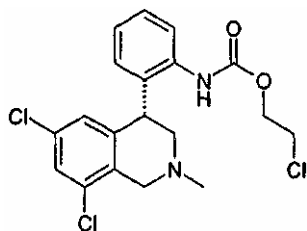
[M+H⁺]: 403,0.

Приклад 46

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]оксазолідин-2-он



a) 2-Хлоретил-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]карбамат



Аналогічно прикладу 45a), (R)-2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (300мг, енантіомер В, одержання, як описано в WO 2004085404) піддавали перетворенню з 2-хлоретилхлороформатом (140мг). Було одержано 400мг бажаного продукту.

LCMS-Rt (B): 1,15хв.;

[M+H⁺]: 413,0;

b) 3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]оксазолідин-2-он

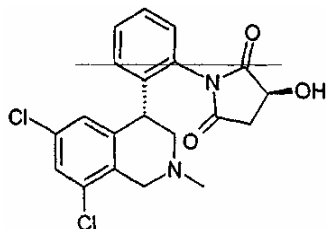
Аналогічно прикладу 45b), 2-хлоретил-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]карбамат (340мг) піддавали перетворенню з гідридом натрію (39мг). Було одержано 230мг бажаного продукту у вигляді гідрохлориду.

LCMS-Rt (B): 1,01хв.;

[M+H⁺]: 377,0.

Приклад 47

(S)-1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-гідроксипіролідин-2,5-діон



Завантажували ((S)-5-оксо-2-трихлорметил[1,3]діоксолан-4-іл)оцтову кислоту (171мг, див. Synthesis 2002, 2165) і тіонілхлорид (2мл) і при перемішуванні 4 години нагрівали із зворотним потоком. Потім відганяли надмірний тіонілхлорид на роторному випарнику (Rotavapor), залишок розчиняли в абсолютному толуолі (14мл), додавали

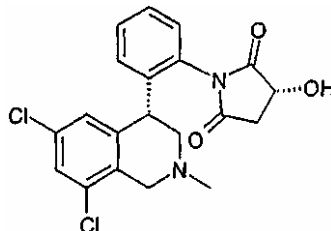
(R)-2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін і триетиламін (0,91мл), і суміш 2 години нагрівали із зворотним потоком. Після витримання протягом ночі реакційну суміш концентрували, залишок змішували з етилацетатом/водою, встановлювали pH 8 за допомогою розчину гідрокарбонату натрію і три рази промивали насиченим розчином кухонної солі. Етилацетатну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок перекристалізовували з етилацетату/гептану. Одержали 65мг бажаної сполуки, яка характеризувалася поворотною ізомерією. Правда, LCMS показала тільки слабе, не кількісне розділення.

LCMS-Rt (B): 1,02хв.;

[M+H⁺]: 405,0.

Приклад 48

(R)-1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-гідроксипіролідин-2,5-діон



Завантажували

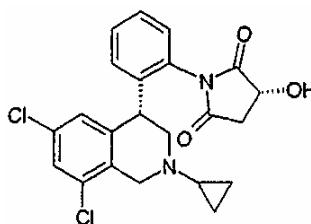
((R)-5-оксо-2-трихлорметил[1,3]діоксолан-4-іл)оцтову кислоту (214мг, див. Synthesis 2002, 2165) і тіонілхлорид (2,5мл) і при перемішуванні 4 години нагрівали із зворотним потоком. Потім відганяли надмірний тіонілхлорид на роторному випарнику, залишок розчиняли в абсолютному толуолі (18мл), додавали (R)-2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (250мг) і триетиламін (1,13мл), і суміш 2 години нагрівали із зворотним потоком. Потім реакційну суміш концентрували, залишок змішували з етилацетатом/водою, встановлювали pH 8 за допомогою розчину гідрокарбонату натрію і три рази промивали насиченим розчином кухонної солі. Етилацетатну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Подальшою кристалізацією з етилацетату/н-гептану було одержано 240мг бажаного продукту, який характеризувався поворотною ізомерією, так що LCMS показала два сигнали ідентичної маси.

LCMS-Rt (B): 0,99 і 1,04хв.;

[M+H⁺]: 405,0.

Приклад 49

(R)-1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-гідроксипіролідин-2,5-діон



Завантажували

((R)-5-оксо-2-трихлорметил[1,3]діоксолан-4-іл)оцтову кислоту (94мг, див. Synthesis 2002, 2165) і тіонілхлорид (2мл) і при перемішуванні 4 години нагрівали із зворотним потоком. Відганяли надмірний тіонілхлорид на роторному випарнику, і залишок розчиняли в абсолютному толуолі (15мл). Додавали тверду сіль трифтороцтової кислоти 2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламіну (200мг), потім триетиламін (0,5мл). Потім суміш перемішували 2 години при кімнатній температурі, потім 1 годину при 60°C, потім 2 години при 80°C і наре-

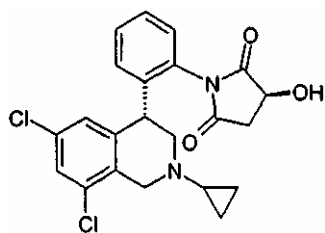
шті 6 годин при 100°C. Після охолодження і видалення розчинника очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, відганяли ацетонітрил на роторному випарнику, і водний залишок сушили виморожуванням. Потім для подальшого очищення використовували кизельгель (дихлорметан/метанол 100:0 до 90:10). Очищені фракції об'єднували і видаляли розчинник. Внаслідок сушіння виморожуванням з води/ацетонітрилу було одержано 20мг бажаного продукту.

LCMS-Rt (B): 1,15хв.;

[M+H⁺]: 431,0.

Приклад 50

(S)-1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-гідроксипіролідин-2,5-діон



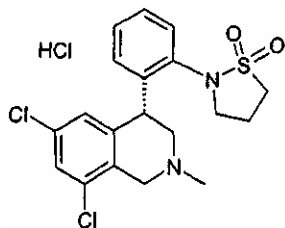
Аналогічно прикладу 49, піддавали перетворенню ((R)-5-оксо-2-трихлорметил[1,3]діоксолан-4-іл)оцтову кислоту (94мг, див. Synthesis 2002, 2165), тіонілхлорид (2мл) і сіль трифтороцтової кислоти 2-(R)-(6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламіну (200мг). Внаслідок сушіння виморожуванням з води/ацетонітрилу було одержано 31мг бажаного продукту.

LCMS-Rt(B): 1,13хв.;

[M+H⁺]: 413,0.

Приклад 51

(R)-6,8-дихлор-4-[2-(1,1-діоксо-1-λ⁶-ізотіазолідин-2-іл)феніл]-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолінгідрохлорид



(R)-2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (100мг) розчиняли в абсолютному ТГФ (8мл) і при кімнатній температурі підкапували 3-хлорпропансульфонілхлорид (116мг, розчинений в абсолютному ТГФ (1,5мл)), і потім реакційну суміш 16 годин нагрівали із зворотним потоком. Для більш повного проведення реакції ще раз додавали хлорпропансульфонілхлорид (8мг), потім розчин натрійгексаметилдисилазиду (0,2мл; 2М в ТГФ). Через 30 хвилин перемішування при кімнатній температурі і подальшого нагрівання із зворотним потоком для більш повного проведен-

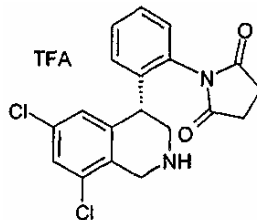
ня реакції додавали наступний еквівалент розчину натрійгексаметилдисилазиду і знову нагрівали із зворотним потоком. Потім змішували з водою при кімнатній температурі і три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані етилацетатні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Потім залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, відганяли ацетонітрил на роторному випарнику, водний залишок нейтралізували насиченим розчином гідрокарбонату натрію і три рази екстрагували етилацетатом. Після сушіння об'єднаних етилацетатних фаз над сульфатом магнію фільтрували і передавали для сушіння. Залишок поглинали водою/соляною кислотою і сушили виморожуванням. Було одержано 12мг титульної сполуки.

LCMS-Rt (B): 1,05хв.;

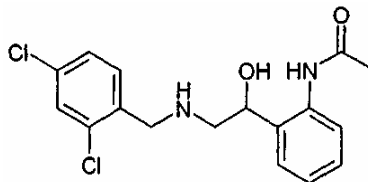
[M+H⁺]: 411,0.

Приклад 52

Сіль трифтороцтової кислоти 1-[2-((R)-6,8-дихлор-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2,5-діону



a) N-{2-[2-(2,4-дихлорбензиламіно)-1-гідроксіетил]феніл}ацетамід

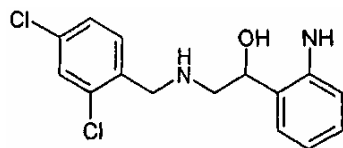


2,4-Дихлорбензиламін (2,1мл) розчиняли в абсолютному етанолі (20мл) і при перемішуванні при кімнатній температурі підкапували N-[2-(2-бромацетил)феніл]ацетамід (2г), розчинений в абсолютному етанолі (50мл). Через 30хв. додавали боргідрид натрію (600мг) при охолодженні льодом і перемішували ще 1,5 години. Потім відганяли розчинник, і залишок поглинали сумішшю етилацетат/вода. Фази розділяли, і водну фазу ще три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної хроматографії. Фракції, що містять продукт, об'єднували, відганяли ацетонітрил на роторному випарнику, водний залишок підлговували карбонатом калію, і три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Було одержано 720мг титульної сполуки.

LCMS-Rt (B): 0,93хв.;

[M+H⁺]: 353,0;

b) 1-(2-Амінофеніл)-2-(2,4-дихлорбензиламіно)етанол

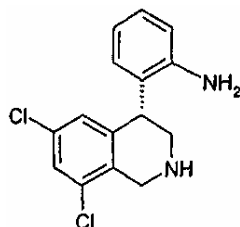


N-(2-[2-(2,4-дихлорбензиламіно)-1-гідроксіетил]феніл)ацетамід (100мг) розчиняли в метанолі (5мл) і змішували з розчином метилату натрію (0,3мл; 30% в метанолі). Після 6 годин нагрівання із зворотним потоком реакційну суміш подавали в льодяну воду, нейтралізували 2н соляною кислотою і три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, відганяли ацетонітрил на роторному випарнику, водний залишок нейтралізували насиченим розчином карбонату калію і три рази екстрагували етилацетатом. Після сушіння об'єднаних етилацетатних фаз над сульфатом магнію фільтрували і передавали для сушіння. Було одержано 34 мг бажаної сполуки, яку далі безпосередньо піддавали перетворенню.

LCMS-Rt (B): 0,90хв.;

[M+H⁺]: 311,0;

c) 2-((R)-6,8-дихлор-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін



1-(2-Амінофеніл)-2-(2,4-дихлорбензиламіно)етанол (34мг) розчиняли в дихлорметані (1мл) і змішували з концентрованою сірчаною кислотою при охолодженні льодом і перемішуванні. Потім видаляли баню з льодом і при випаровуванні дихлорметану суміш перемішували 10 годин при 80°C. Після охолодження реакційну суміш при охолодженні льодом змішували з льодяною водою і встановлювали лужне середовище за допомогою 10М розчину гідроксиду натрію. Водну фазу три рази екстрагували дихлорметаном, і об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали на кізельгелі. Було одержано 22мг бажаної сполуки.

LCMS Rt (B): 0,99хв.;

[M+H⁺]: 293,0;

d) Сіль трифтороцтової кислоти 1-[2-((R)-6,8-дихлор-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2,5-діону

2-(R)-(6,8-дихлор-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (22мг) нагрівали разом з янтарною кислотою (10мг) і поліфосфорною кислотою (2мл) в лабораторній скляній посудині з кришкою, що

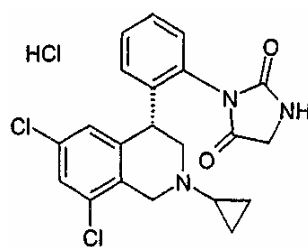
загвинчується, протягом 3 годин до 150°C. Для обробки ще гарячу реакційну суміш подавали в льодяну воду і встановлювали лужне середовище за допомогою насиченого розчину карбонату калію. Водну фазу три рази екстрагували етилацетатом, і об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, відганяли ацетонітрил на роторному випарнику, і залишок сушили виморожуванням. Було одержано 7 мг титульної сполуки.

LCMS-Rt(B): 1,04хв.;

[M+H⁺]: 375,0.

Приклад 53

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]імідазолідин-2,4-діонгідроклорид



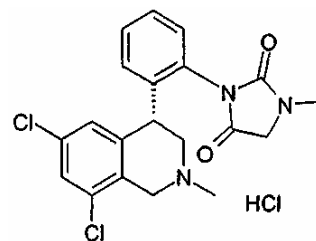
39мг титульної сполуки одержували аналогічно прикладу 1, виходячи з 2-(R)-(6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламіну (приклад 41b) і етилізоціанатацетату.

LCMS-Rt(B): 1,14хв.;

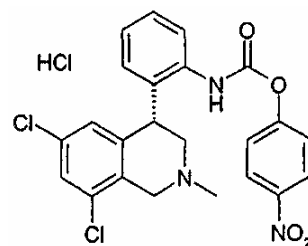
[M+H⁺]: 416,0.

Приклад 54

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-1-метилімідазолідин-2,4-діонгідроклорид



a) 4-Нітрофеніл-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]карбамат



(R)-2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (200мг, енантіомер Б, одержання, як описано в WO

2004085404) розчиняли в абсолютному дихлорметані (6мл) і при перемішуванні додавали 4-нітрофенілхлорформат (157мг). Через 4 години додавали ще 0,1 еквівалента 4-нітрофенілхлорформату. Після витримування протягом ночі відганяли дихлорметан, і залишок безпосередньо використовували в наступній стадії.

LCMS-Rt (B): 1,29хв.;

[M+H⁺]: 472,0;

b) 3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-1-метилімідазолідин-2,4-діонгідрохлорид

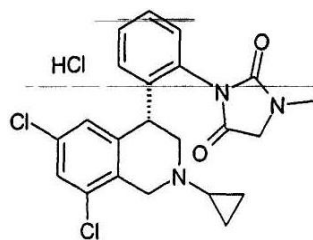
4-Нітрофеніл-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]карбамат (125мг) розчиняли в абсолютному ТГФ (5мл), і при перемішуванні підкапували гідрохлорид саркозинметилового (складного) ефіру і триетиламін. Через 5 годин перемішування реакційну суміш звільняли від розчинника, залишок змішували з водою і 2н соляною кислотою і 2 години нагрівали із зворотним потоком. Після витримування протягом ночі реакційну суміш концентрували і змішували з етилацетатом, водою і насиченим розчином карбонату калію. Після розділення фаз органічну фазу п'ять разів промивали насиченим розчином карбонату калію і два рази насиченим розчином кухонної солі. Після сушіння над сульфатом магнію і фільтрування концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, відганяли ацетонітрил на роторному випарнику, водний залишок нейтралізували насиченим розчином карбонату калію і три рази екстрагували етилацетатом. Після сушіння об'єднаних етилацетатних фаз над сульфатом магнію фільтрували і передавали для сушіння. Залишок поглинали водою/соляною кислотою і сушили виморожуванням. Було одержано 60 мг титульної сполуки.

LCMS-Rt (B): 1,02хв.;

[M+H⁺]: 404,0.

Приклад 55

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-1-метилімідазолідин-2,4-діонгідрохлорид



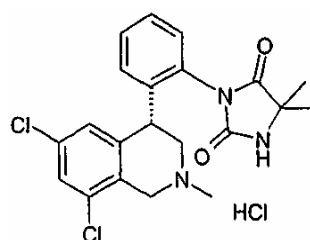
Виходячи з 2-(R)-2-(6,8-дихлор-2-циклопропіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламіну (приклад 41b), синтезували титульну сполуку аналогічно прикладу 54, і одержали 55мг титульної сполуки у вигляді гідрохлориду.

LCMS-Rt(B): 1,17хв.;

[M+H⁺]: 430,0.

Приклад 56

3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-5,5-диметилімідазолідин-2,4-діонгідрохлорид



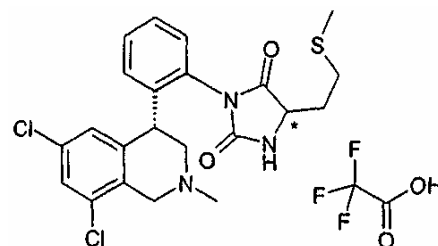
(R)-2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (50мг, енантіомер В, одержання, як описано в WO 2004085404) розчиняли в абсолютному дихлорметані (5мл) і при перемішуванні підкапували метиловий ефір 2-ізоціанат-2-метилпропіонової кислоти. Через 3 години перемішування і витримування протягом ночі змішували з водою, фази розділяли і водну фазу ще два рази екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, відганяли ацетонітрил на роторному випарнику, водний залишок нейтралізували насиченим розчином карбонату калію і три рази екстрагували етилацетатом. Після сушіння об'єднаних етилацетатних фаз над сульфатом магнію фільтрували і передавали для сушіння. Залишок розчиняли в ацетонітрилі (1мл) і змішували з 10%-ною соляною кислотою. Після 2 години перемішування розбавляли водою (3мл) і сушили виморожуванням. Було одержано 68мг титульної сполуки.

LCMS-Rt(B): 1,08хв.;

[M+H⁺]: 418,0.

Приклад 57

Сіль трифтороцтової кислоти (R і S)-3-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-5-(2-метилсульфанілетил)імідазолідин-2,4-діону



(R)-2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (50мг, енантіомер В, одержання, як описано в WO 2004085404) піддавали перетворенню аналогічно прикладу 56 з етил-2-ізоціанат-4-(метилтіо)бутиратом (33мг) в метиленхлориді, очищали і піддавали циклізації. Одержаний таким чином сирий продукт потім очищали за допомогою ВЕРХ, і при цьому змогли розділити на його діастереомери, полярний P1 і неполярний P2.

P1:

LCMS-Rt (B): 1,11хв.;

[M+H⁺]: 464,0

P2:

LCMS-Rt (B): 1,16хв.;

[M+H⁺]: 464,0.

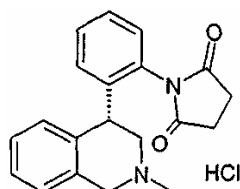
Виходячи з (R)-2-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламіну (енантіомер

В, одержання, як описано в WO 2004085404) і відповідних ізоціанатів аналогічно прикладу 56 були одержані наступні продукти у вигляді суміші діастереомерів:

Приклад	Структура	Сіль	Аналогічно прикладу	MS [M+H ⁺]	LCMS-Rt [хв.]
58		HCl	56	446,1 (ESI ⁺)	1,25 (B)
59		HCl	56	432,0 (ESI ⁺)	1,13 і 1,21 (B)
60		-	56	404,0 (ESI ⁺)	1,04 і 1,12 (B)

Приклад 61

1-[2-((R)-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідін-2,5-діонгідрохлорид



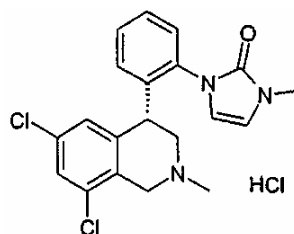
У гідрогеізатор до розчину 1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідін-2,5-діону (68мг, приклад 7) в метанолі (15мл) додавали на кінчику шпателя паладій на активованому вугіллі (5%), і після створення атмосфери водню трусили 2 години. Після видалення водню апарат залишали на ніч під аргонем, і потім відфільтровувати каталізатор і промивали метанолом. Фільтрат передавали для сушіння. 10мг сирого продукту поглинали водою і 10%-ною соляною кислотою і сушили виморожуванням. Було одержано 10мг титульної сполуки.

LCMS-Rt (B): 0,87хв.;

[M+H⁺]: 312,1.

Приклад 62

1-[2-((R)-6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]-3-метил-1,3-дигідроімідазол-2-онгідрохлорид



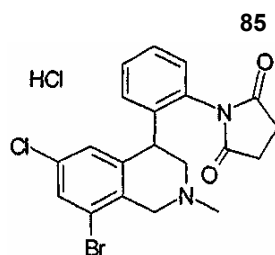
(R)-2-(6,8-Дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (енантіомер В, одержання, як описано в WO2004085404), 4-нітрофенілхлорформат і метиламіноацетальдегіддиметилацеталь піддавали перетворенню аналогічно прикладу 40, і потім одержаний проміжний продукт (85мг) піддавали циклізації з сумішшю з води (1мл) і 10%-ної соляної кислоти (3,2мл). Обробка і очищення відбувалися аналогічно прикладу 40. Було виділено 65мг титульної сполуки.

LCMS-Rt (B): 1,02хв.;

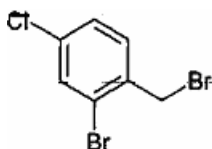
[M+H⁺]: 388,0.

Приклад 63

1-[2-(8-Бром-6-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідін-2,5-діонгідрохлорид



а) 2-Бром-1-бромметил-4-хлорбензол

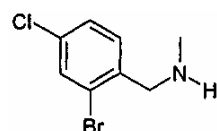


2-Бром-4-хлортолуол (5г) вміщували в чотирьохлористий вуглець (120мл), і потім один за одним вводили при перемішуванні AIBN (400мг) і NBS (4,8г). Потім реакційну суміш при перемішуванні нагрівали із зворотним потоком протягом 6 годин, і потім додавали наступну порцію NBS (0,6г) при кімнатній температурі. Ще через дві години нагрівання із зворотним потоком нагрів відключали і залишали стояти на ніч. Після відфільтровування осаду промивали чотирьохлористим вуглецем, і потім фільтрат три рази екстрагували 0,5н розчином гідрокарбонату натрію, декілька разів промивали водою до нейтрального значення рН промивального розчину. Органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Після хроматографії на кізельгелі одержали 3,57г титульної сполуки.

LCMS-Rt (B): 1,85хв.;

[M+H⁺]: 202,6 (Cl⁺);

б) (2-Бром-4-хлорбензил)метиламін



Брали 33% етанольний розчин метиламіну (13мл) і при перемішуванні протягом 30хв. підкапували 2-бром-1-бромметил-4-хлорбензол (3г), розчинений в абсолютному етанолі (20мл). Після 4 годин перемішування при кімнатній температурі залишали стояти на ніч. Після відгонки розчинника залишок поглинали етилацетатом і один раз екстрагували 1н соляною кислотою. За допомогою 10н розчину гідроксиду натрію встановлювали рН 11 водної фази і потім три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані етилацетатні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Було одержано 1,7г бажаної сполуки.

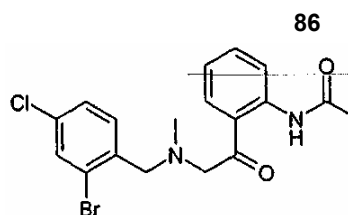
LCMS-Rt (B): 0,76хв.;

[M+H⁺]: 233,9;

с)

N-(2-{2-[(2-бром-4-хлорбензил)метиламіно]ацетил}феніл)ацетамід

88941



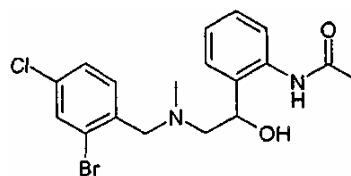
(2-Бром-4-хлорбензил)метиламін (1,7г) вміщували в абсолютний етанол (5мл). Після додавання гідрокарбонату натрію (1,2г) при перемішуванні підкапували N-[2-(2-бромацетил)феніл]ацетамід (2г), розчинений в етанолі (80мл). Після перемішування протягом 4 годин при кімнатній температурі залишали шихту на ніч. Для обробки розчинник відганяли, залишок змішували з етилацетатом/водою, водну фазу ще два рази екстрагували етилацетатом і потім об'єднані етилацетатні фракції сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Сирий продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, відганяли ацетонітрил на ротаторному випарнику, водний залишок нейтралізували насиченим розчином гідрокарбонату натрію і три рази екстрагували етилацетатом. Після сушіння об'єднаних етилацетатних фаз над сульфатом магнію фільтрували і передавали для сушіння. Було одержано 1,5г бажаного продукту.

LCMS-Rt (B): 1,07хв.;

[M+H⁺]: 409,0;

д)

N-(2-{2-[(2-бром-4-хлорбензил)метиламіно]-1-гідроксіетил}феніл)ацетамід



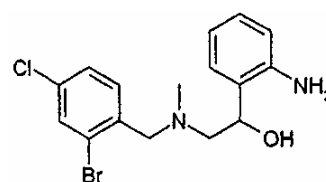
N-(2-{2-[(2-бром-4-хлорбензил)метиламіно]ацетил}феніл)ацетамід (1,5г) вміщували в метанол (45мл) і охолоджували до 0°C за допомогою водяної бані. Після цього порційно вносили натрійборгідрид (266мг), доводили до кімнатної температури і потім перемішували ще 2 години. Розчинник відганяли, залишок змішували з етилацетатом/водою, три рази екстрагували етилацетатом, і об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Було одержано 1,44г титульної сполуки.

LCMS-Rf (B): 0,94хв.;

[M+H⁺]: 411,0;

е)

1-(2-Амінофеніл)-2-[(2-бром-4-хлорбензил)метиламіно]етанол

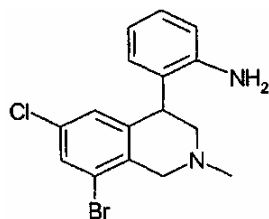


N-(2-{2-[(2-бром-4-хлорбензил)метиламіно]-1-гідроксіетил}феніл)ацетамід (1,4г) розчиняли в абсолютному метанолі (50мл), змішували з розчином метилату натрію (3,5мл) і 8 годин нагрівали із зворотним потоком. Після наступного додавання розчину метилату натрію (1,5мл) знову 4 години нагрівали зі зворотним потоком. Реакційну суміш подавали в льодяну воду, три рази екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, відганяли ацетонітрил на роторному випарнику, водний залишок нейтралізували насиченим розчином карбонату калію і три рази екстрагували етилацетатом. Після сушіння об'єднаних етилацетатних фаз над сульфатом магнію фільтрували і передавали для сушіння. Було одержано 801мг титульної сполуки.

LCMS-Rt (B): 0,92хв.;

[M+H⁺]: 369,0;

f) 2-(8-Бром-6-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін



1-(2-Амінофеніл)-2-[(2-бром-4-хлорбензил)метиламіно]етанол (800мг) розчиняли в дихлорметані (1мл) і при охолодженні льодом змішували з концентрованою сірчаною кислотою (8мл). Потім перемішували при 60°C протягом 7 годин. Для обробки реакційну суміш подавали в льодяну воду, встановлювали лужне середовище за допомогою 10н розчину гідроксиду натрію і три рази промивали етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, відганяли ацетонітрил на роторному випарнику, водний залишок нейтралізували насиченим розчином гідрокарбонату натрію і три рази екстрагували етилацетатом. Після сушіння об'єднаних етилацетатних фаз над сульфатом магнію фільтрували і передавали для сушіння. Було одержано 438мг бажаної сполуки.

LCMS-Rt (B): 1,03хв.;

[M+H⁺]: 351,0;

g) 1-[2-(8-Бром-6-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2,5-діонгідрохлорид

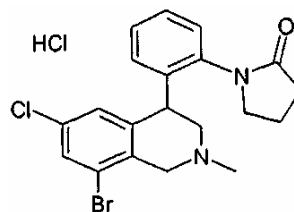
2-(8-Бром-6-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (60мг) змішували з янтарною кислотою (22мг) і піддавали перетворенню в поліфосфорній кислоті аналогічно прикладу 7. Було одержано 47мг титульної сполуки.

LCMS-Rt (B): 1,04хв.;

[M+H⁺]: 433,0.

Приклад 64

1-[2-(8-Бром-6-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніл]піролідин-2-он



Аналогічно прикладу 36 піддавали перетворенню 2-(8-бром-6-хлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл)феніламін (80мг) з хлорангідридом 4-хлормасляної кислоти (35мг), і одержаний амід потім піддавали циклізації в ДМСО з карбонатом калію.

LCMS-Rt (B): 1,0хв.;

[M+H⁺]: 419,0.

Фармакологічні дані

Опис тесту

У цьому тесті визначають відновлення внутрішньоклітинного значення рН (pH_i) LAP 1-клітин, які стабільно експримують іонообмінник натрій/протон субтипу 3 (NHE3), після підкислення. Це відновлення настає при нормально функціонуючому NHE3 також в умовах відсутності бікарбонату. Для цього визначають рН_i за допомогою рН-чутливого флуоресцентного барвника BCECF (Molecular Probes, Eugene, OR, USA, використовують попередню стадію (Vorstufe) BCECF-AM). Клітини спочатку інкубують з BCECF (5мкМ BCECF-AM) в буфері NH₄Cl (буфер NH₄Cl: 115мМ CholinCl, 20мМ NH₄Cl, 5мМ KCl, 1мМ CaCl₂, 1мМ MgCl₂, 20мМ Hepes, 5мМ глюкози, за допомогою 1М КОН встановлюють рН 7,4). Внутрішньоклітинне підкислення індукують промиванням клітин, інкубованих в буфері NH₄Cl, буфером, що не містить NH₄Cl (133,8мМ холінхлориду, 4,7мМ KCl, 1,25мМ CaCl₂, 1,25мМ MgCl₂, 0,97мМ K₂HPO₄, 0,23мМ KH₂PO₄, 5мМ Hepes, 5мМ глюкози; за допомогою 1М КОН встановлюють рН 7,4). Після процесу промивання обмежуються 90мкл буфера, що не містить NH₄Cl, на клітинах. Відновлення рН викликають додаванням 90мкл Na⁺-вмісного буфера (133,8мМ NaCl, 4,7мМ KCl, 1,25мМ CaCl₂, 1,25мМ MgCl₂, 0,97мМ Na₂HPO₄, 0,23мМ NaH₂PO₄, 10мМ Hepes, 5мМ глюкози, за допомогою 1М NaOH встановлюють рН 7,4) у вимірювальному приладі (FLIPR, "Fluorometric Imaging Plate Reader", Molecular Devices, Sunnyvale, Ca., USA). Флуоресценцію BCECF визначають при довжині хвилі збудження 498нм і емісійному фільтрі FLIPR 1 (смуговий фільтр від 510 до 570нм). Подальші зміни флуоресценції реєструють як ступінь відновлення рН дві хвилини. Для розрахунку інгібувальної NHE3 здатності речовин, що тестуються, спочатку клітини досліджують в буфері, у якому повністю або в основному не спостерігається ніякого відновлення рН. Для повного відновлення рН (100%) клітини інкубують в Na⁺-вмісному буфері (див. вище), для визначення значення 0% в буфері, що не містить Na⁺ (див. вище). Вони додаються до сполук, що

тестуються, в Na^+ -вмісний буфер. Відновлення внутрішньоклітинного рНs для кожної концентрації речовини, що тестується, виражають в процентах максимального відновлення. З процентної величини відновлення рН за допомогою програми XLFit (idbs, Surrey, UK) розраховують значення IC_{50} відповідної речовини для NHE3.

Інгібувальна активність (значення IC_{50}) різних прикладів сполук на NHE3 наведена в наступній таблиці:

Приклад	IC_{50} [мкМ]
4	0,129
7	0,039
8	2,59
10	0,047
14	0,119

16	0,222
29	1,2
34	29,2
35	0,082
38	0,461
40	0,131
42	0,069
43	0,049
44	0,22
46	0,22
51	0,141
52	12,3
55	0,12
57	1,4
58	7,4
64	0,25