



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109643** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)

C07D 221/10 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 3/00
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

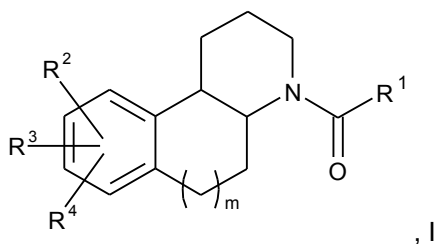
<p>(21) Номер заявки: а 2012 06863</p> <p>(22) Дата подання заявки: 05.11.2010</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.09.2015</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 09175233.7</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 06.11.2009</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: ЕР</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 10.09.2012, Бюл.№ 17</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.09.2015, Бюл.№ 18</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ РСТ/US2010/055586, 05.11.2010</p>	<p>(72) Винахідник(и): Екхардт Маттіас (DE), Петерс Стефан (DE), Нар Херберт (DE), Хіммельсбах Франк (DE), Жуанг Лінгханг (US)</p> <p>(73) Власник(и): ВІТАЕ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., 502 West Office Center Drive, Fort Washington, PA 19034, United States of America (US), БЕРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНЕТШНЛ ГМБХ, Binger Strasse 173, D-55216, Ingelheim am Rhein, Germany (DE)</p> <p>(74) Представник: Федорова Ірина Олександрівна, реєстр. №11</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2009/063061 A2; 22.05.2009 WO 2009/100872 A1; 20.08.2009 WO 2004/089896 A1; 21.10.2004</p>
---	--

(54) АРИЛ- І ГЕТЕРОАРИЛКАРБОНІЛЬНІ ПОХІДНІ ГЕКСАГІДРОІНДЕНОПІРИДИНУ ТА ОКАГІДРОБЕНЗОХІНОЛІНУ

(57) Реферат:

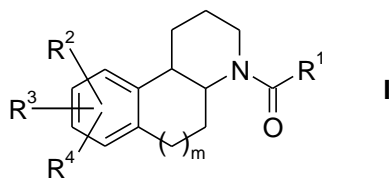
Даний винахід стосується сполук, визначених формулою I

UA 109643 C2



де змінні R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і m такі, як вони визначені в пункті 1, які мають цінну фармакологічну активність.

Зокрема, ці сполуки є інгібіторами 11β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1 (HSD) і, відповідно, є придатними для лікування і попередження захворювань, на які можна впливати шляхом пригнічення цього ферменту, таких як метаболічні хвороби, зокрема діабет 2 типу, ожиріння і дисліпідемія.



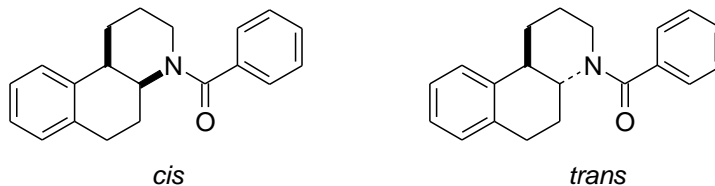
Галузь техніки

Цей винахід стосується гексагідроінденопіридинів і октагідробензохінолінів та їх використання в якості інгібіторів 11β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1 (HSD-1), а також фармацевтичних композицій, які містять вказані сполуки, і їх застосування для лікування метаболічних розладів, таких як метаболічний синдром, діабет, ожиріння і дизліпідемія. Крім того, даний винахід стосується процесів для приготування як фармацевтичної композиції, так і сполуки за цим винаходом.

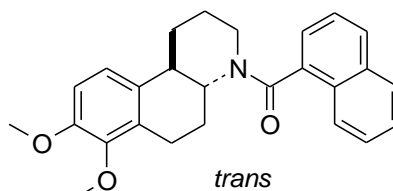
Рівень техніки

Для лікування метаболічного синдрому, зокрема діабету 2 типу, ожиріння і дизліпідемії, в літературі пропонуються сполуки, які чинять інгібіторний вплив на фермент 11β -гідроксистероїддегідрогеназа типу 1 (HSD-1).

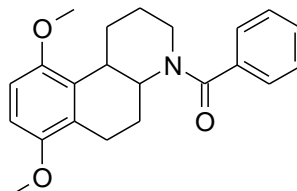
В Bulletin of the Chemical Society of Japan 1959, 32, p. 1005-7 і Journal of Organic Chemistry 1964, 29, p. 1419-24, описані сполуки наступної структури:



В Journal of Organic Chemistry 1984, 49, p. 2504-6, описаний хроматографічний метод розділення енантіомерів гетероциклічних амінів, в тому числі енантіомерів наступної рацемічної сполуки:



В Journal of Medicinal Chemistry 1981, 24, p. 1432-7, наступна сполука описується як проміжний продукт для розділення *cis*- і *trans*-ізомерів:



Суть винаходу

Нами неочікувано було встановлено, що сполуки за цим винаходом не тільки чинять інгібіторний вплив на HSD 1 *in vitro* та/або *in vivo*, але й володіють високою метаболічною стабільністю, що робить їх придатними для застосування в якості лікарських препаратів. Відповідно, метою цього винаходу є запропонувати гексагідроінденопіридини і октагідробензохіноліни, які чинять інгібіторний вплив на HSD 1 *in vitro* та/або *in vivo* і володіють сприятливими фармакологічними і фармакокінетичними властивостями для їх застосування в якості лікарських препаратів.

Інший аспект цього винаходу пропонує нові фармацевтичні композиції, які є придатними для попередження та/або лікування метаболічних розладів.

Інший аспект цього винаходу стосується фізіологічно прийнятних солей сполук загальної формули I за цим винаходом з неорганічними чи органічними кислотами чи основами.

Подальший аспект цього винаходу стосується фармацевтичних композицій, які містять щонайменше одну сполуку загальної формули I чи її фізіологічно прийнятну сіль за цим винаходом, необов'язково разом з одним чи більше інертними носіями та/або розріджувачами.

Подальший аспект цього винаходу стосується сполук загальної формули I чи їх фізіологічно прийнятних солей для лікування чи попередження захворювань чи станів, на які може чинити вплив пригнічення ферменту 11β -гідроксистероїддегідрогеназа типу 1 (HSD-1), таких як метаболічні розлади.

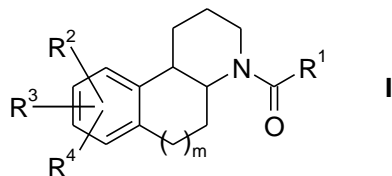
Подальший аспект цього винаходу стосується використання принаймні однієї сполуки загальної формули I чи її фізіологічно прийнятної солі для використання фармацевтичної

композиції, що є придатною для лікування чи попередження захворювань чи станів, на які може чинити вплив пригнічення ферменту 11 β -гидроксистероїддегідрогеназа типу 1 (HSD-1), таких як метаболічні розлади.

Інші цілі даного винаходу стануть очевидними для спеціаліста в цій галузі безпосередньо з попереднього і наступного опису.

Докладний опис винаходу

В першому аспекті даний винахід стосується сполук загальної формули I:



де:

R^1 вибирається з групи R^{1a} , що складається з фенілу, нафтилу, піролілу, фуранілу, тієнілу, піридилу, індолілу, бензофуранілу, бензотіофенілу, хінолінілу, ізохінолінілу,

де в піроліловій, фураніловій, тієніловій і піридиновій групі 1 чи 2 групи СН можуть бути необов'язково заміщеними на N і де в індоліловій, бензофураніловій, бензотіофенільній, хіноліновій чи ізохіноліновій групі від 1 до 3 груп СН можуть бути необов'язково заміщеними на N,

2-оксо-1,2-дигідропіридинілу, 4-оксо-1,4-дигідропіридинілу, 3-оксо-2,3-дигідро-піридазинілу, 3,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагідропіридазинілу, 2-оксо-1,2-дигідропіримідинілу, 4-оксо-3,4-дигідропіримідинілу, 1,2,3,4-тетрагідро-2,4-диоксопіримідинілу, 2-оксо-1,2-дигідропіразинілу, 2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагідропіразинілу, інданілу, 1-оксо-інданілу, 2,3-дигідро-індолілу, 2,3-дигідро-ізоіндолілу, 2-оксо-2,3-дигідро-індолілу, 1-оксо-2,3-дигідро-ізоіндолілу, 2,3-дигідробензофуранілу, 2-оксо-2,3-дигідробензімідазолілу, 2-оксо-2,3-дигідробензоксазолілу, бензо[1,3]диоксолілу, 2-оксо-бензо[1,3]диоксолілу, 1,2,3,4-тетрагідронафтилу, 1,2,3,4-тетрагідрохінолінілу, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолінілу, 2-оксо-1,2-дигідрохінолінілу, 4-оксо-1,4-дигідрохінолінілу, 1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолінілу, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолінілу, 1-оксо-1,2-дигідро-ізохінолінілу, 4-оксо-1,4-дигідро-ціннолінілу, 2-оксо-1,2-дигідрохіназолінілу, 4-оксо-1,4-дигідрохіназолінілу, 2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолінілу, 2-оксо-1,2-дигідрохіноксалінілу, 3-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалінілу, 2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалінілу, 1-оксо-1,2-дигідрофалазинілу, 1,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагідрофалазинілу, хроманілу, кумаринілу, 2,3-дигідро-бензо[1,4]диоксинілу, 3-оксо-3,4-дигідробензо[1,4]оксазинілу, тетразолілу, 2-оксо-2,3-дигідробензотіазолілу і імідазо[1,2-а]піридинілу,

де члени групи R^{1a} є приєднаними до карбонільної групи у формулі I через атом ароматичного вуглецю, і

де члени групи R^{1a} можуть бути необов'язково заміщеними одним R^5 , від одного до трьох однакових та/або різних R^6 , та/або одним R^7 , за тієї умови, що у випадку, коли R^1 є фенільною групою, заміщення R^5 , R^6 та/або R^7 не є приєднаними до атомів вуглецю, суміжними з тим атомом вуглецю, який приєднаний до карбонільної групи у формулі I;

R^2 вибирається з групи R^{2a} , що складається з водню, галогену, (гетеро)арилу, ціано, нітро, аміно, гідрокси, C_{1-6} -алкілу, C_{3-6} -циклоалкілу, C_{2-6} -алкенілу і C_{2-6} -алкінілу,

де в кожній C_{1-6} -алкіл-, C_{3-6} -циклоалкіл-, C_{2-6} -алкеніл- чи C_{2-6} -алкініл-групі одна група CH_2 може бути необов'язково заміщеною на CO чи SO_2 , одна група CH_2 необов'язково може бути заміщеною на O чи NR^N і одна група CH може бути необов'язково заміщеною на N, і де кожна з цих груп може бути необов'язково моно- чи поліфторованою і може бути необов'язково моно- чи незалежно одна від одної дизаміщеною

хлором, C_{1-3} -алкілом, ціано, (гетеро)арилом, аміно, C_{1-3} -алкіламіно, ди-(C_{1-3} -алкіл)-аміно, гідрокси, C_{1-3} -алкілокси, (гетеро)арилокси, C_{1-3} -алкілсульфанілом, C_{1-3} -алкілсульфінілом чи C_{3-6} -циклоалкілом, де одна чи дві групи CH_2 C_{3-6} -циклоалкільної групи можуть бути необов'язково заміщеними незалежно одна від одної карбонільною групою, O чи NR^N і одна група CH може бути необов'язково заміщеною на N, і яка може бути необов'язково моно- чи незалежно заміщеною фтором чи C_{1-3} -алкілом;

R^3 , R^4 вибираються незалежно один від одного з групи $R^{3/4a}$, яка складається з водню, галогену, C_{1-3} -алкілу, трифторметилу, гідрокси, C_{1-3} -алкілокси і ціано, або

$R^{3/4a}$ означає R^3 і R^4 , які є зв'язаними з суміжними атомами вуглецю і об'єднаними з утворенням метилендіокси-, етилендіокси- чи C_{3-5} -алкіленової групи, кожна з яких може бути необов'язково заміщеною одною чи двома групами, незалежно вибраними з фтору і метилу,

або, разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють бензольне, піридольне, піримідольне, піразинольне, піридазинольне, піризольне, імідазольне, тριαзольне, оксазольне, тiazольне, ізоксазольне чи ізотіазольне кільце, кожне з яких може бути необов'язково заміщеним одним чи двома заміщеннями, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₃-алкілу, трифторметилу, аміно, C₁₋₃-алкіламіно, ди-(C₁₋₃-алкіл)аміно, гідрокси і C₁₋₃-алкілокси;

R⁵ вибирається з групи R^{5a}, яка складається з галогену, (гетеро)арилу, ціано, нітро, аміно, гідрокси, C₁₋₆-алкілу, C₃₋₆-циклоалкілу, C₂₋₆-алкенілу і C₂₋₆-алкінілу, де в кожній групі одна група CH₂ може бути необов'язково заміщеною на CO чи SO₂, одна група CH₂ необов'язково може бути заміщеною на O чи NR^N і одна група CH може бути необов'язково заміщеною на N, і де кожна група може бути необов'язково моно- чи поліфторованою і необов'язково моно- чи незалежно одна від одної дизаміщеною

хлором, C₁₋₃-алкілом, ціано, (гетеро)арилом, аміно, C₁₋₃-алкіламіно, ди-(C₁₋₃-алкіл)-аміно, гідрокси, C₁₋₃-алкілокси, (гетеро)арилокси, C₁₋₃-алкілсульфанілом, C₁₋₃-алкілсульфінілом чи C₃₋₆-циклоалкілом, де одна чи дві групи CH₂ C₃₋₆-циклоалкільної групи можуть бути необов'язково заміщеними незалежно одна від одної на карбонільну групу, O чи NR^N і одна група CH може бути необов'язково заміщеною на N, і яка необов'язково може бути моно- чи незалежно дизаміщеною фтором чи C₁₋₃-алкілом;

R⁶, R⁷ вибираються незалежно один від одного з групи R^{6/7a}, яка складається з галогену, C₁₋₃-алкілу, C₂₋₃-алкінілу, трифторметилу, гідрокси, C₁₋₃-алкілокси і ціано, та/або

R^{6/7a} означає один R⁶, об'єднаний з R⁷, які приєднані до суміжних атомів вуглецю, що утворює метилендіокси-, дифторметилендіокси-, етилендіокси-, C₃₋₅-алкіленову групу, або, разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють піразольне, імідазольне, оксазольне, ізоксазольне, тiazольне чи ізотіазольне кільце, кожне з яких може бути необов'язково моно- чи дизаміщеним незалежно одне від одного C₁₋₃-алкілом, трифторметилом, аміно, C₁₋₃-алкіламіно, ди-(C₁₋₃-алкіл)аміно, гідрокси, C₁₋₃-алкілокси;

R^N вибирається незалежно один від одного з групи R^{Na}, яка складається з водню, C₁₋₆-алкілу, C₃₋₆-циклоалкілу, C₃₋₆-алкенілу, C₃₋₆-алкінілу, (гетеро)арилу, C₁₋₄-алкілкарбонілу, (гетеро)арилкарбонілу, C₁₋₄-алкіламінокарбонілу, ди-(C₁₋₃-алкіл)-амінокарбонілу, (гетеро)ариламінокарбонілу, C₁₋₄-алкілоксикарбонілу, C₁₋₄-алкілсульфонілу і (гетеро)арилсульфонілу,

де кожна алкільна, алкенільна і алкінільна група може бути необов'язково моно- чи полізаміщеною фтором і необов'язково монозаміщеною (гетеро)арилом, ціано, амінокарбонілом, C₁₋₃-алкіламінокарбонілом, ди-(C₁₋₃-алкіл)амінокарбонілом, карбокси, C₁₋₄-алкілоксикарбонілом, аміно, C₁₋₄-алкіламіно, ди-(C₁₋₃-алкіл)аміно, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно, гідрокси, C₁₋₄-алкілокси, C₁₋₄-алкілсульфанілом, C₁₋₄-алкілсульфінілом чи C₁₋₄-алкілсульфонілом;

(гетеро)арил вибирається незалежно один від одного з групи HA^a, яка складається з фенілу, нафтілу, піролілу, фуранілу, тієнілу, піридилу, індонілу, бензофуранілу, бензотіофенілу, хіноліну, ізохінолінілу,

де в піроліній, фураній, тієній і піридиній групі одна чи дві групи CH можуть бути необов'язково заміщеними на N і де в індолійній, бензофуранійній, бензотіофенійній, хіноліній і ізохіноліній групі від однієї до трьох груп CH можуть бути необов'язково заміщеними на N,

2-оксо-1,2-дигідропіридинілу, 4-оксо-1,4-дигідропіридинілу, 3-оксо-2,3-дигідро-піридазинілу, 3,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагідропіридазинілу, 2-оксо-1,2-дигідропіримідинілу, 4-оксо-3,4-дигідропіримідинілу, 2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідинілу, 2-оксо-1,2-дигідропіразинілу, 2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагідропіразинілу, 2-оксо-2,3-дигідроіндолілу, 2,3-дигідробензофуранілу, 2-оксо-2,3-дигідробензімідазолілу, 2-оксо-2,3-дигідро-бензоксазолілу, 2-оксо-1,2-дигідрохінолінілу, 4-оксо-1,4-дигідрохінолінілу, 1-оксо-1,2-дигідроізохінолінілу, 4-оксо-1,4-дигідроцінолінілу, 2-оксо-1,2-дигідрохіназолінілу, 4-оксо-1,4-дигідрохіназолінілу, 2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолінілу, 2-оксо-1,2-дигідро-хіноксалінілу, 3-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалінілу, 2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагідро-хіноксалінілу, 1-оксо-1,2-дигідрофалазинілу, 1,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагідрофалазинілу, хроманілу, кумаринілу, 2,3-дигідробензо[1,4]диоксинілу, 3-оксо-3,4-дигідро-бензо[1,4]оксазинілу і тетразолілу,

і де вищевказані (гетеро)арильні групи можуть бути необов'язково заміщеними від одного до трьох R¹⁰, які можуть бути однаковими чи різними;

R¹⁰ вибирається незалежно один від одного з групи R^{10a}, яка складається з галогену, C₁₋₃-алкілу, дифторметилу, трифторметилу, ціано, амінокарбонілу, C₁₋₃-алкіламінокарбонілу, ди-(C₁₋₃-алкіл)-амінокарбонілу, карбокси, C₁₋₄-алкілокси-карбонілу, нітро, аміно, C₁₋₃-алкіламіно, ди-(C₁₋₃-алкіл)аміно, ацетиламіно, метилсульфоніламіно, гідрокси, C₁₋₃-алкілокси,

дифторметокси, трифторметокси, метилсульфанілу, метилсульфінілу, метилсульфонілу, амуноссульфонулу і фенілу,

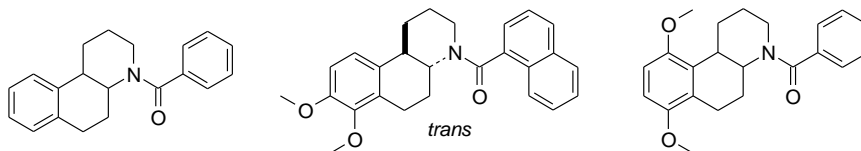
де фенільна група може бути необов'язково заміщеною одним чи двома заміщеннями, вибраними незалежно один від одного з фтору, метилу, метокси, ціано і гідрокси;

5 m означає 0 чи 1;

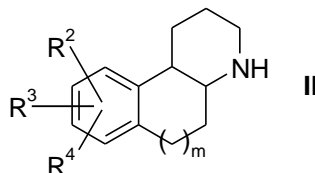
і де аліфатична частина трициклічної серцевинної структури загальної формули I є заміщеною однією чи двома різними чи ідентичними групами;

R^8 вибирається незалежно один від одного з групи R^{8a} , яка складається з водню, метилу і етилу;

10 їх таутомерів, стереоізомерів, сумішей і солей, за виключенням наступних сполук:



В іншому аспекті даний винахід стосується процесу для приготування сполук загальної формули I, який характеризується тим, що сполука загальної формули II:



15 в якій змінні R^2 , R^3 , R^4 і m є такими, як визначено раніше чи буде визначено далі, вступає в реакцію зі сполукою загальної формули R^1 -CO-Y, яку необов'язково готують in situ з відповідної карбонової кислоти ($Y=OH$), де R^1 є таким, як визначено раніше чи буде визначено далі, і

20 Y являє собою заміщувану групу і, зокрема, означає

фтор, хлор, бром, ціано, C_{1-4} -алкокси, C_{2-4} -алкенілокси, C_{2-4} -алкінілокси, C_{1-4} -алкілсульфаніл, арилтриазолокси, гетероарилтриазолокси, гетероар-N-ил, сукциніл-N-окси, C_{1-4} -алкілкарбонілокси, ди-(C_{1-4} -алкіл)-амінокарбонілокси, піролілкарбонілокси, піперидинілкарбонілокси, морфолінілкарбонілокси, [три-(C_{1-4} -алкіл)-карбамімідоїл]окси, [ди-(C_{1-4} -алкіл)-аміно][ди-(C_{1-4} -алкіл)-імініуміл]метокси $\{=[(C_{1-4}$ -алкіл) $_2N$] $_2C^+-O-$ \}, (N, N'-дициклогексилкарбамідоїл)окси, ди-(C_{1-4} -алкілокси)-фосфорилокси, біс[ди-(C_{1-4} -алкіл)-аміно]-фосфорилокси, [біс(піролідин-1-іл)-фосфорил]окси, арилокси, арилсульфаніл, гетеросульфанил чи гетероарилокси,

30 при цьому алкільна, алкенільна і алкінільна групи, згадані у визначенні вищевказаних заміщуваних груп, необов'язково можуть бути моно- чи полізаміщеними фтором, хлором, C_{1-3} -алкілом чи C_{1-3} -алкокси,

при цьому арильні групи, згадані у визначенні вищевказаних заміщуваних груп, окремо чи як частина іншої групи, означають феніл чи нафтил, а гетероарильні групи, згадані у визначенні вищевказаних груп, окремо чи як частина іншої групи, означають піридиніл, піримідиніл, триазиніл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл чи тетразоліл, тоді як арильна і гетероарильна групи необов'язково можуть бути моно- чи полізаміщеними незалежно одна від одної фтором, хлором, бромом, C_{1-3} -алкілом, C_{1-3} -алкілокси, нітро, ціано та/або ди-(C_{1-3} -алкіл)аміно,

35 необов'язково в присутності основи, такої як третинний чи ароматичний амін, наприклад етилдіізопропиламін, триетиламін, імідазол чи піридин, або неорганічної солі, наприклад карбонату калію чи оксиду кальцію, та/або іншої добавки, такої як 4-диметиламінопіридин чи 1-гідроксибензотриазол, в розчинниках, переважно вибраних з тетрагідрофурану, 1,2-диметоксиетану, ефіру, 1,4-діоксану, N, N-диметилформаміду, N, N-диметилацетаміду, N-метилпіролідинону, ацетонітрилу, етилацетату, дихлорметану, 1,2-дихлоретану, толуолу, бензолу і гексанів, при цьому для певних вищеперелічених комбінацій можна використати водні і спиртові розчини, переважно при температурі від -10 до 120 °C;

45 і, коли це необхідно, будь-яка захисна група, використовувана в описаних вище реакціях, відщеплюється одночасно чи послідовно;

коли це бажано, сполука загальної формули I, отримана у такий спосіб, перетворюється на стереоізомери;

коли це бажано, сполука загальної формули I, отримана у такий спосіб, перетворюється на свої солі, зокрема на фізіологічно прийнятні солі для фармацевтичного застосування.

Коли не вказується інше, всі групи, залишки і заміщення, зокрема R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^N і m , є такими, як визначено раніше чи буде визначено далі. Коли в якійсь сполуці залишки, заміщення чи групи трапляються кілька разів, вони можуть мати однакові чи різні значення. Певні кращі значення груп і заміщень в сполуках за цим винаходом будуть представлені далі.

Кращі варіанти здійснення цього винаходу характеризуються наступними дефініціями:

В одному варіанті здійснення даного винаходу

R^1 вибирається з групи R^{1b} , яка складається з фенілу, нафтилу, піролілу, фуранілу, тієнілу, піридилу, індолілу, бензофуранілу, бензотіофенілу, хінолінілу, ізохінолінілу,

де в піролілній, фуранільній, тієнілній і піридилній групі одна група СН може бути необов'язково заміщена на N і де в індолільній, бензофуранільній, бензотіофенільній, хінолінілній і ізохінолінілній групах одна чи дві групи СН можуть бути необов'язково заміщені на N,

інданілу, 2,3-дигідро-індолілу, 2-оксо-2,3-дигідро-індолілу, 2,3-дигідробензо-фуранілу, 2-оксо-2,3-дигідробензімідазолілу, 2-оксо-2,3-дигідробензотіазолілу, бензо[1,3]диоксолілу, 1,2,3,4-тетрагідронафтилу, 1,2,3,4-тетрагідрохінолінілу, 1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолінілу, 2-оксо-1,2-дигідрохіноксалінілу, 3-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-хіноксалінілу, хроманілу і імідазо[1,2-а]піридинілу,

при цьому члени групи R^{1b} є приєднаними до карбонільної групи у формулі I через атом ароматичного вуглецю, і

при цьому члени групи R^{1b} можуть бути необов'язково заміщеними одним R^5 , одним R^6 та/або одним R^7 , за тієї умови, що у випадку, коли R^1 є фенільною групою, заміщення R^5 , R^6 та/або R^7 не є приєднаними до атомів вуглецю, суміжних з тим атомом вуглецю, який приєднаний до карбонільної групи у формулі I.

В другому варіанті здійснення даного винаходу

R^1 вибирається з групи R^{1c} , яка складається з фенілу, нафтилу, фуранілу, тієнілу, піразолілу, імідазолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, піридилу, індолілу, бензофуранілу, бензотіофенілу,

де в індолільній, бензофуранільній і бензотіофенільній групі одна чи дві групи СН можуть бути необов'язково заміщеними на N,

інданілу, 2,3-дигідро-індолілу, 2-оксо-2,3-дигідро-індолілу, 2,3-дигідробензо-фуранілу, 2-оксо-2,3-дигідробензімідазолілу, 2-оксо-2,3-дигідробензотіазолілу, бензо[1,3]диоксолілу, 1,2,3,4-тетрагідрохінолінілу, 2-оксо-1,2-дигідрохіноксалінілу, хроманілу і імідазо[1,2-а]піридинілу,

де члени групи R^{1c} є приєднаними до карбонільної групи у формулі I через атом ароматичного вуглецю, і

де члени групи R^{1c} можуть бути необов'язково заміщеними одним R^5 , одним R^6 та/або одним R^7 , за тієї умови, що у випадку, коли R^1 є фенільною групою, заміщення R^5 , R^6 та/або R^7 не є приєднаними до атомів вуглецю, суміжних з тим атомом вуглецю, який приєднаний до карбонільної групи у формулі I.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

R^1 вибирається з групи R^{1d} , яка складається з фенілу, індолілу, 2-оксо-2,3-дигідро-індолілу, бензімідазолілу, індазолілу, імідазол[1,2-а]піридинілу, 2-оксо-2,3-дигідро-бензоімідазолілу, 2-оксо-2,3-дигідробензотіазолілу, імідазопіридинілу, бензотриазолілу, бензотіазолілу і 2-оксо-1,2-дигідрохіноксалінілу,

де члени групи R^{1d} є приєднаними до карбонільної групи у формулі I через атом ароматичного вуглецю, і

де члени групи R^{1d} можуть бути необов'язково заміщеними одним R^5 , одним R^6 та/або одним R^7 , за тієї умови, що у випадку, коли R^1 є фенільною групою, заміщення R^5 , R^6 та/або R^7 не є приєднаними до атомів вуглецю, суміжних з тим атомом вуглецю, який приєднаний до карбонільної групи у формулі I.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

R^1 вибирається з групи R^{1d2} , яка складається з 4-гідроксифенілу, 4-аміно-3-метоксифенілу, 3-фтор-4-гідроксифенілу, 4-аміно-3-хлорфенілу, 3-хлор-4-гідрокси-фенілу, індол-3-ілу, індол-5-ілу, індол-6-ілу, 1-метил-індол-3-ілу, бензімідазол-5-ілу, 6-метил-бензімідазол-5-ілу, 7-метил-бензімідазол-5-ілу, індазол-5-ілу і бензотіазол-6-ілу.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

R^1 вибирається з групи R^{1e} , яка складається з 4-гідрокси-фенілу, 4-аміно-3-метокси-фенілу, 3-фтор-4-гідрокси-фенілу, 4-аміно-3-хлор-фенілу, 3-хлор-4-гідрокси-фенілу, індол-3-ілу, індол-5-ілу, індол-6-ілу, 1-метил-індол-3-ілу, бензімідазол-5-ілу, індазол-5-ілу і бензотіазол-6-ілу.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

R^1 вибирається з групи R^{1f} , яка складається з бензімідазол-5-ілу, 6-метил-бензімідазол-5-ілу і 7-метил-бензімідазол-5-ілу.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

5 R^2 вибирається з групи R^{2b} , яка складається з водню, галогену, (гетеро)арилу, ціано, нітро, аміно, гідрокси, C_{2-6} -алкінілу, C_{1-6} -алкілу і C_{3-6} -циклоалкілу,

де в C_{1-6} -алкільній і C_{3-6} -циклоалкільній групі одна група CH_2 може бути необов'язково заміщеною на CO чи SO_2 , одна група CH_2 може бути необов'язково заміщеною на O чи NR^N і одна група CH може бути необов'язково заміщеною на N , при цьому обидві групи необов'язково можуть бути моно- чи поліфторованими і необов'язково моно- чи незалежно одна від одної заміщеними

хлором, C_{1-3} -алкілом, ціано, (гетеро)арилом, аміно, C_{1-3} -алкіламіно, ди-(C_{1-3} -алкіл)-аміно, гідрокси, C_{1-3} -алкілокси, (гетеро)арилокси, C_{1-3} -алкілсульфанілом, C_{1-3} -алкілсульфінілом та/або C_{3-6} -циклоалкілом, при цьому в C_{3-6} -циклоалкільній групі одна чи дві групи CH_2 можуть бути 15 необов'язково заміщеними незалежно одна від одної карбонілом, O чи NR^N , і одна група CH може бути необов'язково заміщеною на N і необов'язково може бути моно- чи незалежно заміщеною фтором чи C_{1-3} -алкілом.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

20 R^2 вибирається з групи R^{2c} , яка складається з водню, фтору, хлору, броду, C_{1-3} -алкілу, C_{3-6} -циклоалкілметилу, циклопропилу, (гетеро)арил-метилу, C_{2-4} -алкінілу, (гетеро)арилу, ціано- C_{1-3} -алкілу, амінокарбоніл- C_{1-3} -алкілу, C_{1-3} -алкіл-амінокарбоніл- C_{1-3} -алкілу, ди-(C_{1-3} -алкіл)-амінокарбоніл- C_{1-3} -алкілу, піролідін-1-іл-карбоніл- C_{1-3} -алкілу, піперидин-1-іл-карбоніл- C_{1-3} -алкілу, морфолін-4-іл-карбоніл- C_{1-3} -алкілу, карбокси- C_{1-3} -алкілу, C_{1-3} -алкокси-карбоніл- C_{1-3} -алкілу, C_{1-3} -алкілкарбоніл-аміно- C_{1-3} -алкілу, N -(C_{1-3} -алкіл)- C_{1-3} -алкілкарбоніл-аміно- C_{1-3} -алкілу, 2-оксо-піролідін-1-іл- C_{1-3} -алкілу, 2-оксо-піперидин-1-іл- C_{1-3} -алкілу, 3-оксо-морфолін-4-іл- C_{1-3} -алкілу, гідрокси- C_{1-3} -алкілу, C_{1-3} -алкілокси- C_{1-3} -алкілу, трифторметилу, дифторметилу, ціано, амінокарбонілу, C_{1-3} -алкіл-амінокарбонілу, ди-(C_{1-3} -алкіл)-амінокарбонілу, піролідін-1-іл-карбонілу, піперидин-1-іл-карбонілу, морфолін-4-іл-карбонілу, карбокси, C_{1-3} -алкілокси-карбонілу, аміно, C_{1-3} -алкіламіно, C_{1-3} -алкіл-карбоніламіно, (гетеро)арил-карбоніламіно, N -(C_{1-3} -алкіл)- C_{1-3} -алкіл-карбоніламіно, N -(C_{1-3} -алкіл)-(гетеро)арил-карбоніламіно, 2-оксо-піролідін-1-ілу, 2-оксо-піперидин-1-ілу, морфолін-4-ілу, 3-оксо-морфолін-4-ілу, C_{1-3} -алкіл-сульфоніламіно, N -(C_{1-3} -алкіл)- C_{1-3} -алкіл-сульфоніламіно, N -(C_{1-3} -алкіл)-(гетеро)арил-сульфоніламіно, гідрокси, C_{1-4} -алкілокси, C_{3-6} -циклоалкілокси, тетрагідрофуран-3-ілокси, тетрагідрофуран-3-ілокси, тетрагідропіран-4-ілокси, дифторметокси, трифторметокси, (гетеро)арилокси, ціано- C_{1-3} -алкілокси, амінокарбоніл- C_{1-3} -алкілокси, C_{1-3} -алкіл-амінокарбоніл- C_{1-3} -алкілокси, ди-(C_{1-3} -алкіл)-амінокарбоніл- C_{1-3} -алкілокси, піролідін-1-іл-карбоніл- C_{1-3} -алкілокси, піперидин-1-іл-карбоніл- C_{1-3} -алкілокси, морфолін-4-іл-карбоніл- C_{1-3} -алкіл-окси, карбокси- C_{1-3} -алкілокси, C_{1-3} -алкілокси-карбоніл- C_{1-3} -алкілокси, гідрокси- C_{1-3} -алкілокси, C_{1-3} -алкілокси- C_{1-3} -алкілокси, тетрагідрофураніл- C_{1-3} -алкілокси, тетрагідропіраніл- C_{1-3} -алкілокси, C_{1-4} -алкілсульфонілу, C_{3-6} -циклоалкілсульфонілу, аміноссульфонілу, C_{1-3} -алкіл-аміноссульфонілу і ди-(C_{1-3} -алкіл)-аміноссульфонілу,

де вищезгаданий термін (гетеро)арил означає феніл, фураніл, тієніл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл чи піридазиніл, всі з яких необов'язково можуть бути моно- чи дизаміщеними R^{10} .

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

45 R^2 вибирається з групи R^{2d} , яка складається з водню, фтору, хлору, броду, метилу, етинілу, циклопропилу, C_{3-6} -циклоалкіл-метилу, фенілметилу, гідрокси- C_{1-3} -алкілу, фенілу, ціано, амінокарбонілу, метиламінокарбонілу, диметиламінокарбонілу, піролідін-1-ілкарбонілу, морфолін-4-ілкарбонілу, карбокси, метоксикарбонілу, аміно, ацетиламіно, 50 метилсульфоніламіно, гідрокси, C_{1-3} -алкілокси, фенілокси і піридазинілокси,

при цьому згадувані фенільна і піридазинільна групи необов'язково можуть бути монозаміщеними фтором, метилом, ціано чи метокси.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

55 R^2 вибирається з групи R^{2e} , яка складається з водню, фтору, хлору, броду, циклогексилметилу, фенілметилу, 4-метокси-фенілметилу, гідроксиметилу, 2-гідроксипроп-2-ілу, фенілу, ціано, амінокарбонілу, метиламінокарбонілу, диметиламінокарбонілу, піролідін-1-ілкарбонілу, морфолін-4-ілкарбонілу, карбокси, метоксикарбонілу, аміно, гідрокси, метокси, 4-метоксифенокси і 6-метил-піридазин-3-ілокси.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу R^2 вибирається з групи R^{2f} , яка складається з 60 водню і ціано.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

R^3 , R^4 вибираються незалежно один від одного з групи $R^{3/4b}$, яка складається з водню, фтору, хлору, C_{1-3} -алкілу, трифторметилу, ціано, гідрокси і C_{1-3} -алкокси, або

$R^{3/4b}$ означає R^3 і R^4 , які є приєднаними до суміжних атомів вуглецю і об'єднаними з утворенням метилендіокси- чи етилендіокси-групи, або, разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють імідазольне, оксазольне чи тіазольне кільце, кожне з яких може бути необов'язково заміщеним одним чи двома заміщеннями, незалежно вибраними з метилу, диметиламіно, гідрокси і метокси.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

R^3 , R^4 вибираються незалежно один від одного з групи $R^{3/4c}$, яка складається з водню, фтору, хлору, метилу, трифторметилу, ціано, гідрокси і метокси.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

R^3 , R^4 вибираються незалежно один від одного з групи $R^{3/4c2}$, яка складається з водню, фтору і метилу.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

R^3 , R^4 вибираються незалежно один від одного з групи $R^{3/4d}$, яка складається з водню і фтору.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

R^5 вибирається з групи R^{5b} , яка складається з фтору, хлору, броду, C_{1-4} -алкілу, C_{3-6} -циклоалкіл- C_{1-3} -алкілу, C_{3-6} -циклоалкілу, (гетеро)арил- C_{1-3} -алкілу, (гетеро)арилу, ціано- C_{1-3} -алкілу, амінокарбоніл- C_{1-3} -алкілу, C_{1-3} -алкіл-амінокарбоніл- C_{1-3} -алкілу, ди-(C_{1-3} -алкіл)-амінокарбоніл- C_{1-3} -алкілу, піролідін-1-іл-карбоніл- C_{1-3} -алкілу, піперидин-1-іл-карбоніл- C_{1-3} -алкілу, піперазин-1-іл-карбоніл- C_{1-3} -алкілу, 4-(C_{1-3} -алкіл)-піперазин-1-іл-карбоніл- C_{1-3} -алкілу, морфолін-4-іл-карбоніл- C_{1-3} -алкілу, карбокси- C_{1-3} -алкілу, C_{1-3} -алкілокси-карбоніл- C_{1-3} -алкілу, аміно- C_{1-3} -алкілу, C_{1-3} -алкіламіно- C_{1-3} -алкілу, ди-(C_{1-3} -алкіл)-аміно- C_{1-3} -алкілу, піролідін-1-іл- C_{1-3} -алкілу, піперидин-1-іл- C_{1-3} -алкілу, піперазин-1-іл- C_{1-3} -алкілу, 4-(C_{1-3} -алкіл)-піперазин-1-іл- C_{1-3} -алкілу, морфолін-4-іл- C_{1-3} -алкілу, C_{1-3} -алкілкарбоніламіно- C_{1-3} -алкілу, (гетеро)арилкарбоніламіно- C_{1-3} -алкілу, 2-оксо-піролідін-1-іл- C_{1-3} -алкілу, 2-оксо-піперидин-1-іл- C_{1-3} -алкілу, 2-оксо-піперазин-1-іл- C_{1-3} -алкілу, 3-оксо-піперазин-1-іл- C_{1-3} -алкілу, 2-оксо-4-(C_{1-3} -алкіл)-піперазин-1-іл- C_{1-3} -алкілу, 3-оксо-4-(C_{1-3} -алкіл)-піперазин-1-іл- C_{1-3} -алкілу, 3-оксо-морфолін-4-іл- C_{1-3} -алкілу, гідрокси- C_{1-3} -алкілу, C_{1-3} -алкілаокси- C_{1-3} -алкілу, (гетеро)арилокси- C_{1-3} -алкілу, дифторметилу, трифторметилу, 2,2,2-трифтор-1-гідроксиетилу, 2,2,2-трифтор-1-гідрокси-1-метилетилу, 2,2,2-трифтор-1-гідрокси-1-(трифторметил)етилу, ціано, амінокарбонілу, C_{1-3} -алкіл-амінокарбонілу, ди-(C_{1-3} -алкіл)-амінокарбонілу, (гетеро)арил- C_{1-3} -алкіламінокарбонілу, N-(C_{1-3} -алкіл)-(гетеро)арил-амінокарбонілу, піролідін-1-іл-карбонілу, піперидин-1-іл-карбонілу, піперазин-1-іл-карбонілу, 4-(C_{1-3} -алкіл)-піперазин-1-іл-карбонілу, морфолін-4-іл-карбонілу, карбокси, C_{1-3} -алкокси-карбонілу, нітро, аміно, C_{1-3} -алкіламіно, ди-(C_{1-3} -алкіл)аміно, піролідін-1-ілу, піперидин-1-ілу, піперазин-1-ілу, 4-(C_{1-3} -алкіл)-піперазин-1-ілу, 4-(C_{1-3} -алкілкарбоніл)-піперазин-1-ілу, 4-(C_{1-3} -алкілоксикарбоніл)-піперазин-1-ілу, 4-(C_{1-3} -алкілсульфоніл)-піперазин-1-ілу, морфолін-4-ілу, C_{1-3} -алкіл-карбоніламіно, N-(C_{1-3} -алкіл)- C_{1-3} -алкіл-карбоніламіно, (гетеро)арилкарбоніламіно, N-(C_{1-3} -алкіл)-(гетеро)арилкарбоніламіно, (гетеро)арил- C_{1-3} -алкіл-карбоніламіно, N-(C_{1-3} -алкіл)-(гетеро)арил- C_{1-3} -алкіл-карбоніл аміно, 2-оксо-піролідін-1-ілу, 2-оксо-піперидин-1-ілу, 2-оксо-піперазин-1-ілу, 2-оксо-4-(C_{1-3} -алкіл)-піперазин-1-ілу, 3-оксо-піперазин-1-ілу, 3-оксо-4-(C_{1-3} -алкіл)-піперазин-1-ілу, 3-оксо-морфолін-4-ілу, амінокарбоніламіно, N-(амінокарбоніл)- C_{1-3} -алкіламіно, C_{1-3} -алкіл-амінокарбоніламіно, N-(C_{1-3} -алкіл-амінокарбоніл)- C_{1-3} -алкіламіно, N-[ди-(C_{1-3} -алкіл)амінокарбоніл]- C_{1-3} -алкіламіно, ди-(C_{1-3} -алкіл)-амінокарбоніл-аміно, піролідін-1-іл-карбоніламіно, піперидин-1-іл-карбоніламіно, піперазин-1-іл-карбоніламіно, 4-(C_{1-3} -алкіл)-піперазин-1-іл-карбоніламіно, морфолін-4-іл-карбоніламіно, C_{1-3} -алкілокси-карбоніл аміно, N-(C_{1-3} -алкіл)- C_{1-3} -алкілокси-карбоніламіно, C_{1-3} -алкіл-сульфоніламіно, N-(C_{1-3} -алкіл)- C_{1-3} -алкіл-сульфоніламіно, (гетеро)арилсульфоніламіно, N-(C_{1-3} -алкіл)-(гетеро)арилсульфоніламіно, оксо-імідазолідін-1-іла, гідрокси, C_{1-4} -алкілокси, C_{3-6} -циклоалкіл- C_{1-3} -алкілокси, (гетеро)арил- C_{1-3} -алкілокси, C_{3-6} -циклоалкілокси, (гетеро)арил-окси, ціано- C_{1-3} -алкілокси, амінокарбоніл- C_{1-3} -алкілокси, C_{1-3} -алкіл-амінокарбоніл- C_{1-3} -алкілокси, ди-(C_{1-3} -алкіл)-амінокарбоніл- C_{1-3} -алкілокси, піролідін-1-іл-карбоніл- C_{1-3} -алкілокси, піперидин-1-іл-карбоніл- C_{1-3} -алкілокси, піперазин-1-іл-карбоніл- C_{1-3} -алкілокси, 4-(C_{1-3} -алкіл)-піперазин-1-іл-карбоніл- C_{1-3} -алкілокси, морфолін-4-іл-карбоніл- C_{1-3} -алкіл-окси, карбокси- C_{1-3} -алкілокси, C_{1-3} -алкілокси-карбоніл- C_{1-3} -алкілокси, аміно- C_{1-3} -алкілокси, C_{1-3} -алкіламіно- C_{1-3} -алкілокси, ди-(C_{1-3} -алкіл)-аміно- C_{1-3} -алкілокси, піролідін-1-іл- C_{1-3} -алкілокси, піперидин-1-іл- C_{1-3} -алкілокси, піперазин-1-іл- C_{1-3} -алкілокси, 4-(C_{1-3} -алкіл)-піперазин-1-іл- C_{1-3} -алкілокси, морфолін-4-іл- C_{1-3} -алкілокси, 2-оксо-піролідін-1-іл- C_{1-3} -алкілокси,

2-оксо-піперидин-1-іл- C_{1-3} -алкілокси, 2-охо-піперазин-1-іл- C_{1-3} -алкілокси, 3-оксо-піперазин-1-іл- C_{1-3} -алкілокси, 2-оксо-4-(C_{1-3} -алкіл)-піперазин-1-іл- C_{1-3} -алкілокси, 3-оксо-4-(C_{1-3} -алкіл)-піперазин-1-іл- C_{1-3} -алкілокси, 3-оксо-морфолін-4-іл- C_{1-3} -алкілокси, гідрокси- C_{1-3} -алкілокси, C_{1-3} -алкілокси- C_{1-3} -алкілокси, тетрагідрофуран-3-іл-окси, тетрагідропиран-3-ил-окси, тетрагідропиран-4-ил-окси, тетрагідрофуранил- C_{1-3} -алкілокси, тетрагідропіраніл- C_{1-3} -алкілокси, дифторметокси, трифторметокси, C_{1-3} -алкілсульфаніл- C_{1-3} -алкілокси, C_{1-3} -алкілсульфініл- C_{1-3} -алкілокси, C_{1-3} -алкілсульфоніл- C_{1-3} -алкілокси, C_{1-3} -алкілсульфонілу, (гетеро)арилсульфонілу, аміноссульфонілу, C_{1-3} -алкіл-аміноссульфонілу, ди-(C_{1-3} -алкіл)-аміноссульфонілу, піролідін-1-іл-сульфонілу, піперидин-1-іл-сульфонілу, морфолін-4-іл-сульфонілу, піперазин-1-іл-сульфонілу і 4-(C_{1-3} -алкіл)-піперазин-1-іл-сульфонілу,

де вищезгаданий термін (гетеро)арил має таке значення, як визначено тут раніше чи буде визначено далі.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

R^5 вибирається з групи R^{5c} , яка складається з фтору, хлору, C_{1-4} -алкілу, (гетеро)арил- C_{1-3} -алкілу, (гетеро)арилу, аміноссульфонілу, аміно- C_{1-3} -алкілу, C_{1-3} -алкіламіно- C_{1-3} -алкілу, ди-(C_{1-3} -алкіл)-аміно- C_{1-3} -алкілу, піролідін-1-іл- C_{1-3} -алкілу, морфолін-4-іл- C_{1-3} -алкілу, C_{1-3} -алкілкарбоніламіно- C_{1-3} -алкілу, (гетеро)арилкарбоніламіно- C_{1-3} -алкілу, 2-оксо-піролідін-1-іл- C_{1-3} -алкілу, 3-оксо-морфолін-4-іл- C_{1-3} -алкілу, гідрокси- C_{1-3} -алкілу, C_{1-3} -алкілокси- C_{1-3} -алкілу, 2,2,2-трифтор-1-гідроксиетилу, 2,2,2-трифтор-1-гідрокси-1-метилетилу, 2,2,2-трифтор-1-гідрокси-1-трифторметил-етилу, трифторметилу, ціано, амінокарбонілу, C_{1-3} -алкіл-амінокарбонілу, ди-(C_{1-3} -алкіл)-амінокарбонілу, (гетеро)ариламінокарбонілу, піролідін-1-іл-карбонілу, піперидин-1-іл-карбонілу, піперазин-1-іл-карбонілу, морфолін-4-іл-карбонілу, 4-(C_{1-3} -алкіл)-піперазин-1-іл-карбонілу, карбокси, C_{1-3} -алкілокси-карбонілу, аміно, C_{1-3} -алкіламіно, ди-(C_{1-3} -алкіл)аміно, піролідін-1-ілу, піперидин-1-ілу, піперазин-1-ілу, морфолін-4-ілу, 2-оксо-піролідін-1-ілу, 2-оксо-піперидин-1-ілу, 2-оксо-піперазин-1-ілу, 3-оксо-піперазин-1-ілу, 3-оксо-морфолін-4-ілу, C_{1-3} -алкіл-карбоніламіно, (гетеро)арилкарбоніламіно, амінокарбоніламіно, C_{1-3} -алкіл-амінокарбоніламіно, ди-(C_{1-3} -алкіл)амінокарбоніламіно, піролідін-1-іл-карбоніламіно, піперидин-1-іл-карбоніламіно, піперазин-1-іл-карбоніламіно, морфолін-4-іл-карбоніламіно, C_{1-3} -алкілокси-карбоніламіно, гідрокси, C_{1-4} -алкілокси, гідрокси- C_{1-3} -алкілокси, C_{1-3} -алкілокси- C_{1-3} -алкілокси, дифторметокси, трифторметокси і (гетеро)арилокси,

де вищезгаданий термін (гетеро)арил означає феніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тієніл, тіазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл і піразиніл, кожний з яких необов'язково може бути заміщеним одним чи двома R^{10} .

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

R^5 вибирається з групи R^{5d} , яка складається з фтору, хлору, C_{1-3} -алкілу, гідрокси- C_{1-3} -алкілу, амінокарбонілу, C_{1-3} -алкіл-амінокарбонілу, аміно, C_{1-3} -алкіламіно, C_{1-3} -алкіл-карбоніламіно, гідрокси, C_{1-3} -алкілокси, трифторметилу, дифторметокси, трифторметокси і аміноссульфонілу.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

R^5 вибирається з групи R^{5e} , яка складається з фтору, хлору, метилу, аміно, гідрокси і метокси.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

R^6 , R^7 вибираються незалежно один від одного з групи $R^{6/7b}$, яка складається з фтору, хлору, бром, C_{1-3} -алкілу, C_{2-3} -алкінілу, трифторметилу, гідрокси, C_{1-3} -алкілокси і ціано, та/або

$R^{6/7b}$ означає один R^6 і один R^7 , які є приєднаними до суміжних атомів вуглецю і об'єднаними з утворенням метилендіокси-, дифторметилендіокси-, етилендіокси- чи C_{3-5} -алкілен-групи.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

R^6 , R^7 вибираються незалежно один від одного з групи $R^{6/7c}$, яка складається з фтору, хлору, метилу, етилу, трифторметилу, гідрокси, метокси і етокси.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

R^6 , R^7 вибираються незалежно один від одного з групи $R^{6/7d}$, яка складається з фтору, хлору, метилу, гідрокси і метокси.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

R^{10} вибирається незалежно один від одного з групи R^{10b} , яка складається з фтору, хлору, бром, C_{1-3} -алкілу, фенілу, дифторметилу, трифторметилу, ціано, амінокарбонілу, C_{1-3} -алкіламінокарбонілу, ди-(C_{1-3} -алкіл)амінокарбонілу, карбокси, C_{1-4} -алкілокси-карбонілу, нітро, аміно, ацетиламіно, метилсульфоніламіно, гідрокси, C_{1-3} -алкілокси, дифторметокси, трифторметокси, метилсульфанілу, метилсульфінілу, метилсульфонілу і аміноссульфонілу.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

R^{10} вибирається незалежно один від одного з групи R^{10c} , яка складається з фтору, хлору, метилу, дифторметилу, трифторметилу, ціано, гідрокси, метокси, дифторметокси і трифторметокси.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

5 R^{10} вибирається незалежно один від одного з групи R^{10d} , яка складається з фтору, метилу, ціано і метокси.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

10 R^N вибирається незалежно один від одного з групи R^{Nb} , яка складається з водню, C_{1-6} -алкілу, C_{3-6} -циклоалкілу, C_{3-6} -алкенілу, фенолу, C_{1-4} -алкілкарбонілу, фенолкарбонілу, C_{1-3} -алкіламінокарбонілу, феноламінокарбонілу, C_{1-4} -алкілоксикарбонілу, C_{1-4} -алкіл-сульфонілу і фенолсульфонілу,

де C_{1-6} -алкільна група необов'язково може бути моно- чи полізаміщеною фтором і необов'язково монозаміщеною фенолом, ціано, амінокарбонілом, C_{1-3} -алкіламінокарбонілом, ди- (C_{1-3} -алкіл)амінокарбонілом, карбокси, C_{1-4} -алкоксикарбонілом, C_{1-4} -алкілкарбоніламіно, гідрокси чи C_{1-4} -алкокси.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

20 R^N вибирається незалежно один від одного з групи R^{Nc} , яка складається з водню, фенолу, C_{1-4} -алкілкарбонільної, фенолкарбонільної, C_{1-3} -алкіламінокарбонільної, феноламінокарбонільної, C_{1-4} -алкілоксикарбонільної, C_{1-4} -алкілсульфонільної, фенолсульфонільної і C_{1-4} -алкільної групи, яка необов'язково може бути моно- чи поліфторованою і необов'язково монозаміщеною гідрокси, C_{1-4} -алкокси, ціано чи фенолом.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

25 R^N вибирається незалежно один від одного з групи R^{Nd} , яка складається з водню, метилу, бензилу, фенолу, ацетилу, трет-бутоксикарбонілу і метилсульфонілу.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

25 R^8 вибирається незалежно один від одного з групи R^{8b} , яка складається з водню і метилу.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу

R^8 вибирається незалежно один від одного з групи R^{8c} , яка складається з водню.

30 Кожний з R^{1x} , R^{2x} , $R^{3/4x}$, R^{5x} , $R^{6/7x}$, R^{Nx} , R^{8x} , R^{10x} , m являє собою відмінний, індивідуальний варіант здійснення для відповідного заміщення, як описано вище. Таким чином, враховуючи вищенаведені визначення, кращі конкретні варіанти здійснення першого аспекту даного винаходу повністю характеризуються цим терміном (R^{1x} , R^{2x} , $R^{3/4x}$, R^{5x} , $R^{6/7x}$, R^{Nx} , R^{8x} , R^{10x} , m), де кожному індексу x присвоєна конкретна цифра, яка доповнюється літерою від "a" і далі, по порядку. Індеси x і m можуть змінюватись незалежно один від одного. Всі окремі варіанти здійснення, описані терміном в дужках з повною комбінацією індесів x і m , у відношенні до наведених вище визначень, охоплюються даним винаходом.

40 Наступна Таблиця 1 ілюструє в якості прикладу і в порядку збільшення преференції від першого рядка до останнього такі варіанти здійснення даного винаходу від E-1 до E-36, які вважаються кращими. Це означає, що варіант здійснення E-36, представлений своїми даними в останньому рядку Таблиці 1, є найкращим варіантом.

Таблиця 1

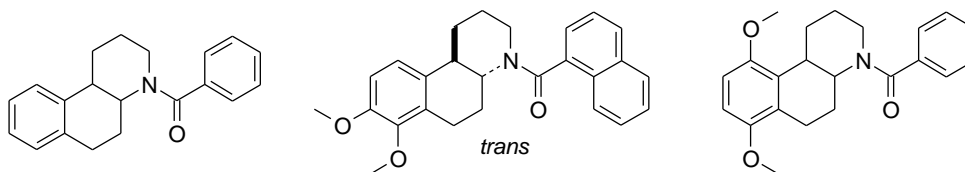
Кращі варіанти здійснення цього винаходу від E-1 до E-36

	R^1	R^2	R^3/R^4	R^5	R^6/R^7	R^{10}	R^8	R^N	m
E-1	R^{1b}	R^{2b}	$R^{3/4b}$	R^{5b}	$R^{6/7b}$	R^{10b}	R^{8a}	R^{Nb}	0,1
E-2	R^{1c}	R^{2c}	$R^{3/4c}$	R^{5c}	$R^{6/7c}$	R^{10c}	R^{8a}	-*	0,1
E-3	R^{1b}	R^{2b}	$R^{3/4d}$	R^{5c}	$R^{6/7d}$	R^{10d}	R^{8a}	R^{Nd}	0,1
E-4	R^{1b}	R^{2b}	$R^{3/4d}$	R^{5d}	$R^{6/7d}$	R^{10d}	R^{8b}	R^{Nd}	0,1
E-5	R^{1b}	R^{2b}	$R^{3/4d}$	R^{5e}	$R^{6/7d}$	R^{10d}	R^{8b}	R^{Nd}	0,1
E-6	R^{1c}	R^{2b}	$R^{3/4b}$	R^{5c}	$R^{6/7c}$	R^{10d}	R^{8b}	R^{Nd}	0,1
E-7	R^{1c}	R^{2b}	$R^{3/4b}$	R^{5d}	$R^{6/7d}$	R^{10d}	R^{8b}	R^{Nd}	0,1
E-8	R^{1b}	R^{2c}	$R^{3/4c}$	R^{5c}	$R^{6/7c}$	R^{10d}	R^{8b}	-*	0,1
E-9	R^{1c}	R^{2b}	$R^{3/4c}$	R^{5c}	$R^{6/7c}$	R^{10d}	R^{8b}	R^{Nd}	0,1
E-10	R^{1c}	R^{2c}	$R^{3/4c}$	R^{5c}	$R^{6/7c}$	R^{10d}	R^{8b}	-*	0,1
E-11	R^{1c}	R^{2c}	$R^{3/4c}$	R^{5d}	$R^{6/7d}$	R^{10d}	R^{8b}	-*	0,1
E-12	R^{1b}	R^{2c}	$R^{3/4c2}$	R^{5c}	$R^{6/7c}$	R^{10d}	R^{8b}	-*	0,1
E-13	R^{1c}	R^{2b}	$R^{3/4c2}$	R^{5c}	$R^{6/7c}$	R^{10d}	R^{8b}	R^{Nd}	0,1
E-14	R^{1c}	R^{2c}	$R^{3/4c2}$	R^{5c}	$R^{6/7c}$	R^{10d}	R^{8b}	-*	0,1

	R ¹	R ²	R ³ /R ⁴	R ⁵	R ⁶ /R ⁷	R ¹⁰	R ⁸	R ^N	m
E-15	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3/4c2}	R ^{5d}	R ^{6/7d}	R ^{10d}	R ^{8b}	-*	0,1
E-16	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3/4d}	R ^{5d}	R ^{6/7d}	R ^{10d}	R ^{8b}	-*	0,1
E-17	R ^{1d}	R ^{2c}	R ^{3/4d}	R ^{5d}	R ^{6/7d}	R ^{10d}	R ^{8b}	-*	0,1
E-18	R ^{1d}	R ^{2c}	R ^{3/4d}	R ^{5e}	R ^{6/7d}	R ^{10d}	R ^{8b}	-*	0,1
E-19	R ^{1d}	R ^{2d}	R ^{3/4d}	R ^{5e}	R ^{6/7d}	-*	R ^{8b}	-*	0,1
E-20	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3/4d}	R ^{5e}	R ^{6/7d}	-*	R ^{8b}	-*	0,1
E-21	R ^{1d2}	R ^{2e}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8b}	-*	0,1
E-22	R ^{1e}	R ^{2e}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8b}	-*	0,1
E-23	R ^{1e}	R ^{2e}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8c}	-*	0,1
E-24	R ^{1e}	R ^{2e}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8c}	-*	0
E-25	R ^{1d}	R ^{2f}	R ^{3/4d}	R ^{5e}	R ^{6/7d}	-*	R ^{8b}	-*	0,1
E-26	R ^{1e}	R ^{2f}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8b}	-*	0,1
E-27	R ^{1e}	R ^{2f}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8c}	-*	0,1
E-28	R ^{1e}	R ^{2f}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8c}	-*	0
E-29	R ^{1d2}	R ^{2c}	R ^{3/4d}	-*	-*	R ^{10d}	R ^{8b}	-*	0,1
E-30	R ^{1d2}	R ^{2d}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8b}	-*	0,1
E-31	R ^{1d2}	R ^{2e}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8b}	-*	0,1
E-32	R ^{1d2}	R ^{2f}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8b}	-*	0,1
E-33	R ^{1d2}	R ^{2f}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8b}	-*	0
E-34	R ^{1f}	R ^{2f}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8b}	-*	0,1
E-35	R ^{1f}	R ^{2f}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8c}	-*	0,1
E-36	R ^{1f}	R ^{2f}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8c}	-*	0

-* означає, що відповідної змінної не існує в даному варіанті здійснення

їх таутмери, стереоізомери, суміші і солі, за виключенням наступних сполук:



5 Відповідно, E-24 охоплює сполуки формули I, в яких:

R¹ вибирається з групи R^{1e}, яка складається з 4-гідрокси-фенілу, 4-аміно-3-метокси-фенілу, 3-фтор-4-гідрокси-фенілу, 4-аміно-3-хлор-фенілу, 3-хлор-4-гідрокси-фенілу, індол-3-ілу, індол-5-ілу, індол-6-ілу, 1-метил-індол-3-ілу, бензімідазол-5-ілу, індазол-5-ілу і бензотіазол-6-ілу;

10 R² вибирається з групи R^{2e}, яка складається з водню, фтору, бром, циклогексилметилу, фенілметилу, 4-метокси-фенілметилу, гідроксиметилу, 2-гідроксипроп-2-ілу, фенілу, ціано, амінокарбонілу, метиламінокарбонілу, диметиламінокарбонілу, піролідін-1-ілкарбонілу, морфолін-4-ілкарбонілу, карбокси, метоксикарбонілу, аміно, гідрокси, метокси, 4-метоксифенокси і 6-метил-піридазин-3-ілокси;

15 R³, R⁴ вибираються незалежно один від одного з групи R^{3/4d}, яка складається з водню і фтору;

R⁸ вибирається незалежно один від одного з групи R^{8c}, яка складається з водню; і m=0,

та їх таутмери, стереоізомери, суміші і солі.

Відповідно, E-28 охоплює сполуки формули I, в яких:

20 R¹ вибирається з групи R^{1e}, яка складається з 4-гідрокси-фенілу, 4-аміно-3-метокси-фенілу, 3-фтор-4-гідрокси-фенілу, 4-аміно-3-хлор-фенілу, 3-хлор-4-гідрокси-фенілу, індол-3-ілу, індол-5-ілу, індол-6-ілу, 1-метил-індол-3-ілу, бензімідазол-5-ілу, індазол-5-ілу і бензотіазол-6-ілу;

R² вибирається з групи R^{2f}, яка складається з водню і ціано;

25 R³, R⁴ вибираються незалежно один від одного з групи R^{3/4d}, яка складається з водню і фтору;

R⁸ вибирається незалежно один від одного з групи R^{8c}, яка складається з водню; і m=0,

та їх таутмери, стереоізомери, суміші і солі.

Відповідно, E-33 охоплює сполуки формули I, в яких:

R^1 вибирається з групи R^{1d2} , яка складається з 4-гідрокси-фенілу, 4-аміно-3-метокси-фенілу, 3-фтор-4-гідрокси-фенілу, 4-аміно-3-хлор-фенілу, 3-хлор-4-гідрокси-фенілу, індол-3-ілу, індол-5-ілу, індол-6-ілу, 1-метил-індол-3-ілу, бензімідазол-5-ілу, 6-метил-бензімідазол-5-ілу, 7-метил-бензімідазол-5-ілу, індазол-5-ілу і бензотіазол-6-ілу;

5 R^2 вибирається з групи R^{2f} , яка складається з водню і ціано;

R^3 , R^4 вибираються незалежно один від одного з групи $R^{3/4d}$, яка складається з водню і фтору;

R^8 вибирається незалежно один від одного з групи R^{8b} , яка складається з водню і метилу; і $m=0$,

10 та їх таутомери, стереоізомери, суміші і солі.

Відповідно, Е-36 охоплює сполуки формули I, в яких:

R^1 вибирається з групи R^{1f} , яка складається з бензімідазол-5-ілу, 6-метил-бензімідазол-5-ілу і 7-метил-бензімідазол-5-ілу;

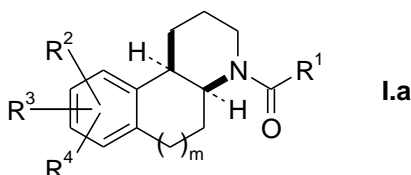
R^2 вибирається з групи R^{2f} , яка складається з водню і ціано;

15 R^3 , R^4 вибираються незалежно один від одного з групи $R^{3/4d}$, яка складається з водню і фтору;

R^8 вибирається незалежно один від одного з групи R^{8c} , яка складається з водню; і $m=0$,

та їх таутомери, стереоізомери, суміші і солі.

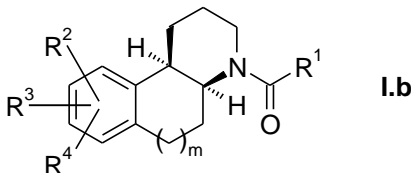
20 Інший кращий варіант здійснення цього винаходу описується формулою I.a



де підструктура піперидину і підструктура тетраліну ($m=1$) чи індану ($m=0$) утворюють структуру трициклічного ядра в сіс конфігурації, при цьому змінні R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і m є такими, як було визначено раніше чи буде визначено далі; відповідні сполуки охоплюються цим винаходом разом з їх таутомерами, стереоізомерами, сумішами і солями.

25

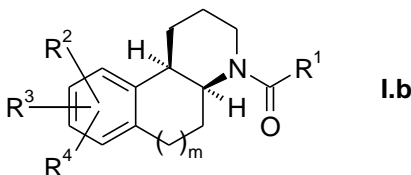
Інший кращий варіант здійснення цього винаходу описується формулою I.b



де структура трициклічного ядра має R конфігурацію при C-10b (для $m=1$)/C-4a (для $m=0$) і S конфігурацію при C-4a (для $m=1$)/C-9a (для $m=0$), при цьому змінні R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і m є такими, як було визначено раніше чи буде визначено далі; відповідні сполуки охоплюються цим винаходом разом з їх таутомерами, стереоізомерами, сумішами і солями.

30

Відповідно, один варіант втілення кращих сполук за цим винаходом включає сполуки формули I.b



35

де:

R^1 вибирається з групи R^{1e} , яка складається з 4-гідрокси-фенілу, 4-аміно-3-метокси-фенілу, 3-фтор-4-гідрокси-фенілу, 4-аміно-3-хлор-фенілу, 3-хлор-4-гідрокси-фенілу, індол-3-ілу, індол-5-ілу, індол-6-ілу, 1-метил-індол-3-ілу, бензімідазол-5-ілу, індазол-5-ілу і бензотіазол-6-ілу;

40 R^2 вибирається з групи R^{2e} , яка складається з водню, фтору, броду, циклогексилметилу, фенілметилу, 4-метокси-фенілметилу, гідроксиметилу, 2-гідроксипроп-2-ілу, фенілу, ціано, амінокарбонілу, метиламінокарбонілу, диметиламінокарбонілу, піролідін-1-ілкарбонілу, морфолін-4-ілкарбонілу, карбокси, метоксикарбонілу, аміно, гідрокси, метокси, 4-метоксифенокси і 6-метил-піридазин-3-ілокси;

R^3 , R^4 вибираються незалежно один від одного з групи $R^{3/4d}$, яка складається з водню і фтору;

R^8 вибирається незалежно один від одного з групи R^{8c} , яка складається з водню; і $m=0$,

5 та їх таутомери, стереоізомери, суміші і солі.

Іншим варіантом втілення кращих сполук за цим винаходом є сполуки формули I.b, де:

R^1 вибирається з групи R^{1e} , яка складається з 4-гідрокси-фенілу, 4-аміно-3-метокси-фенілу, 3-фтор-4-гідрокси-фенілу, 4-аміно-3-хлор-фенілу, 3-хлор-4-гідрокси-фенілу, індол-3-ілу, індол-5-ілу, індол-6-ілу, 1-метил-індол-3-ілу, бензімідазол-5-ілу, індазол-5-ілу і бензотіазол-6-ілу;

10 R^2 вибирається з групи R^{2f} , яка складається з водню і ціано;

R^3 , R^4 вибираються незалежно один від одного з групи $R^{3/4d}$, яка складається з водню і фтору;

R^8 вибирається незалежно один від одного з групи R^{8c} , яка складається з водню; і $m=0$,

15 та їх таутомери, стереоізомери, суміші і солі.

Іншим варіантом втілення кращих сполук за цим винаходом є сполуки формули I.b, де:

R^1 вибирається з групи R^{1f} , яка складається з бензімідазол-5-ілу, 6-метил-бензімідазол-5-ілу і 7-метил-бензімідазол-5-ілу;

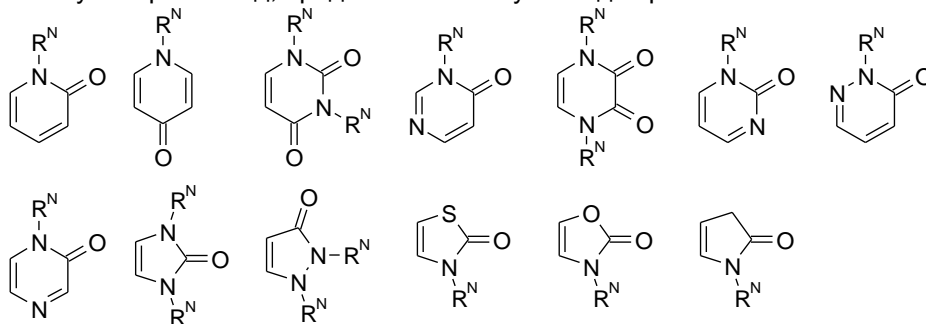
R^2 вибирається з групи R^{2f} , яка складається з водню і ціано;

20 R^3 , R^4 вибираються незалежно один від одного з групи $R^{3/4d}$, яка складається з водню і фтору;

R^8 вибирається незалежно один від одного з групи R^{8c} , яка складається з водню; і $m=0$,

та їх таутомери, стереоізомери, суміші і солі.

25 Що стосується дефініцій гетероароматичних груп, що містять N, таких як (гетеро)арил, який має в своєму каркасі один чи кілька атомів азоту, що несуть гідроксильну групу при атомі вуглецю, суміжному з азотом, чи в іншій позиції кільця, що робить можливим мезомерну взаємодію з азотом, то ці групи можуть утворювати таутомерну амідну підструктуру, яка є частиною даного винаходу; таутомерний амід, отриманий в результаті об'єднання гідроксильної групи і гетероароматичної сполуки, що містить N, може нести заміщення, інші ніж водень, на амідному атомі азоту. Приклади таких підструктур гетероароматичних груп, де може утворюватись таутомерний амід, представлені наступною добіркою:



35 де R^N є таким, як описано вище. Ці таутомерні структури можна віднести до гетероароматичних і ароматичних груп, наприклад таких, які утворюються (гетеро)арилом.

Певні терміни, використовувані тут раніше чи пізніше, щоб описати сполуки за цим винаходом, будуть тепер визначені більш докладно.

Терміни, не визначені тут окремо, мають ті значення, які надали б їм спеціалісти в даній галузі в світлі даного опису і контексту. Однак при використанні в описі, коли не вказується інше, наступні терміни мають вказані значення і дотримуються наступних правил.

40 В групах, радикалах чи фрагментах, визначених далі, число атомів вуглецю часто проставляється перед назвою групи, наприклад C_{1-6} -алкіл означає алкільну групу чи радикал, що має від 1 до 6 атомів вуглецю. Загалом, для груп, що містять дві чи більше підгруп, підгрупа, названа останньою, є місцем прикріплення радикала, наприклад заміщення "арил- C_{1-3} -алкіл-" означає арильну групу, зв'язану з C_{1-3} -алкільною групою, яка є зв'язаною з ядром чи групою, до якої приєднується заміщення.

45 Загалом, місце приєднання даного залишку до іншої групи буде змінюватись, тобто будь-який доступний атом, який несе водні, що піддаються заміщенню, в межах цього залишку, може бути зв'язувальним місцем для групи, що приєднується, коли не вказується інше.

Коли не вказується інше, у всьому описі і формулі винаходу, що додається, дана хімічна формула чи назва будуть охоплювати всі можливі конституційні ізомери і стереоізомери, включаючи енантіомери, діастереомери, cis/trans ізомери, E/Z ізомери і т.п., а також їх суміші, наприклад суміші 1:1 енантіомерів (які називають рацематами), суміші окремих енантіомерів в різних співвідношеннях, суміші діастереомерів чи суміші будь-яких перелічених вище форм, де такі ізомери існують, а також їх солі, включаючи фармацевтично прийнятні солі, та їх сольвати, такі як гідрати, включаючи сольвати вільних сполук чи сольвати якоїсь солі даної сполуки.

Використовуваний тут вираз "фармацевтично прийнятний" стосується таких сполук, матеріалів, композицій та/або лікарських форм, які, в межах здорового медичного судження, є придатними для використання в контакті з тканинами людини і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції чи іншої проблеми або ускладнення і які відповідають розумному співвідношенню користі/ризиків.

Термін "заміщений", як він тут використовується, означає, що будь-який один чи більше воднів на означеному атомі є заміненим з вибором із вказаної групи, за тієї умови, що нормальна валентність означеного атому не перевищується і що це заміщення дає стабільну сполуку.

Термін "частково ненасичений", як він тут використовується, означає, що в означеній групі чи фрагменті є наявним один, два чи більше, переважно один чи два, подвійних зв'язків. Переважно, як він тут використовується, термін "частково ненасичений" не включає повністю ненасичених груп чи фрагментів.

Термін "галоген" означає атом, вибраний з групи, що включає F, Cl, Br і I.

Термін "C_{1-n}-алкіл", де n може приймати значення від 1 до 18, означає насичену, розгалужену чи нерозгалужену вуглеводневу групу, що містить від 1 до n атомів C. Приклади таких груп включають метил, етил, n-пропил, ізопропил, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, n-пентил, ізопентил, неопентил, трет-пентил, n-гексил, ізогексил і т.д.

Термін "C_{1-n}-алкілен", де n є цілим числом від 1 до n, окремо чи в комбінації з іншим радикалом, означає ациклічний двохвалентний алкільний радикал з прямим чи розгалуженим ланцюгом, який містить від 1 до n атомів вуглецю. Наприклад, термін C₁₋₄-алкілен включає - (CH₂)-, -(CH₂-CH₂)-, -(CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂)-, -(C(CH₃)₂)-, -(CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-C(CH₃)₂)-, -(C(CH₃)₂-CH₂)-, -(CH(CH₃)-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-, -(CH(CH₂CH₂CH₃))-, -(CHCH(CH₃)₂)- і -C(CH₃)(CH₂CH₃)-.

Термін "C_{2-n}-алкілен", де n приймає значення від 3 до 10, означає розгалужену чи нерозгалужену вуглеводневу групу, що містить від 2 до n атомів C і подвійний зв'язок C=C. Приклади таких груп включають етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 1-гексеніл, 2-гексеніл, 3-гексеніл, 4-гексеніл, 5-гексеніл і т.д.

Термін "C_{2-n}-алкініл", де n приймає значення від 3 до 10, означає розгалужену чи нерозгалужену вуглеводневу групу, що містить від 2 до n атомів C і потрійний зв'язок C≡C. Приклади таких груп включають етиніл, 1-пропиніл, 2-пропиніл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-пентиніл, 1-гексиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 4-гексиніл, 5-гексиніл і т.д. Коли не вказується інше, алкінільні групи з'єднуються з рештою молекули через атом C в позиції 1. Відповідно, такі терміни, як 1-пропиніл, 2-пропиніл, 1-бутиніл і т.д., є еквівалентними термінам 1-пропин-1-іл, 2-пропин-1-іл, 1-бутин-1-іл і т.д. Це аналогічним чином стосується також C_{2-n}-алкенільних груп.

Термін "C_{1-n}-алкокси" означає групу C_{1-n}-алкіл-O, в якій C_{1-n}-алкіл є таким, як було визначено раніше. Приклади таких груп включають метокси, етокси, n-пропокси, ізопропокси, n-бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, n-пентокси, ізопентокси, неопентокси, трет-пентокси, n-гексокси, ізогексокси і т.д.

Термін "C_{1-n}-алкілкарбоніл" означає групу C_{1-n}-алкіл-C(=O), в якій C_{1-n}-алкіл є таким, як було визначено раніше. Приклади таких груп включають метилкарбоніл, етилкарбоніл, n-пропилкарбоніл, ізопропилкарбоніл, n-бутилкарбоніл, ізобутилкарбоніл, втор-бутилкарбоніл, трет-бутилкарбоніл, n-пентилкарбоніл, ізопентилкарбоніл, неопентилкарбоніл, трет-пентилкарбоніл, n-гексилкарбоніл, ізогексилкарбоніл і т.д.

Термін "C_{3-n}-циклоалкіл" означає насичену моно-, бі-, три- чи спірокарбоциклічну групу, що містить від 3 до n атомів C. Приклади таких груп включають циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл, циклододецил, біцикло[3.2.1]октил, спіро[4.5]децил, норпиніл, норбоніл, норкаріл, адамантил і т.д. Переважно, термін "C₃₋₇-циклоалкіл" означає насичені моноциклічні групи.

Термін "C_{5-n}-циклоалкеніл" означає C_{5-n}-циклоалکیلну групу, як її було визначено раніше, і додатково має щонайменше один подвійний зв'язок C=C.

Термін "C_{3-n}-циклоалкілкарбоніл" означає групу C_{3-n}-циклоалкіл-C(=O), де C_{3-n}-циклоалкіл є таким, як його було визначено раніше.

5 Термін "C_{3-n}-гетероциклоалкіл" означає насичену моно-, бі-, три- чи спірокарбоциклічну групу, як її було визначено раніше, з від 3-м до n-м атомів C, де m атомів вуглецю є заміщеними на m гетероатомів, незалежно вибраних з N, NR^N, O, S, SO і SO₂. Приклади таких груп включають азіридиніл, оксираніл, азетидиніл, оксетаніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, піперидиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперазиніл, морфолініл, 1,3-діоксаніл, 1,4-діоксаніл, тіоморфолініл, азепаніл, оксепаніл, тіепаніл, 1-аза-біцикло[2.2.2]октан, 1,4-діаза-біцикло[2.2.2]октан і т.д. Переважно, термін "гетероциклоалкіл" означає насичені моноциклічні C₅₋₆-циклоалکیلні групи, в яких один чи два атоми вуглецю є заміщеними на N та/або O.

15 Термін "три-(C₁₋₄-алкіл)силіл" означає силільні групи, які мають ідентичні або дві чи три різні алکیلні групи.

Термін "ди-(C₁₋₃-алкіл)аміно" означає аміногрупи з двома однаковими чи різними алкільними групами.

20 Коли групи чи залишки є необов'язково заміщеними, це стосується будь-якої форми групи чи залишку. Наприклад, коли алکیلна група є необов'язково моно- чи поліфторованою, це включає також алکیلні залишки, що є частиною більших груп, наприклад алкілокси, алкілкарбоніл, алкоксиалкіл і т.д., або коли (гетеро)арильна група є необов'язково моно- чи полізаміщеною певним заміщенням чи набором заміщень, це також включає (гетеро)арильні групи, що є частиною більших груп, наприклад (гетеро)арил-C_{1-n}-алкіл, (гетеро)арилокси, (гетеро)арилокси-C_{1-n}-алкіл, (гетеро)арил-C_{1-n}-алкілокси і т.д.

25 Відповідно, у випадках, коли, наприклад, R² чи R⁵ має значення, скажімо (гетеро)арилокси, тоді як (гетеро)арильні залишки є необов'язково моно- чи поліфторованими, і (гетеро)арил означає, між іншим, феніл, значення моно-, ди-, три-, тетра- і пентафторфенокси також є включеними. Те ж саме стосується груп чи залишків, в яких частина групи чи залишку заміщена іншою групою, наприклад група CH₂ є необов'язково заміщеною на O, S, NR^N, CO чи SO₂. Наприклад, коли залишок має, зокрема, значення гідрокси-C₁₋₃-алкіл, де група CH₂ є необов'язково заміщеною на CO (=карбоніл), то це включає також карбокси, карбоксиметил, гідроксиметилкарбоніл, 1-гідрокси-2-оксо-етил, карбоксиетил, 2-карбоксиетил, 1-карбоксиетил, гідроксиметил-карбонілметил, 1-гідрокси-2-оксо-пропил, гідроксиетилкарбоніл, (2-гідроксиетил)-карбоніл, гідрокси-3-оксо-пропил, 1-гідрокси-3-оксо-пропил, 2-гідрокси-3-оксо-пропил, (1-гідроксиетил)-карбоніл, 2-гідрокси-1-оксо-проп-2-ил, гідрокси-2-оксо-проп-2-ил і 3-гідрокси-1-оксо-проп-2-ил. Аналогічно, таке визначення, як C_{1-n}-алкіл, де одна чи більше груп CH₂ є необов'язково заміщеними, наприклад карбонілом, і який є необов'язково заміщеним, наприклад гідрокси чи аміно, включає також конкретні залишки, що не мають групи CH та/або CH₂, наприклад карбокси і амінокарбоніл.

40 Всі атоми/елементи, описані тут, включаючи атоми, які є частиною групи, включають всі стабільні ізотопні форми відповідного елемента. Наприклад, коли б не згадувався водень, окремо чи як частина групи, такої як метил, це включає водень і дейтерій як стабільні ізотопні форми елемента водень.

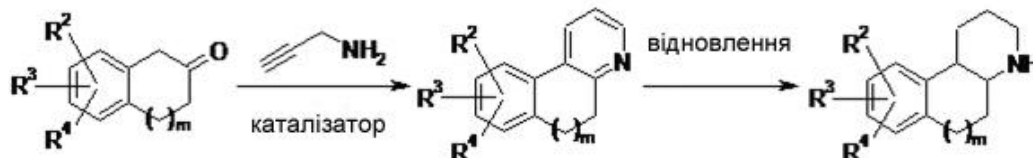
45 Сполуки за цим винаходом можуть бути отримані відомими методами синтезу. Переважно, такі сполуки отримуються методами за цим винаходом, які далі будуть описані більш докладно.

На Схемі 1 показаний загальний спосіб отримання серцевинних структур сполук за цим винаходом з використанням трициклічного піридину в якості попередника для каркасу трициклічного піридину; R², R³, R⁴ і m мають значення, як їх було визначено раніше і буде визначено пізніше. Трициклічний піридин можна отримати з 2-інданонів (m=0) чи 2-тетралонів (m=1) і пропаргіламіну чи його похідного шляхом з'єднання цих двох вихідних сполук в присутності каталізатора, такого як солі чи комплекси золота і міді, переважно NaAuCl₄ і CuCl₂ (дивись J. Org. Chem. 2003, 68, 6959-6966). Цю реакцію звичайно проводять в спиртах, таких як етанол, при температурі від 20 до 120°C при звичайному нагріванні чи нагріванні мікрохвильовим випромінюванням. Отриману структуру піридину перетворюють на похідне піперидину шляхом відновлення воднем в присутності каталізатора на основі перехідного металу, такого як PtO₂, Pt/C, Pd/C, Rh/C, ренеєвський Ni чи їх суміші. До числа розчинників, яким віддають перевагу, входять спирти, наприклад метанол і етанол, етилацетат, оцтова кислота, вода, ефір, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, N-метилпіролідинон, гексани, метилциклогексан чи їх суміші, які необов'язково використовуються в комбінації з добавками, такими як кислота, наприклад трифтороцтова кислота, соляна кислота

і сірчана кислота, при температурі від 10 до 150°C, переважно від 20 до 80°C, і тиску водню від 1 до 150 бар, переважно від 1 до 20 бар. Як варіант, відновлення можна здійснювати після перетворення піридину на іон піридинію шляхом N-алкілювання, N-ацилювання чи N-сульфонілювання з використанням обробки джерелом гідриду, таким як NaBH_4 чи LiAlH_4 .

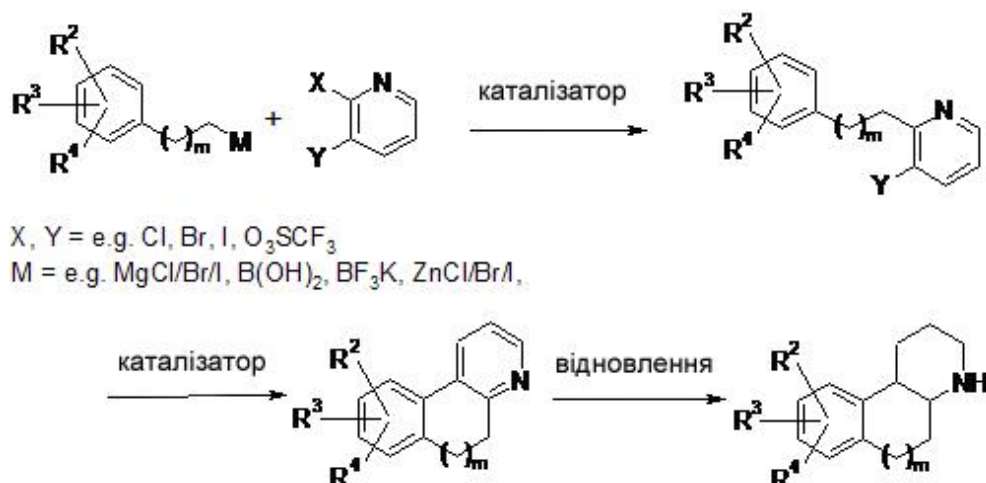
Останній реагент краще використовувати у вуглеводнях, ефірі, тетрагідрофурані, 1,4-діоксані, бензолі чи толуолі, тоді як перший краще використовувати в спиртах, наприклад метанолі чи етанолі, і воді, необов'язково в комбінації з ко-розчинником, таким як тетрагідрофуран, 1,4-діоксан чи N-метилпіролідінон, а також з добавкою, такою як кислота, наприклад оцтова кислота, чи основа, наприклад гідроксид натрію.

Схема 1. Стратегія 1 створення трициклічного каркасу



Другий реальний спосіб синтезу, альтернативний способу синтезу попередника трициклічного піридину, описаному на Схемі 1, показано на Схемі 2; R^2 , R^3 , R^4 і m є такими, як було тут визначено раніше і буде визначено пізніше. Зшивання металічного похідного фенілметилу (для $m=0$) чи фенетилу (для $m=1$) в присутності каталізатора на основі перехідного металу з 2,3-дигалогенідом чи псевдогалогенідом піридину забезпечує отримання необхідного проміжного продукту. Придатними металічними залишками в металічному похідному фенілметилу можуть бути, наприклад, MgCl , MgBr , $\text{B}(\text{OH})_2$, $\text{B}(\text{OCMe}_2\text{CMe}_2\text{O})$, BF_3K , ZnCl , ZnBr чи ZnI , а придатним галогенідом чи псевдогалогенідом при піридині переважно є Cl , Br , I , F_3CSO_3 , $p\text{-TolSO}_3$ і MeSO_3 . В залежності від партнерів по зшиванню можуть використовуватись різні каталізатори, головним чином на основі Pd , Ni , Cu чи Fe . $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}[1,1'\text{-біс(дифенілфосфіно)фероцен}]\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ чи Pd на C , наночастки Pd чи Fe , $\text{Pd}(\text{II})$, $\text{Ni}(\text{II})$, $\text{Fe}(\text{II})$ або солі $\text{Fe}(\text{III})$, такі як $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2$, PdCl_2 , NiCl_2 чи FeCl_3 , необов'язково в комбінації з 2-(необов'язково заміщений феніл)феніл-дициклогексиллом чи ди-трет-бутилфосфіном, трифенілфосфіном, тритолілфосфіном, трифурил-фосфіном, три-трет-бутилфосфіном, трициклогексилфосфіном, при цьому сіль 1,3-диарил-імідазолідинію чи сіль 1,3-диарил-дигідроімідазолідинію є деякими з найчастіше використовуваних каталізаторів. Зшивання краще проводити в толуолі, тетрагідрофурані, 1,4-діоксані, 1,2-диметоксигетані, N , N -диметилформаміді, N , N -диметилацетаміді, N -метилпіролідіноні чи в їх сумішах, які в залежності від партнерів по зшиванню, необов'язково комбінуються зі спиртом, наприклад метанолом, водою, солями лужних металів, такими як LiCl , NaOH , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaO_2CCH_3 чи K_3PO_4 , солями амонію, наприклад Bu_4NCl , чи солями срібла, наприклад AgO_3SCF_3 , при температурі від -10 до 150°C. Наступну циклізацію бензил- чи фенетилпіридину для отримання трициклічної структури піридину можна проводити з використанням іншої реакції в присутності каталізатора на основі перехідного металу, переважно Pd , наприклад на основі $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CC}_3)_2$ чи $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCMe}_3)_2$, і фосфінового ліганду, такого як, наприклад, ди-трет-бутил-метилфосфін, трициклогексилфосфін, трифеніл-фосфін, три(4-фторфеніл)фосфін чи 2-(2-диметиламінофеніл)феніл-дифеніл-фосфін. Найкраще проводити циклізацію в присутності солі калію, наприклад K_2CO_3 чи KO_2CCH_3 , необов'язково в комбінації з сіллю срібла, наприклад Ag_2CO_3 чи AgO_3SCF_3 , та/або півалевою кислотою в N , N -диметилацетаміді при температурі від 40 до 160 °C (дивись, наприклад, Tetrahedron 2008, 64, 6015-20 і наведені там посилання).

Схема 2. Стратегія 2 створення трициклічного каркасу

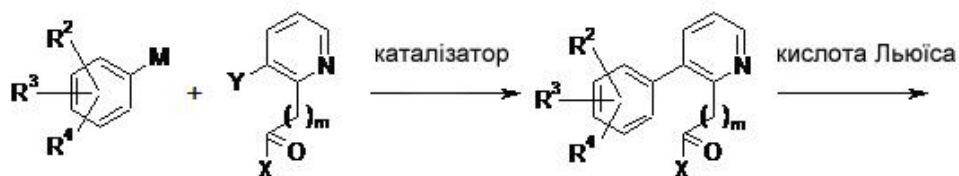


X, Y = e.g. Cl, Br, I, O₃SCF₃

M = e.g. MgCl/Br/I, B(OH)₂, BF₃K, ZnCl/Br/I,

На Схемі 3 показана стратегія отримання попередника трициклічного піридину, альтернативна описаній на Схемі 1; R², R³, R⁴ і m є такими, як було тут визначено раніше і буде визначено пізніше. Зшивання металічного похідного фенолу, при цьому металом є, наприклад, MgCl, MgBr, B(OH)₂, B(OCMe₂CMe₂O), BF₃K, ZnCl, ZnBr чи ZnI, в присутності каталізатора на основі перехідного металу, з похідним піридин-2-карбонової кислоти або похідним заміщеної 3-галогенідом чи псевдогалогенідом піридин-2-карбонової кислоти (m=0) чи похідним піридин-2-илоцтової кислоти (m=1), де похідним карбонової кислоти переважно є карбонова кислота, складний ефір карбонової кислоти чи карбонітрил, забезпечує отримання першого проміжного продукту. В залежності від партнерів по зшиванню, можуть використовуватись різні каталізatori, переважно на основі Pd, наприклад Pd(PPh₃)₄, Pd[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]Cl₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd на C, наночасток Pd, солей Pd(II), таких як Pd(O₂CCH₃)₂ чи PdCl₂, необов'язково в комбінації з 2-(необов'язково заміщений фенол)фенілдициклогексилом чи ди-трет-бутил-фосфіном, трифенілфосфіном, тритолілфосфіном, трифурилфосфіном, три-трет-бутил-фосфіном, трициклогексилфосфіном, сіллю 1,3-диарилімідазолідинію чи сіллю 1,3-диарил-дигідроімідазолідинію, необов'язково в присутності солей лужних металів, таких як LiCl, NaOH, NaO^tBu, KO^tBu, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaO₂CCH₃ чи K₃PO₄, солей амонію, наприклад Bu₄NCl, та/або солей срібла, наприклад AgO₃SCF₃, переважно використовуваних в толуолі, тетрагідрофурані, 1,4-діоксані, N, N-диметилформаміді, N, N-диметилацетаміді, N-метилпіролідиноні чи їх сумішах, необов'язково в комбінації з водою, при температурі від -10 до 150 °C. Наступне внутрішньомолекулярне ацилювання за Фріделем-Крафтсом забезпечує отримання трициклічного піридинового каркасу шляхом активації функціональності карбокси, наприклад карбонової кислоти, ангідриду, змішаного ангідриду чи ефіру, карбонілхлориду чи нітрилу, з кислотою Льюїса, в залежності від типу групи карбокси і електронної природи бензольної підструктури, наприклад бромисто-водневої кислоти, соляної кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, трифтороцтової кислоти, метансульфонової кислоти, толуолсульфонової кислоти, трифторметансульфонової кислоти, SnCl₄, FeCl₃, AlBr₃, AlCl₃, SbCl₅, BCl₃, BF₃, ZnCl₂, монтморилонітів, POCl₃ і PCl₅, переважно в інертному розчиннику, наприклад ацетонітрилі, дихлорметані, 1,2-дихлорметані, 1,4-діоксані, 1,2-диметоксиетані, вуглеводнях, нітробензолі чи хлорбензолі при температурі від 0 до 180 °C. Відновлення отриманої у такий спосіб кетогрупи краще здійснювати воднем в присутності каталізатора на основі перехідного металу, наприклад Pd/C, Pd(OH)₂, PtO₂, Pt/C чи Rh/C, в спирті, наприклад метанолі, гліколі чи етанолі, воді, оцтовій кислоті, етилацетаті, N-метилпіролідиноні, тетрагідрофурані, 1,4-діоксані, ефірі чи їх сумішах, необов'язково в присутності кислоти, наприклад соляної кислоти, при температурі від 0 до 180 °C, переважно від 20 до 120 °C, і тиску водню від 1 до 100 бар, переважно від 1 до 10 бар. Як варіант, відновлення кетогрупи може здійснюватись за допомогою гідриду, наприклад триетилсилану, борану, борогідриду натрію чи гідриду літію-алюмінію, необов'язково в присутності кислоти Льюїса, наприклад BF₃, AlCl₃, InCl₃, SnCl₄, FeCl₃, ZnCl₂, оцтової кислоти, трифтороцтової кислоти, соляної кислоти, метансульфонової кислоти чи трифторметансульфонової кислоти при температурі від 0 до 140 °C.

Схема 3. Стратегія створення трициклічного каркасу

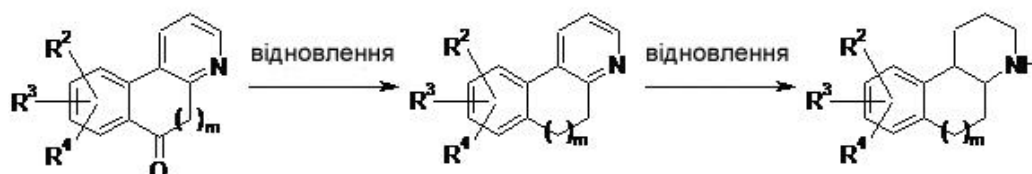


Y = e.g. Cl, Br, I, OSO₂CF₃

X = e.g. OH, OC₁₋₄-алкіл чи CN для COX

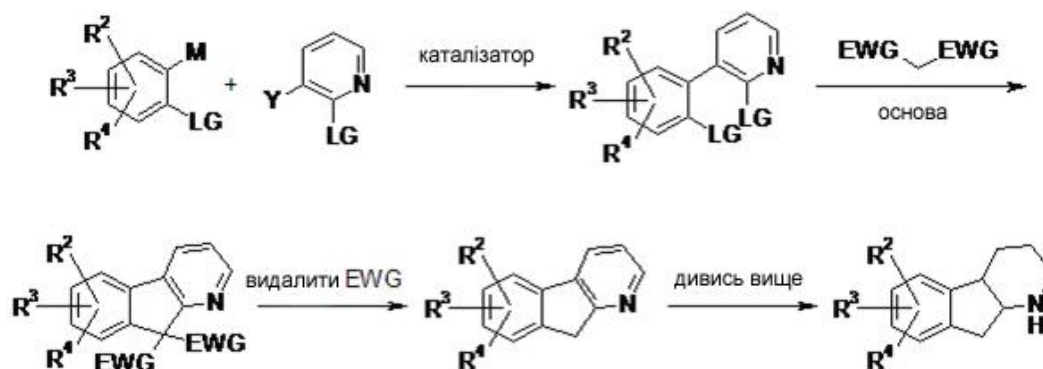
X переважно вводиться після зшивання: Cl, залишок ангідриду, залишок змішаного ангідриду

M = e.g. MgCl/Br/I, B(OH)₂, BF₃K, ZnCl/Br/I,



На Схемі 4 показана стратегія, придатна для отримання каркасу сполук за цим винаходом, де m дорівнює 0; R², R³ і R⁴ мають такі значення, які були визначені тут раніше і будуть визначені пізніше. Структура феніл-піридил збирається шляхом каталізованого перехідним металом зшивання, як показано на Схемі 3. Для цієї мети було використано нуклеофільну фенільну групу, що несе M, і електрофільну піридинову групу, що несе Y, хоча можуть використовуватись ароматичні будівельні блоки протилежної реактивності, тобто феніл несе Y, а піридин несе M, забезпечуючи такий самий продукт зшивання. Отримана сполука несе дві потенційні заміщувані групи, переважно фтор, хлор, бром, арилсульфонат, нітро чи арилсульфоніл, по одній на кожному (гетеро)ароматичному кільці, суміжному зі зв'язком феніл-піридил. Діаніонний метиленовий синтон, наприклад малінова кислота, складний малоновий дієфір, малодинітрил, ціанооцтова кислота чи ціанооцтовий складний ефір, в комбінації з основою, наприклад Cs₂CO₃, K₂CO₃, Na₂CO₃, KO^tBu, NaOEt, NaOMe, NEt₃, ⁱPr₂NEt, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]-ундек-7-ен, послідовно замінює обидві заміщувані групи ароматичними нуклеофільними заміщеннями з утворенням інденопіридинового каркасу. Кращими розчинниками для цього перетворення, яке переважно проводять при температурі від 0 до 180 °C, серед інших, є N-метилпіролідинон, N, N-диметилацетамід, N, N-диметилформамід, спирт, наприклад етанол, ізопропанол чи трет-бутанол, вода, диметилсульфоксид, 1,4-діоксан, тетрагідрофуран або їх суміші. Карбоксильні електроноакцепторні групи видаляють гідролізом з використанням основи, наприклад NaOH чи KOH, або кислоти, наприклад HCl чи H₂SO₄, у водному чи спиртовому розчині з утворенням групи карбокси, яка декарбоксилюється спонтанно чи при нагріванні в кислому чи основному середовищі. Така обробка особливо підходить для сполук, що несуть одну чи більше електроноакцепторних груп на фенільному кільці.

Схема 4. Стратегія 4 створення трициклічного каркасу



Y = e.g. Cl, Br, I, OSO₂CF₃

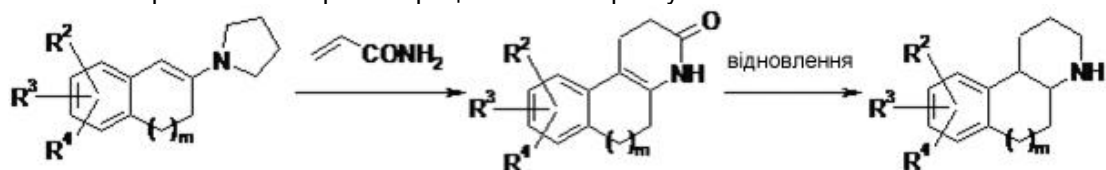
M = e.g. MgCl/Br/I, B(OH)₂, B(OCMe₂CMe₂O), BF₃K, ZnCl/Br/I

LG заміщувана група e.g. F, Cl, Br

EWG = електроноакцепторна група, e.g. CO₂H, CO₂C₁₋₄-alkyl, CN, NO₂, SO₂Ph, SO₂C₁₋₄-alkyl

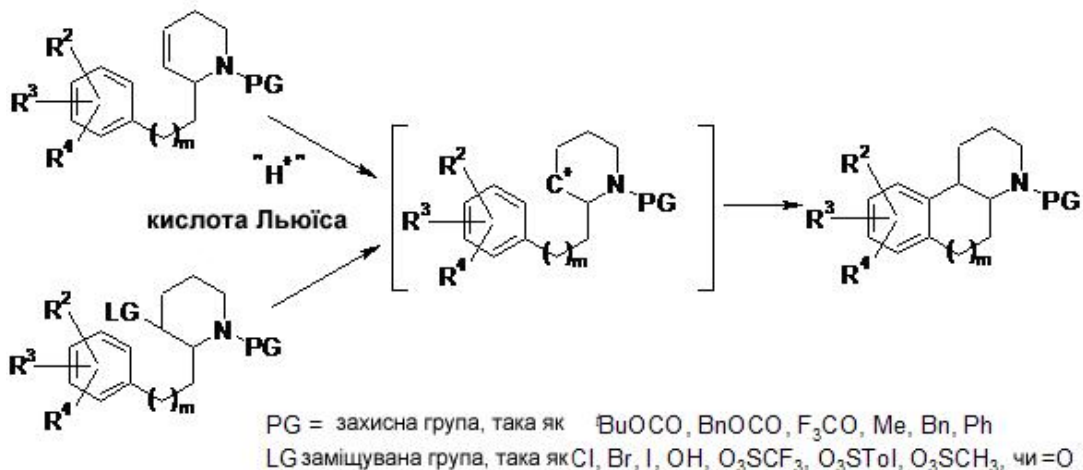
На Схемі 5 показане складання трициклічного каркасу за цим винаходом, починаючи з відповідного піролідин енаміну 2-інданонів чи 2-тетралонів і акриламід; R^2 , R^3 , R^4 і m мають такі значення, які були визначені тут раніше і будуть визначені пізніше. Бажану трициклічну структуру у вигляді дигідропіридинону було отримано шляхом нагрівання обох партнерів по реакції при температурі від 60 до 150°C. Відновлення подвійного зв'язку воднем в присутності перехідного металу, такого як паладій на вуглєці, або з джерелом гідриду, таким як триалкілсилан, наприклад триетилсилан, борогідрид, наприклад NaBH_4 , $\text{NaBH}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_3$ чи NaH_3BCN , або аланат, наприклад LiAlH_4 , необов'язково в присутності добавки, такої як кислота Льюїса, наприклад оцтова кислота, трифтороцтова кислота, AlCl_3 чи $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, забезпечує отримання трициклічного піперидинову. Наступне відновлення аміду переважно досягається з використанням джерела гідриду, наприклад NaBH_4 , в комбінації з оцтовою кислотою в 1,4-діоксані, LiAlH_4 в тетрагідрофурані чи ефірі, чи дигідробіс(2-метоксиетокси)алюмінату натрію в етиленгліколовому диметиловому ефірі при температурі від 0 до 100°C.

Схема 5. Стратегія 5 створення трициклічного каркасу



Інший загальноприйнятний підхід до отримання основних структур сполук за цим винаходом базується на реакції електрофільного ароматичного заміщення (Схема 6); R^2 , R^3 , R^4 і m мають такі значення, які були визначені тут раніше і будуть визначені пізніше. При цьому ароматична частина молекули реагує з позитивно зарядженим атомом вуглецю піперидинового кільця з утворенням трициклічного каркасу. Реакційно здатний проміжний продукт, що несе позитивно заряджений атом вуглецю в азіциклі, можна отримати шляхом додавання кислоти Льюїса до олефінового зв'язку чи карбонільної групи або активацією відповідно позиціонованої заміщуваної групи, такої як Cl , Br , I , OH , O_3SCF_3 , O_3SMe чи $\text{O}_3\text{S-p-Tol}$. Для цієї класичної реакції описана велика кількість кислот Льюїса, які також можуть використовуватись. Кілька найбільш широко використовуваних – це бромисто-воднева кислота, йодистоводнева кислота, соляна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, P_4O_{10} , трифтороцтова кислота, метансульфонова кислота, толуолсульфонова кислота, трифторметансульфонова кислота, $\text{Sc}(\text{O}_3\text{SCF}_3)_3$, InCl_3 , InBr_3 , SnCl_4 , FeCl_3 , AlBr_3 , AlCl_3 , SbCl_5 , BCl_3 , BF_3 , ZnCl_2 , монтморилоніти, POCl_3 і PCl_5 . В залежності від нахилу заміщуваної групи і електронної природи ароматичного кільця, повинні використовуватись більш чи менш сильні кислотні каталізатори. Крім згаданих кислотних каталізаторів, ефективними в таких реакціях можуть бути солі срібла, наприклад AgO_3SCF_3 , при використанні галогенідів в якості заміщуваних груп. Кращими розчинниками є вуглеводні, такі як гексан чи циклогексан, хлоровані вуглеводні, такі як дихлорметан чи 1,2-дихлорметан, перфторовані вуглеводні, нітробензол, ацетонітрил, хлоровані бензоли, гетероароматичні сполуки, такі як хінолін, 1,2-диметоксиетан, 1,4-діоксан, ефір, іонні ліпіди, вода, оцтова кислота чи їх суміші, хоча не всі з цих розчинників можуть використовуватись з усіма переліченими вище кислотами Льюїса. Ці реакції здійснюються при температурі від -10 до 220°C, переважно від 20°C до 180°C. Реакції можуть проводитись також під мікрохвильовим випромінюванням.

Схема 6. Стратегія 6 створення трициклічного каркасу



Представлені способи синтезу ґрунтуються на використанні захисних груп. Придатні захисні групи для відповідних функцій та їх видалення є описаними тут далі і можуть використовуватись аналогічно (дивись також: Protecting Groups, Philip J. Kocienski, 3rd edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004 і наведені там посилання).

5 Далі субститутивно підсумовується отримання кількох можливих похідних сполук загальної формули I чи їх попередників, описаних вище, що несуть певні функціональні групи для складання інших сполук загальної формули I чи їх попередників. Ця добірка жодним чином не претендує на повноту, а лише пропонує деякі можливості в якості прикладу.

10 Коли в процесі за цим винаходом отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять аміно-, алкіламіно- чи іміногрупу, то шляхом ацилювання чи сульфонілювання їх можна перетворити на відповідну ацильну чи сульфонільну сполуку загальної формули I чи її попередника.

15 Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять групу гідрокси, то шляхом ацилювання чи сульфонілювання їх можна перетворити на відповідну ацильну чи сульфонільну сполуку загальної формули I чи її попередника.

Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять групу гідрокси, то шляхом алкілювання їх можна перетворити на відповідний ефір загальної формули I чи її попередника.

20 Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять аміно-, алкіламіно- чи іміногрупу, то шляхом алкілювання чи відновного алкілювання їх можна перетворити на відповідну алкільну сполуку загальної формули I чи її попередника.

Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять нітрогрупу, то шляхом відновлення їх можна перетворити на відповідну аміносполуку.

25 Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять іміногрупу, то шляхом нітразування і наступного відновлення їх можна перетворити на відповідну N-аміно-іміносполуку.

Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять C₁₋₄-алкілоксикарбонільну групу, то шляхом розщеплення ефіру їх можна перетворити на відповідну карбокисполуку.

30 Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять групу карбокси, то шляхом етерифікації їх можна перетворити на відповідний складний ефір загальної формули I чи його попередника.

35 Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять групу карбокси чи складноефірну групу, то шляхом реакції з аміном їх можна перетворити на відповідний амід загальної формули I чи його попередника.

40 Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять ароматичну підструктуру, то шляхом реакції електрофільного заміщення їх можна дериватизувати за допомогою атому хлору, бром- чи йоду, або групи нітро, сульфонової кислоти, хлорсульфонільної чи ацильної групи у відповідну сполуку загальної формули I чи її попередника.

45 Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять аміногрупу, приєднану до ароматичної чи гетероароматичної групи, то їх можна перетворити на відповідну ціано-, фтор-, хлор-, бром-, йод-, гідрокси-, меркапто- чи азидо-дериватизовану сполуку загальної формули I чи її попередника шляхом діазотування аміногрупи і наступного заміщення діазогрупи на ціанід, фторид, хлорид, бромід, йодид, гідроксид, алкіл чи сірководень або азид, відповідно.

50 Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять аміногрупу, приєднану до ароматичної чи гетероароматичної групи, то їх можна перетворити на відповідну арил-дериватизовану ароматичну сполуку загальної формули I чи її попередника шляхом діазотування аміногрупи і наступного заміщення отриманої діазогрупи на відповідний арильний нуклеофіл, опосередкованого придатним видом перехідного металу.

55 Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять атом хлору, бром- чи йоду або групу трифторметилсульфонілокси-, мезилокси- чи тозилокси-, приєднану до ароматичної чи гетероароматичної групи, то їх можна перетворити на відповідну арил-, алкеніл-, алкініл- чи алкіл-дериватизовану сполуку загальної формули I чи її попередника шляхом заміщення відповідної групи на арил, алкеніл, алкініл чи алкіл з використанням процесу, опосередкованого придатним видом перехідного металу.

Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять атом хлору, бром- чи йоду або групу трифторметилсульфонілокси-, мезилокси- чи тозилокси-, приєднану до

ароматичної чи гетероароматичної групи, то можна здійснити заміщення на ціано для отримання відповідної ароматичної сполуки загальної формули I чи її попередника.

Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять атом хлору, бромово чи йоду або групу трифторметилсульфонілокси-, мезилокси- чи тозиллокси-, приєднану до ароматичної чи гетероароматичної групи, то можна здійснити заміщення на водень для отримання відповідної ароматичної сполуки загальної формули I чи її попередника.

Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять два гетероатоми біля суміжних атомів вуглецю, які являються аміно і гідрокси, аміно чи меркапто, то ці гетероатоми можна зв'язати через атом вуглецю групи карбокси для утворення підструктури циклічного амідину, імінового ефіру чи імінотіоефіру, яка може бути частиною ароматичного кільця.

Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять ціаногрупу, то їх шляхом відновлення можна перетворити на аміноалкіл-дериватизовану сполуку загальної формули I чи її попередника.

Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять ціаногрупу, то їх можна перетворити на N-гідроксикарбамімідоїлну групу шляхом обробки гідроксиламіном.

Коли отримується сполука загальної формули I, яка містить N-гідроксикарбамімідоїлну групу, то її можна перетворити на оксадіазол-дериватизовану сполуку загальної формули I чи її попередника шляхом обробки карбоксильною чи спорідненою групою.

Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять амінокарбонільну групу, то їх можна перетворити шляхом дегідрування на відповідну ціаносполуку загальної формули I чи її попередника.

Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять кето- чи альдегідну групу, то їх можна перетворити шляхом відновлення на відповідну сполуку гідрокси загальної формули I чи її попередника.

Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять карбонову кислоту чи амінокарбонільну групу, то їх можна перетворити шляхом реакції перегрупування на відповідну аміно-дериватизовану сполуку загальної формули I чи її попередника.

Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять кето- чи альдегідну групу, то їх можна перетворити на алкеніл-дериватизовану сполуку загальної формули I чи її попередника.

Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять олефіновий подвійний $C=C$ чи потрійний $C\equiv C$ зв'язок, то їх можна відновити для отримання відповідної насиченої сполуки загальної формули I чи її попередника.

Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять кето- чи альдегідну групу, то їх можна перетворити на відповідну третинну чи вторинну сполуку гідрокси загальної формули I чи її попередника.

Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять групу ефіру карбонової кислоти, то їх можна перетворити на третинний спирт шляхом додавання двох еквівалентів органометалічної сполуки.

Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять первинну чи вторинну групу гідрокси, то їх можна перетворити шляхом окислення на відповідну карбонільну сполуку загальної формули I чи її попередника.

Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять олефіновий зв'язок, то їх можна перетворити на відповідну сполуку гідрокси загальної формули I чи її попередника шляхом гідроборації з наступним окисненням.

Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять олефіновий зв'язок, то їх можна перетворити шляхом дигідроксилування на відповідну сполуку 1,2-дигідрокси загальної формули I чи її попередника.

Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять олефіновий зв'язок, то їх можна перетворити шляхом озонолізу на відповідну карбонільну сполуку загальної формули I чи її попередника.

Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять олефіновий зв'язок, то їх можна перетворити на відповідну сполуку гідрокси загальної формули I чи її попередника шляхом епоксидування з наступним розкриттям оксиранового кільця за допомогою джерела гідриду.

Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять олефіновий зв'язок, то їх можна перетворити шляхом Вакер-окислення на відповідну карбонільну сполуку загальної формули I чи її попередника.

Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять олефіновий зв'язок, то їх можна перетворити шляхом гідроціанування на відповідну ціаносполуку загальної формули I чи її попередника.

Коли отримується сполука загальної формули I чи її попередник, які містять ціаногрупу, то їх можна перетворити шляхом додавання води на відповідну амінокарбонільну сполуку загальної формули I чи її попередника.

Наступна етерифікація необов'язково здійснюється в розчиннику, такому як метиленхлорид, N, N-диметилформамід, бензол, толуол, хлорбензол, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, чи їх суміші, або найкраще у відповідному спирті, необов'язково в присутності кислоти, наприклад соляної кислоти, або агента для дегідратації, наприклад ізобутилового ефіру хлормурашиної кислоти, тіонілхлориду, триметилхлорсилану, сірчаної кислоти, метансульфокислоти, р-толуолсульфонової кислоти, трихлориду фосфору, пентоксиду фосфору, N, N'-карбонілдіімідазолу, N, N'-дициклогексилкарбодііміду, трифенілфосфіну, комбінованого з чотирьохлористим вуглецем, чи їх комбінацій, необов'язково в присутності 4-диметиламінопіридину та/або 1-гідроксибензотриазолу. Реакції проводять при температурі від 0 до 150°C, переважно від 0 до 80°C.

Утворення складного ефіру також може здійснюватись шляхом проведення реакції між сполукою, що містить групу карбокси, і відповідним алкілгалогенідом в присутності основи.

Наступне ацилювання чи сульфонування необов'язково проводять в розчиннику, такому як метиленхлорид, N, N-диметилформамід, бензол, толуол, хлорбензол, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан чи їх суміші, з використанням відповідного ацильного чи сульфонільного електрофіла, необов'язково в присутності третинної органічної основи, неорганічної основи чи агента для дегідратації. Як правило, використовуваними агентами для дегідратації є, наприклад, ізобутил хлорформат, тіонілхлорид, триметилхлорсилан, сірчана кислота, метансульфонова кислота, р-толуолсульфонова кислота, трихлорид фосфору, пентоксид фосфору, N, N'-дициклогексилкарбодіімід, N, N'-карбонілдіімідазол, комбінований з чотирьохлористим вуглецем трифенілфосфін чи їх комбінації, які можуть використовуватись в присутності 4-диметиламінопіридину та/або 1-гідроксибензотриазолу при температурі від 0 до 150°C, переважно від 0 до 80°C.

Наступне алкілювання необов'язково проводять в метиленхлориді, N, N-диметилформаміді, бензолі, толуолі, хлорбензолі, тетрагідрофурані, 1,4-діоксані чи їх сумішах з використанням агента для алкілювання, такого як відповідний галогенід чи складний ефір сульфонової кислоти, наприклад з використанням метилйодиду, етилброміду, диметилсульфату чи бензилхлориду, необов'язково в присутності третинної органічної основи чи неорганічної основи при температурі від 0 до 150°C, переважно від 0 до 100°C.

Наступне відновне алкілювання здійснюється з використанням відповідної карбонільної сполуки, такої як формальдегід, ацетальдегід, пропіоновий альдегід, ацетон чи бутиральдегід, в присутності комплексного гідриду металу, такого як борогідрид натрію, борогідрид літію, триацетоксиборогідрид натрію чи ціаноборогідрид натрію, звичайно при значенні pH від 6 до 7 і при кімнатній температурі, або в присутності каталізатора гідрування, наприклад за допомогою водню в присутності каталізатора на основі перехідного металу, такого як паладій-на-вугіллі, при тиску водню від 1 до 5 бар. Метилування може також здійснюватись в присутності мурашиної кислоти в якості відновника при підвищеній температурі, наприклад від 60 до 120°C.

Наступне відновлення нітрогрупи проводять, наприклад, з використанням водню і каталізатора, такого як паладій-на-вугіллі, діоксид платини чи ренеєвський нікель, або з використанням інших відновлювальних агентів, таких як хлорид олова(II), залізо чи цинк, необов'язково в присутності кислоти, такої як оцтова кислота.

Наступне нітרוування аміногрупи з подальшим відновленням для отримання N-аміно-іміносполуки проводять, наприклад, з використанням алкілнітриту, такого як ізоамілнітрит, з утворенням N-нітрито-іміносполуки, яку потім відновлюють до N-аміно-іміносполуки з використанням, наприклад, цинку в присутності кислоти, такої як оцтова кислота.

Наступне відщеплення C₁₋₄-алкілоксикарбонільної групи для отримання карбоксигрупи проводять, наприклад, шляхом гідролізу за допомогою кислоти, такої як соляна кислота чи сірчана кислота, або гідроксиду лужного металу, такого як гідроксид літію, гідроксид натрію чи гідроксид калію. Трет-бутильна група переважно видаляється шляхом обробки міцною кислотою, наприклад трифтороцтовою кислотою чи соляною кислотою, в інертному розчиннику, такому як дихлорметан, 1,4-діоксан чи етилацетат.

Наступне утворення амідів здійснюється шляхом проведення реакції між відповідним реакційноздатним похідним карбонової кислоти і відповідним аміном в розчиннику, такому як метиленхлорид, N, N-диметилформамід, бензол, толуол, хлорбензол, тетрагідрофуран, 1,4-

діоксан чи їх суміші, або без розчинника в надлишку аміну, необов'язково в присутності неорганічної чи третинної органічної основи, 4-диметиламінопіридину та/або 1-гідроксибензотриазолу при температурі від 0 до 150°C, переважно від 0 до 80°C. Використання карбонової кислоти може привести до утворення бажаного аміду шляхом *in situ* активації

функції карбокси, наприклад за допомогою ізобутилового ефіру хлормурашиної кислоти, тіонілхлориду, оксалілхлориду, триметилхлорсилану, трихлориду фосфору, пентоксиду фосфору, N, N'-карбонілдиімідазолу, суміші трифенілфосфіну з тетрафторборатом, N, N'-дициклогексилкарбодііміду чи їх комбінації.

Наступне введення атому хлору, бромового чи йоду в ароматичну підструктуру може проводитись з використанням реакції ароматичної сполуки з відповідним електрофілом відповідного атому галогену. Придатними електрофілами, що містять хлор чи бром, можуть бути, наприклад, N-галосукцинімід, HOCl, HOBr, трет-BuOCl, трет-BuOBr, хлор, бром, дибромізоціанурова кислота, дихлорбромат піридинію, трибромід піридинію чи хлористий сульфурил, які можуть використовуватись окремо чи в комбінації з кислотою, наприклад соляною кислотою, бромисто-водневою кислотою, тетрафторборною кислотою, трифліковою кислотою, сірчаною кислотою чи оцтовою кислотою, або кислотою Льюїса, наприклад галогенідом заліза(III), гідратом трифтористого бору, ефіратом трифтористого бору чи галогенідом алюмінію. Іншими ефективними комбінаціями можуть бути LiBr і нітрат церію амонію, KCl чи KBr з Oxone[®], або KBr і перборат натрію. Придатні електрофіли, що містять йод, можна отримати з йоду і окислювача, такого як азотна кислота, сірчаний ангідрид, двоокис марганцю, HIO₃, перекис водню, перйодат натрію, пероксидисульфати і Oxone[®]. Іншими придатними електрофілами, що містять йод, можуть бути, наприклад, хлорид йоду, дихлорйодати і N-йодосукцинімід. Ці електрофіли, що містять йод, необов'язково використовуються без добавок чи в присутності кислоти, такої як оцтова кислота, трифтороцтова кислота чи сірчана кислота, або кислота Льюїса, така як гідрат трифториду бору чи солі міді. Коли має вводитись нітрогрупа, відповідними джерелами електрофіла, що містить азот, можуть бути, наприклад, азотна кислота, ацетилнітрат, нітрат церію амонію, нітрат натрію, N₂O₅, алкілнітрат і тетрафторборат нітронію. Деякі з цих реагентів можуть використовуватись без добавок, хоча певні з них краще використовувати в комбінації з кислотою, наприклад сірчаною кислотою чи трифліковою кислотою, оцтовим ангідридом, трифтороцтовим ангідридом, кислотою Льюїса, наприклад трифлатом ітербію чи ацетатом заліза, P₂O₅, або основою. Група SO₃H може вводитись шляхом проведення реакції між ароматичною сполукою і, наприклад, концентрованою сірчаною кислотою, SO₃, ClSO₃H чи ClSO₂NMe₂ в комбінації з трифлатом індію. Реакція ароматичної сполуки з ClSO₃H дає можливість отримати відповідне хлорсульфонізоване похідне, яке може гідролізуватись до сульфоновної кислоти. Ацилювання ароматичної частини здійснюється з використанням електрофілу, що містить ацил, який можна отримати з відповідного ацилгалогеніду, наприклад хлориду, чи ацилангідриду і кислоти Льюїса, такої як галогенід алюмінію, галогенід диетилалюмінію, галогенід індію, галогенід заліза(III), галогенід олова(IV), трифторид бору, галогенід титану(IV), або кислоти Бронстеда, наприклад сірчаної кислоти чи трифлікової кислоти. Формільна група переважно вводиться з використанням так званих умов Вільсмайєра і Вільсмайєра-Хаака: диалкілформамід, комбінований з фосгеном, тіонілхлоридом, POCl₃ чи оксалілхлоридом. Кращі розчинники для описаних електрофільних заміщень можуть відрізнатись в залежності від використовуваного електрофіла; деякими з найчастіше використовуваних є: метиленхлорид, 1,2-дихлоретан, хлорбензол, дихлорбензол, ефір, 1,4-діоксан, фторовані вуглеводні, гексани, хінолін і ацетонітрил. Переважно використовується температурний інтервал від 0 до 180°C.

Наступне заміщення аміногрупи, приєднаної до ароматичної чи гетероароматичної групи, ініціюють діазотуванням аміногрупи за допомогою азотистої кислоти чи джерела нітронію або еквівалента, такого як сіль азотистої кислоти в комбінації з кислотою, наприклад нітрит натрію з соляною кислотою, тетрафторборат нітронію чи алкілнітрит, наприклад трет-бутил нітрит чи ізо-аміл нітрит. Діазотування необов'язково здійснюється в метиленхлориді, 1,2-дихлоретані, N, N-диметилформаміді, N-метилпіролідіоні, бензолі, толуолі, хлорбензолі, тетрагідрофурані, воді, етилацетаті, спирті, ефірі, 1,2-диметоксиетані, 1,4-діоксані чи їх сумішах при температурі від -10 до 100°C (діазотування аміногруп докладно описано, наприклад, у Angew. Chem. Int. Ed. 1976, 15, 251). Наступне заміщення діазогрупи ціаногрупою, атомом хлору чи бромового з використанням ціаніду міді, хлориду чи бромиду, відповідно, є відомим як реакція Зандмейєра (дивись, наприклад, March's Advanced Organic Chemistry, Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons Inc., 6. Ed., New Jersey, 2007, і наведені там посилання); цю реакцію необов'язково проводять при температурі від -10 до 120°C в одному з розчинників чи сумішах розчинників, про

які йшлося раніше. Заміщення діазогрупи атомом фтору можна здійснити за допомогою тетрафторборатної солі чи тетрафторборної кислоти і нагрівання від 20 до 160°C; ця реакція є відомою як реакція Шієманна. Йод можна ввести шляхом обробки діазосполуки йодидом, наприклад йодидом натрію, переважно з використанням води чи водної суміші розчинників при температурі від 0 до 120°C. Діазогрупу заміщають групою гідрокси з використанням води чи водної суміші розчинників при температурі від 0 до 180°C. Цю реакцію звичайно проводять без використання допоміжних добавок, але додавання оксиду міді чи міцної кислоти може бути корисним. Меркапто чи алкілмеркапто можна вводити з використанням їх відповідних дисульфідних солей чи диалкілдисульфідів при температурі від 0 до 120°C; в залежності від використовуваних видів сірки перевага може віддаватись інертному розчиннику чи водній системі розчинника (дивись, наприклад, *Synth. Commun.* 2001, 31, 1857, і наведені там посилання).

Наступне заміщення аміногрупи, приєднаної до ароматичної чи гетероароматичної групи арильного групою, можна здійснити за допомогою відповідної діазосполуки, яку можна отримати, як було описано раніше. Реакцію з арильним нуклеофілом, переважно арилборною кислотою, ефіром борної кислоти, трифторборатом, галогенідом цинку чи стананом (олововоднем), проводять в присутності сполук, що містять перехідний метал, на основі паладію, нікелю, родію, міді чи заліза, переважно паладію. Активним каталізатором може бути комплекс перехідного металу з лігандами, такими як, наприклад, фосфіни, фосфіти, карбени імідазолу, карбени імідазолідину, дибензиліденацетон, аліл чи нітрили, елементарна форма перехідного металу, така як паладій-на-вугіллі чи наночастки, або солі, такі як хлорид, бромід, ацетат чи трифторацетат. Діазосполуку краще використовувати у вигляді її тетрафторборатної солі, необов'язково у воді, N-метилпіролідіноні, N, N-диметилформаміді, метиленхлориді, бензолі, толуолі, тетрагідрофурані, етилацетаті, спирті, ефірі, 1,2-диметоксиетані, 1,4-діоксані чи їх сумішах при температурі від 10 до 180°C, переважно від 20 до 140°C.

Наступне заміщення атому хлору, брому чи йоду або трифторметилсульфонілокси-, мезилокси- чи тозилоксигрупи, приєднаної до ароматичної чи гетероароматичної групи арильним, алкенільним, алкінільним чи алкільним залишком, переважно опосередковується сполуками перехідного металу на основі паладію, нікелю, міді чи заліза. Активним каталізатором може бути комплекс перехідного металу з лігандами, такими як фосфіни, наприклад три-трет-бутилфосфін, трициклогексилфосфін, 2-(субзаміщений феніл)феніл-дициклогексилфосфіни, 2-(субзаміщений феніл)феніл-ди-трет-бутилфосфіни, 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен, трифенілфосфін, тритолілфосфін чи трифурилфосфін, фосфіти, 1,3-дизаміщені карбени імідазолу, 1,3-дизаміщені карбени імідазолідину, дибензиліденацетон, аліл чи нітрили, елементарна форма перехідного металу, така як паладій-на-вугіллі чи наночастки заліза чи паладію, або сіль, така як фторид, хлорид, бромід, ацетат, трифлат чи трифторацетат. Цю реакцію заміщення краще проводити з використанням трифторборату, борної кислоти чи ефіру борної кислоти (реакція Сузукі чи реакція типу Сузукі), галогеніду цинку (реакція Негіші чи реакція типу Негіші), станану (реакція Стіллі чи реакція типу Стіллі), силану (реакція Хіями чи реакція типу Хіями), галогеніду магнію (реакція Кумади чи реакція типу Кумади) арильного, алкенільного чи алкільного залишку, що має вводитись. Кінцевий алкін краще використовувати як такий чи у вигляді його похідного від цинку ацетиліду. В залежності від природи електрофільних і нуклеофільних партнерів по реакції, корисними чи навіть суттєво важливими можуть бути добавки, такі як галогеніди, наприклад хлорид літію, фторид калію, фторид тетрабутиламонію, корисними чи навіть суттєво важливими можуть бути джерела гідроксиду, такі як гідроксид калію чи карбонат калію, солі срібла, такі як оксид срібла чи трифлат, та/або солі міді, такі як хлорид міді чи тіофен-2-карбоксилат міді. Йодид міді є кращою добавкою для зшивання з термінальними алкінами (реакція Соногашіри). Реакції зшивання краще проводити в бензолі, толуолі, ефірі, тетрагідрофурані, 1,2-диметоксиетані, 1,4-діоксані, N, N-диметилформаміді, N, N-диметилацетаміді, N-метилпіролідіноні, спирті, воді чи їх сумішах, хоча, в залежності від нуклеофіла, певні з них є менше придатними чи зовсім непридатними. Кращі температури знаходяться в межах від -10 до 180°C.

Наступне заміщення атому хлору, брому чи йоду або мезилокси-, трифторметилсульфонілокси- чи тозилоксигрупи, приєднаної до ароматичної чи гетероароматичної групи за допомогою ціаногрупи, краще проводити з використанням процесу, опосередкованого перехідним металом. Мідь, нікель і паладій являються найчастіше використовуваними металами для цього перетворення і застосовуються у вигляді елементів, солей чи комплексів в комбінації з джерелом ціаніду. Йодид міді, сульфат міді, ціанід міді, хлорид нікелю, бромід нікелю, ціанід нікелю, біс(трифенілфосфін)нікелю дихлорид, паладій-на-вугіллі, тетракіс(трифенілфосфін)-паладій, тріс(добензиліденацетон) дипаладій, ацетат

паладію, трифторацетат паладію, хлорид паладію, ціанід паладію, необов'язково комбіновані з лігандом, таким як трициклогексилфосфін, три-трет-бутил-фосфін, трифенілфосфін, 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен, диадамантил-п-бутил-фосфін чи ксантфос входять до переліку звичайно використовуваних каталізаторів. Поширеними джерелами ціаніду є ціанід натрію, 5 ціанід калію, ціанід цинку, ціанід міді, ціанід нікелю, гексаціаноферат калію і ціаногідрин ацетону. Ці реакції переважно здійснюються в N, N-диметилформаміді, N, N-диметилацетаміді, N-метилпіролідіноні, диметилсульфоксиді, піридині, ацетонітрилі, хіноліні, толуолі, тетрагідрофурані, 1,2-диметоксиетані, 1,4-діоксані чи їх сумішах при температурі від 20 до 280°C, переважно від 60 до 200°C. Для певних умов реакції можуть бути корисними такі 10 добавки, як цинк, карбонат натрію, йодид калію, вода і піридин, та/або використання мікрохвильового випромінювання.

Наступне заміщення атому хлору, бромового чи йоду або мезилокси-, трифторметилсульфонілокси- чи тозілоксигрупи, приєднаної до ароматичної чи гетероароматичної групи за допомогою атому водню, переважно опосередковується сполуками 15 перехідного металу на основі паладію, нікелю, платини чи родію. Активним каталізатором може бути комплекс перехідного металу з лігандами, елементарною формою чи сіллю перехідного металу, як вже зазначалось. Ренеєвський нікель чи паладій-на-вугіллі входять до числа каталізаторів, яким віддають перевагу. Придатними джерелами водню можуть бути водень, переважно під тиском від 1 до 10 бар, силани, наприклад триалкоксисилан чи 20 поліметилгідроксисилан, борани, гідриди, наприклад борогідрид лужного металу, мурашина кислота чи форміати, наприклад форміат амонію. Такі реакції переважно проводять в N, N-диметилформаміді, N, N-диметилацетаміді, N-метилпіролідіноні, бензолі, толуолі, тетрагідрофурані, воді, етилацетаті, спирті, ефірі, 1,2-диметоксиетані, 1,4-діоксані чи їх сумішах при температурі від -10 до 180°C, краще від 20 до 140°C.

Наступну циклізацію, починаючи зі сполуки, що несе два гетероатоми при суміжних атомах вуглецю, необов'язково здійснюють з еквівалентом карбокси, таким як нітрil, хлорид чи фторид карбонової кислоти, карбоною кислотою, кетеном, ефіром карбонової кислоти чи тіоефіром карбонової кислоти. Весь процес перетворення передбачає дві стадії реакції: приєднання еквіваленту карбокси до одного з двох гетероатомів з наступною циклізацією з другим 30 гетероатомом. На першій стадії утворюється амід з функціональністю аміно, що здійснюється так, як тут вже описувалось. Наступну стадію реакції, яка передбачає циклізацію з другим гетероатомом, можна здійснювати шляхом нагрівання в присутності кислоти, наприклад оцтової кислоти, трифтороцтової кислоти, сірчаної кислоти чи соляної кислоти, або основи, наприклад гідроксиду натрію, етоксиду натрію чи трет-бутоксиду натрію. Може бути доцільним використання агентів для дегідратації, таких як ангідриди, наприклад оцтовий ангідрид, ортоєфіри, наприклад триметил ортоформіат, тіонілхлорид, фосген, дифосген, трифосген, оксихлорид фосфору, пентахлорид фосфору, диалкілкарбодііміди, комбінації з фосфінами, наприклад трифенілфосфін чи триалкілфосфін з диалкіл азодикарбоксилатами, бром, йод чи 35 1,2-дигалогенети, наприклад 1,2-дибромтетрафторетан. Ці реакції переважно проводять в інертних розчинниках чи сумішах, таких як метиленхлорид, 1,2-дихлоретан, бензол, толуол, тетрагідрофуран, ефір чи їх комбінації, хоча циклізація в присутності кислоти чи основи може здійснюватись також у воді чи спирті, наприклад метанолі, етанолі, ізо-пропанолі чи трет-бутанолі, або в комбінаціях з цими розчинниками. Ці реакції проводять при температурі від 0 до 200°C, переважно від 20 до 140°C.

Наступне відновлення ціаногрупи для отримання амінометильної групи переважно здійснюється з використанням водню в присутності сполук перехідного металу чи з використанням гідриду. Придатні перехідні метали можуть походити від паладію, нікелю, платини, родію чи рутенію, наприклад паладій-на-вугіллі, гідроксид паладію, оксид платини чи ренеєвський нікель, які можуть використовуватись в розчинниках, таких як етилацетат, спирти, 50 наприклад метанол чи етанол, дихлорметан, тетрагідрофуран, ефір, бензол, толуол, N, N-диметилформамід чи N-метилпіролідінон при тиску водню від 1 до 10 бар і при температурі від 0 до 160°C. Добавки, такі як кислоти, наприклад соляна кислота, метансульфонова кислота, сірчана кислота і оцтова кислота, можуть бути корисними для відновлення з використанням каталізаторів на основі перехідних металів. Серед кращих джерел гідриду знаходяться, наприклад, борогідриди, наприклад борогідрид натрію, три-сек-бутилборогідрид калію, боран чи 55 триетилборогідрид літію, і аланати, наприклад гідрид літію алюмінію чи гідрид діізобутилалюмінію. Деякі з цих реагентів краще всього використовувати в комбінації з хлоридом нікелю чи хлоридом кобальту як борогідрид натрію. Ці реагенти можуть використовуватись, наприклад, в тетрагідрофурані, ефірі, 1,4-діоксані, 1,2-диметоксиетані, 60 дихлорметані, 1,2-дихлоретані, бензолі чи толуолі; певні з них сумісні також зі спиртовими чи

водними розчинами. Переважно температури реакцій встановлюються в межах від -80 до 160°C, краще від -40 до 80°C.

Наступне утворення N-гідроксикарбамімідоїльної групи з ціаногрупи може здійснюватись шляхом обробки ціаносполуки гідроксиламіном. Реакцію краще проводити у водних чи спиртових розчинниках при температурі від 0 до 140 °C.

Наступне утворення оксадіазолу з N-гідроксикарбамімідоїлу проводиться з еквівалентом карбокси, таким як нітрил, хлорид чи фторид карбонової кислоти, карбонова кислота, кетен, ефір карбонової кислоти чи тіоефір карбонової кислоти. Це перетворення стосується формування кільця, починаючи з двох гетероатомів при суміжних атомах вуглецю, описаного раніше, і може здійснюватись аналогічно.

Наступне утворення ціаногрупи з амінокарбонільної групи краще проводити з використанням агента для дегідратації, такого як ангідрид, наприклад оцтовий ангідрид, трифтороцтовий ангідрид чи трифліковий ангідрид, фосген, тіонілхлорид, оксалілхлорид, POCl_3 , PCl_5 , P_4O_{10} , трифенілфосфіт або трифеніл- чи триалкілфосфін в комбінації з тетрахлорметаном, 1,2-дибромтетрафторетаном чи бромом. Ці реакції переважно проводять в дихлорметані, 1,2-дихлоретані, гексанах, ефірі, 1,4-діоксані, бензолі, толуолі, ацетонітрилі, їх сумішах або без розчинника при температурі від 0 до 140°C. Корисними можуть бути добавки, такі як аміни, наприклад піридин чи триетиламін, або N, N-диметилформамід.

Наступне відновлення кето чи альдегідної групи для отримання вторинного чи первинного спирту можна здійснити за допомогою комплексного гідриду металу, такого як борогідрид натрію, борогідрид літію, триетилборогідрид літію, гідрид діізобутилалюмінію чи гідрид літію алюмінію. Відновлення може проводитись, наприклад, в дихлорметані, 1,2-дихлоретані, гексанах, ефірі, 1,4-діоксані, тетрагідрофурані, N, N-диметилформаміді, N-метилпіролідоні, бензолі, толуолі, спиртах, наприклад метанолі, воді чи їх сумішах, хоча не всі відновлювальні агенти є сумісними зі всіма цими розчинниками. Переважно температури становлять від -80 до 140°C в залежності від відновлювальної активності реагенту. Як варіант, для відновлення може бути використаний водень в присутності каталізатора на основі перехідного металу.

Наступне перетворення карбоксигрупи в аміногрупу шляхом перегрупування можна здійснити нагріванням ацилазиду з утворенням ізоціанату (перегрупування Курціуса). Ізоціанат можна гідролізувати до вільного аміну чи перетворити на похідне сечовини чи карбамату, скориставшись обробкою аміном чи спиртом, відповідно. Ацилазид можна отримати обробкою відповідного електрофіла, що містить ацил, наприклад ацилхлориду, ангідриду карбонової кислоти чи ефіру карбонової кислоти, джерелом азиду, таким як, наприклад, азид натрію чи азид триметилсилілу, в розчиннику, такому як 1,4-діоксан, 1,2-диметоксиетан, ацетонітрил, тетрагідрофуран, дихлорметан, 1,2-дихлоретан, N-метилпіролідинон, N, N-диметилформамід, толуол, бензол, гексани чи їх суміші; в певних випадках можуть бути корисними також вода чи спирти. Ці реакції звичайно проводять при температурі від -10 до 120°C. Як варіант, електрофіл, що містить ацил, можна отримати *in situ* з кислоти, а потім перетворити на ацилазид: дифенілфосфорилазид в присутності основи, наприклад триетиламіну чи етилдіізопропиламіну, в розчиннику, такому як ацетонітрил, бензол, толуол чи спирт, при підвищеній температурі довів свою ефективність в якості реагенту для цього прямого перетворення. Пряме перетворення можна здійснити також з використанням гідразоевої кислоти і кислотного каталізатора, такого як сірчана кислота, наприклад у хлороформі, при підвищених температурах (реакція Шмідта).

Іншим способом здійснення повного перетворення є перегрупування Лоссена: починаючи з ацильного електрофіла, такого як ацилхлорид, формується відповідне придатне похідне гідроксамінової кислоти, яке, в свою чергу, перегрупується з отриманням ізоціанату, а потім аміну шляхом нагрівання та/або обробки основою, наприклад гідроксидом натрію (дивись, наприклад, J. Org. Chem. 1997, 62, 3858 та Synthesis 1990, 1143 і наведені там посилання).

Незаміщений амід карбонової кислоти може бути перетворений на амін шляхом так званого перегрупування Хоффмана. Серед підходящих реагентів для цього перетворення знаходяться NaOBr, комбінований з метоксидом натрію бром, N-бромсукцинімід і метоксид натрію, $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ і $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$ (Ts являє собою 4-толілсульфоніл).

Наступне перетворення альдегідної чи кето функціональності на олефін може здійснюватись, наприклад, з використанням так званої реакції Віттіга і її модифікацій, олефінації за Петерсоном і реакції Жуля та їх модифікацій. Ці реакції широко застосовуються в органічному синтезі і докладно описані, наприклад, в March's Advanced Organic Chemistry, Michael B. Smith і Jerry March, John Wiley & Sons Inc., 6. Ed., New Jersey, 2007, та в наведених там посиланнях.

Наступне відновлення подвійного C=C чи потрійного C≡C зв'язку краще здійснювати за допомогою водню в присутності сполук перехідного металу на основі паладію, нікелю, платини, рутенію чи родію, а краще ренеєвського нікелю, паладію-на-вугіллі, оксиду платини і RhCl(PPh)₃. Ці реакції переважно проводять в метиленхлориді, N, N-диметилформаміді, N, N-диметилацетаміді, N-метилпіролідіноні, бензолі, толуолі, тетрагідрофурані, воді, етилацетаті, спирті, ефірі, 1,2-диметоксиетані, 1,4-діоксані чи їх сумішах при температурі від 0 до 180°C, а краще від 20 до 140°C, і тиску водню від 1 до 10 бар, краще від 1 до 5 бар.

Наступне перетворення альдегіду чи кетона на вторинний чи третинний спирт переважно здійснюється шляхом додавання вуглецевого нуклеофіла, наприклад алкілу, алілу, алкенілу, арилу чи алкінілу літію, магнію, або сполуки церію в тетрагідрофурані, ефірі, 1,4-діоксані, 1,2-диметоксиетані, толуолі, гексанах чи їх сумішах при температурі від -80 до 80°C.

Наступне перетворення складного ефіру карбонової кислоти на третинну гідроксигрупу переважно здійснюється з використанням двох чи більше еквівалентів вуглецевого нуклеофіла, наприклад алкілу, алілу, алкенілу, арилу чи алкінілу літію, магнію, або сполуки церію в тетрагідрофурані, ефірі, 1,4-діоксані, 1,2-диметоксиетані, толуолі, гексанах чи їх сумішах при температурі від -80 до 80°C.

Наступне окислення первинної чи вторинної гідроксисполуки можна здійснити за допомогою окиснювача, такого як диметилсульфоксид, в комбінації, наприклад, з оксалілхлоридом, оцтовим ангідридом, SO₃*піридином чи дициклогексилкарбодіімідом, хлорхроматом піридинію (PCC), дихроматом піридинію (PDC), періодинамом Десса-Мартіна, двоокисом марганцю, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-N-оксидом (TEMPO), необов'язково в комбінації з ко-окиснювачем, або тетрапропиламонію перутенатом (TPAP) в комбінації з ко-окиснювачем, таким як N-метил-морфолін-N-оксид, який необов'язково використовується в присутності основи, наприклад триетиламіну, краще в толуолі, дихлорметані чи 1,2-дихлоретані, при температурі від -70 до 60 °C. Як варіант, це перетворення можна здійснити як окислення за Опенауером, наприклад з використанням Al(OtBu)₃ і ацетону.

Наступне гідроборування і окислення олефінового зв'язку проводять з використанням борану, наприклад борану, комплексованого з тетрагідрофураном, триметиламіном чи диметилсульфідом, диетилборану, тексилборану, 9-борабіцикло[3.3.1]нонаном, NaBH₄ в комбінації з BF₃ чи TiCl₄, або дихлорборану, переважно в тетрагідрофурані при температурі від -20 до 60°C. Продукт гідроборування послідовно обробляють, наприклад, пероксидом водню і гідроксидом натрію у водному розчині, щоб замінити групу бора в проміжному продукті на гідрокси.

Наступне дигідроксилювання олефінового зв'язку переважно проводять з використанням тетроксиду осмію чи осмату калію в комбінації з ко-окиснювачем, наприклад N-метил-морфолін-N-оксидом чи K₃Fe(CN)₆, переважно у воді, комбінованій з трет-БуОН, тетрагідрофурані та/або 1,4-діоксані при температурі від -20 до 60°C.

Наступне розщеплення олефінового зв'язку шляхом озонолізу проводять за допомогою озону, переважно в дихлорметані при температурі від -50 до -78°C. Проміжний продукт, отриманий у такий спосіб, можна перетворити на карбонільну сполуку шляхом обробки, наприклад, диметилсульфідом, комбінованим з оцтовою кислотою, цинком, воднем в присутності паладію або трифенілфосфіном. Обробка проміжного продукту борогідридом натрію чи гідридом літію алюмінію дає відповідну гідроксисполуку.

Наступне епоксидування олефінового зв'язку переважно здійснюється з використанням мета-хлорпербензойної кислоти (mCPBA), пероксиду водню в комбінації з мурашиною кислотою чи оцтовою кислотою, або Oxone® в комбінації з ацетоном чи 1,1,1-трифторацетоном, переважно в дихлорметані при температурі від -20 до 40°C. Оксироване кільце можна розкрити за допомогою джерела гідриду, такого як гідрид літію алюмінію чи триетилборогідрид літію, в інертному розчиннику, наприклад тетрагідрофурані, для отримання гідроксисполуки.

Наступне окислення олефінового зв'язку за Вакером краще здійснювати з використанням PdCl₂ і CuCl чи CuCl₂ в присутності кисню у водному розчиннику для отримання відповідної карбонільної сполуки.

Наступне гідроціанування олефінового зв'язку можна здійснити з використанням 4-толілсульфоніл ціаніду в присутності фенолсилану і кобальтового каталізатора (дивись, наприклад, Angew. Chem. 2007, 119, 4603-6).

Наступне додавання формальної води до ціаногруп можна здійснити шляхом обробки водного розчину нітрилу міцною кислотою, наприклад сірчаною кислотою чи соляною кислотою, або основою, наприклад NaOH чи KOH, необов'язково при підвищеній температурі, переважно від 0 до 140°C. Як варіант, це перетворення можна провести у водному розчині з використанням каталізатора на основі перехідного металу, такого як PdCl₂.

При проведенні описаних вище реакцій присутні за певних умов реакційно здатні групи, такі як гідрокси-, карбоніл, карбокси-, аміно-, алкіламіно- чи іміногрупи, можна захищати на час протікання реакції захисними групами і знову відщеплювати їх після завершення реакції.

В якості прикладу, захисною групою для групи гідрокси може бути триметилсилільна, трет-бутилдиметилсилільна, триізопропилсилільна, ацетильна, півалоїльна, бензоїльна, метильна, трет-бутильна, алільна, трітильна, бензильна, 4-метоксибензильна, тетрагідропіранільна, метоксиметильна, етоксиметильна чи 2-триметилсилілетоксиметильна група; в якості захисних груп для групи карбокси використовують триметилсилільну, метильну, етильну, трет-бутильну, алільну, бензильну чи тетрагідропіранільну групу; в якості прикладу захисних груп для кетону чи альдегіду можна навести кетальну чи ацетальну, відповідно, отримані, наприклад, з метанолу, етиленгліколю, пропан-1,3-діолу чи пропан-1,3-дитіолу; в якості прикладу захисних груп для аміно-, алкіламіно- чи іміногрупи можна навести метильну, формильну, ацетильну, трифторацетильну, етоксикарбонільну, трет-бутоксикарбонільну, бензилоксикарбонільну, бензильну, 4-метоксибензильну чи 2,4-диметоксибензильну групу, а для аміногрупи додатково використовують фталільну і тетрахлорфталільну групу; і захисними групами для термінального алкіну можуть бути триметилсиліл, триізопропилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл чи 2-гідрокси-проп-2-іл.

Будь-яка ацильна захисна група може бути відщепленою, наприклад гідролітичним шляхом у водному розчиннику, наприклад у воді, ізопропанолі/воді, оцтовій кислоті/воді чи 1,4-діоксані/воді, в присутності кислоти, такої як трифтороцтова кислота, соляна кислота чи сірчана кислота, або в присутності основи лужного металу, такого як гідроксид літію, гідроксид натрію чи гідроксид калію, при температурі від 0 до 120°C, краще від 10 до 100°C. Таку трансформацію можна здійснити апротонним шляхом, наприклад в присутності йодтриметилсилану в дихлорметані чи 1,2-дихлоретані, при температурі від -70°C до 60°C. Трифторацетильну групу краще відщеплювати обробкою кислотою, такою як соляна кислота, необов'язково в присутності розчинника, такого як оцтова кислота, при температурі від 50 до 120°C, або обробкою їдким натром, необов'язково в присутності розчинника, такого як тетрагідрофуран чи метанол, при температурі від 0 до 80°C.

Будь-яка використана ацетальна чи кетальна захисна група може бути відщепленою, наприклад гідролітичним шляхом у водному розчиннику, наприклад у воді, ізопропанолі/воді, оцтовій кислоті/воді, тетрагідрофурані/воді чи 1,4-діоксані/воді, в присутності кислоти, такої як оцтова кислота, трифтороцтова кислота, соляна кислота чи сірчана кислота, при температурі від 0 до 120°C, переважно від 10 до 100°C. Йодотриметилсилан в дихлорметані є варіантом досягнення цієї трансформації апротонним шляхом.

Триметилсилільну групу відщеплюють, наприклад, у воді, водній суміші розчинників чи спирті, такому як метанол чи етанол, в присутності основи, такої як гідроксид літію, гідроксид натрію, карбонат калію чи метоксид натрію. Також можуть використовуватись кислоти, такі як, наприклад, соляна кислота, трифтороцтова кислота чи оцтова кислота. Відщеплення звичайно здійснюється при відносно низьких температурах, наприклад від -60 до 60°C. Силільні групи, крім триметилсилілу, переважно відщеплюють в присутності кислоти, наприклад трифтороцтової кислоти, соляної кислоти чи сірчаної кислоти, при температурі від 0 до 100°C. Особливо доцільний спосіб відщеплення силільних груп базується на використанні фтористих солей, наприклад фториду тетрабутиламонію, фториду водню чи фториду калію, в органічних розчинниках, таких як, наприклад, діетиловий ефір, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксиетан, толуол, бензол, 1,2-дихлоретан чи дихлорметан, при температурі від -20 до 100°C.

Бензильну, метоксибензильну чи бензилоксикарбонільну групу переважно відщепляють гідрогенолітично, наприклад воднем в присутності каталізатора, такого як паладій-на-вугіллі чи гідроксид паладію, в розчиннику, такому як метанол, етанол, етилацетат, оцтова кислота чи їх суміші, необов'язково з додаванням кислоти, такої як соляна кислота, при температурі від 0 до 100°C, переважно від 20 до 60°C, і при тиску водню від 1 до 10 бар, переважно від 3 до 5 бар. Триметилсилілу йодид, бору трихлорид чи бору трифторид в присутності поглинача, такого як анізол, тіоанізол чи пентаметилбензол, також можуть використовуватись з похідними бензилового ефіру. Багатий на електрони бензиловий залишок, такий як метоксибензил, можна відщеплювати також в умовах окислення з використанням, наприклад, 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінону (DDQ) чи нітрату церію амонію (CAN), переважно в спиртовому чи водному розчиннику, при температурі від 10 до 120°C. 2,4-диметоксибензильну групу краще відщеплювати в трифтороцтовій кислоті в присутності акцептора, такого як анізол.

трет-Бутильну чи трет-бутилоксикарбонільну групу краще відщеплювати обробкою кислотою, такою як трифтороцтова кислота, сірчана кислота чи соляна кислота, або обробкою

йодтриметилсиланом, необов'язково з використанням розчинника, такого як метиленхлорид, 1,4-діоксан, метанол, ізопропанол, вода чи діетиловий ефір.

Відщеплення метильної групи при третинному аміні можна здійснити обробкою 1-хлоретил-хлорформіатом чи вініл-хлорформіатом. Бромисто-воднева кислота і трибромід бору є особливо підходящими для відщеплення метилових ефірів.

Сполуки загальної формули I можна розділяти на їх енантіомери та/або діастереомери, як вже зазначалось. Так, наприклад, суміші цис/транс можна розділяти на їх цис- і транс-ізомери, а рацемічні сполуки можна розділяти на відповідні енантіомери.

Суміші цис/транс можна розділяти, наприклад, за допомогою хроматографії на відповідні цис- і транс-ізомери. Сполуки загальної формули I, які утворюються у вигляді рацематів, можна розділяти методами, відомими *per se* (порівняй Allinger N. L. і Eliel E. L. в "Topics in Stereochemistry", т. 6, вид-во Wiley Interscience, 1971), на їх оптичні антиподи, а діастереомерні суміші сполук загальної формули I можна розділяти на відповідні діастереомери, використовуючи відмінності їх фізико-хімічних властивостей, наприклад з використанням методів, відомих *per se*, наприклад хроматографії та/або фракційної кристалізації на відповідні діастереомери; коли в результаті утворюються сполуки в рацемічній формі, їх можна розділити на енантіомери, як вже описувалось.

Розділення рацематів краще здійснювати шляхом колонкової хроматографії на хіральних фазах чи шляхом перекристалізації з оптично активного розчинника чи з використанням реакції з оптично активною речовиною, яка утворює солі чи похідні, такі як складні ефіри чи аміді, з даною рацемічною сполукою. Солі можуть утворюватись з енантімерно чистими кислотами для основних сполук і з енантімерно чистими основами для кислотних сполук. Діастереомерні похідні утворюються з енантімерно чистими допоміжними сполуками, наприклад кислотами, їх активованими похідними чи спиртами. Розділення отриманої у такий спосіб суміші діастереомерних солей чи похідних можна досягти, наприклад, на основі відмінностей їх фізико-хімічних властивостей, наприклад відмінностей в розчинності; при цьому з чистих діастереомерних солей чи похідних можна вивільнити вільні антиподи під дією відповідних агентів. Широко використовуваними для таких цілей оптично активними кислотами є, наприклад, D- і L-форми винної кислоти, дибензоїлвинної кислоти, дитолуїлвинної кислоти, яблучної кислоти, мигдалевої кислоти, камфорсульфонові кислоти, глутамінової кислоти, аспарагінової кислоти чи хінної кислоти. Прикладом оптично активного спирту може слугувати, наприклад, (+)- чи (-)-ментол, а в якості прикладу оптично активного ацильного залишку в амідах можна назвати, наприклад, (+) чи (-)-ментилоксикарбоніл.

Як вже зазначалось, сполуки формули I можуть бути перетворені на солі, зокрема на фармацевтично прийнятні солі для фармацевтичного застосування. Вираз "фармацевтично прийнятні солі", як він тут використовується, стосується похідних описаних тут сполук, де материнська сполука є модифікованою для отримання з неї кислих чи основних солей. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, не обмежуючись ними, солі мінеральних чи органічних кислот основних залишків, такі як аміни, лужні чи органічні солі кислотних залишків, такі як карбонові кислоти і т.п. Наприклад, такі солі включають ацетати, аскорбати, бензолсульфонати (бензилати), бензоати, бікарбонати, бітартрати, броміди/гідроброміди, Са-едетати/едетати, камсилати, карбонати, хлориди/гідрохлориди, цитрати, етансульфонати (едизилати), естолати, езилати, фумарати, глюцептати, глюконати, глутамати, гліколяти, гліколіларсанілати, гексилрезорцинати, гідрабаміни, гідроксималеати, гідроксинафтоати, йодиди, ізотіонати, лактати, лактобіонати, малати, малеати, манделати, метансульфонати, мукати, напсилати, нітрати, оксалати, памоати, пантотенати, фенілацетати, фосфати/дифосфати, полігалактуронати, пропіонати, саліцилати, стеарати, субацетати, сукцинати, сульфаміді, сульфати, танати, тартрати, теоклати, толуолсульфонати (тозилати), триетіодіди, амоній, бензатини, хлорпрокаїни, холіни, диетаноламіни, етилендіаміни, меглуміни і прокаїни. Інші фармацевтично прийнятні солі можуть бути утворені з катіонами металів, таких як алюміній, кальцій, літій, магній, калій, натрій, цинк і т.п. (дивись також Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19). Певні з вищезгаданих солей можуть бути ефективними також для очистки чи виділення сполук за цим винаходом.

Фармацевтично прийнятні солі за цим винаходом можуть бути синтезовані з материнської сполуки, яка містить основну чи кислоту частину, звичайними хімічними методами. Загалом, такі солі можуть бути отримані як результат реакції вільних кислотних чи основних форм цих сполук з достатньою кількістю відповідної основи чи кислоти у воді чи в органічному розчиннику, такому як ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол чи ацетонітрил або їх суміші.

Солі інших кислот, відмінних від наведених вище, які, наприклад, є придатними для очистки чи виділення сполук за цим винаходом (наприклад, трифтороцтові солі), також становлять частину даного винаходу.

5 Сполуки за цим винаходом можна також ефективно отримувати з використанням методів, описаних в наступних прикладах, які з цією метою можна комбінувати з методами, відомими спеціалістам в цій галузі з літератури.

Як вже зазначалось, сполуки загальної формули I за цим винаходом та їх фізіологічно прийнятні солі володіють цінними фармакологічними властивостями, зокрема вони діють як інгібітори на фермент 11 β -гідроксистероїддегідрогеназа типу 1 (HSD).

10 Біологічні приклади

а) Біологічні властивості (інгібуючий вплив на 11 β -гідроксистероїддегідрогеназу типу 1) нових сполук можна дослідити наступним чином:

15 Пригнічення 11 β -HSD1 in vitro тестовими сполуками оцінюється з використанням технології HTRF (гомогенна флуоресценція з часовим розділенням) (Cisbio international, Франція), яка виявляє кортизол, утворений з кортистерону мікросомами печінки людини. В короткому викладі, сполуки інкубували впродовж 1 години при 37°C в Тріс-буфері (20 мМ Тріс, 5 мМ EDTA, pH 6,0), який містив NADPH (200 мкМ) і кортизон (80 нМ). Утворений в цій реакції кортизол потім виявляли методом конкурентного імуоферментного аналізу з використанням двох кон'югатів HTRF: кортизолу, зв'язаного з XL665, і анти-кортизолового антитіла, міченого криптатом європію. Інкубаційний період для реакції виявлення типово триває 2 години. Кількість кортизолу визначали шляхом зчитування розділеної в часі флуоресценції з лунок (Ex 320/75 нм; Em 615/8,5 нм і 665/7,5 нм). Потім обчислювали відношення двох сигналів емісії (Em665*10000/Em615). Кожний аналіз передбачав інкубацію з носіями замість тестової сполуки в якості контролю утворення кортизолу без інгібітору (100 % CTL; "високі значення"), а також інкубацію з карбенексолоном в якості контролю повного пригнічення ферменту і фону кортизолу (0 % CTL; "низькі значення"). Крім того, кожний аналіз передбачав використання калібрувальної кривої з кортизолом для переведення даних флуоресценції в концентрацію кортизолу. Відсоток пригнічення (%CTL) для кожної тестової сполуки визначали відносно сигналу карбенексолону і будували криві IC₅₀.

30 Сполуки загальної формули I за цим винаходом, тестовані як описано вище, наприклад, мають значення IC₅₀ нижче 10000 нМ, зокрема нижче 1000 нМ, а краще нижче 500 нМ.

Таблиця 2

Інгібіторна дія на 11 β -HSD 1 в Прикладах, розглянутих в експериментальній частині

Приклад	IC ₅₀ [нМ]	Приклад	IC ₅₀ [нМ]	Приклад	IC ₅₀ [нМ]	Приклад	IC ₅₀ [нМ]
1	106	32	954	63	1337	94	90
2	65	33	676	64	2871	95	1033
3	1380	34	651	65	212	96	1107
4	573	35	3137	66	631	97	526
5	861	36	310	67	722	98	1252
6	296	37	150	68	435	99	3523
7	410	38	1474	69	371	100	850
8	342	39	1515	70	350	101	712
9	481	40	2148	71	915	102	3119
10	321	41	1121	72	656	103	670
11	94	42	418	73	447	104	847
12	367	43	1629	74	1960	105	263
13	257	44	2151	75	324	106	31
14	405	45	1066	76	933	107	26
15	1617	46	3618	77	685	108	150
16	1412	47	2157	78	257	109	1458
17	2107	48	514	79	650	110	1561
18	1027	49	1469	80	1971	111	1376
19	1902	50	4266	81	1730	112	724
20	227	51	2867	82	1338	113	2658
21	1132	52	1595	83	2058	114	185
22	123	53	979	84	2067	115	2077

Приклад	IC ₅₀ [нМ]	Приклад	IC ₅₀ [нМ]	Приклад	IC ₅₀ [нМ]	Приклад	IC ₅₀ [нМ]
23	551	54	471	85	1625	116	1795
24	1794	55	4680	86	2110	117	1654
25	475	56	356	87	8854	118	1067
26	1512	57	969	88	705	119	365
27	297	58	1112	89	1319	120	383
28	2504	59	2095	90	2255	121	4439
29	831	60	1051	91	244	122	230
30	2210	61	821	92	884	123	644
31	469	62	940	93	121	124	1322
125	484	137	1119	149	141	161	212
126	1758	138	1054	150	674	162	354
127	1129	139	484	151	188	163	67
128	1917	140	1622	152	24	164	1315
129	1490	141	326	153	48	165	449
130	1137	142	996	154	449	166	182
131	6428	143	1409	155	83	167	573
132	320	144	609	156	432	168	313
133	854	145	777	157	1155	169	429
134	389	146	55	158	998	170	248
135	585	147	1738	159	1786	171	218
136	527	148	214	160	367	174	67

б) Інгібіторна дія нових сполук на 11 β -гидроксистероїддегідрогеназу типу 1 нових може досліджуватись також наступним чином:

- 5 Пригнічення мітросомального препарату 11 β -HSD1 сполуками за цим винаходом оцінюється в цілому так, як описувалось раніше (K. Solly, S.S. Mundt, H.J. Zokian, G.J. Ding, A. Hermanowski-Vosatka, B. Strulovici, i W. Zheng, High-Throughput Screening of 11-Beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 in Scintillation Proximity Assay Format. Assay Drug Dev Technol 3 (2005) 377-384). Всі реакції проводяться при кімнатній температурі в 96-лункових прозорих гнучких планшетах з ПЕТФ Microbeta (PerkinElmer). Аналіз починають з відбору 49 мкл розчину субстрату (50 мМ HEPES, pH 7,4; 100 мМ KCl, 5 мМ NaCl, 2 мМ MgCl₂, 2 мМ NADPH і 160 нМ [³H]кортизону (1 Сі/ммоль)) і змішування з 1 мкл тестових сполук в ДМСО, попередньо розведеним з поступовим підвищенням концентрації (8 точок), починаючи з 0,1 мМ. Після 10 хвилин попередньої інкубації додають 50 мкл розчину ферменту, що містить мітросоми, виділені з клітин CHO, які надекспресують людський 11 β -HSD1 (10-20 мкг/мл загального білка), і інкубують планшети ще впродовж 90 хвилин при кімнатній температурі. Реакцію припиняють додаванням 50 мкл суспензії гранул SPA, які містять 10 мкМ 18 β -гліцеретинової кислоти, 5 мг/мл покритих білком А гранул YSi SPA (GE Healthcare) і 3,3 мкг/мл анти-кортизолового антитіла (East Coast Biologics) в блокуючому буфері Superblock (Bio-Rad). Планшети струшують впродовж 120 хвилин при кімнатній температурі, після чого вимірюють сигнал SPA, який відповідає [³H]кортизолу, на зчитувачі планшет Microbeta.

Таблиця 3

Інгібіторна дія на 11 β -HSD 1 в Прикладах, розглянутих в експериментальній частині

Приклад	IC ₅₀ [нМ]	Приклад	IC ₅₀ [нМ]	Приклад	IC ₅₀ [нМ]
172	5,6	173	18,6	174	3,6
175	58,4	176	46,5	177	>100

с) Метаболічна стабільність нових сполук може досліджуватись наступним чином:

- 25 Метаболічне розкладання тестової сполуки аналізують при 37°C з використанням змішаних мітросом печінки від різних видів. Кінцевий об'єм для інкубації, який становить 100 мкл на одну часову точку, містить Тріс-буфер pH 7,6 при кімнатній температурі (0,1 М), хлорид магнію (5 мМ), мітросомальний білок (0,5 мг/мл) і тестову сполуку в кінцевій концентрації 1 мкМ. Після короткого доінкубаційного періоду при 37°C ініціюються реакції шляхом додавання бета-нікотинамід аденін динуклеотид фосфату, відновленої форми (NADPH, 1 мМ), і припиняються

перенесенням аліквоти в розчинник через різні проміжки часу. Після центрифугування (10000 g, 5 хв.) аліквота супернатанта аналізується методом РХ-МС/МС на кількість материнської сполуки. Період напіввиведення визначається за нахилом напівлогарифмічного графіка профілю концентрація-час.

5

Таблица 4

Стабільність в мікросомах печінки людини з
Прикладів, розглянутих в експериментальній частині

Приклад	$t_{1/2}$ [хв.]	Приклад	$t_{1/2}$ [хв.]	Приклад	$t_{1/2}$ [хв.]
1	>90	42	>90	108	>90
2	29	91	>90	146	>45
10	>45	93	>90	148	>90
11	38	105	22	152	>90
20	>90	106	>90	153	>90
37	>90	107	>90	155	28

Завдяки своїй здатності пригнічувати фермент 11 β -гідроксистероїддегідрогеназа типу 1 (HSD), сполуки загальної формули I за цим винаходом та їх відповідні фармацевтично прийнятні солі є теоретично придатними для лікування та/або профілактичного лікування всіх тих станів чи захворювань, на які може чинити вплив пригнічення активності 11 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1 (HSD). Таким чином, сполуки за цим винаходом є особливо придатними для попередження чи лікування захворювань, зокрема метаболічних розладів, чи станів, таких як цукровий діабет 1 і 2 типу, ускладнення діабету (такі як, наприклад, ретинопатія, нефропатія чи невропатії, діабетична стопа, виразки, макроангіопатії, повільне чи погане заживання ран), метаболічний ацидоз чи кетоз, реактивна гіпоглікемія, гіперінсулінемія, глюкозне метаболічне порушення, резистентність до інсуліну, метаболічний синдром, дизліпідемії різного походження, атеросклероз і пов'язані захворювання, ожиріння, високий кров'яний тиск, хронічна серцева недостатність, набряк і гіперурікемія. Ці речовини можуть бути корисними також для попередження бета-клітинної дегенерації, такої як, наприклад, апоптоз чи некроз панкреатичних бета-клітин. Такі сполуки можуть бути придатними також для поліпшення чи відновлення функції клітин підшлункової залози, а також для збільшення кількості і розміру панкреатичних бета-клітин. Крім того, сполуки за цим винаходом можуть також використовуватись в якості диуретиків чи гіпотензивних засобів і вони є ефективними в попередженні і лікуванні гострої ниркової недостатності.

До того ж, було показано, що пригнічення 11 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1 (HSD) знижує внутрішньоочний тиск у суб'єктів з внутрішньоочною гіпертензією, а отже такі сполуки можуть застосовуватись для лікування глаукоми.

Враховуючи роль 11 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1 (HSD) в модулюванні рівнів кортизолу для взаємодії з глюкокортикоїдним рецептором і відому роль надлишкової кількості глюкокортикоїдів у втраті кісткової маси, такі сполуки можуть ефективно діяти проти остеопорозу.

Було показано, що стрес та/або глюкокортикоїди впливають на когнітивну функцію і надлишок кортизолу асоціювався з втратою нейронів чи дисфункцією головного мозку. Лікування інгібітором 11 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1 (HSD) може забезпечити ослаблення чи попередження когнітивного порушення. Крім того, такі сполуки можуть бути ефективними в лікуванні тривожності чи депресії.

Динамічна взаємодія між імунною системою і НРА (гіпоталамус-гіпофіз-наднирники) вісью є добре відомою, і глюкокортикоїди допомагають зберегти баланс між клітинно-опосередкованими реакціями і гуморальними реакціями. Імунна відповідь типово є зміщеною в напрямі гуморальної реакції в певних патологічних станах, таких як туберкульоз, лепра і псоріаз. Більш бажаною була б клітинно-опосередкована реакція. Інгібітор 11 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1 (HSD) буде посилювати тимчасову імунну відповідь в сполученні з імунізацією для забезпечення того, щоб досягалась саме клітинно-опосередкована реакція, а це означає, що він міг би бути ефективним у відношенні імунотимуляції.

Зокрема, сполуки за цим винаходом, включаючи їх фізіологічно прийнятні солі, є придатними для попередження чи лікування цукрового діабету, зокрема цукрового діабету типу 1 і типу 2, та/або ускладнень діабету.

В іншому своєму аспекті даний винахід стосується способів лікування чи попередження вищезгаданих захворювань і станів, які включають введення ефективної кількості сполуки загальної формули I людині.

Дозування, необхідне для досягнення відповідного ефекту в лікуванні чи профілактиці, звичайно залежить від сполуки, яка має вводиться, пацієнта, типу і тяжкості хвороби чи стану, а також способу і частоти введення, і віддається на розсуд лікуючого лікаря. Адекватна доза може становити від 1 до 100 мг, краще від 1 до 30 мг при внутрішньовенному способі введення, і від 1 до 1000 мг, краще від 1 до 100 мг при оральному введенні, і в кожному разі може вводиться від 1 до 4 разів на день.

Реальна фармацевтично ефективна кількість чи терапевтична доза буде звичайно залежати від чинників, відомих спеціалістам в цій галузі, таких як вік і маса тіла пацієнта, шлях введення і тяжкість захворювання. В будь-якому випадку така комбінація буде вводиться в таких дозах і у такий спосіб, щоб забезпечити доставку фармацевтично ефективної кількості активної сполуки, виходячи з індивідуального стану пацієнта.

Підходящі препарати для введення сполук формули I відомі спеціалістам в цій галузі і включають, наприклад, таблетки, пігулки, капсули, супозиторії, пастилки, льодяники, розчини, сиропи, еліксири, пакетики, ін'єкції, інгаляції, порошки і т.п. Вміст фармацевтично активної(активних) сполуки (сполук) буде знаходитись в межах від 0,1 до 95 мас. %, переважно від 5,0 до 90 мас. % від маси всієї композиції.

Придатні таблетки можуть бути отримані, наприклад, змішуванням однієї чи більше сполук формули I з відомими допоміжними речовинами, наприклад інертними розріджувачами, носіями, агентами для дезінтеграції, ад'ювантами, поверхнево активними речовинами, зв'язувальними агентами та/або лубрикантами. Таблетки можуть також складатись з кількох шарів.

З цією метою сполуки формули I, приготовлені за цим винаходом, можуть вводиться в рецептуру, необов'язково разом з іншими активними речовинами, разом з одним чи більше звичайними інертними носіями та/або розріджувачами, наприклад з кукурудзяним крохмалем, лактозою, глюкозою, мікрокристалічною целюлозою, стеаратом магнію, лимонною кислотою, винною кислотою, водою, поливінілпіролідом, водою/етанолом, водою/гліцерином, водою/сорбітом, водою/поліетиленгліколем, пропіленгліколем, цетилстеариновим спиртом, карбоксиметилцелюлозою чи жировими речовинами, такими як твердий жир, або їх прийнятними сумішами.

Сполуки за цим винаходом можуть використовуватись також в сполученні з іншими активними речовинами, зокрема для лікування та/або попередження вищезгаданих захворювань чи станів. Інші активні речовини, придатні для таких комбінацій, включають, наприклад, такі, що потенціюють терапевтичний ефект антагоніста 11 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1 (HSD) за цим винаходом у відношенні одного зі згаданих показань та/або дозволяють знизити дозу антагоніста 11 β -гідроксистероїддегідрогенази типу (HSD) за цим винаходом. Терапевтичні агенти, які є придатними для такого комбінування, включають, наприклад, антидіабетичні агенти, такі як метформін, препарати сульфонілсечовини (наприклад, глібенкламід, толбутамід, глімепірид), натеглілід, репаглілід, тіазолідендіони (наприклад, розіглітазон, піоглітазон), інгібітори SGLT-2 (наприклад, дапагліфлозин, ремогліфлозину етабонат, сергліфлозин, канагліфлозин, 1-хлор-4-(β -D-глюкопіраноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)-бензил]-бензол), агоністи рецептора PPAR-гамма (наприклад, GI 262570) і антагоністи, модулятори рецептора PPAR-гамма/альфа (наприклад, KRP 297), інгібітори альфа-глюкозидази (наприклад, акарбоза, воглібоза), інгібітори DPPIV (наприклад, сітагліптин, відагліптин, саксагліптин, алогліптин, лінагліптин), антагоністи альфа-2, інсулін і його аналоги, GLP-1 і аналоги GLP-1 (наприклад, екзендин-4) чи амілін. Цей перелік включає також інгібітори білкової тирозинфосфатази 1, речовини, які впливають на розрегульовану продукцію глюкози в печінці, такі як, наприклад, інгібітори глюкозо-6-фосфатази чи фруктозо-1,6-бісфосфатази, глікогенфосфорилази, антагоністи глюкагонового рецептора і інгібітори фосфоенолпіруваткарбоксикінази, активатори глікогенсинтази (протеїнкінази) чи піруватдегідрокінази і глюकोкінази, засоби для зниження рівня ліпідів у крові, такі як, наприклад, інгібітори HMG-CoA-редуктази (наприклад, сімвастатин, аторвастатин), фібрати (наприклад, безафібрат, фенофібрат), ніотинова кислота та їх похідні, агоністи рецептора PPAR-альфа, агоністи рецептора PPAR-дельта, інгібітори ACAT (наприклад, авазіміб) чи інгібітори всмоктування холестерину, такі як, наприклад, езетіміб, речовини, що зв'язують жовчні кислоти, такі як, наприклад, холестирамін, інгібітори здухвинного транспорту жовчних кислот, сполуки, які підвищують рівень ліпопротеїнів високої щільності (HDL) в крові, такі як інгібітори CETP чи регулятори ABC-1, або активні речовини для лікування ожиріння, такі як сібутрамін чи

тетрагідроліпостатин, SDRI, аксокін, лептин, міметики лептину, антагоністи рецептора канабіноїду-1, антагоністи рецептора MCH-1, агоністи рецептора MC4, антагоністи NPY5 чи NPY2, або β 3-агоністи, такі як SB-418790 чи AD-9677, а також агоністи рецептора 5HT2c.

Більше того, можна використовувати комбінації з лікарськими засобами, які впливають на високий кров'яний тиск, хронічну серцеву недостатність чи атеросклероз, такі як, наприклад, антагоністи ангіотензину II (A-II) чи інгібітори ACE, інгібітори ECE, диуретики, β -блокатори, Са-антагоністи, гіпотензивні препарати центральної дії, антагоністи альфа2-адренергічного рецептора, інгібітори нейтральної ендопептидази, інгібітори агрегації тромбоцитів та інші, або їх комбінації. Прикладами антагоністів рецептора ангіотензину II є кандесартан цілексетил, калій-лосартан, епросартан мезилат, валсартан, телмісартан, ірбесартан, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, олмесартан, медоксоміл, тазосартан, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701 та інші. Агоністи рецептора ангіотензину II переважно застосовуються для лікування чи попередження високого кров'яного тиску і ускладнень діабету, часто в комбінації з диуретиком, таким як гідрохлортiazид.

Для лікування чи попередження подагри можна використати комбінацію з інгібіторами синтезу сечової кислоти чи засобами, які сприяють виведенню сечової кислоти з організму.

Для лікування чи попередження ускладнень діабету можна використати комбінацію з антагоністами ГАМК-рецептора, блокаторами Na^+ каналів, топіраматом, інгібіторами протеїнкінази C, інгібіторами кінцевих продуктів посиленого глікозилювання чи інгібіторами альдозоредуктази.

Доза для вищезгаданих учасників комбінації становить від 1/5 від мінімальної дози, яку звичайно рекомендують, до 1/1 від звичайної дози.

Таким чином, в іншому своєму аспекті даний винахід стосується застосування сполуки за цим винаходом чи фізіологічно прийнятної солі такої сполуки в комбінації з, щонайменше, однією з вищеописаних активних речовин в якості партнера по комбінації для отримання фармацевтичної композиції, придатної для лікування чи попередження захворювань чи станів, на які можна впливати, пригнічуючи фермент 11β -гидроксистероїддегідрогеназа типу 1 (HSD). Такими захворюваннями переважно є метаболічні захворювання, зокрема, одне з перелічених вище захворювань чи станів, особливо діабет чи ускладнення діабету.

Застосування сполуки за цим винаходом чи її фізіологічно прийнятної солі в комбінації з іншою активною речовиною може здійснюватись одночасно або послідовно через певний інтервал часу. При одночасному введенні, обидві активні речовини даються пацієнту разом, а при послідовному дві активні речовини вводять пацієнту з інтервалом 12 годин чи менше, переважно в інтервалом 6 годин чи менше.

Відповідно, в іншому своєму аспекті даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку за цим винаходом чи фізіологічно прийнятну сіль такої сполуки, а також, щонайменше, одну з описаних вище активних речовин в якості партнерів по комбінації, необов'язково разом з одним чи більше інертними носіями та/або розріджувачами.

Так, наприклад, фармацевтична композиція за цим винаходом містить комбінацію сполуки формули I за цим винаходом чи фізіологічно прийнятну сіль такої сполуки і, щонайменше, один антагоніст рецептора ангіотензину II, необов'язково разом з одним чи більше інертними носіями та/або розріджувачами.

Сполука за цим винаходом чи її фізіологічно прийнятна сіль і додаткова активна речовина, з якою вона комбінується, можуть бути присутніми разом в одному препараті, наприклад, в таблетці чи капсулі, або можуть окремо входити до складу двох ідентичних чи різних препаратів, наприклад у вигляді так званого набору.

Наступні Приклади призначені для того, щоб проілюструвати даний винахід, не обмежуючи його.

Аналітичні параметри ВЕРХ і ТШХ, використані для характеристики продуктів:

спосіб 1 колонка	Merck Cromolith Speed ROD, RP18e, 50×4,6 мм			спосіб 2 колонка	Waters Xbridge C18, 30×4,6 мм 2,5 мкм		
Мобільна фаза	A: вода + 0.1 % HCO ₂ H B: ацетонітрил + 0.1 % HCO ₂ H			Мобільна фаза	A: вода + 0,1 % NH ₃ B: метанол		
	час (хв.)	A%	B%		час (хв.)	A%	B%
	0,00	90	10		0	90	10
	4,50	10	90		0,15	90	10
	5,00	10	90		4,00	0	100
	5,50	90	10		4,40	0	100
					4,55	90	10
					5,00	90	10
Швидкість потoku	1,5 мл/хв.			Швидкість потoku	1,6 мл/хв.		
Довжина хвилі	UV 220, 230 чи 254 нм			Довжина хвилі	UV 220, 230 чи 254 нм		

спосіб 3 колонка	Sunfire C18, 50×4,6 мм, 3,5 мкм, 40 °C			спосіб 4 колонка	Sunfire C18, 50×4,6 мм, 3,5 мкм, 40 °C		
Мобільна фаза	A: вода + 0,1 % F3CCO ₂ H B: метанол			Мобільна фаза	A: вода + 0,1 % F3CCO ₂ H B: метанол		
	час (хв.)	A%	B%		час (хв.)	A%	B%
	0,00	95	5		0,00	95	5
	1,30	0	100		1,30	0	100
	3,00	0	100		2,50	0	100
	4,00	95	5		2,60	95	5
Швидкість потoku	1,5 мл/хв.			Швидкість потoku	1,5 мл/хв.		
Довжина хвилі	UV 210-500 нм			Довжина хвилі	UV 210-500 нм		

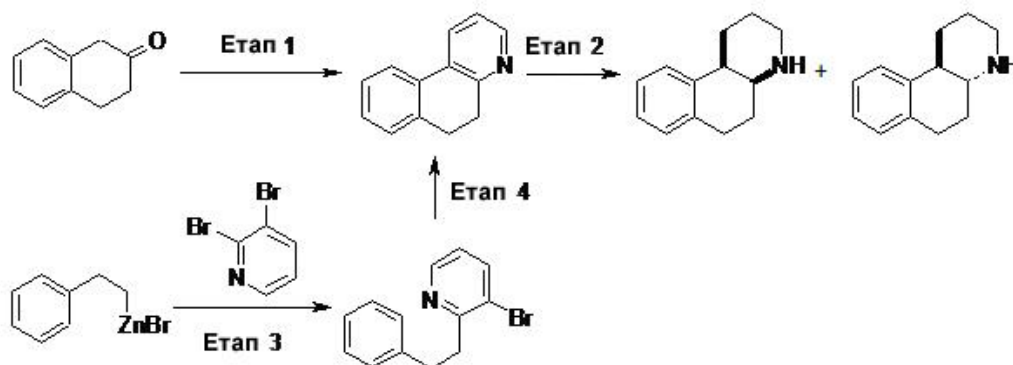
спосіб 5 колонка	Waters Xbridge C18, 50×2,1 мм, 1,7 мкм, 60 °C				ТШХ проводили на пластинках Polygram® SIL G/UV ₂₅₄ , покритих 0,2 мм силікагелю
Мобільна фаза	A: вода + 0,032 % NH4OH; B: ацетонітрил				
	час (хв.)	A%	B%		
	0	95	5		
	2,00	0	100		
	2,50	0	100		
	2,60	95	5		
Швидкість потoku	1,3 мл/хв.				
Довжина хвилі	UV 210-500 нм				

спосіб 6 колонка	StableBond SB-C18 30×4,6 мм, 1,8 мкм			спосіб 7 колонка	YMC-PACK ODS-AQ 50×2,0 мм, 5 мкм, 50 °C		
Мобільна фаза	A: вода + 0,1 % F ₃ CCO ₂ H B: метанол			Мобільна фаза	A: вода + 0,0375 % F ₃ CCO ₂ H B: ацетонітрил + 0,0187 % F ₃ CCO ₂ H		
	час (хв.)	A%	B%		час (хв.)	A%	B%
	0,00	90	10		0	90	10
	1,80	0	100		2,2	20	80
	2,00	0	100		2,5	20	80
	2,15	90	10				
	2,35	90	10				
Швидкість потoku	1,75 мл/хв.			Швидкість потoku	1,0 мл/хв.		
Довжина хвилі	UV 220, 230 чи 254 нм			Довжина хвилі	UV 220 нм		

В подальшому, у випадках, коли бензоімідазол, що несе водень на одному зі своїх двох атомів азоту, є частиною молекули обох таутомерних структур, маються на увазі 1Н-бензоімідазол і 3Н-бензоімідазол, хоча тільки один з них є чітко названим чи позначеним.

Проміжні продукти 1 і 2:

цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-Октагідро-бензо[f]хінолін і транс-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-Октагідро-бензо[f]хінолін



Етап 1: 5,6-дигідро-бензо[f]хінолін

Пропаргіламін (5 мл) помістили в колбу, оснащену мішалкою, яка містила 2-тетралон (10,00 г), NaAuCl₄·2H₂O (0,65 г) і етиловий спирт (50 мл) (попередження: після цього може виникнути бурхлива екзотермічна реакція → мати під рукою льодяну ванну). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин, а потім при температурі кипіння впродовж 1 години. Після охолодження суміші до кімнатної температури розчинник випарили, а залишок хроматографували на силікагелі (циклогексан/етилацетат 60:40), щоб отримати титульну сполуку у вигляді олії. Вихід: 6,78 г (56 % від теоретичного); РХ (спосіб 1): t_R=1,81 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=182 [M+H]⁺. Як варіант, цю реакцію можна проводити в мікрохвильовій печі, нагріваючи мікрохвильовим випромінюванням до 100°C впродовж 10 хв.

Етап 2: цис- і транс-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін

Суміш 5,6-дигідро-бензо[f]хіноліну (8,78 г), PtO₂ (1,00 г) і оцтової кислоти струшували в атмосфері водню (10 бар) при кімнатній температурі впродовж 24 годин (у випадку, коли перетворення не завершувалось за вказаний час, додавали ще одну порцію PtO₂ (0,20 г) і продовжували струшування в атмосфері водню до завершення). Каталізатор відділили фільтрацією, розчинник випарили. Залишок помістили в 2М водний розчин NaOH, і отриману суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти висушили (MgSO₄) і концентрували. Залишок хроматографували на силікагелі (дихлорметан/метанол, який містив 1 % NH₃ 95:5→80:20), щоб отримати дві титульні сполуки розділеними.

цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-Октагідро-бензо[f]хінолін: Вихід: 6,30 г (69 % від теоретичного); РХ (метод 1): t_R=1,85 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=188 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,30-1,45 (m, 2H), 1,57-1,66 (m, 1H), 1,66-1,76 (m, 1H), 1,84-1,97 (m, 1H), 1,99-2,10 (m, 1H), 2,59-2,79

(m, 4H), 2,83-2,92 (m, 1H), 3,03-3,10 (m, 1H), 3,27 (широкий s, 1H і вода), 7,00-7,11 (m, 3H), 7,15-7,19 (m, 1H).

Як варіант, цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін можна отримати з відхиленням від способу синтезу, описаного в J. Heterocyclic Chem. 1996, 33, 983-5, шляхом відновлення енамиду за допомогою H_2 (3 бар) і 10 % паладію на вуглеці в метанолі, що містить 5 % оцтової кислоти.

транс-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-Октагідро-бензо[f]хінолін: Вихід: 0,41 г (5 % від теоретичного); Мас-спектр (ESI^+): $m/z=188 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 1,20-1,33 (m, 1H), 1,67-1,89 (m, 3H), 1,98-2,07 (m, 1H), са. 2,47-2,55 (2H, m) накладений на сигнал $DMCO-d_5$, 2,59-2,68 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,12-3,20 (m, 1H), 7,05-7,18 (m, 3H), 7,25-7,31 (m, 1H).

Як варіант, транс-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін можна отримати способом, описаним в J. Heterocyclic Chem. 1996, 33, 983-5.

Як варіант, 5,6-дигідро-бензо[f]хінолін можна отримати наступним способом:

Етап 3: 3-бром-2-фенетил-піридин

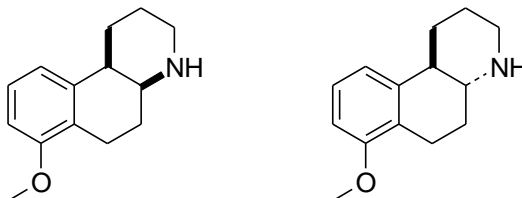
Тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (2,0 г) помістили в колбу, оснащену мішалкою, яка містила фенетилцинку бромід (0,5 моль/л в тетрагідрофурані, 100 мл), 2,3-дибромпіридин (10,50 г) і тетрагідрофуран (100 мл), і тримали в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин і при 40°C ще 16 годин. Після охолодження суміші до кімнатної температури розчинник випарили, а залишок хроматографували на силікагелі (циклогексан/етилацетат 90:10→75:25), щоб отримати титульну сполуку у вигляді олії, яка тверднула при обробці ефіром. Вихід: 9,32 г (81 % від теоретичного); PX (метод 1): $t_R=4,28$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=262/264 (Br) [M+H]^+$.

Етап 4: 5,6-дигідро-бензо[f]хінолін

N, N-Диметилацетамід (15 мл) помістили в колбу, оснащену мішалкою, яка містила 2-бром-2-фенетил-піридин (3,34 г), свіжо висушений K_2CO_3 (3,52 г), ацетат паладію(II) (0,14 г) і трициклогексилфосфонію тетрафторборат (0,47 г), і тримали в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Колбу помістили в нагріту до 150°C гарячу масляну ванну, і перемішували суміш впродовж 2 годин. Після охолодження суміші до кімнатної температури розчинник випарили, а залишок хроматографували двічі на силікагелі (1. Дихлорметан/метанол 98:2; 2. Циклогексан/етилацетат 90:10→50:50), щоб отримати титульну сполуку у вигляді олії. Вихід: 1,51 г (65 % від теоретичного); PX (метод 1): $t_R=1,83$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=182 [M+H]^+$.

Проміжні продукти 3 і 4

цис-7-Метокси-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін і транс-7-Метокси-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін



Титульні сполуки були отримані у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 1 і Етапу 2 приготування проміжних продуктів 1 і 2, з використанням 5-метокси-2-тетралону і пропаргіламіну на Етапі 1 і 7-метокси-5,6-дигідро-бензо[f]хіноліну на Етапі 2.

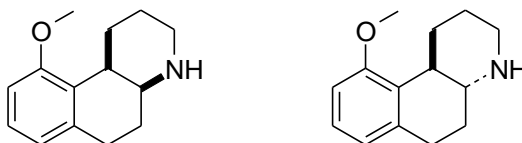
Етап 1: 7-метокси-5,6-дигідро-бензо[f]хінолін: Вихід: 55 % від теоретичного; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=212 [M+H]^+$.

Етап 2: цис-7-метокси-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін; Вихід: 54 % від теоретичного; PX (метод 1): $t_R=2,02$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=218 [M+H]^+$.

транс-7-метокси-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін; Вихід: 20 % від теоретичного; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=218 [M+H]^+$.

Проміжні продукти 5 і 6

цис-10-Метокси-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін і транс-10-Метокси-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін



Титульні сполуки були отримані у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 1 і Етапу 2 приготування проміжних продуктів 1 і 2, з використанням 8-метокси-2-тетралону і пропаргіламіну на Етапі 1 і 10-метокси-5,6-дигідро-бензо[f]хіноліну на Етапі 2.

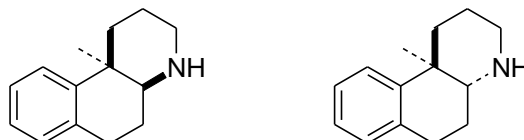
Етап 1: 10-метокси-5,6-дигідро-бензо[f]хінолін; Вихід 54 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,02$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=212$ $[M+H]^+$.

Етап 2: цис-10b-метокси-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін; Вихід: 50 % від теоретичного; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=218$ $[M+H]^+$.

транс-10-метокси-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін; Вихід: 11 % від теоретичного; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=218$ $[M+H]^+$.

Проміжні продукти 7 і 8

цис-10b-Метил-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін і транс-10b-Метил-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін



Титульні сполуки були отримані у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 1 і Етапу 2 приготування проміжних продуктів 1 і 2.

Етап 1: 10b-метил-3,5,6,10b-тетрагідро-бензо[f]хінолін

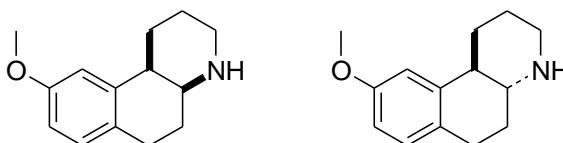
Пропаргіламін (0,21 мл) помістили в мікрохвильову піч в посудині, оснащений мішалкою, яка містила 1-метил-2-тетралон (0,50 мл), $NaAuCl_4 \cdot 2H_2O$ (27 мг) і етиловий спирт (3 мл) (попередження: після цього може виникнути бурхлива екзотермічна реакція \rightarrow мати під рукою льодяну ванну). Отриману суміш перемішували в умовах мікрохвильового випромінювання при $100^\circ C$ впродовж 10 хвилин. Після охолодження суміші до кімнатної температури розчинник випарили, а залишок хроматографували на силікагелі (циклогексан/етилацетат 25:75 \rightarrow 0:100), щоб отримати титульну сполуку у вигляді олії. Вихід: 0,29 г (50 % від теоретичного); РХ (метод 1): $t_R=1,78$ хв; Масовий спектр (ESI^+): $m/z=198$ $[M+H]^+$.

Етап 2: цис-10b-метил-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін і транс-10b-метил-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін

Суміш 10b-метил-3,5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну (8,78 г), 10 % Pd на вуглецї (1,00 г), оцтової кислоти (0,3 мл) і метилового спирту (10 мл) струшували в атмосфері водню (3 бар) при кімнатній температурі впродовж 14 годин. Каталізатор відділили фільтрацією, а розчинник випарили. Залишок забрали водним розчином Na_2CO_3 половинної концентрації, і отриману суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти висушили ($MgSO_4$), після чого концентрували, щоб отримати дві титульні сполуки в суміші близько 3:1 (цис/транс). Вихід: 0,24 г (86 % від теоретичного); РХ (метод 1): $t_R=1,92$ хв. (транс-10b-метил-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін) і $t_R=2,02$ хв. (цис-10b-метил-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін); Мас-спектр (ESI^+): $m/z=202$ $[M+H]^+$.

Проміжні продукти 9 і 10

цис-9-Метокси-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін і транс-9-Метокси-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін



Титульні сполуки були отримані у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 1 і Етапу 2 приготування проміжних продуктів 1 і 2, з використанням 7-метокси-2-тетралону і пропаргіламіну на Етапі 1 і 9-метокси-5,6-дигідро-бензо[f]хіноліну на Етапі 2.

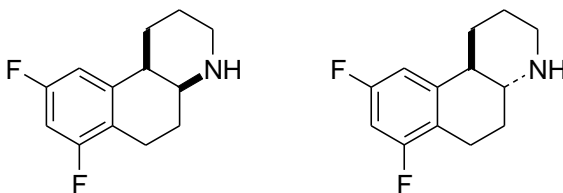
Етап 1: 9-метокси-5,6-дигідро-бензо[f]хінолін; Вихід: 58 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=1,99$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=212$ $[M+H]^+$.

Етап 2: цис-9-метокси-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін; Вихід: 19 % від теоретичного; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=218$ $[M+H]^+$.

транс-9-метокси-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін; Вихід: 22 % від теоретичного; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=218$ $[M+H]^+$.

Проміжні продукти 11 і 12

цис-7,9-Дифтор-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін і транс-7,9-Дифтор-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін



Титульні сполуки були отримані у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 1 і Етапу 2 приготування проміжних продуктів 1 і 2, з використанням 5,7-дифтор-2-тетралону і пропаргіламіну на Етапі 1 і 7,9-дифтор-5,6-дигідро-бензо[f]хіноліну на Етапі 2.

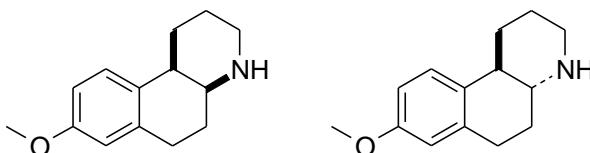
5 Етап 1: 7,9-дифтор-5,6-дигідро-бензо[f]хінолін; Вихід: 53 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,54$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=224$ $[M+H]^+$.

Етап 2: цис-7,9-дифтор-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін; Вихід: 38 % від теоретичного; ТШХ: $r_f=0,37$ (силікагель, $CH_2Cl_2/MeOH/32$ % водний розчин NH_3 90:10:1); Мас-спектр (ESI^+): $m/z=218$ $[M+H]^+$.

10 транс-7,9-дифтор-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін; Вихід: 26 % від теоретичного; ТШХ: $r_f=0,37$ (силікагель, $CH_2Cl_2/MeOH/32$ % водний розчин NH_3 90:10:1); Мас-спектр (ESI^+): $m/z=224$ $[M+H]^+$.

Проміжні продукти 13 і 14

15 цис-8-Метокси-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін і транс-8-Метокси-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін



Титульні сполуки були отримані у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 1 і Етапу 2 приготування проміжних продуктів 1 і 2, з використанням 6-метокси-2-тетралону і пропаргіламіну на Етапі 1 і 8-метокси-5,6-дигідро-бензо[f]хіноліну на Етапі 2.

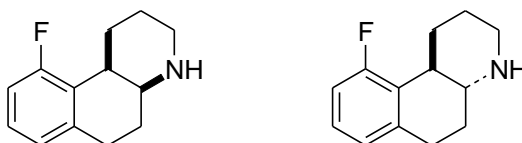
20 Етап 1: 8-метокси-5,6-дигідро-бензо[f]хінолін; Вихід: 14 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=1,95$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=212$ $[M+H]^+$.

Етап 2: цис-8-метокси-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін; Вихід: 52 % від теоретичного; ТШХ: $r_f=0,22$ (силікагель, $CH_2Cl_2/MeOH/32$ % водний розчин NH_3 90:10:1); Мас-спектр (ESI^+): $m/z=218$ $[M+H]^+$.

25 транс-8-метокси-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін; Вихід: 21 % від теоретичного; ТШХ: $r_f=0,28$ (силікагель, $CH_2Cl_2/MeOH/32$ % водний розчин NH_3 90:10:1); Мас-спектр (ESI^+): $m/z=218$ $[M+H]^+$.

Проміжні продукти 15 і 16

30 цис-10-Фтор-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін і транс-10-Фтор-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін



Титульні сполуки були отримані у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 1 і Етапу 2 приготування проміжних продуктів 1 і 2, з використанням 8-фтор-2-тетралону і пропаргіламіну на Етапі 1 і 10-фтор-5,6-дигідро-бензо[f]хіноліну на Етапі 2.

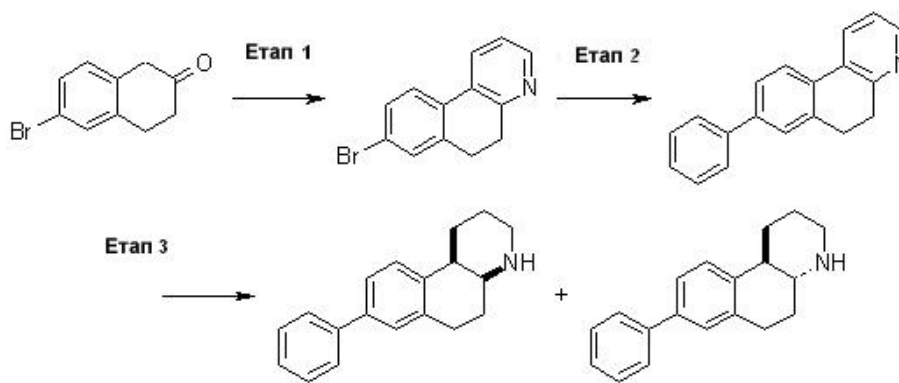
35 Етап 1: 10-фтор-5,6-дигідро-бензо[f]хінолін; Вихід: 55 % від теоретичного; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=200$ $[M+H]^+$.

Етап 2: цис-10-фтор-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін; Вихід: 63 % від теоретичного; ТШХ: $r_f=0,38$ (силікагель, $CH_2Cl_2/MeOH/32$ % водний розчин NH_3 90:10:1); Мас-спектр (ESI^+): $m/z=206$ $[M+H]^+$.

40 транс-10-фтор-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін; Вихід: 13 % від теоретичного; ТШХ: $r_f=0,46$ (силікагель, $CH_2Cl_2/MeOH/32$ % водний розчин NH_3 90:10:1); Мас-спектр (ESI^+): $m/z=206$ $[M+H]^+$.

Проміжні продукти 17 і 18

45 цис-8-Феніл-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін і транс-8-Феніл-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін



Етап 1: 8-бром-5,6-дигідро-бензо[f]хінолін

Титульну сполуку отримали з 6-бром-2-тетралону і пропаргіламіну, у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 1 і Етапу 2 приготування проміжних продуктів 1 і 2. Вихід: 69 % від теоретичного. Мас-спектр (ESI⁺): m/z=260/262 (Br) [M+H]⁺.

Етап 2: 8-феніл-5,6-дигідро-бензо[f]хінолін

Колбу, оснащену мішалкою, яка містила 8-бром-5,6-дигідро-бензо[f]хінолін (0,28 г), фенілборну кислоту (0,24 г), 2М водний розчин Na₂CO₃ (1,1 мл) і N, N-диметилформамід (3 мл), продували аргонном при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин. Потім додали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцен]дихлорпаладію з дихлорметаном (30 мг), і отриману суміш нагріли до 90 °C і перемішували при цій температурі впродовж 4 годин. Після охолодження суміші до кімнатної температури додали етилацетат і воду, і суміш профільтрували через Целіт. Органічну фазу фільтрату відділили, промили сольовим розчином і висушили (Na₂SO₄). Розчинник випарили, а залишок хроматографували на силікагелі (циклогексан/етилацетат 1:1), щоб отримати титульну сполуку у вигляді твердої речовини. Вихід: 0,24 г (чистота біля 80 %); PX (метод 1): t_R=3,16 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=258 [M+H]⁺.

Етап 3: цис-8-феніл-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін і транс-8-феніл-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін

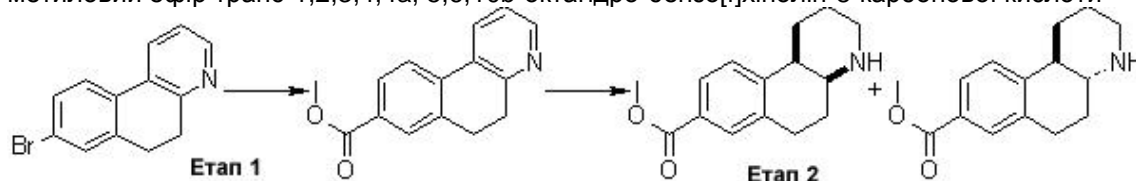
Титульні сполуки отримали з 8-феніл-5,6-дигідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 1 і Етапу 2 приготування проміжних продуктів 1 і 2.

cis-8-Феніл-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін: Вихід: 56 % від теоретичного; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=206 [M+H]⁺.

транс-8-Феніл-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін: Вихід: 11 % від теоретичного; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=206 [M+H]⁺.

Проміжні продукти 19 і 20

Метильовий ефір цис-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-8-карбонової кислоти і метильовий ефір транс-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-8-карбонової кислоти



Етап 1: метильовий ефір 5,6-дигідро-бензо[f]хінолін-8-карбонової кислоти

Колбу, що містить 8-бром-5,6-дигідро-бензо[f]хінолін (4,00 г), триетиламін (3,0 мл), комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію з дихлорметаном (0,63 г), N, N-диметилформамід (5 мл) і метильовий спирт (20 мл), продували аргонном впродовж 5 хвилин і монооксидом вуглецю ще 5 хвилин. Потім суміш нагріли до 80 °C в атмосфері монооксиду вуглецю (4 бар) і струшували при цій температурі впродовж ночі. Після охолодження суміші до кімнатної температури її профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Залишок забрали етилацетатом, відмили водою і сольовим розчином, після чого висушили (Na₂SO₄). Розчинник випарили, а залишок хроматографували на силікагелі (циклогексан/етилацетат

1:1→0:1), щоб отримати титульну сполуку у вигляді твердої речовини. Вихід: 3,16 г (86 % від теоретичного); PX (метод 1): $t_R=2,18$ хв; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=240$ $[M+H]^+$.

Етап 2: метиловий ефір *cis*-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-8-карбонової кислоти і метиловий ефір *транс*-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-8-карбонової кислоти.

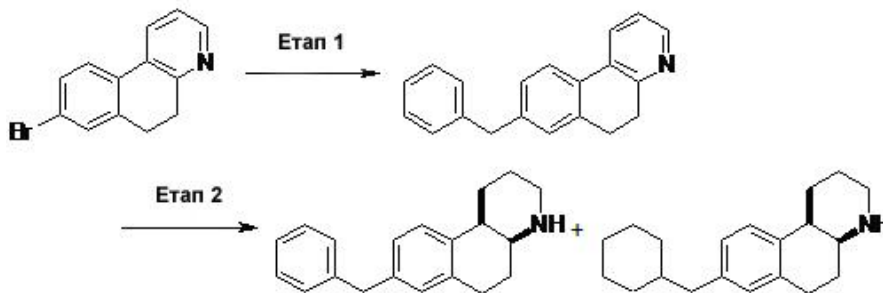
5 Титульні сполуки отримали з метилового ефіру 5,6-дигідро-бензо[f]хінолін-8-карбонової кислоти у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 2 приготування проміжних продуктів 1 і 2.

Метиловий ефір *cis*-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-8-карбонової кислоти: Вихід: 79 % від теоретичного; PX (метод 1): $t_R=1,93$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=246$ $[M+H]^+$.

10 Метиловий ефір *транс*-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-8-карбонової кислоти: Вихід: 10 % від теоретичного; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=246$ $[M+H]^+$.

Проміжні продукти 21 і 22

цис-8-Бензил-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін і *цис*-8-Циклогексилметил-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін



15 Етап 1: 8-Бензил-5,6-дигідро-бензо[f]хінолін

Бромід бензилцинку (0,5 моль/л в тетрагідрофурани, 7,7 мл) помістили в колбу, оснащену мішалкою, яка містила тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (53 мг) і 8-бром-5,6-дигідро-бензо[f]хінолін (0,20 г), і тримали в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Отриманий розчин нагріли до температури кипіння і перемішували при цій температурі впродовж 6 годин.

20 Після охолодження розчину до кімнатної температури додали водний розчин NH_4Cl , і отриману суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти відмили сольовим розчином і висушили (Na_2SO_4). Розчинник випарили, а залишок хроматографували на силікагелі (циклогексан/етилацетат 4:1→1:1), щоб отримати титульну сполуку у вигляді олії. Вихід: 0,17 г (81 % від теоретичного); PX (метод 1): $t_R=3,08$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=272$ $[M+H]^+$.

25 Етап 2: *цис*-8-бензил-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін і *цис*-8-циклогексил-метил-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін.

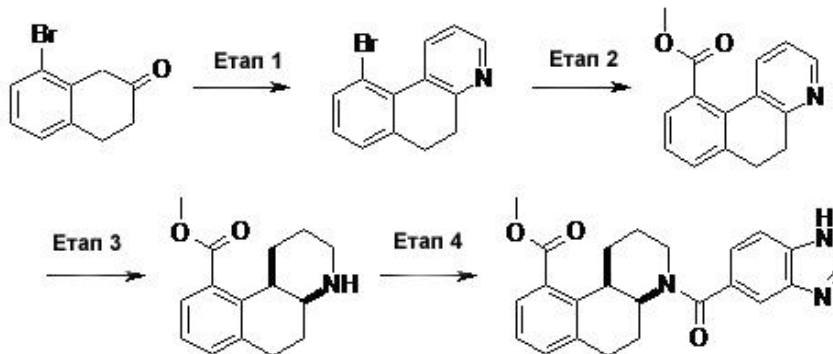
Титульні сполуки отримали з 8-бензил-5,6-дигідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 2 приготування проміжних продуктів 1 і 2, і отримали суміш приблизно 30:70, яку використали на наступному етапі реакції. Вихід: 81 % від теоретичного (суміш приблизно 30:70).

цис-8-Бензил-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін: PX-МС (метод 1): $t_R=2,91$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=278$ $[M+H]^+$.

цис-8-Циклогексил-метил-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін: PX-МС (метод 1): $t_R=3,41$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=284$ $[M+H]^+$.

35 Проміжний продукт 23

Метиловий ефір *цис*-4-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-10-карбонової кислоти



Етап 1: 10-бром-5,6-дигідро-бензо[f]хінолін

Титульну сполуку отримали з 8-бром-2-тетралону і пропаргіламіну у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 1 приготування проміжних продуктів 1 і 2. Вихід: 49 % від теоретичного; PX (метод 1): $t_R=2,68$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=260/262$ (Br) [M+H]⁺.

Етап 2: метиловий ефір 5,6-дигідро-бензо[f]хінолін-10-карбонової кислоти.

5 Титульну сполуку отримали з 10-бром-5,6-дигідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 1 приготування проміжних продуктів 19 і 20. Вихід: 84 % від теоретичного; PX (метод 1): $t_R=1,95$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=240$ [M+H]⁺.

Етап 3: метиловий ефір цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-10-карбонової кислоти

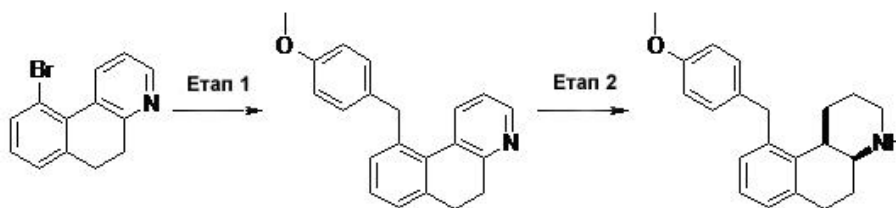
10 Титульну сполуку отримали з метилового ефіру 5,6-дигідро-бензо[f]хінолін-10-карбонової кислоти у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 2 приготування проміжних продуктів 1 і 2. Вихід: 52 % від теоретичного; PX (метод 1): $t_R=2,07$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=246$ [M+H]⁺.

Етап 4: метиловий ефір цис-4-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-10-карбонової кислоти

15 Титульну сполуку отримали з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і метилового ефіру цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-10-карбонової кислоти у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 43 % від теоретичного; ТШХ: $r_f=0,30$ (силикагель, CH₂Cl₂/MeOH/32 % водний розчин NH₃ 90:10:1); Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=390$ [M+H]⁺.

Проміжний продукт 24

20 цис-10-(4-Метокси-бензил)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін



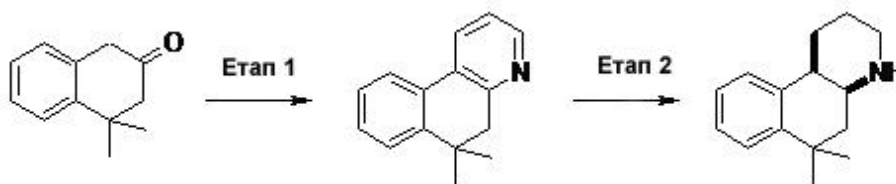
Етап 1: 10-(4-метокси-бензил)-5,6-дигідро-бензо[f]хінолін

Титульну сполуку отримали з 4-метоксибензилцинку хлориду і 10-бром-5,6-дигідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 1 приготування проміжних продуктів 21 і 22. Вихід: 85 % від теоретичного; PX (метод 1): $t_R=3,09$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=302$ [M+H]⁺.

Етап 2: цис-10-(4-метокси-бензил)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін

Титульну сполуку отримали з 10-(4-метокси-бензил)-5,6-дигідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 2 приготування проміжних продуктів 1 і 2. Вихід: 12 % від теоретичного; PX-МС (метод 1): $t_R=2,82$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=308$ [M+H]⁺.

Проміжний продукт 25



Етап 1: 6,6-диметил-5,6-дигідро-бензо[f]хінолін

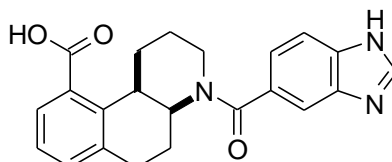
Титульну сполуку отримали з 4,4-диметил-3,4-дигідро-1H-нафтален-2-ону і пропаргіламіну у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 1 приготування проміжних продуктів 1 і 2. Вихід: 49 % від теоретичного; PX (метод 1): $t_R=2,40$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=210$ [M+H]⁺.

Етап 2: цис-6,6-Диметил-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін

Титульну сполуку отримали з 6,6-диметил-5,6-дигідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 2 приготування проміжних продуктів 1 і 2. Вихід: 72 % від теоретичного; PX-МС (метод 1): $t_R=2,38$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=216$ [M+H]⁺.

Проміжний продукт 26

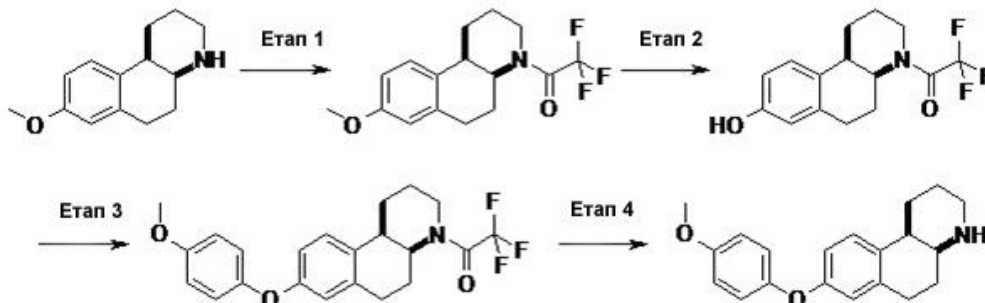
цис-4-(1H-Бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін -10-карбонова кислота



Титульну сполуку отримали з метилового ефіру цис-4-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-10-карбонової кислоти у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 35, за виключенням того, що перемішування розчину здійснювали при 50 °С. Вихід: 69 % від теоретичного; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=376 [M+H]⁺.

5 Проміжний продукт 27

цис-8-(4-Метокси-фенокси)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін



Етап 1: цис-2,2,2-трифтор-1-(8-метокси-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін -4-ил)-етанон

10 Трифтороцтовий ангідрид (0,75 мл) додали до розчину цис-8-метокси-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну (0,79 г) і триетиламіну (0,90 мл) в дихлорметані (10 мл), охолоджену в льодяній ванні. Охолоджуючу ванну видаляли, і розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Додали воду і дихлорметан, і продовжували перемішування ще 30 хвилин. Органічну фазу відділили, відмили водним розчином NaHCO₃ і висушили (Na₂SO₄). Розчинник випарили, щоб отримати титульну сполуку у вигляді твердої речовини. Вихід: 100 % від теоретичного; PX (метод 1): t_R=4,38 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=3.14 [M+H]⁺.

Етап 2: цис-2,2,2-трифтор-1-(8-гідрокси-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-ил)-етанон

20 Титульну сполуку отримали з цис-2,2,2-трифтор-1-(8-метокси-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-ил)-етанону у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 7. Вихід: 93 % від теоретичного; PX (метод 1): t_R=3,58 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=300 [M+H]⁺.

Етап 3: цис-2,2,2-трифтор-1-[8-(4-метокси-фенокси)-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-ил]-етанон

25 Суміш цис-2,2,2-трифтор-1-(8-гідрокси-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін -4-ил)-етанону (0,98 г), 4-метоксифенілборної кислоти (1,00 г), піридину (1,30 мл), ацетату міді(II) (0,60 г), молекулярних сит 3Å (3,60 г) і дихлорметану (15 мл) перемішували на повітрі при кімнатній температурі впродовж ночі. Потім суміш розвели дихлорметаном і профільтрували через Целіт. Фільтрат концентрували, а залишок хроматографували на силікагелі (дихлорметан/метанол, що містить 1 % NH₃ 99:1→95:5), щоб отримати титульну сполуку у вигляді безбарвної смолоподібної твердої речовини. Вихід: 1,05 г (79 % від теоретичного); PX (метод 1): t_R=5,00 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=406 [M+H]⁺.

Етап 4: цис-8-(4-метокси-фенокси)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін

35 1М водний розчин NaOH (10 мл) додали до розчину цис-2,2,2-трифтор-1-[8-(4-метокси-фенокси)-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-ил]-етанону (0,95 г) в тетрагідрофурані (10 мл) при кімнатній температурі. Отриманий розчин перемішували при 35 °С впродовж ночі, після чого охолодили до кімнатної температури. Розчин екстрагували етилацетатом, об'єднані екстракти відмили сольовим розчином і висушили (Na₂SO₄). Розчинник випарили, а залишок хроматографували на силікагелі (дихлорметан/метанол, що містить 1 % NH₃ 95:5→70:30), щоб отримати титульну сполуку у вигляді безбарвної смолоподібної твердої речовини. Вихід: 0,64 г (88 % від теоретичного); PX (метод 1): t_R=2,75 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=310 [M+H]⁺.

Проміжні продукти 28 і 29

40 цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-Октагідро-бензо[f]хінолін-9-іламін і транс-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-Октагідро-бензо[f]хінолін-9-іламін



Етап 1: 9-нітро-5,6-дигідро-бензо[f]хінолін

Титульну сполуку отримали з 7-нітро-2-тетралону і пропаргіламіну у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 1 приготування проміжних продуктів 1 і 2. Вихід: 41 % від теоретичного; PX (метод 1): $t_R=2,20$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=227$ [M+H]⁺.

Етап 2: 9-аміно-5,6-дигідро-бензо[f]хінолін

Суміш 9-нітро-5,6-дигідро-бензо[f]хіноліну (1,90 г), 10 % паладію на вуглєці (0,20 г) і метилового спирту (10 мл) струшували в атмосфері водню (3 бар) при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Потім каталізатор відділили фільтрацією, і фільтрат концентрували, щоб отримати олію, яку використали в наступній реакції без додаткової очистки. Вихід: 1,67 г (неочищена); Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=197$ [M+H]⁺.

Етап 3: цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-9-іламін і транс-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-9-іламін

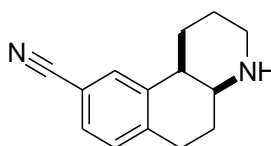
Титульні сполуки отримали з 9-аміно-5,6-дигідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 2 приготування проміжних продуктів 1 і 2.

цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-9-іламін: Вихід: 40 % від теоретичного; PX (метод 2): $t_R=2,50$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=203$ [M+H]⁺.

транс-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-9-іламін: Вихід: 24 %

Проміжний продукт 30

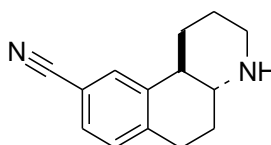
цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-Октагідро-бензо[f]хінолін-9-карбонітрил



Нітрит натрію (0,12 г), розчинений у воді (0,7 мл), додавали краплями до розчину цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-9-іламіну (0,36 г) в сірчаній кислоті половинної концентрації (0,6 мл), охолодженого приблизно до -5 °С. Розчин перемішували впродовж 15 хвилин в охолоджуючій ванні перед додаванням сечовини (30 мг). Отриманий розчин додали при активному перемішуванні до розчину ціаніду натрію (0,32 г) і ціаніду міді (I) (0,19 г) у воді (1,4 мл), охолодженого приблизно до -5 °С. Суміш перемішували в охолоджуючій ванні ще 10 хвилин, після чого охолоджуючу ванну видаляли. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин суміш нагріли до 70 °С і перемішували при цій температурі впродовж 1 години. Потім суміш охолодили до кімнатної температури, зробили лужною 4М розчином NaOH (1,5 мл) і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані екстракти висушили (Na₂SO₄), розчинник випарили. Залишок хроматографували на силікагелі [дихлорметан/(дихлорметан /метанол/NH₄OH 50:20→40:60)], щоб отримати титульну сполуку у вигляді смолистої твердої речовини. Вихід: 0,12 г (31 % від теоретичного); Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=213$ [M+H]⁺.

Проміжний продукт 31

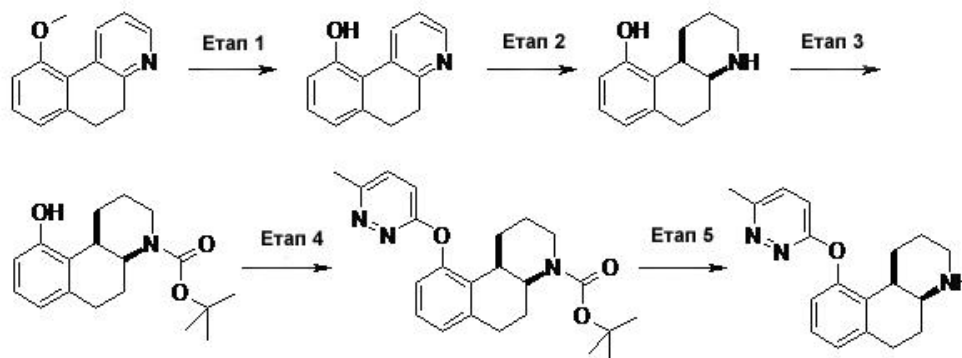
транс-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-Октагідро-бензо[f]хінолін-9-карбонітрил



Титульну сполуку отримали з транс-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-9-іламіну у спосіб, аналогічний, описаному для приготування проміжної сполуки 30. Вихід: 22 % від теоретичного; PX (метод 1): $t_R=1,64$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=213$ [M+H]⁺.

Проміжний продукт 32

цис-10-(6-Метил-піридазин-3-ілокси)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін



Етап 1: 5,6-дигідро-бензо[f]хінолін-10-ол

5 Титульну сполуку отримали з 10-метокси-5,6-дигідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний, описаному для Прикладу 7. Вихід: 94 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=1,48$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=198$ [M+H]⁺.

Етап 2: цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-10-ол

10 Титульну сполуку отримали з 5,6-дигідро-бензо[f]хінолін-10-олі у спосіб, аналогічний, описаному для Етапу 2 приготування проміжних сполук 1 і 2. Вихід: 60 % від теоретичного; РХ (метод 2): $t_R=2,71$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=204$ [M+H]⁺.

Етап 3: трет-бутиловий ефір цис-10-гідрокси-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-карбонової кислоти

15 Ди-трет-бутил дикарбонат (0,69 г) додали до розчину цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-10-олу (0,64 г) і триетиламіну (0,5 мл) в дихлорметані (25 мл) при кімнатній температурі. Розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, після чого розвели дихлорметаном. Отриманий розчин відмили 2М водним розчином лимонної кислоти і сольовим розчином, висушили (Na₂SO₄) і концентрували. Залишок обробили невеликою кількістю метилового спирту, а отриманий осад відділили фільтрацією і висушили, щоб отримати титульну сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід: 0,35 г (37 % від теоретичного); РХ (метод 1): $t_R=4,20$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=304$ [M+H]⁺.

Етап 4: трет-бутиловий ефір цис-10-(6-метил-піридазин-3-ілокси)-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-карбонової кислоти

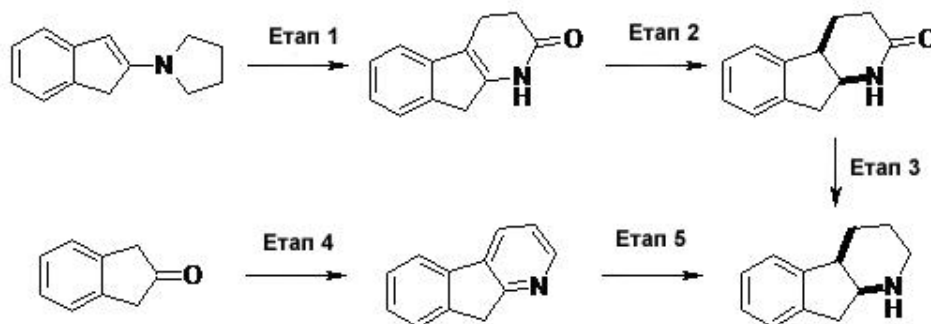
25 Суміш трет-бутилового ефіру цис-10-гідрокси-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-карбонової кислоти (0,40 г), 3-хлор-6-метил-піридазину (0,13 г), карбонату цезію (0,35 г) і N-метилпіролідинону (5 мл) перемішували при 150 °С впродовж 1,5 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш розвели етилацетатом, відмили водою і сольовим розчином і висушили (Na₂SO₄). Розчинник випарили, а залишок хроматографували на силікагелі (циклогексан/етилацетат 3:1→1:2), щоб отримати титульну сполуку. Вихід: 0,14 г (з домішками); РХ (метод 1): $t_R=4,19$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=396$ [M+H]⁺.

30 Етап 5: цис-10-(6-метил-піридазин-3-ілокси)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін

35 Хлористоводневу кислоту (4 моль/л в 1,4-діоксані, 0,7 мл) додали до розчину трет-бутилового ефіру цис-10-(6-метил-піридазин-3-ілокси)-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-карбонової кислоти (0,13 г) в дихлорметані (5 мл) при кімнатній температурі. Розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, після чого концентрували, щоб отримати неочищену титульну сполуку у вигляді її хлористоводневої солі, яку було використано без подальшої очистки. Вихід: 0,12 г (неочищена); РХ (метод 1): $t_R=1,90$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=296$ [M+H]⁺.

Проміжний продукт 33

цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин



Етап 1: 1,3,4,9-тетрагідро-індено[2,1-*b*]піридин-2-он

Суміш 1-(1H-інден-2-іл)-піролідину (5,34 г) і акриламід (6,15 г) перемішували в атмосфері аргону при 100 °С впродовж 30 хвилин. Потім температуру підвищили до 130 °С і перемішування продовжували ще 15 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури додали воду (50 мл) і оцтову кислоту (5 крапель), і суміш перемішували впродовж 30 хвилин. Суміш профільтрували, органічну фазу фільтрату відділили і відмили сольовим розчином. Після сушки (MgSO₄) і випаровування розчинника залишок хроматографували на силікагелі (циклогексан/етилацетат 1:1 → 0:1), щоб отримати коричневу тверду речовину, яку перетерли з етилацетатом і висушили, щоб отримати титульну сполуку. Вихід: 1,12 г (21 % від теоретичного); Мас-спектр (ESI⁺): *m/z*=186 [M+H]⁺.

Етап 2: цис-1,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-*b*]піридин-2-он

Суміш 1,3,4,9-тетрагідро-індено[2,1-*b*]піридин-2-ону (1,10 г), 10 % паладію на вуглеці (0,15 г), оцтової кислоти (0,75 мл) і метилового спирту (20 мл) струшували в атмосфері водню (3 бар) при кімнатній температурі впродовж 6 годин. Потім каталізатор відділили фільтрацією і фільтрат концентрували. Залишок перетерли з трет-бутил метиловим ефіром і висушили, щоб отримати титульну сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід: 0,99 г (89 % від теоретичного); PX (метод 1): *t_R*=2,53 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): *m/z*=188 [M+H]⁺.

Етап 3: цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-*b*]піридин

Гідрид літію алюмінію (1 моль/л в тетрагідрофурани, 12 мл) додали до розчину цис-1,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-*b*]піридин-2-ону (0,95 г) в тетрагідрофурани (15 мл) при кімнатній температурі. Отриманий розчин нагріли до температури кипіння і перемішували при цій температурі впродовж 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури розчин вилили в льодяну воду, додали 1M водний розчин NaOH і етилацетат, і отриману суміш профільтрували через Целіт. Водну фазу фільтрату відділили і екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднали з органічною фазою фільтрату. Органічну фазу відмили сольовим розчином і висушили (MgSO₄). Розчинник випарили, щоб отримати титульну сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід: 0,83 г (94 % від теоретичного); PX (метод 1): *t_R*=1,29 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): *m/z*=174 [M+H]⁺.

Як варіант, проміжну сполуку 33 можна отримати наступним чином:

Етап 4: 9H-індено[2,1-*b*]піридин

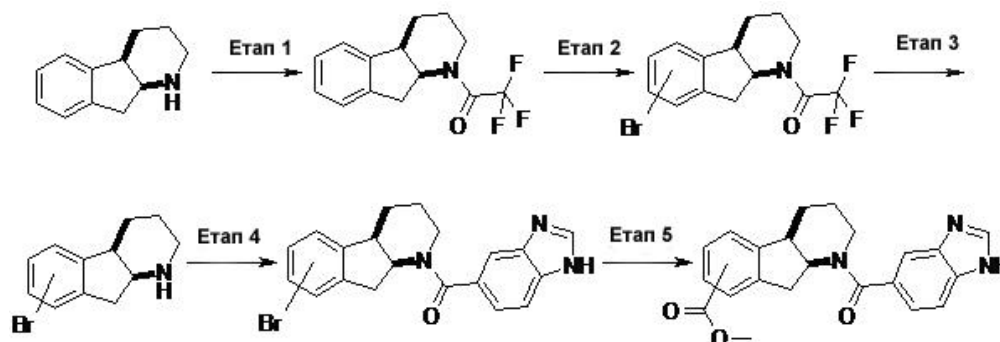
Титульну сполуку отримали з 2-інданону і пропаргіламіну у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 1 приготування проміжних сполук 1 і 2. Вихід: 56 % від теоретичного; Мас-спектр (ESI⁺): *m/z*=168 [M+H]⁺.

Етап 5: цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-*b*]піридин

Суміш 9H-індено[2,1-*b*]піридину (0,20 г), PtO₂ (70 мг), концентрованого водного розчину соляної кислоти (0,1 мл) і етилового спирту (10 мл) струшували в атмосфері водню (2 бар) при кімнатній температурі впродовж 16 годин (у випадку, коли перетворення не завершувалось впродовж цього часу, додавали ще одну порцію PtO₂ (30 мг) і продовжували струшування в атмосфері водню до його завершення). Каталізатор відділили фільтрацією, а розчинник випарили, щоб отримати неочищену титульну сполуку у вигляді її хлористоводневої солі, яку було використано без подальшої очистки. Вихід: 0,25 г (неочищена); Мас-спектр (ESI⁺): *m/z*=174 [M+H]⁺.

Проміжні продукти 34 і 35

Метиловий ефір цис-1-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-*b*]піридин-6-карбонової кислоти і метиловий ефір цис-1-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-*b*]піридин-7-карбонової кислоти



Етап 1: 2,2,2-трифтор-1-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-етанон

Титульну сполуку отримали з цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний, описаному для Етапу 1 приготування проміжної сполуки 27. Вихід: 76 % від теоретичного; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=270 [M+H]⁺.

Етап 2: цис-1-(6-бром-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-2,2,2-трифтор-етанон і цис-1-(7-бром-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-2,2,2-трифтор-етанон

Бром (0,80 мл) додали до суспензії 2,2,2-трифтор-1-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-етанону (4,00 г) у воді (32 мл) при кімнатній температурі. Суміш нагріли до 70 °С і перемішували при цій температурі впродовж 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури додали водний розчин Na₂S₂O₃ і отриману суміш екстрагували дихлорметаном. Об'єднані екстракти висушили (Na₂SO₄), розчинник видалили під зниженим тиском. Залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (циклогексан/етилацетат 1:1), щоб отримати суміш двох титульних сполук і невелику кількість інших монобромованих ізомерів. Вихід: 3,40 г (66 % від теоретичного); PX (метод 1): t_R=4,70 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=348/350 (Br) [M+H]⁺.

Етап 3: цис-6-бром-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин і цис-7-бром-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин

Титульні сполуки отримали з суміші сполук після Етапу 2 у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 4 приготування проміжної сполуки 27, і піддали як суміш ізомерів обробці на наступному етапі. Вихід: 69 % від теоретичного.

Етап 4: цис-(1Н-бензоімідазол-5-іл)-(6-бром-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанон і цис-(1Н-бензоімідазол-5-іл)-(7-бром-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанон

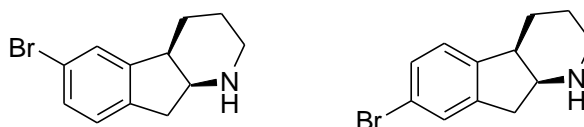
Титульні сполуки отримали з суміші ізомерів, отриманої на Етапі 3, у спосіб, аналогічний описаному для Прикладу 1, і піддали обробці як суміш ізомерів на наступному етапі. Вихід: 85 % від теоретичного (чистота біля 85 %); Мас-спектр (ESI⁺): m/z=396/398 (Br) [M+H]⁺.

Етап 5: метиловий ефір цис-1-(1Н-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-карбонової кислоти і метиловий ефір цис-1-(1Н-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-7-карбонової кислоти

Титульні сполуки отримали з суміші ізомерів, отриманої на Етапі 4, у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 1 приготування проміжних сполук 19 і 20, і піддали обробці як суміш ізомерів на наступному етапі. Вихід: 80 % від теоретичного (чистота біля 90 %); Мас-спектр (ESI⁺): m/z=376 [M+H]⁺.

Проміжні продукти 36 і 37

(4а-*R*, 9а-*S*)-6-Бром-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин і (4а-*R*, 9а-*S*)-7-Бром-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин

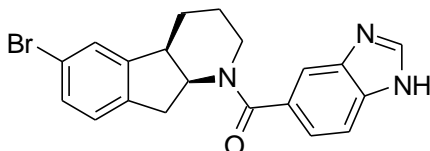


Титульні сполуки отримали у спосіб, описаний для Етапу 3 приготування проміжних сполук 34 і 35, і отриману суміш ізомерів (2,2 г) піддали зверх критичній рідинній хроматографії (SFC) на хіральній фазі (колонка: DAICEL IC 250 × 20 мм, 5 мкм; мобільна фаза: метиловий спирт, що містить 0,2 % діетиламін/ск диоксиду вуглецю 20:80; швидкість потоку: 70 мл/хв.) для отримання чистого (4а-*R*, 9а-*S*)-7-бром-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину [0,23 г; PX (хіральна SFC, як описано): t_R=16,27 хв.] і суміш (4а-*R*, 9а-*S*)-6-бром-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину з його енантіомером і іншим ізомером, яку піддали другій SFC на хіральній фазі (колонка: DAICEL ADH 250 × 20 мм, 5 мкм; мобільна фаза: ізопропанол, що

містить 0,2 % диетиламін/ск диоксиду вуглецю 15:85; швидкість потоку: 70 мл/хв.), щоб отримати чистий (4a-R, 9a-S)-6-бром-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин [0,21 г; PX (друга хіральна SFC, як описано): $t_R=20,30$ хв.].

Проміжний продукт 38

- 5 (1H-Бензоімідазол-5-іл)-[(4a-R, 9a-S)-6-бром-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл]-метанон

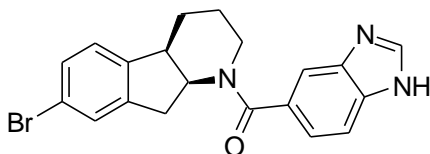


Титульну сполуку отримали з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і (4a-R, 9a-S)-6-бром-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 95 % від теоретичного; PX (метод 1): $t_R=2,83$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=396/398$ (Br) $[M+H]^+$.

10

Проміжний продукт 39

(1H-Бензоімідазол-5-іл)-[(4a-R, 9a-S)-7-бром-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл]-метанон



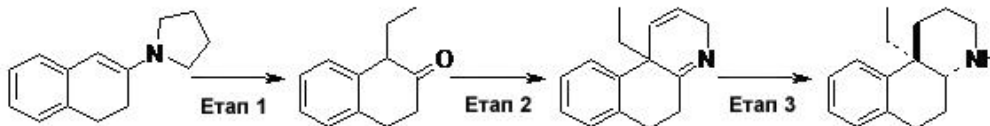
15

Титульну сполуку отримали з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і (4a-R, 9a-S)-7-бром-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 94 % від теоретичного; PX (метод 1): $t_R=2,88$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=396/398$ (Br) $[M+H]^+$.

20

Проміжний продукт 40

транс-10b-Етил-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін



Етап 1: 1-етил-2-тетралон

- 25 Етил йодид (0,81 мл) додали до розчину 1-(3,4-дигідро-нафтален-2-іл)-піролідину (2,05 г) в ацетонітрилі (20 мл). Розчин нагріли до температури кипіння і перемішували при цій температурі впродовж 4 годин. Потім додали ще одну порцію етил йодиду (0,3 мл) і перемішування продовжили впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури розчин концентрували і обробили водою і 2М водним розчином оцтової кислоти. Отриману суміш нагріли до 50 °C і перемішували при цій температурі 15 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури суміш екстрагували етилацетатом, об'єднані екстракти відмили водним розчином $NaHCO_3$ і сольовим розчином і висушили (Na_2SO_4). Розчинник випарили, а залишок хроматографували на силікагелі (циклогексан/етилацетат 98:2→80:20), щоб отримати титульну сполуку у вигляді олії. Вихід: 0,20 г (11 % від теоретичного); Мас-спектр (ESI^+): $m/z=175$ $[M+H]^+$.

30

Етап 2: 10b-етил-3,5,6,10b-тетрагідро-бензо[f]хінолін

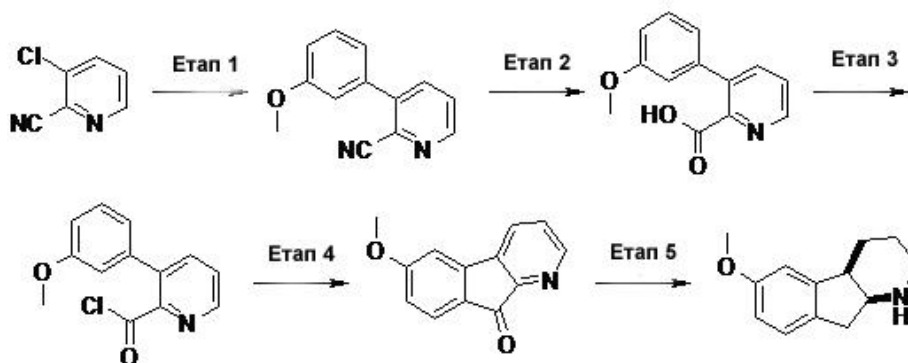
- 35 Титульну сполуку отримали з пропаргіламіну і 1-етил-2-тетралону у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 1 приготування проміжних сполук 7 і 8. Вихід: 19 % від теоретичного; PX (метод 1): $t_R=2,06$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=212$ $[M+H]^+$.

Етап 3: транс-10b-етил-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін

- 40 Титульну сполуку отримали з 10b-етил-3,5,6,10b-тетрагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 2 приготування проміжних сполук 7 і 8. Вихід: 67 % від теоретичного; ТШХ: $r_f=0,45$ (силікагель, $CH_2Cl_2/MeOH/32$ % водний розчин NH_3 90:10:1); Мас-спектр (ESI^+): $m/z=216$ $[M+H]^+$.

Проміжний продукт 41

цис-6-Метокси-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин



Етап 1: 3-(3-метокси-феніл)-піридин-2-карбонітрил

Колбу, оснащену мішалкою, яка містила 3-хлор-2-ціанопіридин (8,16 г), 3-метоксифенілборну кислоту (13,42 г), K_3PO_4 (25,00 г) і толуол (100 мл), продували аргонм впродовж 10 хвилин. Додали ацетат паладію (II) (0,13 г) і *n*-бутил-ди-(1-адамантил)-фосфін (0,42 г), і отриману суміш помістили в гарячу масляну ванну при 100 °C і перемішували в ній впродовж 3,5 годин. Після охолодження до кімнатної температури додали етилацетат (250 мл), суміш відмили 2М водним розчином NaOH і сольовим розчином. Органічну фазу висушили (Na_2SO_4), розчинник випарували. Залишок перетерли з метиловим спиртом і висушили, щоб отримати титульну сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід: 12,05 г (97 % від теоретичного); PX (метод 1): $t_R=3,32$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=211$ $[M+H]^+$.

Етап 2: 3-(3-метокси-феніл)-піридин-2-карбонова кислота

Суміш 3-(3-метоксифеніл)-піридин-2-карбонітрилу (12,00 г), 15М водного розчину NaOH (40 мл) і метилового спирту (60 мл) перемішували при температурі кипіння впродовж 7 годин. Після охолодження до кімнатної температури основну частину метилового спирту випарували, а залишок охолодили в льодяній ванні і довели pH приблизно до 4-5, обережно додаючи концентровану соляну кислоту. Отриману суміш концентрували приблизно до 50 мл випаровуванням і екстрагували кілька разів сумішшю дихлорметан/метанол (9:1). Потім pH водної фази довели до 2-3 за допомогою концентрованої соляної кислоти і знову екстрагували сумішшю дихлорметан/метанол (9:1). Об'єднані екстракти висушили (Na_2SO_4) і розчинник випарили, щоб отримати титульну сполуку у вигляді подібної до піни твердої речовини. Вихід: 11,88 г (91 % від теоретичного); PX (метод 1): $t_R=1,70$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=230$ $[M+H]^+$.

Етап 3: 3-(3-метокси-феніл)-піридин-2-карбоніл хлорид

Тіонілхлорид (8 мл) і *N,N*-диметилформамід (кілька крапель) додали до розчину 3-(3-метокси-феніл)-піридин-2-карбонової кислоти (11,86 г) в дихлорметані (80 мл). Суміш нагріли до 40 °C і перемішували при цій температурі впродовж ночі. Потім розчин концентрували, залишок забрали толуолом і знову концентрували, щоб отримати неочищену титульну сполуку, яку без подальшої очистки було використано на наступному етапі. Вихід: 12,80 г (неочищена).

Етап 4: 6-метокси-індено[2,1-*b*]піридин-9-он

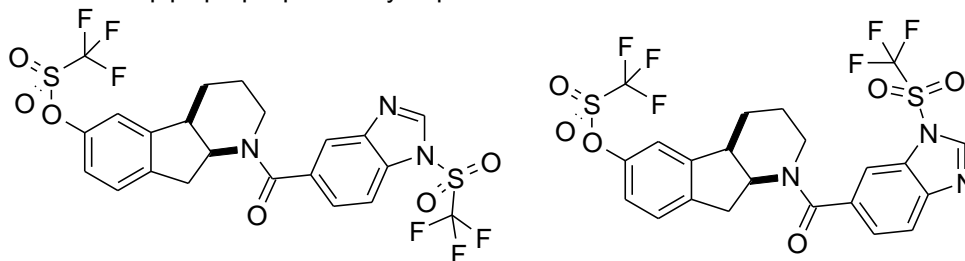
Хлорид алюмінію (7,33 г) додали до розчину 3-(3-метокси-феніл)-піридин-2-карбонілу хлориду (неочищений, 5,40 г) в дихлорметані (100 мл), охолодженого в льодяній ванні. Охолоджуючу ванну видалили, і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Потім суміш вилили на колотий лід, і отриману суміш екстрагували дихлорметаном. Об'єднані екстракти відмили водним розчином $NaHCO_3$ і висушили (Na_2SO_4). Розчинник випарили, а залишок перетерли з сумішшю циклогексану і етилацетату (1:1) і висушили, щоб отримати титульну сполуку у вигляді жовтуватої твердої речовини. Вихід: 3,00 г (65 % від теоретичного); PX (метод 1): $t_R=2,84$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=212$ $[M+H]^+$.

Етап 5: цис-6-метокси-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-*b*]піридин

Суміш 6-метокси-індено[2,1-*b*]піридин-9-ону (2,00 г), 10 % паладію на вуглєці (0,30 г), 4М водного розчину соляної кислоти (6 мл) і метилового спирту (100 мл) струшували в атмосфері водню (3 бар) при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Потім додали PtO_2 (0,20 г) і продовжили струшування в атмосфері водню (1 бар) при кімнатній температурі ще 36 годин. Каталізатори відділили фільтрацією, фільтрат концентрували. Залишок зробили лужним шляхом додавання 2М водного розчину NaOH, і отриману суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти відмили сольовим розчином, висушили (Na_2SO_4), а розчинник випарили. Залишок хроматографували на силікагелі (дихлорметан/метанол, що містить 1 % NH_3 90:10→75:25), щоб отримати титульну сполуку у вигляді безбарвної олії. Вихід: 1,00 г (52 % від теоретичного); PX (метод 1): $t_R=1,50$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=204$ $[M+H]^+$.

Проміжний продукт 42

цис-1-(1-Трифторметансульфоніл-1Н-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти і цис-1-(3-трифторметансульфоніл-3Н-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти



5

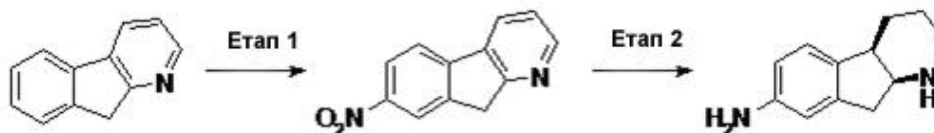
Трифторметансульфоновий ангідрид (0,60 мл), розчинений в дихлорметані (3 мл), додавали краплями до розчину (1Н-бензоімідазол-5-іл)-(цис-6-гідрокси-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанону (0,45 г) і піридину (0,40 мл) в дихлорметані (10 мл), охолоджену до -10 °С. Розчин перемішували в охолоджуючій ванні впродовж 1 години, після чого розвели дихлорметаном. Розчин відмили водним розчином лимонної кислоти і водним розчином NaHCO₃, і висушили (Na₂SO₄). Розчинник випарили, щоб отримати дві титульні сполуки у вигляді суміші, яку було використано на наступному етапі. Вихід: 0,72 г (89 % від теоретичного); PX (метод 1): t_R=4,75 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=598 [M+H]⁺.

10

Проміжний продукт 43

15

цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-7-іламін



Етап 1: 7-нітро-9Н-індено[2,1-б]піридин

Охолоджену приблизно до 10 °С суміш азотної кислоти (65 %, 1,1 мл) і сірчаної кислоти (96 %, 1,6 мл) додавали краплями до розчину 9Н-індено[2,1-б]піридину (2,44 г) в сірчаній кислоті (96 %, 3 мл), охолодженого в льодяній ванні. Розчин перемішували в охолоджуючій ванні впродовж 1 години, після чого вилили на колотий лід. Осад, що утворився, відділили фільтрацією, а фільтрат нейтралізували 4М водним розчином NaOH. Осад, що утворився, відділили фільтрацією і об'єднали з осадом, відділеним раніше. Осад перетерли з ацетоном і висушили, щоб отримати титульну сполуку у вигляді твердої речовини. Вихід: 2,64 г (85 % від теоретичного); PX (метод 1): t_R=2,93 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=213 [M+H]⁺.

20

25

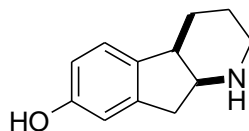
Етап 2: цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-7-іламін

Суміш 7-нітро-9Н-індено[2,1-б]піридину (3,25 г), 10 % паладію на вуглєці (0,35 г), і метилового спирту (50 мл) струшували в атмосфері водню (3 бар) при кімнатній температурі впродовж 22 годин. Потім додали PtO₂ (0,50 г) і 4М водний розчин соляної кислоти (3,2 мл), після чого перемішування в атмосфері водню (1 бар) при кімнатній температурі продовжували ще впродовж 22 годин. Каталізатори відділили фільтрацією, і фільтрат концентрували, щоб отримати неочищену титульну сполуку у вигляді її хлористоводневої солі, яку використовували без подальшої очистки або перетворювали на вільну основу шляхом обробки водним розчином NaOH і екстракції етилацетатом. Вихід: 4,20 г (чистота біля 80 %); PX (метод 1): t_R=0,52 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=189 [M+H]⁺.

35

Проміжний продукт 44

цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-7-ол



Нітрит натрію (92 мг), розчинений у воді (0,5 мл), додавали краплями до розчину цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-7-іламіну дигідрохлориду (0,30 г) в сірчаній кислоті половинної концентрації (0,6 мл), охолодженого в льодяній ванні. Розчин перемішували впродовж 15 хвилин в охолоджуючій ванні перед додаванням сірчаної кислоти половинної концентрації (5 мл). Отриманий розчин нагріли до 120 °С і перемішували при цій температурі впродовж 3 годин. Потім суміш охолодили до кімнатної температури, розвели водою і зробили лужною за допомогою 4М NaOH. Отриману суміш екстрагували етилацетатом, і об'єднані

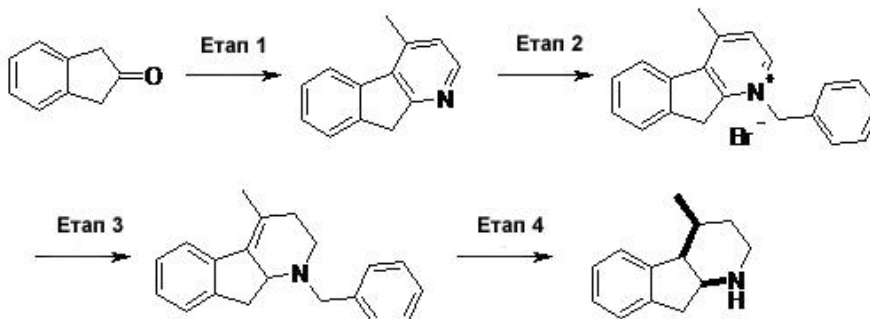
40

45

екстракти висушили (Na_2SO_4). Розчинник випарили, а залишок хроматографували на силікагелі [дихлорметан/(дихлорметан/метанол/ NH_4OH 50:48:2) 80:20→40:60], щоб отримати титульну сполуку. Вихід: 0,07 г (32 % від теоретичного); PX (метод 1): $t_R=0,83$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=190$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Проміжний продукт 45

цис-4-Метил-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин



Етап 1: 4-метил-9Н-індено[2,1-б]піридин

10 Титульну сполуку отримали з індан-2-ону і бут-2-иніламіну у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 1 приготування проміжних продуктів 1 і 2; реакцію проводили в мікрохвильовій печі при 100°C впродовж 12 хвилин. Вихід: 22 % від теоретичного; PX (метод 1): $t_R=1,98$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=182$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап 2: 1-бензил-4-метил-9Н-індено[2,1-б]піридинію бромід

15 Суміш 4-метил-9Н-індено[2,1-б]піридину (0,64 г) і бензилброміду (0,42 мл) в ацетоні (5 мл) перемішували при кипінні впродовж 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури осад відділили фільтрацією, відмили невеликою кількістю діетилового ефіру і висушили, щоб отримати титульну сполуку у вигляді твердої речовини бежевого кольору. Вихід: 0,93 г (75 % від теоретичного); PX (метод 1): $t_R=2,49$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=272$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

Етап 3: 1-бензил-4-метил-2,3,9,9а-тетрагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин

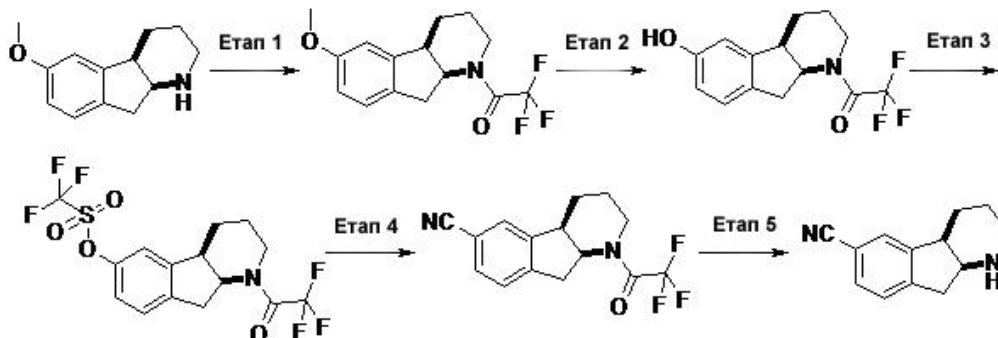
20 Борогідрид натрію (0,15 г) додали до суспензії 1-бензил-4-метил-9Н-індено[2,1-б]піридинію броміду (0,92 г) в етиловому спирті (10 мл), охолодженої в льодяній ванні. Охолоджуючу ванну видалили, а суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години і при 60°C впродовж 2 годин. Додали ще борогідриду натрію (0,18 г) і продовжували перемішування при температурі кипіння впродовж 4 годин. Після додавання ще однієї порції борогідриду натрію (0,10 г) суміш перемішували при температурі кипіння впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури додали льодяної води і відділили осад фільтрацією. Осад розчинили в ефірі, отриманий розчин висушили (Na_2SO_4), а розчинник випарили, щоб отримати неочищений продукт, який було використано без подальшої очистки. Вихід: 0,66 г (неочищений); Мас-спектр (ESI^+): $m/z=276$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Етап 4: цис-4-метил-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин

35 Суміш 1-бензил-4-метил-2,3,9,9а-тетрагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину (0,65 г), $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (200 мг) і етилового спирту (10 мл) струхували в атмосфері водню (5 бар) при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Потім додали другу порцію $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (100 мг) і продовжували струхування в атмосфері водню (5 бар) впродовж ночі. Каталізатор відділили фільтрацією, а розчинник випарили, щоб отримати неочищену титульну сполуку, яку було використано без подальшої очистки. Вихід: 0,43 г (неочищена).

Проміжний продукт 46

цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-карбонітрил



Етап 1: 2,2,2-трифтор-1-(цис-6-метокси-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-етанон

Трифтороцтовий ангідрид (4,5 мл) додавали краплями до розчину цис-6-метокси-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину (5,0 г), триетиламіну (5,6 мл) і 4-диметиламінопіридину (біля 5 моль %) в дихлорметані (60 мл), підтримуючи температуру нижче 10 °С. Розчин перемішували при охолодженні впродовж 1 години і при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Потім розчин розвели дихлорметаном (100 мл) і водним розчином NaHCO_3 , після чого енергійно перемішували 15 хвилин. Органічну фазу відділили, відмили 1М соляною кислотою (25 мл) і водою (50 мл) і висушили (MgSO_4). Розчинник випарили, щоб отримати титульну сполуку у вигляді олії. Вихід: 8,1 г (кількісний); РХ (метод 1): $t_R=4,24$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=300$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап 2: 2,2,2-трифтор-1-(цис-6-гідрокси-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-етанон

Трибромід бору (1 моль/л в гептані, 27 мл) додали до розчину 2,2,2-трифтор-1-(цис-6-метокси-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-етанону (8,1 г) в дихлорметані (120 мл), охолодженному в льодяній ванні. Отриману суміш нагрівали в охолоджуючій ванні до кімнатної температури впродовж ночі. Потім розчин знову охолодили в льодяній ванні, розвели дихлорметаном (50 мл), після чого обережно додали 25 % водний розчин K_2CO_3 (20 мл). Суміш перемішували впродовж 30 хвилин, а потім підкислили додаванням 4М водного розчину соляної кислоти (60 мл). Органічну фазу відділили, відмили 1М водним розчином соляної кислоти (40 мл) і висушили (MgSO_4). Розчинник випарили, щоб отримати титульну сполуку у вигляді твердої речовини. Вихід: 7,3 г (95 % від теоретичного); РХ (метод 1): $t_R=3,43$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=286$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап 3: цис-1-(2,2,2-трифтор-ацетил)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти

Трифторметансульфоновий ангідрид (5,6 мл) додавали краплями до розчину 2,2,2-трифтор-1-(цис-6-гідрокси-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-етанону (7,3 г), триетиламіну (7,2 мл) і 4-диметиламінопіридину (50 мг) в дихлорметані (60 мл), охолодженному в льодяній ванні. Розчин перемішували при охолодженні впродовж 1 години і при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Потім додали воду (100 мл) і дихлорметан (100 мл) і відділили органічну фазу. Органічну фазу відмили водою (50 мл), висушили (MgSO_4) і концентрували, щоб отримати титульну сполуку у вигляді темної олії. Вихід: 10,7 г (кількісний); ТШХ: $r_f=0,50$ (силикагель, циклогексан/етилацетат 3:1); Мас-спектр (ESI^+): $m/z=418$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап 4: цис-1-(2,2,2-трифторацетил)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-карбонітрил

Колбу, оснащену мішалкою, яка містить ціанід цинку (5,0 г), цис-1-(2,2,2-трифтор-ацетил)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-іловий ефір трифтор-метансульфонової кислоти (10,7 г) і N, N-диметилформамід (60 мл), продували аргон впродовж 5 хвилин. Потім додали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (4,0 г), і отриману суміш перемішували при 100 °С впродовж 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури додали воду, і отриману суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти відмили сольовим розчином, висушили (MgSO_4) і концентрували. Залишок хроматографували на силикагелі (етилацетат/циклогексан 1:9→4:1), щоб отримати титульну сполуку у вигляді твердої речовини. Вихід: 5,5 г (73 % від теоретичного); ТШХ: $r_f=0,25$ (силикагель, циклогексан/етилацетат 3:1); Мас-спектр (ESI^+): $m/z=295$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап 5: цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-карбонітрил

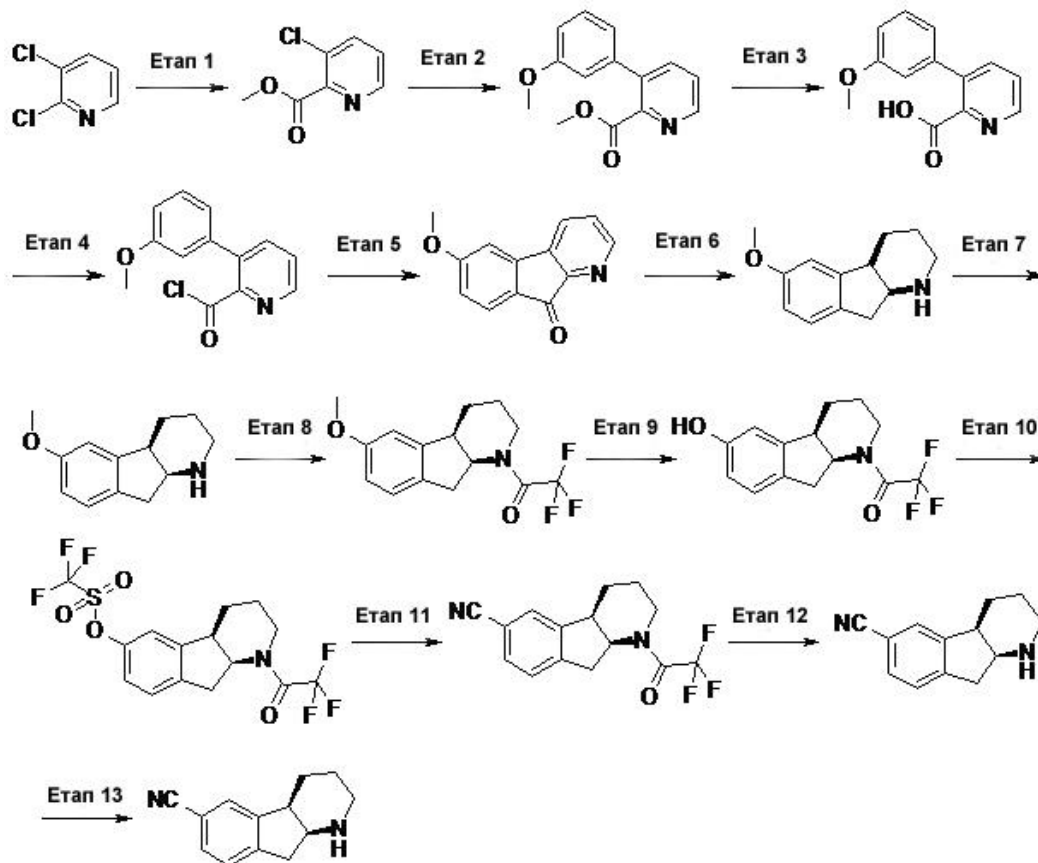
Розчин цис-1-(2,2,2-трифторацетил)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-карбонітрилу (5,50 г) і 4М розчин NaOH (5,6 мл) в метиловому спирті (30 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Потім додали сольовий розчин (150 мл), і отриману суміш екстрагували етилацетатом (3 × 75 мл). Об'єднані екстракти висушили (MgSO_4) і концентрували, щоб отримати титульну сполуку у вигляді олії, яка тверднула при вистоюванні. Вихід: 3,70 г (кількісний); Мас-спектр (ESI^+): $m/z=295$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Рацемічну суміш можна розділити за допомогою зверх критичної рідинної хроматографії (SFC) на хіральній фазі (колонка: Daicel ADH 250 × 20 мм, 5 мкм; мобільна фаза: ізопропанол, який містить суміш 20:80 0,2 % діетиламін/ск диоксид вуглецю; швидкість потоку: 70 мл/хв.), щоб отримати:

1. (4а-R, 9а-S)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-карбонітрил, вихід: 1,60 г (43 % від теоретичного, РХ (аналітична SFC на хіральній фазі: колонка: Daicel ADH 250 × 4,6 мм; мобільна фаза: ізопропанол, який містить суміш 20:80 0,2 % діетиламін/ск диоксид вуглецю; швидкість потоку: 4 мл/хв.): $t_R=4,05$ хв.;

2. (4a-S, 9a-R)-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрил, вихід: 1,70 г (46 % від теоретичного, РХ (аналітична SFC на хіральній фазі: колонка: Daicel ADH 250 × 4,6 мм; мобільна фаза: ізопропанол, який містить суміш 20:80 0,2 % діетиламін/ск діоксид вуглецю; швидкість потоку: 4 мл/хв.): $t_R=2,81$ хв.);

5 Енантіомерно чистий (ee >99 %) проміжний продукт 46 також отримується при використанні наступних протоколів:



Етан 1: метиловий ефір 3-хлор-піридин-2-карбонової кислоти

10 В автоклав завантажили 2,3-дихлорпіридин (2,5 кг), дегазований метанол (12,5 л) і триетиламін (3,42 кг). Додали розчин каталізатора [приготовлений наступним чином: в колбу помістили ацетат паладію (19 г), 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан (38,5 г) і метанол (1 л). Суміш перемішували при 20-25 °С до повного розчинення ацетату паладію (біля 30 хв.)]. Після продування установки двічі азотом і двічі монооксидом вуглецю суміш перемішували в атмосфері монооксиду вуглецю (6,8 бар) при 60-65 °С впродовж 20 годин. Після охолодження

15 до кімнатної температури суміш профільтрували через Целіт і фільтрат концентрували.

Етапи 2/3: 3-(3-метокси-феніл)-піридин-2-карбонова кислота

2-Метил-тетрагідрофуран (500 мл) додали до неочищеного метилового ефіру 3-хлор-піридин-2-карбонової кислоти (58,0 г), отриманий розчин відмили водою (200 мл) і 5 % водним розчином хлориду натрію (200 мл) і концентрували (приблизно до 450 мл загального об'єму). Додали 3-метоксибензолборну кислоту (61,6 г) і фосфат калію (143,3 г), і отриману суміш продували азотом впродовж 20 хвилин. Додали ацетат паладію (0,76 г) і диадамантил-п-бутил-фосфін (2,42 г), після чого отриману суміш нагріли до 80 °С і перемішували при цій температурі впродовж 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш промили водою (300 мл) і 1 моль/л водним розчином NaOH (200 мл). Органічну фазу розвели метанолом (100 мл) і додавали 30 % водний розчин NaOH (27,04 г) з такою швидкістю, щоб температура підтримувалась нижче 40 °С. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, після чого розвели водою (100 мл) і метил трет-бутиловим ефіром (100 мл). Ефірний шар відділили і додали у водну фазу концентровану соляну кислоту (60 мл) (рН приблизно 2-3). Водну фазу екстрагували дихлорметаном (2 × 250 мл), і об'єднані екстракти розвели толуолом (6 л). Органічний розчин концентрували при температурі нижче 40 °С, і неочищену титульну сполуку використали, як вона є, на наступному етапі.

Етапи 4/5: 6-метокси-індено[2,1-b]піридин-9-он

Тіонілхлорид (0,95 л) додавали впродовж 30 хвилин до розчину 3-(3-метокси-феніл)-піридин-2-карбонової кислоти (неочищений продукт; 2,0 кг) і N, N-диметилформаміду (34 мл) в дихлорметані (9 л) при 40 °С. Додаткову ємність сполоснули дихлорметаном (1 л), і розчин перемішували при 40 °С впродовж 2 годин. Потім розчин розвели толуолом (10 л) і випарили основну частину розчинника (залишковий толуол біля 2 л). Додали дихлорметан (10 л) для отримання гомогенного розчину. Розчин нагріли до 35 °С і додавали впродовж 30 хвилин у ємність, завантажену хлоридом алюмінію (1,75 кг) і дихлорметаном (10 л) при помірному кипінні. Цю суміш перемішували при 40 °С впродовж 30 хвилин, після чого охолодили до 0 °С. Додавали воду (4 л) зі швидкістю, при якій температура розчину підтримувалась нижче 40 °С. Величину рН водного шару довели до 2,5-3,5 за допомогою 2М водного розчину NaOH, і отриману суміш перемішували впродовж 15 хвилин. Органічний шар відділили, а водний шар екстрагували дихлорметаном (2х). Об'єднану органічну фазу концентрували (приблизно до 10 л), а до залишку додали толуол (10 л). Залишкову кількість дихлорметану випарили, а залишок відділили і відмили толуолом (2 л) і гептаном (4 л), після чого висушили у вакуумі, щоб отримати титильну сполуку.

Етап 6: цис-6-метокси-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин

Суміш сірчаної кислоти (98 %, 6 кг), води (6 л) і метанолу (6 л) додали в автоклав, завантажений 6-метокси-індено[2,1-б]піридин-9-оном (1,2 кг) і вологим 10 % паладієм на вуглеці (50 %, 0,48 кг). Автоклав продували азотом, а потім заповнили воднем (6,8 бар). Суміш нагріли до 60 °С і підтримували при цій температурі і тиску водню до повного споживання вихідного матеріалу (2-12 год.). Суміш охолодили до 50-55 °С і профільтрували через Целіт. Целіт промили кілька разів теплою сумішшю 1:1 води і метанолу (всього 20 л). Об'єднаний фільтрат додали в автоклав, завантажений вологим 10 % паладієм на вуглеці (50 %, 0,96 кг). Автоклав продули азотом, а потім заповнили воднем (6,8 бар). Суміш нагріли до 60 °С і підтримували при цій температурі і тиску водню до повного споживання проміжного продукту (12-24 год.). Суміш охолодили до кімнатної температури і профільтрували через Целіт. Целіт промили сумішшю метанолу і води (5 л/5 л). Об'єднаний фільтрат охолодили до 0-10 °С і довели рН до 10-11 за допомогою 30 % водного розчину NaOH при підтриманні температури розчину нижче 40 °С. Додали воду (10 л) і отриману суміш екстрагували дихлорметаном (2 × 5 л). Об'єднаний екстракт промили 10 % водним розчином NaCl і концентрували. Залишок двічі забрали метил-етил-кетоні і знову концентрували, щоб отримати неочищену титильну сполуку.

Етап 7: (4а-Р, 9а-С)-6-метокси-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин

Ди-р-толуоїл-Д-винну кислоту (403 г) додали до неочищеного цис-6-метокси-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину (біля 0,53 кг чистої сполуки), розчиненого в метил-етил-кетоні (5,3 л). Розчин нагріли до 50 °С і додали до нього певну кількість зародків. Суміш перемішували при 50 °С впродовж 1 години і при 15 °С впродовж ночі. Отриману суспензію профільтрували для отримання білої твердої речовини (386 г, 95 % de). Цю тверду речовину забрали дихлорметаном (6 л) і додали 10 % водний розчин NaOH. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Органічну фазу відділили і концентрували, щоб отримати титильну сполуку. Вихід: 170 г (95 % ee).

Етап 8: (4а-Р, 9а-С)-2,2,2-трифтор-1-(6-метокси-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-етанон

Ємність, завантажену 4-диметиламінопіридином (6,9 г), триетиламіном (0,24 л), (4а-Р, 9а-С)-6-метокси-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридином (231 г) і дихлорметаном (2,3 л), охолодили до 10-15 °С. Додавали трифтороцтовий ангідрид (0,21 л) з такою швидкістю, щоб температура розчину підтримувалась нижче 25 °С. Суміш нагріли до 20-25 °С і перемішували при цій температурі впродовж 1 години. Додали насичений водний розчин NaHCO₃ (1,5 л), і отриману суміш перемішували впродовж 15 хвилин. Органічний шар відділили, відмили 1М водним розчином HCl (1,2 л) і водою (0,9 л), концентрували і азеотропно висушили з використанням дихлорметану, щоб отримати титильну сполуку.

Етап 9: (4а-Р, 9а-С)-2,2,2-трифтор-1-(6-гідрокси-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-етанон

Трибромід бору (0,14 кг) додали до розчину (4а-Р, 9а-С)-2,2,2-трифтор-1-(6-метокси-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-етанону (0,34 кг) в дихлорметані (5,7 л), охолодженого до 10-15 °С з такою швидкістю, щоб температура розчину підтримувалась нижче 25 °С. Розчин перемішували при 20-25 °С впродовж 5 годин. Потім цей розчин вилили у воду (1,7 л) з такою швидкістю, щоб температура розчину підтримувалась нижче 35 °С, і отриману суміш перемішували впродовж 30 хвилин. Органічну фазу відділили, промили водою (1,3 л) і концентрували. Залишок азеотропно висушили дихлорметаном, щоб отримати титильну сполуку.

Етап 10: (4a-R, 9a-S)-трифтор-метансульфонової кислоти 1-(2,2,2-трифтор-ацетил)-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-іловий ефір

Трифторметансульфоновий ангідрид (0,23 л) додали до розчину 4-диметиламіно-піридину (6,9 г), триетиламіну (0,24 л) і (4a-R, 9a-S)-2,2,2-трифтор-1-(6-гідрокси-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл)-етанону (0,32 кг) в дихлорметані (3,4 л), охолодженого до 0-5 °С з такою швидкістю, щоб температура розчину підтримувалась між 0 і 5 °С. Після перемішування розчину впродовж 30 хвилин при 0-5 °С додавали воду (1,2 л) з такою швидкістю, щоб температура розчину підтримувалась 0-5 °С. Після перемішування впродовж 15 хвилин органічну фазу відділили, промили водою (1,2 л) і концентрували. Залишок пропускали через шар силікагелю (етилацетат/гексан 1:2), щоб отримати титульну сполуку у вигляді олії. Вихід: 0,42 кг (98 % від теоретичного).

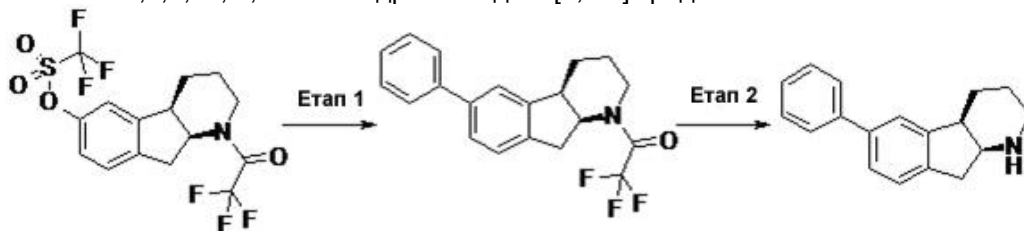
Етап 11: (4a-R, 9a-S)-1-(2,2,2-трифтор-ацетил)-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрил

Суміш (4a-R, 9a-S)-трифтор-метансульфонової кислоти 1-(2,2,2-трифтор-ацетил)-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-ілового ефіру (189 г), ціаніду цинку (79,8 г) і N, N-диметилформаміду (1,9 л) продували азотом впродовж 15 хвилин. Додали тріс(добензиліден-ацетон)дипаладій(0) (16,6 г) і 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (25,1 г), і отриману суміш продували азотом при кімнатній температурі. Суміш нагріли до 80 °С і перемішували при цій температурі впродовж 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури додали воду (2 л) і етилацетат (2 л), і отриману суміш перемішували впродовж 10 хвилин. Органічну фазу відділили, а водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу промили водою (4 × 1 л) і концентрували. Залишок пропустили через шар силікагелю (гексан/етилацетат 2:1.5), щоб отримати титульну сполуку у вигляді твердої речовини. Вихід: 133 г (кількісний).

Етапи 12/13: (4a-R, 9a-S)-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрил
2М водний розчин NaOH (300 мл) додали до суспензії (4a-R, 9a-S)-1-(2,2,2-трифтор-ацетил)-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрилі (135 г) в метанолі (600 мл) з такою швидкістю, щоб температура суспензії підтримувалась нижче 40 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, після чого розвели водою (300 мл) і дихлорметаном (600 мл). Органічну фазу відділили, а водну фазу екстрагували дихлорметаном (2 × 500 мл). Об'єднану органічну фазу відмили 10 % водним розчином NaCl і концентрували, щоб отримати неочищену титульну сполуку у вигляді олії (90 г, 93-95 % ee). Неочищену титульну сполуку (90 г) в ізопропанолі (540 мл) нагріли до 50 °С і додали ди-бензоїл-D-винну кислоту (109 г). Отриману суміш перемішували при 90 °С впродовж 1 години при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Осад відділили і відмили ізопропанолом (3 × 50 мл). Потім осад забрали дихлорметаном, (1 л) і отриману суміш обробили 2М водним розчином NaOH (500 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Органічну фазу відділили, промили 10 % водним розчином NaCl (500 мл) і концентрували, щоб отримати титульну сполуку у вигляді олії. Вихід: 80 г (>99 % ee).

Проміжний продукт 47

цис-6-Феніл-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин



Етап 1: цис-2,2,2-трифтор-1-(6-феніл-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл)-етанон

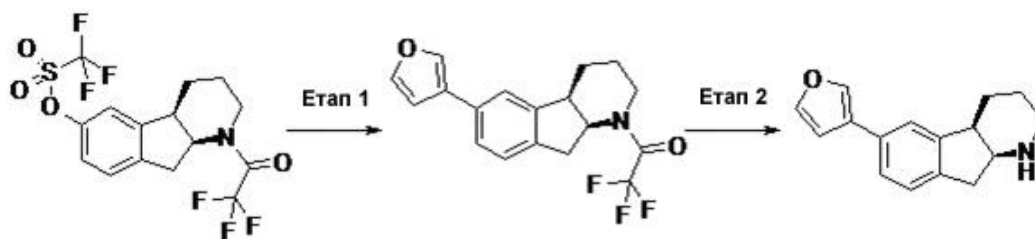
Титульну сполуку отримали з цис-1-(2,2,2-трифтор-ацетил)-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-ілового ефіру трифторметансульфонової кислоти і фенілборної кислоти у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 2 приготування проміжних продуктів 17 і 18. Вихід: 70 % від теоретичного; PX (метод 1): $t_R=5,02$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=346$ [M+H]⁺.

Етап 2: цис-6-феніл-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин

Титульну сполуку отримали з цис-2,2,2-трифтор-1-(6-феніл-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл)-етанону у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 5 приготування проміжного продукту 46. Вихід: 60 % від теоретичного; PX (метод 1): $t_R=2,70$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=250$ [M+H]⁺.

Проміжний продукт 48

цис-6-Фуран-3-іл-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин



Етап 1: цис-2,2,2-трифтор-1-(6-фуран-3-іл-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-етанон

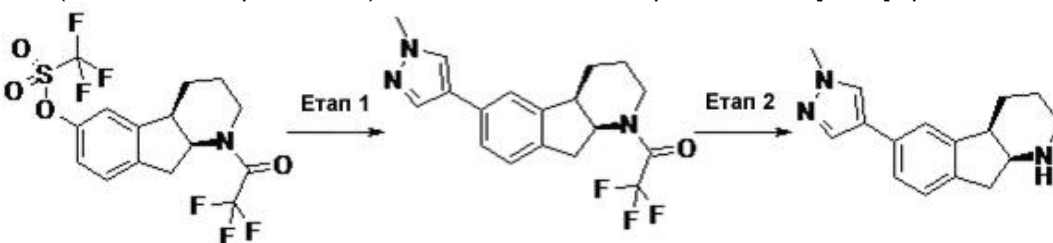
Титульну сполуку отримали з цис-1-(2,2,2-трифтор-ацетил)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-ілового ефіру трифторметансульфонової кислоти і фуран-3-іл-борної кислоти у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 2 приготування проміжних продуктів 17 і 18. Вихід: 61 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=4,60$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=336$ $[M+H]^+$.

Етап 2: цис-6-фуран-3-іл-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин

Титульну сполуку отримали з цис-2,2,2-трифтор-1-(6-фуран-3-іл-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-етанону у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 5 приготування проміжного продукту 46. Вихід: 93 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,27$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=240$ $[M+H]^+$.

Проміжний продукт 49

цис-6-(1-Метил-1Н-піразол-4-іл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин



Етап 1: цис-2,2,2-трифтор-1-[6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл]-етанон

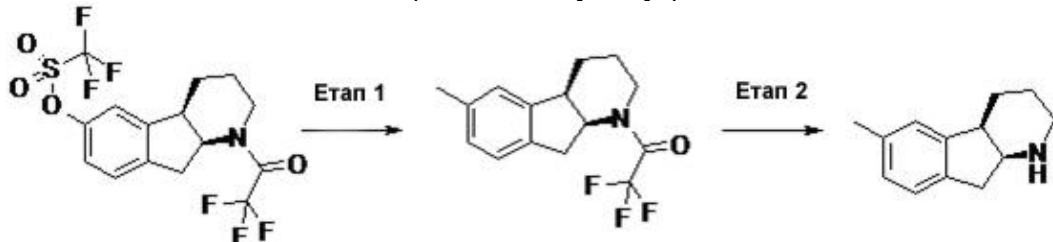
Титульну сполуку отримали з цис-1-(2,2,2-трифтор-ацетил)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-ілового ефіру трифторметансульфонової кислоти і 1-метил-піразол-4-іл-борної кислоти у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 2 приготування проміжних продуктів 17 і 18. Вихід: 32 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=3,88$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=350$ $[M+H]^+$.

Етап 2: цис-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин

Титульну сполуку отримали з цис-2,2,2-трифтор-1-[6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл]-етанона у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 5 приготування проміжного продукту 46. Вихід: кількісний; РХ (метод 1): $t_R=1,70$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=254$ $[M+H]^+$.

Проміжний продукт 50

цис-6-Метил-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин



Етап 1: цис-2,2,2-трифтор-1-(6-метил-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-етанон

Тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (17 мг) додали в оснащену мішалкою колбу, що містить цис-1-(2,2,2-трифтор-ацетил)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-іловим ефір трифторметансульфонової кислоти (200 мг), триметилбороксин (81 мкл), K_3PO_4 (0,15 г) і 1,4-діоксан (4 мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагріли до $100^\circ C$ і перемішували при цій температурі впродовж ночі. Потім додали другу порцію триметилбороксину (40 мкл) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (17 мг) і продовжували перемішування при $100^\circ C$. Додавання додаткової кількості триметилбороксину і

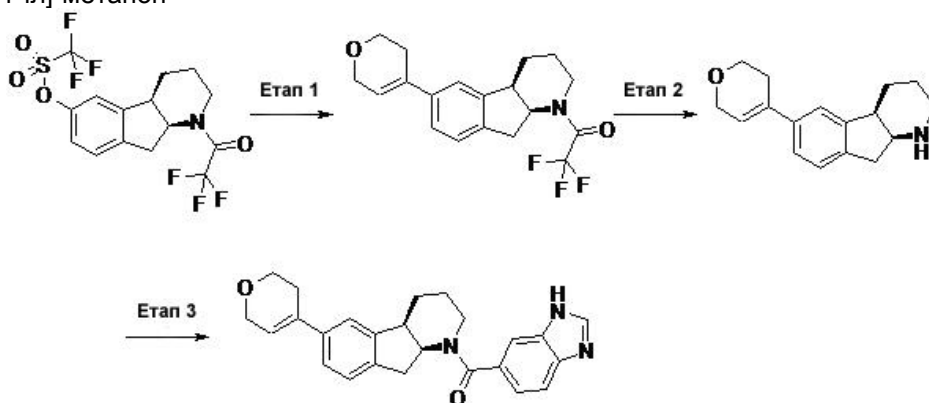
тетракис(трифенілфосфін) паладію(0) повторювали кожні 6 годин перемішування до повного споживання вихідного матеріалу. Після охолодження до кімнатної температури додали воду, і отриману суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти висушили (Na_2SO_4) і концентрували, і залишок хроматографували на силікагелі (дихлорметан/метанол 1:0→9:1), щоб отримати титульну сполуку. Вихід: 50 мг (37 % від теоретичного); PX (метод 1): $t_R=4,62$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=284$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап 2: цис-6-метил-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин

Титульну сполуку отримали з цис-2,2,2-трифтор-1-(6-метил-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-етанону у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 5 приготування проміжного продукту 46. Вихід: 94 % від теоретичного; PX (метод 1): $t_R=1,91$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=188$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжний продукт 51

цис-(3Н-Бензоімідазол-5-іл)-[6-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл]-метанон



Етап 1: 1-[цис-6-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл]-2,2,2-трифтор-етанон

Оснащену мішалкою колбу, яка містила 1-(2,2,2-трифтор-ацетил)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти (0,20 г), пінаколіновий ефір 3,6-дигідро-2Н-піран-4-борної кислоти (0,23 г), карбонат цезію (2 моль/л у воді, 0,7 мл), тетрагідрофуран (4 мл) і толуол (1 мл), продували аргоном впродовж 5 хвилин. Додали біс(1,1'-дифенілфосфіно)фероцен-дихлорпаладій (44 мг), і суміш нагріли до 100 °С. Після перемішування при 100 °С впродовж ночі додали другу порцію пінаколінового ефіру 3,6-дигідро-2Н-піран-4-борної кислоти (0,05 г) і біс(1,1'-дифенілфосфіно)фероцен-дихлорпаладій (20 мг) і продовжували перемішування при 100 °С впродовж 5 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розвели етилацетатом, відмили водним розчином NH_4Cl , висушили (Na_2SO_4) і концентрували. Залишок хроматографували на силікагелі (дихлорметан/метанол 1:0→9:1), щоб отримати титульну сполуку. Вихід: 0,16 г (з домішками); PX (метод 1): $t_R=4,36$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=352$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап 2: цис-6-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин

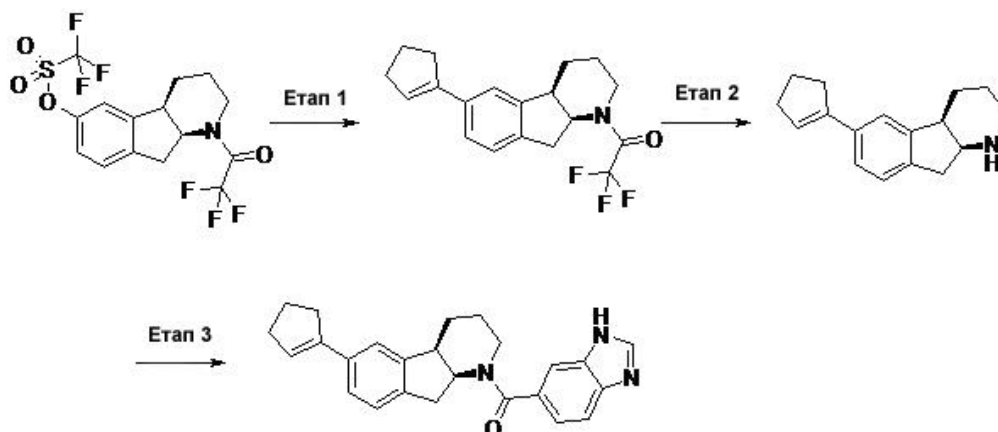
Титульну сполуку отримали з 1-[цис-6-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл]-2,2,2-трифтор-етанону у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 5 приготування проміжного продукту 46. Вихід: 37 % від теоретичного; PX (метод 1): $t_R=1,97$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=256$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етап 3: цис-(3Н-бензоімідазол-5-іл)-[6-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-2,3,4,4а, 9,9а- гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл]-метанон

Титульну сполуку отримали з 1Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-6-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 69 % від теоретичного; PX (метод 1): $t_R=2,65$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=400$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжний продукт 52

цис-(3Н-Бензоімідазол-5-іл)-(6-циклопент-1-еніл-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанон



Етап 1: 1-(цис-6-циклопент-1-еніл-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-2,2,2-трифтор-етанон

5 Титульну сполуку отримали з 1-(2,2,2-трифтор-ацетил)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-ілового ефіру трифторметансульфонової кислоти і пінаколінового ефіру цикlopentил-1-борної кислоти у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 1 приготування проміжного продукту 51. Вихід: 31 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=5,34$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=336$ [M+H]⁺.

Етап 2: цис-6-циклопент-1-еніл-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин

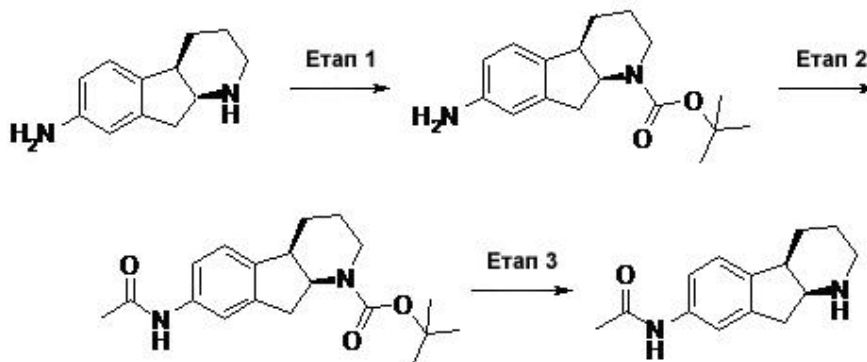
10 Титульну сполуку отримали з 1-(цис-6-циклопент-1-еніл-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-2,2,2-трифтор-етанону у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 5 приготування проміжного продукту 46. Вихід: кількісний; РХ (метод 1): $t_R=2,73$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=240$ [M+H]⁺.

Етап 3: цис-(3Н-бензоімідазол-5-іл)-(6-циклопент-1-еніл-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанон

15 Титульну сполуку отримали з 1Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-6-циклопент-1-еніл-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 49 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,64$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=384$ [M+H]⁺.

20 Проміжний продукт 53

N-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-7-іл)-ацетамід



Етап 1: трет-бутиловий ефір цис-7-аміно-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-карбонової кислоти

25 Титульну сполуку отримали з цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-7-іламіну і ди-трет-бутил дикарбонату у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 3 приготування проміжного продукту 32. Вихід: 25 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,69$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=289$ [M+H]⁺.

Етап 2: трет-бутиловий ефір цис-7-ацетиламіно-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-карбонової кислоти

30 Оцтовий ангідрид (50 мкл) додали до розчину трет-бутилового ефіру цис-7-аміно-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-карбонової кислоти (140 мг) і триетиламіну (70 мкл) в дихлорметані (3 мл) при кімнатній температурі. Розчин перемішували впродовж 1 години при кімнатній температурі, після чого додали водний розчин NaHCO₃. Суміш енергійно перемішували впродовж 20 хвилин, а потім екстрагували дихлорметаном. Об'єднані екстракти

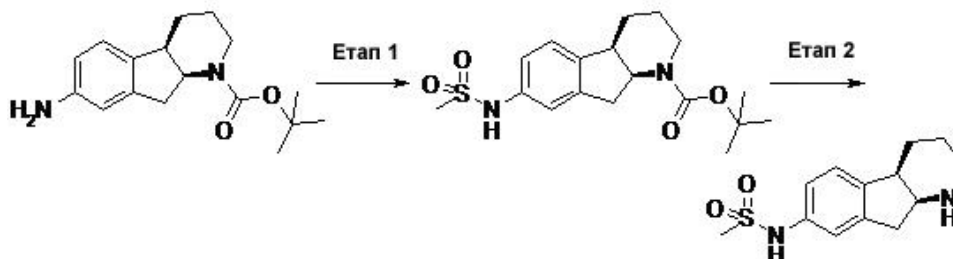
концентрували, а залишок хроматографували (циклогексан/етилацетат 7:3→1:9), щоб отримати титульну сполуку. Вихід: 100 мг (62 % від теоретичного; PX (метод 1): $t_R=3,60$ хв.

Етап 3: N-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-7-іл)-ацетамід

Титульну сполуку отримали з трет-бутилового ефіру цис-7-ацетиламіно-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-карбонової кислоти у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 5 приготування проміжного продукту 32. Вихід: кількісний; PX (метод 1): $t_R=0,92$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=231$ [M+H]⁺.

Проміжний продукт 54

N-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-7-іл)-метансульфонамід



Етап 1: трет-бутиловий ефір цис-7-метансульфоніламіно-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-карбонової кислоти

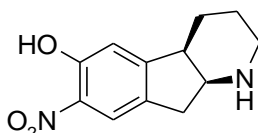
Метилсульфоніл хлорид (42 мкл) додали до розчину трет-бутилового ефіру цис-7-аміно-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-карбонової кислоти (160 мг) і триетиламіну (76 мкл) в дихлорметані (3 мл) при кімнатній температурі. Розчин перемішували впродовж 1 години при кімнатній температурі, після чого додали водний розчин NaHCO₃. Суміш енергійно перемішували впродовж 20 хвилин, а потім екстрагували дихлорметаном. Об'єднані екстракти концентрували, а залишок хроматографували (циклогексан/етилацетат 7:3→1:9), щоб отримати титульну сполуку. Вихід: 120 мг (59 % від теоретичного; PX (метод 1): $t_R=3,80$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=365$ [M-H]⁻.

Етап 2: N-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-7-іл)-метан-сульфонамід

Титульну сполуку отримали з трет-бутилового ефіру цис-7-метансульфоніламіно-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-карбонової кислоти у спосіб, аналогічний описаному для Етапу 5 приготування проміжного продукту 32. Вихід: кількісний; PX (метод 1): $t_R=0,97$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=267$ [M+H]⁺.

Проміжний продукт 55

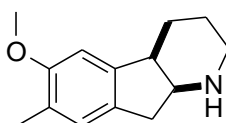
цис-7-Нітро-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-ол



Охолоджену приблизно до 10 °C суміш азотної кислоти (65 %, 0,36 мл) і сірчаної кислоти (96 %, 0,55 мл) додавали краплями до розчину цис-1-(2,2,2-трифтор-ацетил)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-ілового ефіру трифторметан-сульфонової кислоти (2,00 г) в сірчаній кислоті (96 %, 12 мл), охолодженого в льодяній ванні. Розчин перемішували в охолоджуючій ванні впродовж 1 години, після чого вилили на колотий лід. Осад, що утворився, відділили фільтрацією і забрали метиловим спиртом (10 мл). Отриманий розчин обробляли насиченим водним розчином K₂CO₃ (або використовували NaOH) доти, доки трифторметилсульфонільна і трифторацетильна групи не відщеплювались (ТШХ чи ВЕРХ). Потім додали воду, і отриману суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти концентрували, щоб отримати неочищену титульну сполуку, яку було використано без подальшої очистки. Вихід: 1,10 г (неочищена); PX (метод 1): $t_R=1,44$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=235$ [M+H]⁺.

Проміжний продукт 56

цис-6-Метокси-7-метил-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин

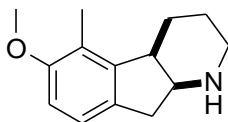


Титульну сполуку отримали з 3-бром-піридин-2-карбонової кислоти і 4-метил-3-метоксиборної кислоти у відповідності до послідовності синтезу і протоколів, описаних для

проміжного продукту 41; оскільки замість 3-бром-піридин-2-карбонітрилу для реакції Сузукі-Міяури (Етап 1 приготування проміжного продукту 41) було використано 3-бром-піридин-2-карбонову кислоту, гідроліз нітрилу (Етап 2 приготування проміжного продукту 41) було виключено. PX (метод 7): $t_R=0,74$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=218$ [M+H]⁺.

5 Проміжний продукт 57

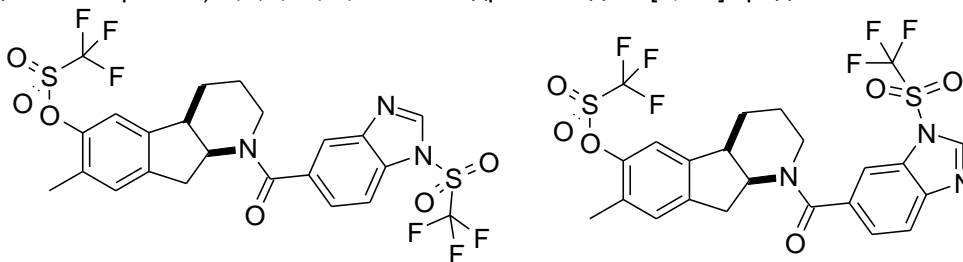
цис-6-Метокси-5-метил-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин



10 Титульні сполуки приготували з 3-бром-піридин-2-карбонової кислоти і 2-(3-метокси-2-метил-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолану (їх можна отримати і способом, описаним в WO 2001053268) у відповідності до послідовності синтезу і протоколів, описаних для проміжного продукту 41; оскільки замість 3-бром-піридин-2-карбонітрилу для реакції Сузукі-Міяури (Етап 1 приготування проміжного продукту 41) було використано 3-бром-піридин-2-карбонову кислоту, гідроліз нітрилу (Етап 2 приготування проміжного продукту 41) було виключено.

15 Проміжний продукт 58

Трифторметансульфонової кислоти цис-7-метил-1-(1-трифторметансульфоніл-1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-іловий ефір і трифтор-метансульфонової кислоти цис-7-метил-1-(3-трифторметансульфоніл-3H-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-іловий ефір



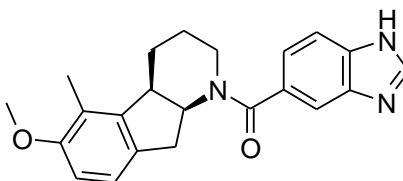
20

Титульні сполуки приготували з (1H-бензоімідазол-5-іл)-(цис-6-гідрокси-7-метил-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл)-метанону у спосіб, аналогічний описаному для проміжного продукту 42, і використали як суміш на наступному етапі.

Проміжний продукт 59

25 (1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-6-метокси-5-метил-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл)-метанон

9,9а-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл)-метанон



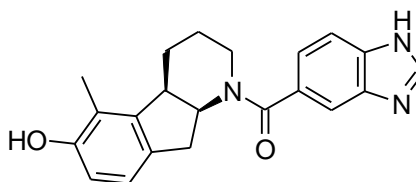
30

Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-6-метокси-5-метил-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1.

Проміжний продукт 60

(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-6-гідрокси-5-метил-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл)-метанон

9,9а-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл)-метанон

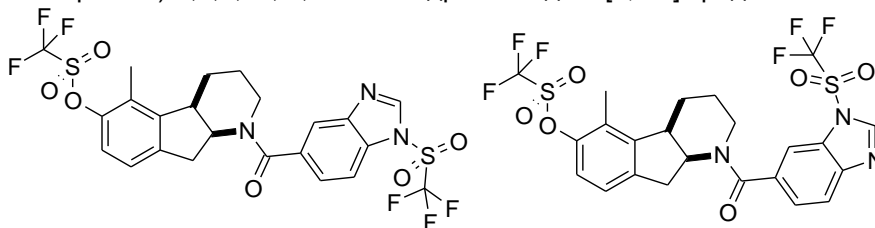


35

Титульну сполуку приготували з (1H-бензоімідазол-5-іл)-(цис-6-метокси-5-метил-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл)-метанону у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 7.

Проміжний продукт 61

Трифторметансульфонової кислоти цис-5-метил-1-(1-трифторметансульфоніл-1Н-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-іловий ефір і
Трифтор-метансульфонової кислоти цис-5-метил-1-(3-трифторметансульфоніл-3Н-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-іловий ефір



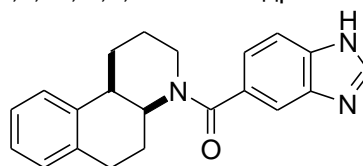
5

Титульні сполуки приготували з (1Н-бензоімідазол-5-іл)-(цис-6-гідрокси-5-метил-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанону у спосіб, аналогічний описаному для приготування проміжного продукту 42, і використали як суміш на наступному етапі.

Приклад 1

10

(1Н-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1Н-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-метанон

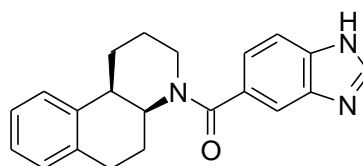


2-(1Н-Бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилсечовини тетрафторборат (0,50 г; або можна використати 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилсечовини гексафторфосфат) додали до розчину 1Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти (0,23 г) і етил-діізопропиламіну (0,50 мл) в N, N-диметилформаміді (2 мл) при кімнатній температурі. Розчин перемішували впродовж 20 хвилин перед додаванням цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну (0,30 г), розчиненого в N, N-диметилформаміді (2 мл). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Потім додали 32 % водний розчин аміаку (1 мл) в метанолі (2 мл), і суміш перемішували ще 30 хвилин. Суміш розвели етилацетатом, відмили водою і сольовим розчином і висушили (Na₂SO₄). Розчинник випарили, а залишок хроматографували на силікагелі (дихлорметан/метанол, що містить 1 % NH₃ 95:5→80:20), щоб отримати титульну сполуку у вигляді подібної до піни твердої речовини, яку перетерли з ефіром і висушили, щоб отримати безбарвну тверду речовину [як варіант, цей продукт можна очистити за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (MeOH/H₂O)]. Вихід: 0,38 г (80 % від теоретичного); РХ (метод 1): t_R=2,53 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=332 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, суміш 2 ротамерів) δ 1,52-1,82 (m, 4H), 1,82-1,94 (m, 1H), 2,24-сa. 2,48 (m, 1,5H), 2,71-3,02 (m, 3H), 3,03-3,18 (m, 0,5H), 3,50-3,65 (m, 0,5H), 3,88-4,05 (m, 0,5H), 4,39-4,56 (m, 0,5H), 4,83-4,99 (m, 0,5H), 6,89-7,20 (m, 4H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,56-7,70 (m, 2H), 8,23-8,35 (m, 1H), 12,58 (широкий s, 1H).

Приклад 2

30

(1Н-Бензоімідазол-5-іл)-[(4а-S, 10b-R)-2,3, 4а, 5,6,10b-гексагідро-1Н-бензо[*f*]хінолін-4-іл]-метанон

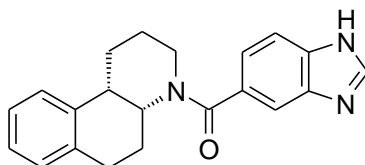


Титульну сполуку отримали за допомогою хроматографії рацемічної суміші (1Н-бензоімідазол-5-іл)-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1Н-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-метанону (100 мг) на хіральній фазі (SFC; колонка: 1x ASH 250 × 10 мм, 5 мкм; мобільна фаза: метанол, що містить суміш 25:75 0,2 % діетиламін/ск диоксиду вуглецю; швидкість потоку: 10 мл/хв.). Вихід: 48 мг; РХ (SFC; колонка: Daicel ASH 250 × 4,6 мм, 5 мкм; мобільна фаза: метанол, що містить суміш 25:75 0,2 % діетиламін/ск диоксид вуглецю; швидкість потоку: 4 мл/хв.): t_R=2,73 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=332 [M+H]⁺; у відношенні ¹H ЯМР дивись Приклад 1.

Приклад 3

40

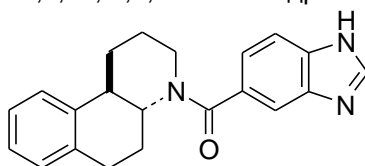
(1Н-Бензоімідазол-5-іл)-[(4а-R, 10b-S)-2,3, 4а, 5,6,10b-гексагідро-1Н-бензо[*f*]хінолін-4-іл]-метанон



Титульну сполуку отримали за допомогою хроматографії рацемічної суміші (1H-бензоімідазол-5-іл)-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-метанону (100 мг) на хіральній фазі (SFC; колонка: 1х ASH 250 × 10 мм, 5 мкм; мобільна фаза: метанол, що містить суміш 25:75 0,2 % діетиламін/ск диоксиду вуглецю; швидкість потоку: 10 мл/хв.). Вихід: 45 мг; РХ (SFC; колонка: Daicel ASH 250 × 4,6 мм, 5 мкм; мобільна фаза: метанол, що містить суміш 25:75 0,2 % діетиламін/ск диоксид вуглецю; швидкість потоку: 4 мл/хв.): $t_R=2,13$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=332$ [M+H]⁺; для ¹H ЯМР дивись Приклад 1.

Приклад 4

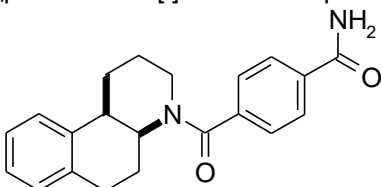
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(транс-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-метанон



Титульну сполуку отримали з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і транс-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 31 % від теоретичного; ТШХ: $r_f=0,40$ (силікагель, CH₂Cl₂/MeOH/32 % водний розчин NH₃ 90:10:1); Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=332$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,32-1,46 (m, 1H), 1,53-1,76 (m, 2H), 2,14-2,24 (m, 1H), 2,30-2,43 (m, 1H), са. 2,49-2,56 накладений на сигнал D₃CSOCHD₂ (m, 1H), 2,77-2,93 (m, 2H), 3,03-3,13 (m, 1H), са. 3,25-3,34 накладений на сигнал H₂O (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,67-3,76 (m, 1H), 7,07-7,19 (m, 3H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,59-7,70 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 12,60 (широкий s, 1H).

Приклад 5

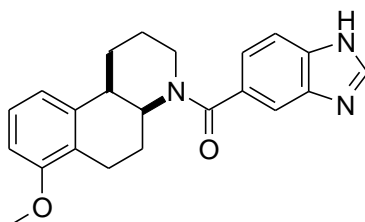
4-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-Гексагідро-1H-бензо[*f*]хінолін-4-карбоніл)-бензамід



Титульну сполуку отримали з терефталамінової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 58 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=3,16$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=335$ [M+H]⁺.

Приклад 6

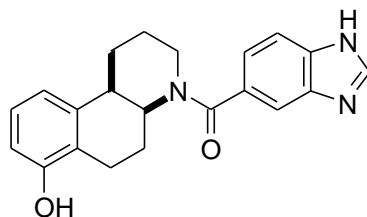
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-7-метокси-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-метанон



Титульну сполуку отримали з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-7-метокси-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 85 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,62$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=362$ [M+H]⁺.

Приклад 7

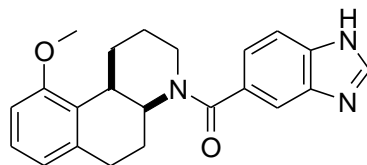
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-7-гідрокси-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-метанон



Трибромід бору (1 моль/л в дихлорметані, 0,5 мл) додали до розчину (1H- бензоімідазол-5-іл)-(цис-7-метокси-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанону (60 мг) в дихлорметані (5 мл) при кімнатній температурі. Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Потім додали водний напівнасичений розчин NaHCO_3 , и отриману нейтральну суміш екстрагували дихлорметаном і сумішшю дихлорметан/метанол (95:5). Об'єднані екстракти відмили сольовим розчином і висушили (Na_2SO_4). Розчинник випарили, а залишок перетерли з діетиловим ефіром і висушили, щоб отримати титульну сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід: 30 мг (52 % від теоретичного); ТШХ: $t_R=0,45$ (силікагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/32\%$ водний розчин NH_3 90:10:1); Мас-спектр (ESI^+): $m/z=348$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 8

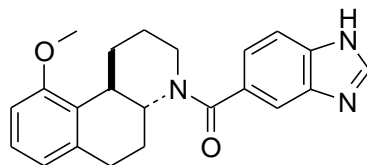
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-10-метокси-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон



Титульну сполуку отримали з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-10-метокси-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 55 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,67$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=362$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 9

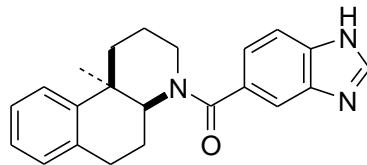
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(транс-10-метокси-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон



Титульну сполуку отримали з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і транс-10-метокси-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 51 % від теоретичного; РХ (метод 2): $t_R=3,63$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=362$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 10

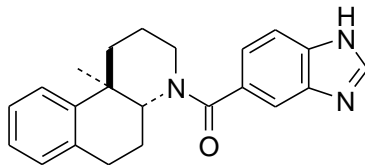
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-10b-метил-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон



Титульну сполуку отримали з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і суміші ізомерів цис-10b-метил-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну і транс-10b-метил-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1, з отриманням суміші продуктів з Прикладу 10 і Прикладу 11, яку було розділено методом ВЕРХ на оберненій фазі ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$). Вихід: 20 % від теоретичного; РХ (метод 2): $t_R=3,40$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=346$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, суміш 2 ротамерів) δ 1,33 (s, 3H), 1,42-1,53 (m, 2H), 1,62-1,78 (m, 1H), 2,15-2,23 (m, 1H), 2,27-2,35 (m, 1H), 2,75-2,90 (m, 3H), 3,07-3,18 (m, 1H), 3,43-3,49 (m, 1H), 3,69-3,77 (m, 1H), 7,04-7,18 (m, 3H), 7,20-7,34 (m, 2H), 7,56 (широкий s; 0,75H), 7,58 (широкий s; 0,25H), 7,67 (широкий s; 0,75H), 7,69 (широкий s; 0,25H), 8,29 (s, 1H), 12,53-12,62 (m, 1H).

Приклад 11

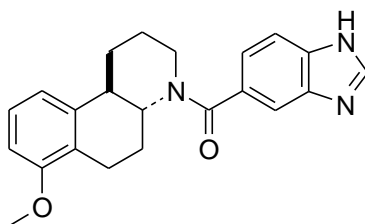
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(транс-10b-метил-2,3,4a, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон



- 5 Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і суміші ізомерів цис-10b-метил-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну і транс-10b-метил-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1, з отриманням суміші продуктів з Прикладу 10 і Прикладу 11, яку було розділено методом ВЕРХ на оберненій фазі (MeOH/H₂O/NH₄OH). Вихід: 15 % від теоретичного; РХ (метод 2): t_R=3,26 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=346 [M+H]⁺.

Приклад 12

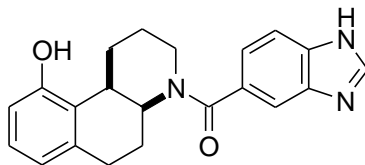
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(транс-7-метокси-2,3,4a, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо [f]хінолін-4-іл)-метанон



- 15 Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і транс-7-метокси-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 49 % від теоретичного; РХ (метод 1): t_R=2,68 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=362 [M+H]⁺.

Приклад 13

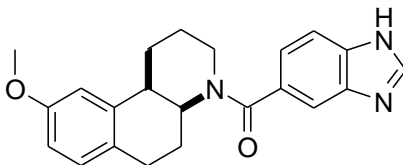
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-10-гідрокси-2,3,4a, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон



Титульну сполуку приготували з (1H-бензоімідазол-5-іл)-(цис-10-метокси-2,3,4a, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанону у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 7. Вихід: 68 % від теоретичного; РХ (метод 1): t_R=2,25 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=348 [M+H]⁺.

Приклад 14

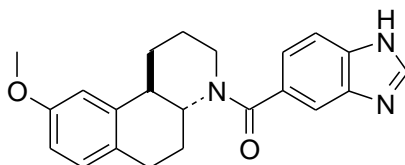
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-9-метокси-2,3,4a, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон



Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-9-метокси-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 69 % від теоретичного; РХ (метод 1): t_R=2,55 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=362 [M+H]⁺.

Приклад 15

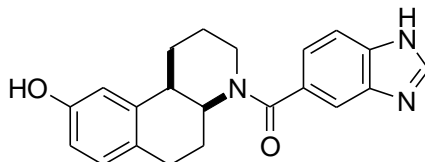
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(транс-9-метокси-2,3,4a, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон



Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і транс-9-метокси-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 77 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,61$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=362$ [M+H]⁺.

5 Приклад 16

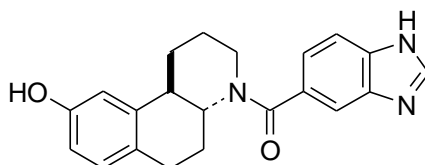
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-9-гідрокси-2,3,4a, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон



10 Титульну сполуку приготували з (1H-бензоімідазол-5-іл)-(цис-9-метокси-2,3,4a, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хіноліна-4-іл)-метанону у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 7. Вихід: 58 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,08$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=348$ [M+H]⁺.

Приклад 17

(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(транс-9-гідрокси-2,3,4a, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон

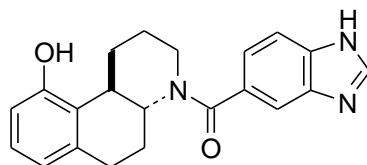


15

Титульну сполуку приготували з (1H-бензоімідазол-5-іл)-(транс-9-метокси-2,3,4a, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанону у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 7. Вихід: 61 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,10$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=348$ [M+H]⁺.

Приклад 18

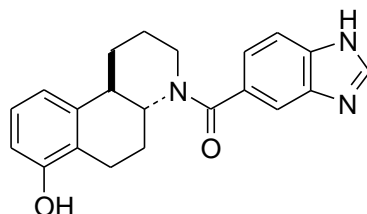
20 (1H-Бензоімідазол-5-іл)-(транс-10-гідрокси-2,3,4a, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон



25 Титульну сполуку приготували з (1H-бензоімідазол-5-іл)-(транс-10-метокси-2,3,4a, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанону у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 7. Вихід: 14 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,33$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=348$ [M+H]⁺.

Приклад 19

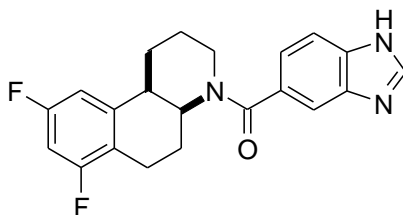
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(транс-7-гідрокси-2,3,4a, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон



30 Титульну сполуку приготували з (1H-бензоімідазол-5-іл)-(транс-7-метокси-2,3,4a, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанону у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 7. Вихід: 36 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,19$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=348$ [M+H]⁺.

Приклад 20

35 (1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-7,9-дифтор-2,3,4a, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон

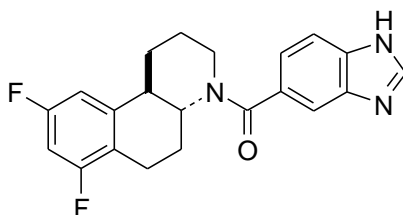


Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-7,9-дифтор-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 72 % від теоретичного; ТШХ: $r_f=0,37$ (силікагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/32$ % водний розчин NH_3 90:10:1); Мас-спектр (ESI^+): $m/z=368$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Приклад 21

(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(транс-7,9-дифтор-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-метанон



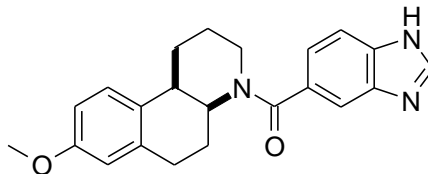
10

Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і транс-7,9-дифтор-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 70 % від теоретичного; ТШХ: $r_f=0,43$ (силікагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/32$ % водний розчин NH_3 90:10:1); Мас-спектр (ESI^+): $m/z=368$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 22

15

(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-8-метокси-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-метанон

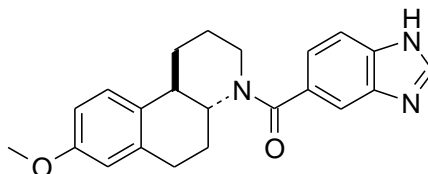


Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-8-метокси-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 78 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,54$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=362$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Приклад 23

(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(транс-8-метокси-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-метанон



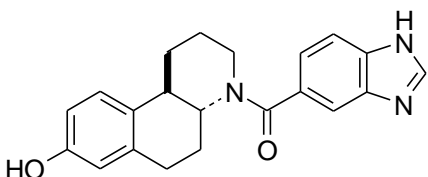
25

Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і транс-8-метокси-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 71 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,61$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=362$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 24

(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(транс-8-гідрокси-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-метанон

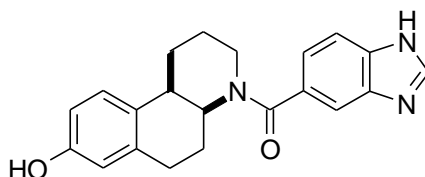
30



Титульну сполуку приготували з (1H-бензоімідазол-5-іл)-(транс-8-метокси-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанону у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 7. Вихід: 48 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,07$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=348$ [M+H]⁺.

Приклад 25

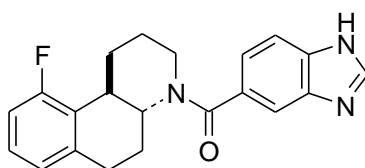
- 5 (1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-8-гідрокси-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон



Титульну сполуку приготували з (1H-бензоімідазол-5-іл)-(цис-8-метокси-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанону у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 7. Вихід: 39 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,03$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=348$ [M+H]⁺.

Приклад 26

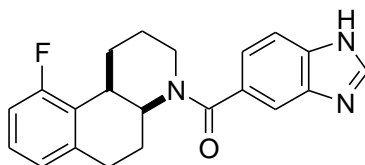
- 10 (1H-Бензоімідазол-5-іл)-(транс-10-фтор-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон



- 15 Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і транс-10-фтор-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 41 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,76$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=350$ [M+H]⁺.

Приклад 27

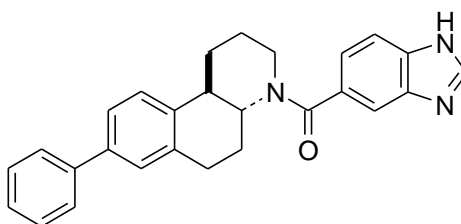
- 20 (1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-10-фтор-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон



Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-10-фтор-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 75 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,66$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=350$ [M+H]⁺.

25 Приклад 28

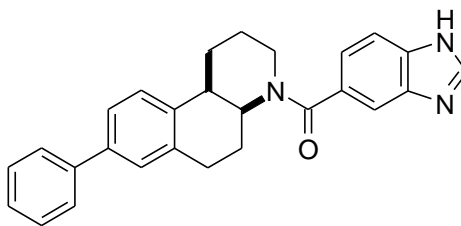
- (1H-Бензоімідазол-5-іл)-(транс-8-феніл-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон



- 30 Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і транс-8-феніл-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 19 % від теоретичного; ТШХ: $r_f=0,43$ (силікагель, CH₂Cl₂/MeOH/32 % водний розчин NH₃ 90:10:1); Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=408$ [M+H]⁺.

Приклад 29

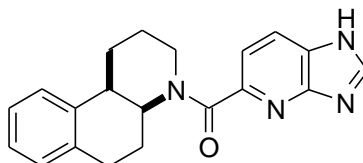
- 35 (1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-8-феніл-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон



- 5 Титульну сполуку приготували з 1Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-8-феніл-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 29 % від теоретичного; ТШХ: $t_R=0,49$ (силікагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/32\%$ водний розчин NH_3 90:10:1); Мас-спектр (ESI^+): $m/z=408$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 30

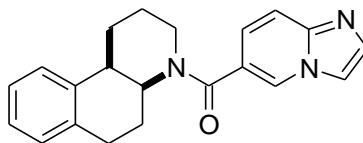
(цис-2,3,4а, 5,6,10b-Гексагідро-1Н-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-(1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-5-іл)-метанон



- 10 Титульну сполуку приготували з 1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-5-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилсечовини гексафторфосфату]. Вихід: 57 % від теоретичного; РХ (метод 3): $t_R=2,10$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=333$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 31

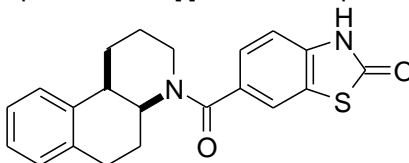
- 15 (цис-2,3,4а, 5,6,10b-Гексагідро-1Н-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-імідазо[1,2-*a*]піридин-6-іл-метанон



- 20 Титульну сполуку приготували з імідазо[1,2-*a*]піридин-6-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилсечовини гексафторфосфату]. Вихід: 72 % від теоретичного; РХ (метод 3): $t_R=1,82$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=335$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 32

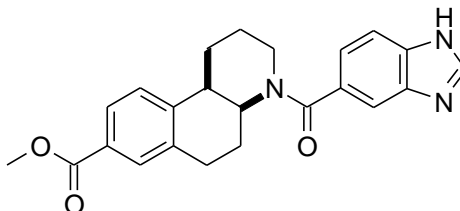
6-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-Гексагідро-1Н-бензо[*f*]хінолін-4-карбоніл)-3Н-бензотіазол-2-он



- 25 Титульну сполуку приготували з 2-оксо-2,3-дигідро-бензотіазол-6-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилсечовини гексафторфосфату]. Вихід: 56 % від теоретичного; РХ (метод 3): $t_R=2,32$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=365$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 33

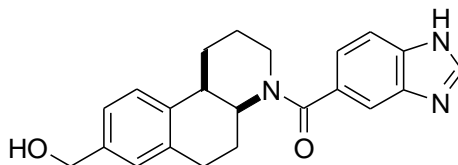
Метилловий ефір цис-4-(1Н-бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хінолін-8-карбонової кислоти



Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і метилового ефіру цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-8-карбонової кислоти у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 92 % від теоретичного; PX (метод 1): $t_R=2,57$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=390$ [M+H]⁺.

5 Приклад 34

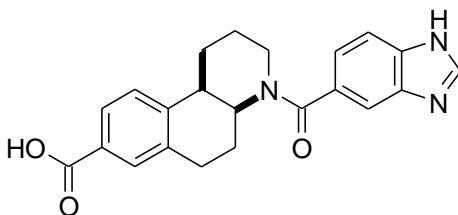
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-8-гідроксиметил-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон



10 Гідрид літію алюмінію (1 моль/л в тетрагідрофурани; 0,5 мл) додали до розчину метилового ефіру цис-4-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-8-карбонової кислоти (150 мг) в тетрагідрофурани (6 мл), охолодженого до -10 °С. Отриманий розчин перемішували впродовж 2 годин при нагріванні приблизно до -3 °С в охолоджуючій ванні. Обережно додали невелику кількість води, і отриману суміш профільтрували через Целіт. Фільтрат розвели етилацетатом і висушили (MgSO₄). Розчинник випарили, а залишок перетерли з етилацетатом і висушили, щоб отримати титульну сполуку у вигляді твердої речовини. Вихід: 56 мг (40 % від теоретичного); PX (метод 1): $t_R=2,03$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=362$ [M+H]⁺.

15 Приклад 35

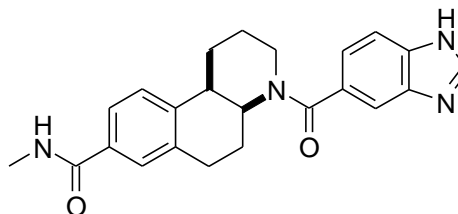
20 цис-4-(1H-Бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-8-карбонова кислота



1M водний розчин NaOH (15 мл) додали до розчину метилового ефіру цис-4-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-8-карбонової кислоти (1,60 г) в тетрагідрофурани (15 мл) при кімнатній температурі. Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 годин. Потім розчин концентрували під зниженим тиском і до залишку додали воду (100 мл). Далі додали 1M водний розчин соляної кислоти (15 мл), і осад, що утворився, відділили фільтрацією. Осад відмили водою і діетиловим ефіром і висушили, щоб отримати титульну сполуку у вигляді твердої речовини. Вихід: 1,24 г (80 % від теоретичного); PX (метод 1): $t_R=2,09$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=376$ [M+H]⁺.

30 Приклад 36

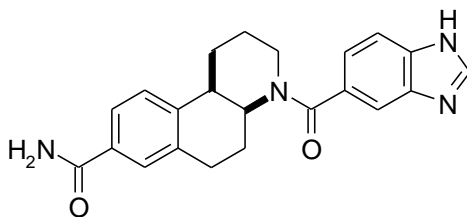
Метиламід цис-4-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-8-карбонової кислоти



35 Титульну сполуку приготували з цис-4-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-8-карбонової кислоти і метиламіну (2 моль/л в тетрагідрофурани) у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 75 % від теоретичного; PX (метод 1): $t_R=1,91$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=389$ [M+H]⁺.

Приклад 37

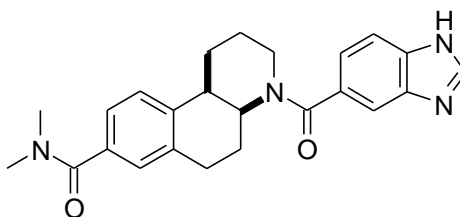
40 Амід цис-4-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-8-карбонової кислоти



- 5 Титульну сполуку приготували з цис-4-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-8-карбонової кислоти і аміаку (28 % у воді) у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 58 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=1,78$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=375$ [M+H]⁺.

Приклад 38

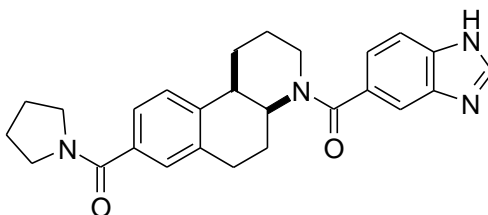
Диметиламід цис-4-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-8-карбонової кислоти



- 10 Титульну сполуку приготували з цис-4-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-8-карбонової кислоти і диметиламіну (2 моль/л в тетрагідрофурані) у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 20 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,08$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=403$ [M+H]⁺.

Приклад 39

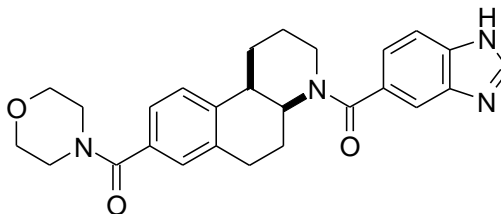
- 15 (1H-Бензоімідазол-5-іл)-[цис-8-(піролідин-1-карбоніл)-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл]-метанон



- 20 Титульну сполуку приготували з цис-4-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-8-карбонової кислоти і піролідину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 57 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,27$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=429$ [M+H]⁺.

Приклад 40

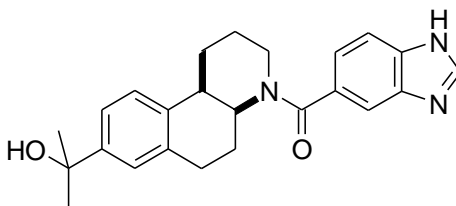
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-[цис-8-(морфолін-4-карбоніл)-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл]-метанон



- 25 Титульну сполуку приготували з цис-4-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-8-карбонової кислоти і морфоліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 63 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,05$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=445$ [M+H]⁺.

- 30 Приклад 41

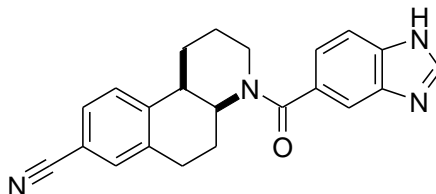
(1H-Бензоімідазол-5-ил)-[цис-8-(1-гидрокси-1-метил-етил)-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-ил]-метанон



MeMgBr [1,4 моль/л в суміші толуол/тетрагідрофуран (3:1); 1,1 мл] додали до розчину метилового ефіру цис-4-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хінолін-8-карбонової кислоти (200 мг) в тетрагідрофурані (4 мл), охолодженого до -10 °С. Отриманий розчин перемішували при охолодженні впродовж 3 годин перед додаванням другої порції MeMgBr [1,4 моль/л в суміші толуол/тетрагідрофуран (3:1); 0,8 мл]. Розчин нагрівали в охолоджуючій ванні до кімнатної температури впродовж ночі. Потім розчин вилили в льодяну воду, і отриману суміш профільтрували через Целіт. Фільтрат розвели етилацетатом; органічну фазу відділили, відмили сольовим розчином і висушили (MgSO₄). Розчинник випарили, а залишок хроматографували на силікагелі [дихлорметан/ (дихлорметан/метанол/7М NH₃ у метанолі 50:48:2) 88:12→50:50], щоб отримати титульну сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід: 59 мг (29 % від теоретичного); РХ (метод 1): t_R=2,27 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=390 [M+H]⁺.

Приклад 42

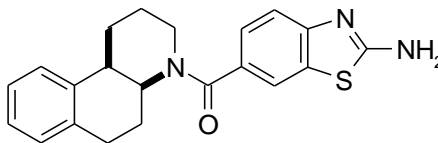
цис-4-(1H-Бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хінолін-8-карбонітрил



Трифтороцтовий ангідрид (0,4 мл) додали до розчину аміду цис-4-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хінолін-8-карбонової кислоти (140 мг) і триетиламіну (0,6 мл) в дихлорметані (4 мл), охолодженого в льодяній ванні. Охолоджуючу ванну видалили, а розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Додали другу порцію трифтороцтового ангідриду (0,4 мл) і триетиламіну (0,6 мл), і перемішування продовжили при 35 °С – впродовж ночі. Потім розчин розвели дихлорметаном і промили водою і сольовим розчином. Після сушки (MgSO₄) розчинник випарили, а залишок хроматографували на силікагелі (дихлорметан/метанол 20:1→1:1), щоб отримати титульну сполуку у вигляді жовтуватої твердої речовини. Вихід: 50 мг (38 % від теоретичного); Мас-спектр (ESI⁺): m/z=357 [M+H]⁺.

Приклад 43

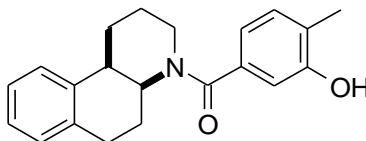
(2-Аміно-бензотіазол-6-іл)-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-метанон



Титульну сполуку приготували з 2-аміно-бензотіазол-6-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 24 % від теоретичного; РХ (метод 4): t_R=1,80 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=364 [M+H]⁺.

Приклад 44

(цис-2,3,4а, 5,6,10b-Гексагідро-1H-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-(3-гідрокси-4-метил-феніл)- метанон

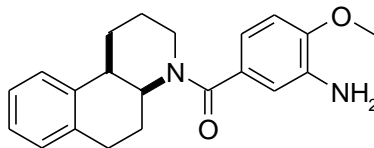


Титульну сполуку приготували з 3-гідрокси-4-метил-бензойної кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметил-сечовини]

гексафторфосфату]. Вихід: 77 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=2,00$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=322$ [M+H]⁺.

Приклад 45

(3-Аміно-4-метокси-феніл)-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон



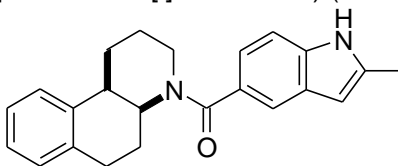
5

Титульну сполуку приготували з 3-аміно-4-метокси-бензойної кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 63 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,79$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=337$ [M+H]⁺.

10

Приклад 46

(цис-2,3,4а, 5,6,10b-Гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-(2-метил-1H-індол-5-іл)-метанон

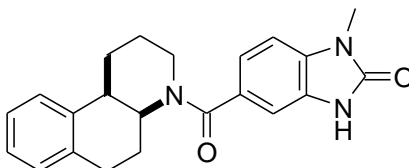


Титульну сполуку приготували з 2-метил-1H-індол-5-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 46 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=2,03$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=345$ [M+H]⁺.

15

Приклад 47

5-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-Гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-карбоніл)-1-метил-1,3-дигідро-бензоімідазол-2-он



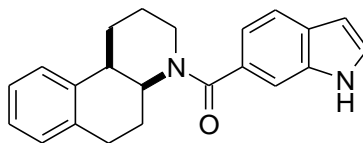
20

Титульну сполуку приготували з 1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 15 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,92$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=362$ [M+H]⁺.

25

Приклад 48

(цис-2,3,4а, 5,6,10b-Гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-(1H-індол-6-іл)-метанон

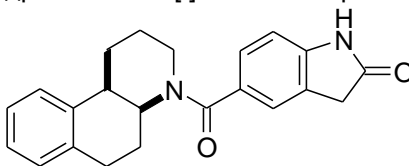


Титульну сполуку приготували з 1H-індол-6-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 27 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=2,01$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=331$ [M+H]⁺.

30

Приклад 49

5-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-Гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-карбоніл)-1,3-дигідро-індол-2-он



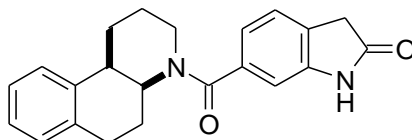
35

Титульну сполуку приготували з 2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з

використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату].
Вихід: 25 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,90$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=347$ $[M+H]^+$.

Приклад 50

6-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-Гексагідро-1Н-бензо[f]хінолін-4-карбоніл)-1,3-дигідро-індол-2-он



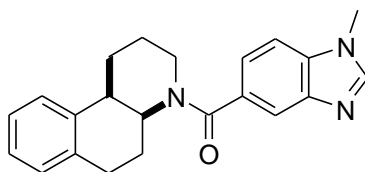
5

Титульну сполуку приготували з 2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату].
Вихід: 12 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,90$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=347$ $[M+H]^+$.

10

Приклад 51

(цис-2,3,4а, 5,6,10b-Гексагідро-1Н-бензо[f]хінолін-4-іл)-(1-метил-1Н-бензоімідазол-5-іл)-метанон



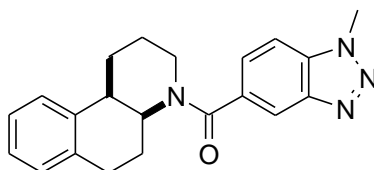
15

Титульну сполуку приготували з 1-метил-1Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату].
Вихід: 83 % від теоретичного; РХ (метод 5): $t_R=1,05$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=346$ $[M+H]^+$.

Приклад 52

(цис-2,3,4а, 5,6,10b-Гексагідро-1Н-бензо[f]хінолін-4-іл)-(1-метил-1Н-бензотриазол-5-іл)-метанон

20

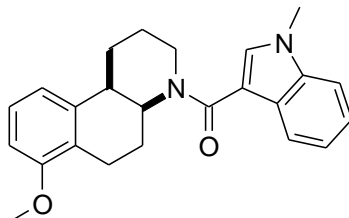


25

Титульну сполуку приготували з 1-метил-1Н-бензотриазол-5-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату].
Вихід: 53 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,90$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=347$ $[M+H]^+$.

Приклад 53

(цис-7-Метокси-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1Н-бензо[f]хінолін-4-іл)-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-метанон

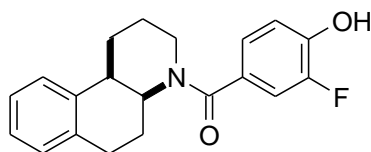


30

Титульну сполуку приготували з 1-метил-1Н-індол-3-карбонової кислоти і цис-7-метокси-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1.
Вихід: 82 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=4,39$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=375$ $[M+H]^+$.

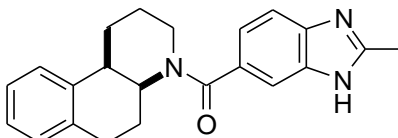
Приклад 54

(3-Фтор-4-гідрокси-феніл)-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1Н-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон



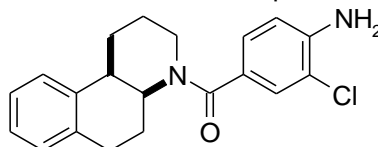
- 5 Титульну сполуку приготували з 3-фтор-4-гідрокси-бензойної кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 40 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,94$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=326$ $[M+H]^+$.

Приклад 55
(цис-2,3,4а, 5,6,10b-Гексагідро-1H-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-(2-метил-3H-бензоімідазол-5-іл)-метанон



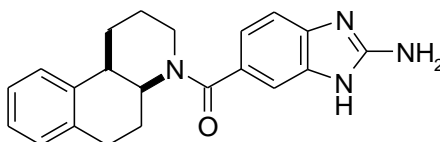
- 10 Титульну сполуку приготували з 2-метил-3H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату], і виділили її у вигляді солі трифтороцтової кислоти. Вихід: 59 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,64$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=346$ $[M+H]^+$.

- 15 Приклад 56
(4-Аміно-3-хлор-феніл)-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-метанон



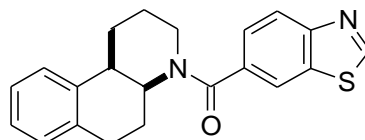
- 20 Титульну сполуку приготували з 4-аміно-3-хлор-бензойної кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 52 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,99$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=341/343$ (Cl) $[M+H]^+$.

Приклад 57
(2-Аміно-3H-бензоімідазол-5-іл)-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-метанон



- 25 Титульну сполуку приготували з 2-аміно-3H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату], і виділили її у вигляді солі трифтороцтової кислоти. Вихід: 58 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,66$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=347$ $[M+H]^+$.

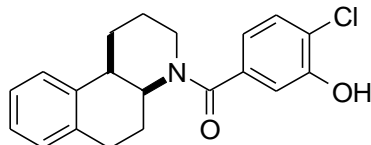
- 30 Приклад 58
Бензотіазол-6-іл-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-метанон



- 35 Титульну сполуку приготували з бензотіазол-6-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 24 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,97$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=349$ $[M+H]^+$.

Приклад 59

(4-Хлор-3-гідрокси-феніл)-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон



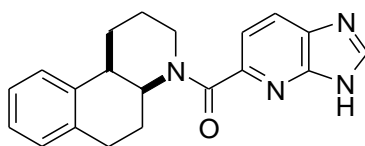
Титульну сполуку приготували з 4-хлор-3-гідрокси-бензойної кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 46 % від теоретичного; PX (метод 4): $t_R=1,99$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=342/344$ (Cl) $[M+H]^+$.

Приклад 60

(цис-2,3,4а,

5,6,10b-Гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-(3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-іл)-

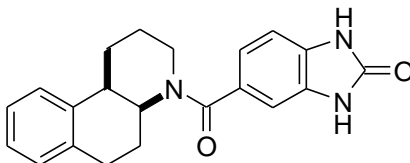
метанон



Титульну сполуку приготували з 3H-імідазо[4,5-b]піридин-5-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату] і виділили її у вигляді солі трифтороцтової кислоти. Вихід: 40 % від теоретичного; PX (метод 4): $t_R=1,83$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=333$ $[M+H]^+$.

Приклад 61

5-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-Гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-карбоніл)-1,3-дигідро-бензоімідазол-2-он



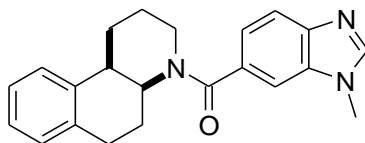
Титульну сполуку приготували з 2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 14 % від теоретичного; PX (метод 4): $t_R=1,89$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=348$ $[M+H]^+$.

Приклад 62

(цис-2,3,4а,

5,6,10b-Гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-(3-метил-3H-бензоімідазол-5-іл)-

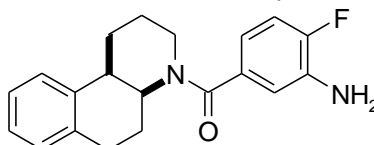
метанон



Титульну сполуку приготували з 3-метил-3H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 91 % від теоретичного; PX (метод 4): $t_R=1,65$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=346$ $[M+H]^+$.

Приклад 63

(3-Аміно-4-фтор-феніл)-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон

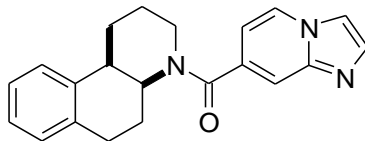


Титульну сполуку приготували з 3-аміно-4-фтор-бензойної кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-

аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 47 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,94$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=325$ $[M+H]^+$.

Приклад 64

(цис-2,3,4а, 5,6,10b-Гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-імідазол[1,2-а]піридин-7-іл-метанон



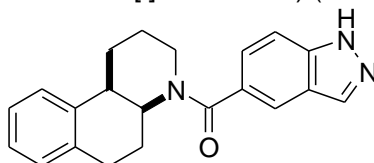
5

Титульну сполуку приготували з імідазол[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 95 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,59$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=332$ $[M+H]^+$.

10

Приклад 65

(цис-2,3,4а, 5,6,10b-Гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-(1H-індазол-5-іл)-метанон

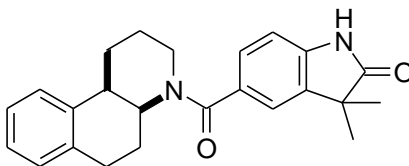


Титульну сполуку приготували з 1H-індазол-5-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 39 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,94$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=332$ $[M+H]^+$.

15

Приклад 66

5-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-Гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-карбоніл)-3,3-диметил-1,3-дигідро-індол-2-он



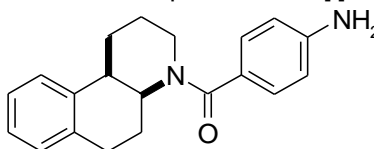
20

Титульну сполуку приготували з 3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроніюгексафторфосфату]. Вихід: 19 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,95$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=375$ $[M+H]^+$.

25

Приклад 67

(4-Аміно-феніл)-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон

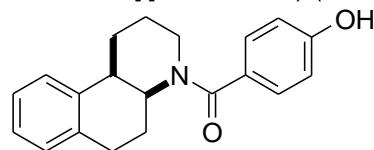


Титульну сполуку приготували з 4-аміно-бензойної кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 66 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,81$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=307$ $[M+H]^+$.

30

Приклад 68

(цис-2,3,4а, 5,6,10b-Гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-(4-гідрокси-феніл)-метанон



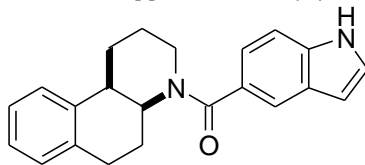
35

Титульну сполуку приготували з 4-гідрокси-бензойної кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-

аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафтор-фосфату]. Вихід: 28 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,93$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=308$ $[M+H]^+$.

Приклад 69

(цис-2,3,4а, 5,6,10b-Гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-(1H-індол-5-іл)-метанон



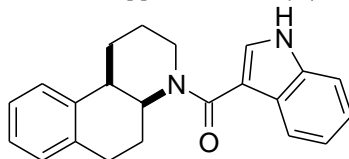
5

Титульну сполуку приготували з 1H-індол-5-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметил-сечовини гексафтор-фосфату]. Вихід: 51 % від теоретичного; ЖХ (метод 4): $t_R=1,99$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=331$ $[M+H]^+$.

10

Приклад 70

(цис-2,3,4а, 5,6,10b-Гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-(1H-індол-3-іл)-метанон

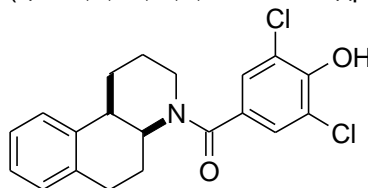


Титульну сполуку приготували з 1H-індол-3-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилсечовини гексафтор-фосфату]. Вихід: 43 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=2,01$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=331$ $[M+H]^+$.

15

Приклад 71

(3,5-Дихлор-4-гідрокси-феніл)-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон



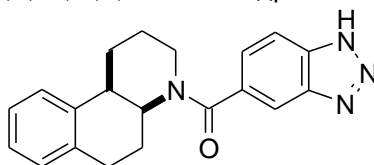
20

Титульну сполуку приготували з 3,5-дихлор-4-гідрокси-бензойної кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилсечовини гексафтор-фосфату]. Вихід: 26 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=2,03$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=376/378/380$ (2 Cl) $[M+H]^+$.

25

Приклад 72

(1H-Бензотриазол-5-іл)-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон

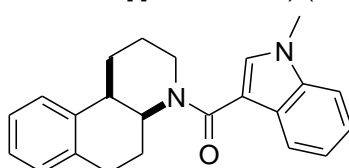


Титульну сполуку приготували з 1H-бензотриазол-5-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилсечовини гексафтор-фосфату]. Вихід: 58 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,90$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=333$ $[M+H]^+$.

30

Приклад 73

(цис-2,3,4а, 5,6,10b-Гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-(1-метил-1H-індол-3-іл)-метанон



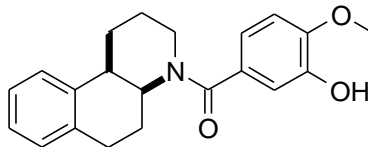
35

Титульну сполуку приготували з 1-метил-1Н-індол-3-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилсечовини гексафтор-фосфату]. Вихід: 28 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=2,05$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=345$ [M+H]⁺.

5

Приклад 74

(цис-2,3,4а, 5,6,10b-Гексагідро-1Н-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-(3-гідрокси-4-метокси-феніл)-метанон

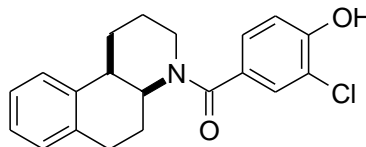


Титульну сполуку приготували з 3-гідрокси-4-метокси-бензойної кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафтор-фосфату]. Вихід: 42 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,93$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=338$ [M+H]⁺.

10

Приклад 75

(3-Хлор-4-гідрокси-феніл)-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1Н-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-метанон



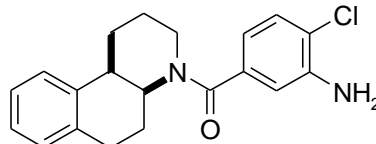
15

Титульну сполуку приготували з 3-хлор-4-гідрокси-бензойної кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафтор-фосфату]. Вихід: 42 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,98$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=342/344$ (Cl) [M+H]⁺.

20

Приклад 76

(3-Аміно-4-хлор-феніл)-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1Н-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-метанон

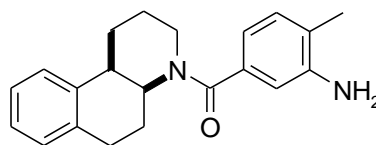


Титульну сполуку приготували з 3-амін-4-хлор-бензойної кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафтор-фосфату]. Вихід: 46 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,28$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=341/343$ (Cl) [M+H]⁺.

25

Приклад 77

(3-Аміно-4-метил-феніл)-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1Н-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-метанон



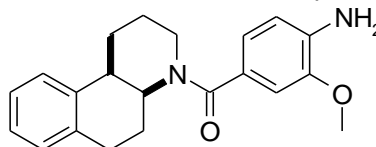
30

Титульну сполуку приготували з 3-аміно-4-метил-бензойної кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафтор-фосфату]. Вихід: 95 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,85$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=321$ [M+H]⁺.

35

Приклад 78

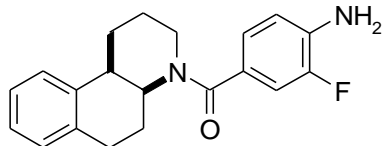
(4-Аміно-3-метокси-феніл)-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1Н-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-метанон



Титульну сполуку приготували з 4-аміно-3-метокси-бензойної кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафтор-фосфату]. Вихід: 64 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,84$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=337$ [M+H]⁺.

5 Приклад 79

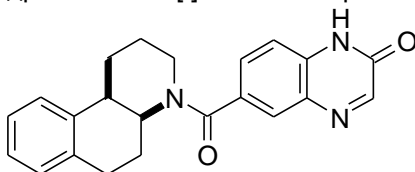
(4-Аміно-3-фтор-феніл)-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1Н-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-метанон



10 Титульну сполуку приготували з 4-аміно-3-фтор-бензойної кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафтор-фосфату]. Вихід: 64 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,94$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=325$ [M+H]⁺.

Приклад 80

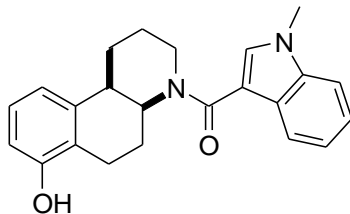
6-(цис-2,3,4а, 5,6,10b-Гексагідро-1Н-бензо[*f*]хінолін-4-карбоніл)-1Н-хіноксалін-2-он



15 Титульну сполуку приготували з 2-оксо-1,2-дигідро-хіноксалін-6-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 19 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,92$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=362$ [M+H]⁺.

Приклад 81

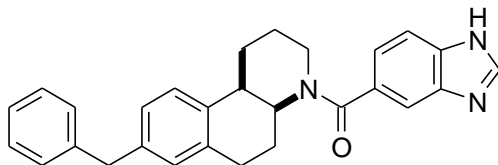
20 (цис-7-Гідрокси-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1Н-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-метанон



25 Титульну сполуку приготували з (цис-7-метокси-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1Н-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-метанону у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 7. Вихід: 10 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=3,58$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=361$ [M+H]⁺.

Приклад 82

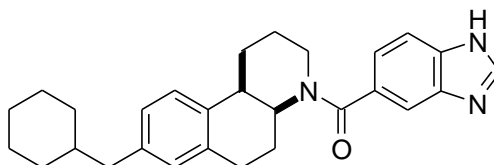
(1Н-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-8-бензил-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1Н-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-метанон



30 Титульну сполуку приготували з 1Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і суміші цис-8-бензил-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну і цис-8-циклогексилметил-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну (приблизно 30:70) у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1, і відділили від також утвореного продукту з Прикладу 83 за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (MeOH/H₂O/NH₄OH). Вихід: 12 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=3,35$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=422$ [M+H]⁺.

35 Приклад 83

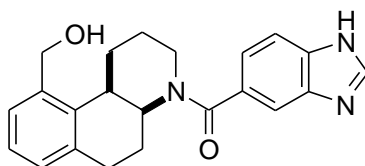
(1Н-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-8-циклогексилметил-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1Н-бензо[*f*]хінолін-4-ил)-метанон



Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і суміші цис-8-бензил-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну і цис-8-циклогексилметил-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліні (приблизно 30:70) у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1, і відділили від також утвореного продукту з Прикладу 82 методом ВЕРХ на оберненій фазі (MeOH/H₂O/NH₄OH). Вихід: 50 % від теоретичного; РХ (метод 1): t_R=4,06 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=428 [M+H]⁺.

Приклад 84

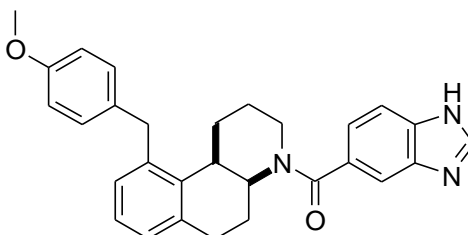
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-10-гідроксиметил-2,3,4a, 5,6,10b-гексагідро-1H- бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон



Титульну сполуку приготували з метилового ефіру цис-4-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-10-карбонової кислоти у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 34. Вихід: 46 % від теоретичного; ТШХ: r_f=0,27 (силікагель, CH₂Cl₂/MeOH/32 % водний розчин NH₃ 90:10:1); Мас-спектр (ESI⁺): m/z=362 [M+H]⁺.

Приклад 85

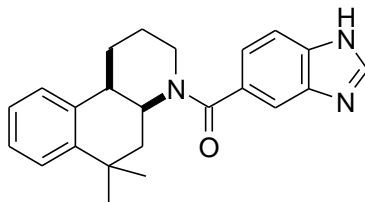
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-[цис-10-(4-метокси-бензил)-2,3,4a, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл]-метанон



Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-10-(4-метокси-бензил)-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 17 % від теоретичного; РХ (метод 1): t_R=3,21 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=452 [M+H]⁺.

Приклад 86

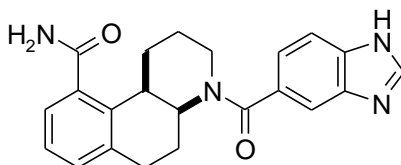
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-6,6-диметил-2,3,4a, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл)-метанон



Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-6,6-диметил-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 58 % від теоретичного; РХ (метод 1): t_R=2,84 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=360 [M+H]⁺.

Приклад 87

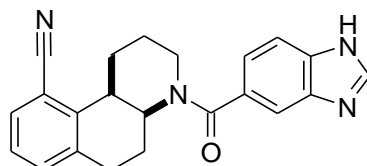
Амід цис-4-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4a, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хінолін-10-карбонової кислоти



- 5 Титульну сполуку приготували з цис-4-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хінолін-10-карбонової кислоти і аміаку (7 моль/л в метанолі) у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 58 % від теоретичного; ТШХ: $r_f=0.24$ (силікагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/32$ % водний розчин NH_3 90:10:1); Мас-спектр (ESI^+): $m/z=375$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 88

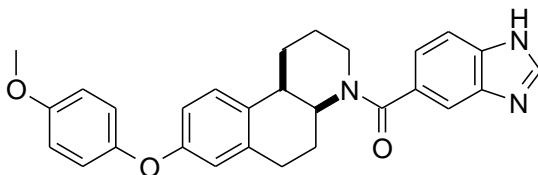
цис-4-(1H-Бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хінолін-10-карбонітрил



- 10 Титульну сполуку приготували з амідом цис-4-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хінолін-10-карбонової кислоти у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 42. Вихід: 66 % від теоретичного; ТШХ: $r_f=0.45$ (силікагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/32$ % водний розчин NH_3 90:10:1); Мас-спектр (ESI^+): $m/z=357$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 89

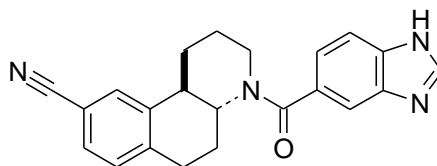
- 15 (1H-Бензоімідазол-5-іл)-[цис-8-(4-метокси-фенокси)-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[*f*]хінолін-4-іл]-метанон



- 20 Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-8-(4-метокси-фенокси)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 72 % від теоретичного; PX (метод 1): $t_R=3.16$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=454$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 90

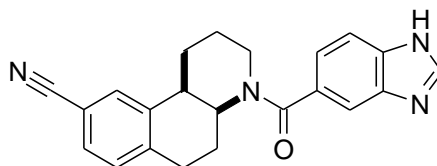
транс-4-(1H-Бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хінолін-9-карбонітрил



- 25 Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і транс- 1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хінолін-9-карбонітрилу у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 18 % від теоретичного; PX (метод 1): $t_R=2.49$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=357$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 91

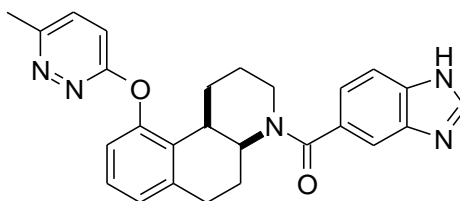
- 30 цис-4-(1H-Бензоімідазол-5-карбоніл)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хінолін-9-карбонітрил



- 35 Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хінолін-9-карбонітрилу у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 64 % від теоретичного; PX (метод 1): $t_R=2.40$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=357$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 92

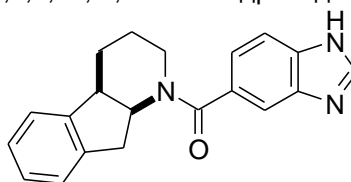
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-[цис-10-(6-метил-піридазин-3-ілокси)-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1H-бензо[f]хінолін-4-іл]-метанон



5 Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-10-(6-метил-піридазин-3-ілокси)-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[f]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 17 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,39$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=440$ [M+H]⁺.

Приклад 93

(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл)-метанон



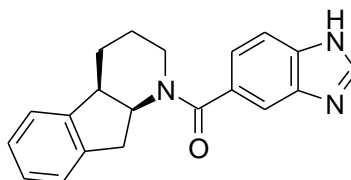
10

Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 60 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,44$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=318$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, суміш ротамерів) δ 1,20-1,34 (m, 1H), 1,41-1,56 (m, 1H), 1,56-1,71 (m, 1H), 1,92-2,02 (m, 1H), 2,68-3,11 (m, 3H), 3,11-3,27 (m, 1H), 3,47-5,43 (дуже широкі сигнали, 2H), 7,07-7,30 (m, 5H), 7,54-7,62 (m, 1H), 7,64-7,72 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 12,51-12,65 (m, 1H).

15

Приклад 94

(1H-Бензоімідазол-5-іл)-[(4а-R, 9а-S)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл]-метанон



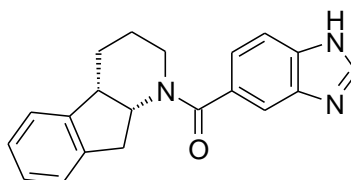
20

Титульну сполуку приготували за допомогою хроматографування рацемічної суміші (1H-бензоімідазол-5-іл)-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл)-метанону (100 мг) на хіральній фазі (колонка: 1х ASH 250 × 10 мм, 250 мкм; мобільна фаза: метанол, що містить 0.2 % діетиламін/ск диоксид вуглецю 25:75; швидкість потоку: 10 мл/хв.). Вихід: 47 мг; РХ (спосіб такий самий, як вищеописаний на хіральній фазі): $t_R=2,35$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=318$ [M+H]⁺; для ¹H ЯМР дивись Приклад 94.

25

Приклад 95

(1H-Бензоімідазол-5-іл)-[(4а-S, 9а-R)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл]-метанон



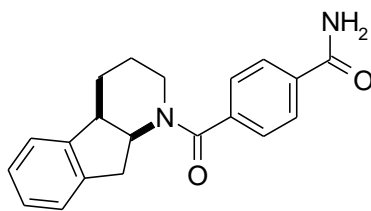
30

Титульну сполуку приготували за допомогою хроматографування рацемічної суміші (1H-бензоімідазол-5-іл)-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл)-метанону (100 мг) на хіральній фазі (колонка: 1х ASH 250 × 10 мм, 250 мкм; мобільна фаза: метанол, що містить 0.2 % діетиламін/ск диоксид вуглецю 25:75; швидкість потоку: 10 мл/хв.). Вихід: 44 мг; РХ (спосіб такий самий, як вищеописаний на хіральній фазі): $t_R=1,98$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=318$ [M+H]⁺; для ¹H ЯМР дивись Приклад 94.

35

Приклад 96

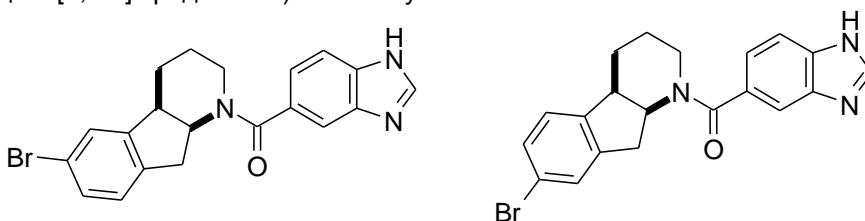
4-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-карбоніл)-бензамід



Титульну сполуку приготували з терефталамінової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 50 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=3,07$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=321$ [M+H]⁺.

5 Приклад 97

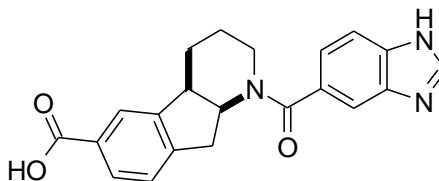
Суміш приблизно 1:1 цис-(1Н-Бензоімідазол-5-іл)-(6-бром-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанону і цис-(1Н-Бензоімідазол-5-іл)-(7-бром-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанону



10 Частину неочищеної суміші, отриманої на Етапі 4 приготування проміжних продуктів 34 і 35, очистили за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ацетонітрил/вода), щоб отримати суміш приблизно 1:1 титульних сполук. Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=396/398$ (Br) [M+H]⁺.

Приклад 98

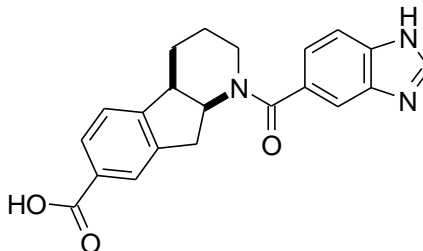
15 цис-1-(1Н-Бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-карбонова кислота



20 Титульну сполуку приготували з суміші приблизно 1:1 метилового ефіру цис-1-(1Н-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-карбонової кислоти і метилового ефіру цис-1-(1Н-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-7-карбонової кислоти у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 35, і відділили від продукту з Прикладу 99 за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (MeCN/H₂O). Вихід: 4 % від теоретичного; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=362$ [M+H]⁺.

Приклад 99

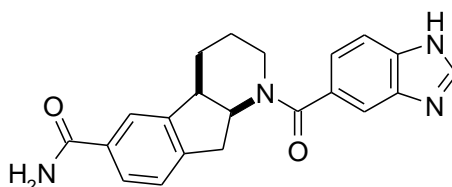
25 цис-1-(1Н-Бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-7-карбонова кислота



30 Титульну сполуку приготували з суміші приблизно 1:1 метилового ефіру цис-1-(1Н-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-карбонової кислоти і метилового ефіру цис-1-(1Н-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-7-карбонової кислоти у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 35, і відділили від продукту з Прикладу 98 за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (MeCN/H₂O). Вихід: 5 % від теоретичного; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=362$ [M+H]⁺.

Приклад 100

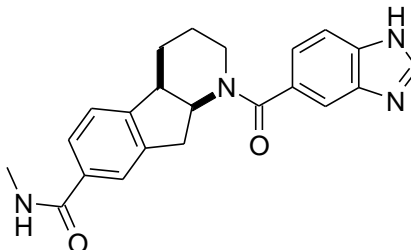
35 Амід цис-1-(1Н-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-карбонової кислоти



- 5 Титульну сполуку приготували з цис-1-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-б]піридин-6-карбонової кислоти і аміаку (0,5 моль/л в 1,4-діоксані) у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 64 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=1,64$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=361$ [M+H]⁺.

Приклад 101

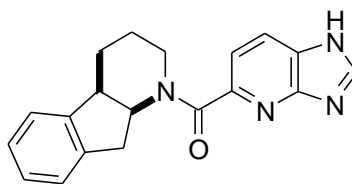
Метиламід цис-1-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-б]піридин-7-карбонової кислоти



- 10 Титульну сполуку приготували з цис-1-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-б]піридин-7-карбонової кислоти і метиламіну (2 моль/л в тетрагідрофурані) у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 19 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=1,86$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=375$ [M+H]⁺.

Приклад 102

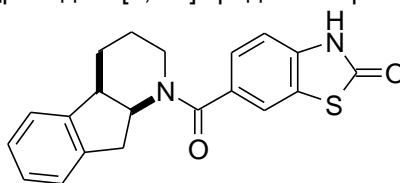
- 15 (цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-(1H-імідазо[4,5-б]піридин-5-іл)-метанон



- 20 Титульну сполуку приготували з 1H-імідазо[4,5-б]піридин-5-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 74 % від теоретичного; РХ (метод 3): $t_R=2,10$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=319$ [M+H]⁺.

Приклад 103

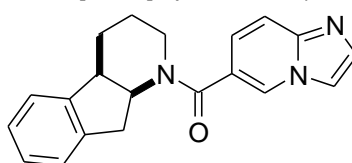
6-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-карбоніл)-3H-бензотіазол-2-он



- 25 Титульну сполуку приготували з 2-оксо-2,3-дигідро-бензотіазол-6-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 74 % від теоретичного; РХ (метод 3): $t_R=2,28$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=351$ [M+H]⁺.

Приклад 104

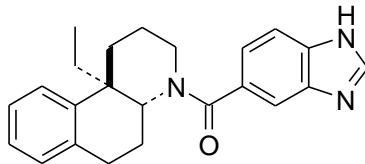
- 30 (цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-імідазо[1,2-а]піридин-6-ил- метанон



Титульну сполуку приготували з імідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 85 % від теоретичного; РХ (метод 3): $t_R=1,81$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=318$ $[M+H]^+$.

5 Приклад 105

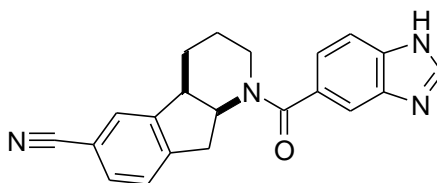
(1Н-Бензоімідазол-5-іл)-(транс-10b-етил-2,3,4а, 5,6,10b-гексагідро-1Н-бензо[*f*]хінолін-4-іл)-метанон



10 Титульну сполуку приготували з 1Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і транс-10b-етил-1,2,3,4,4а, 5,6,10b-октагідро-бензо[*f*]хіноліну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 44 % від теоретичного; ТШХ: $r_f=0,42$ (силікагель, $CH_2Cl_2/MeOH/32$ % водний розчин NH_3 90:10:1); Мас-спектр (ESI^+): $m/z=360$ $[M+H]^+$.

Приклад 106

15 цис-1-(1Н-Бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-карбонітрил



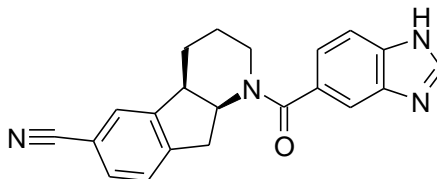
20 Титульну сполуку приготували з цис-1-(1Н-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-карбонової кислоти у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 42. Вихід: 64 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,33$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=343$ $[M+H]^+$; для 1H ЯМР дивись Приклад 108.

Титульну сполуку також отримали наступним чином:

25 Оснащену мішалкою колбу, що містила ціанід цинку (0,32 г), цис-1-(1-трифторметансульфоніл-1Н-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти (суміш ізомерів у відношенні приєднання сульфонільної групи до N-1 чи N-3 бензімідазолу; 1,08 г), і N, N-диметилформамід (5 мл), продували аргонем впродовж 10 хвилин. Потім додали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,31 г), і отриману суміш нагріли до $100^\circ C$ і перемішували при цій температурі впродовж 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури додали 1-гідроксибензотриазолі гідрат (0,45 г) і воду (1,5 мл) і продовжували перемішування при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Потім додали етилацетат, невелику кількість метилового спирту і насичений водний розчин Na_2CO_3 , після чого суміш профільтрували через Целіт. Водну фазу фільтрату відділили, нейтралізували 2М водним розчином лимонної кислоти і екстрагували етилацетатом. Органічні фази об'єднали, промили сольовим розчином і висушили (Na_2SO_4). Розчинник випарили, а залишок хроматографували на силікагелі (дихлорметан/метанол 96:4→90:10), щоб отримати титульну сполуку у вигляді твердої речовини. Вихід: 0,42 г (68 % від теоретичного).

Приклад 107

(4а-*R*, 9а-*S*)-1-(1Н-Бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-карбонітрил



40

Титульну сполуку приготували за допомогою хроматографування рацемічної суміші цис-1-(1Н-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-6-карбонітрилу (600 мг) на хіральній фазі (SFC; колонка: Daicel ASH 250 × 20 мм, 5 мкм; мобільна фаза: ізопропанол, що містить 0.2 % діетиламин/ск диоксид вуглецю 25:75; швидкість потоку: 90

мл/хв.; 40 °C). Вихід: 112 мг; PX (препаративна SFC на хіральній фазі, як вже зазначалось): $t_R=8,45$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=318$ [M+H]⁺; для ¹H ЯМР дивись Приклад 108.

Як варіант, ця сполука отримується з (1H-бензоімідазол-5-іл)-[(4a-R, 9a-S)-6-бром-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл]-метанону у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 148. Вихід: 26 % від теоретичного.

Як варіант, ця сполука отримується з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і (4a-R, 9a-S)-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрила у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 81 % від теоретичного.

Титульну сполуку можна готувати також наступним чином:

1-Гідроксибензотриазолу моногидрат (138,0 г), 1-(диметиламінопропил)-3-етилкарбодііміду гідрохлорид (172,7 г) і триетиламін (262 мл) додали в такому порядку до розчину 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти (146,1 г) і (4a-R, 9a-S)-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрилу (149,0 г) в N, N-диметилформаміді (600 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Потім додали воду (1,5 л) і дихлорметан (1,5 мл), і органічну фазу відділили, а водну фазу екстрагували дихлорметаном (750 мл). Об'єднану органічну фазу промили водним розчином NaOH з концентрацією 2 моль/л (750 мл), водним розчином соляної кислоти з концентрацією 2 моль/л (630 мл) і водою (3 × 1,5 л) і концентрували при температурі нижче 50°C. До залишку додали етилацетат (700 мл), і отриману суміш нагрівали до отримання гомогенного розчину. Розчин охолодили до кімнатної температури впродовж ночі, осад відділили фільтрацією і промили етилацетатом (2 × 100 мл). Осад висушили у вакуумі при 50°C впродовж 5 годин, щоб отримати титульну сполуку у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 208,0 г (чистота 84 %, >99 % ee).

Хлористоводнева сіль (4a-R, 9a-S)-1-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрилу отримується у вигляді двох різних кристалічних модифікацій:

Кристалічна форма I:

(4a-R, 9a-S)-1-(1H-Бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрил*хлороводень

Соляну кислоту (5-6 моль/л в ізопропанолі, 1,46 мл) додавали краплями при перемішуванні до розчину (4a-R, 9a-S)-1-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрилу (2,10 г) в етиловому спирті (10 мл) при кімнатній температурі. Потім додали зародковий кристал, і перемішування продовжили при кімнатній температурі впродовж 2 годин і при 0°C ще впродовж 2 годин. Осад відділили фільтрацією (фільтрат використали для приготування кристалічної форми II, дивись далі), промили невеликою кількістю етилового спирту і висушили (60°C), щоб отримати тверду речовину помаранчевого кольору (1,60 г). Цю тверду речовину повторно розчинили в етиловому спирті (250 мл), і до розчину додали активоване вугілля (1 г). Суміш перемішували впродовж 5 хвилин, після чого профільтрували. Фільтрат концентрували приблизно до 100 мл і додали зародковий кристал. Розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин і при близько -10°C впродовж 30 хвилин. Осад відділили фільтрацією (фільтрат використали для приготування кристалічної форми II, дивись далі) і висушили (60°C), щоб отримати титульну сполуку у вигляді безбарвної кристалічної твердої речовини (0,90 г); m_p (початок) = 252 °C.

Зародкові кристали готували наступним чином: соляну кислоту (5-6 моль/л в ізопропанолі, 40 мкл) додали при перемішуванні до розчину (4a-R, 9a-S)-1-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрилу (63 мг) в етиловому спирті (0,5 мл). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Осад відділили фільтрацією, промили невеликою кількістю холодного етилового спирту і висушили, щоб отримати безбарвну тверду речовину (30 мг).

Кристалічна форма II:

(4a-R, 9a-S)-1-(1H-Бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено-[2,1-b]піридин-6-карбонітрил*хлороводень

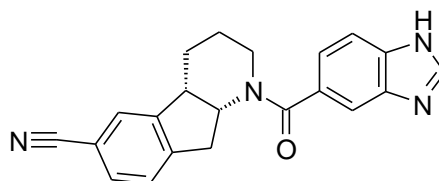
Фільтрати з раніше описаного приготування кристалічної форми I концентрували, об'єднали і забрали етилацетатом (75 мл). Отриману суміш перемішували при 50 °C впродовж 4 годин. Потім суспензію охолодили до кімнатної температури, осад відділили фільтрацією, промили етилацетатом (20 мл) і висушили (60 °C), щоб отримати безбарвну тверду речовину (0,58 г). Цю тверду речовину (0,58 г) разом з залишком (біля 1 г), отриманим при концентруванні фільтрату з повторного приготування кристалічної форми I, перемішували в етиловому спирті при кімнатній температурі впродовж ночі. Потім осад відділили фільтрацією і висушили (60 °C), щоб отримати безбарвну кристалічну форму II титульної сполуки (0,65 г); m_p (початок) = біля 240 °C.

Кристалічну форму II можна отримати також наступним способом:

Реакційну ємність, завантажену (4a-R, 9a-S)-1-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрилом (331,5 г) і ізопропанолом (331,5 г), нагрівали при 75 °C до утворення гомогенного розчину. Додали 5,12 моль/л HCl в ізопропанолі (29,7 г), а потім ще ізопропанол (5 г) для промивки ємності. Додали (4a-R, 9a-S)-1-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрилу гідрохлорид (кристалічна форма II; 19,88 г; зародки подрібнили і суспендували в 30 г ізопропанолу впродовж приблизно 1 години), після чого додали ізопропанол (20 г) для промивки ємності. Цей розчин витримали впродовж 1 години, а потім впродовж 4 годин додали 5,12 моль/л HCl в ізопропанолі (171,3 г). Суміш охолодили до 0-5 °C за 1 годину і тримали при цій температурі 30 хвилин. Осад відділили фільтрацією, промили гептаном (0-5 °C) і висушили у вакуумі при 65 °C впродовж 8 годин. Вихід: 368,9 г (вихід: 95 %; скоригований з урахуванням зародків).

Приклад 108

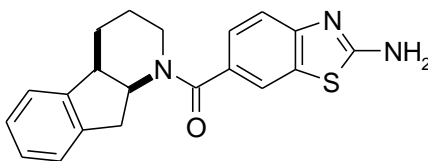
(4a-S, 9a-R)-1-(1H-Бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрил



Титульну сполуку приготували шляхом хроматографування рацемічної суміші цис-1-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрилу (600 мг) на хіральній фазі (SFC; колонка: Daicel ASH 250 x 20 мм, 5 мкм; мобільна фаза: ізопропанол, що містить 0,2 % діетиламін/сc диоксид вуглецю 25:75; швидкість потоку: 90 мл/хв.; 40 °C), чистота біля 90 % ee (Приклад 108/Приклад 107 біля 95:5). Вихід: 115 мг; PX (препаративна SFC на хіральній фазі, як вже зазначалось): t_R =6,00 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z =318 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, суміш ротамерів) δ 1,22-1,35 (m, 1H), 1,42-1,56 (m, 1H), 1,57-1,69 (m, 1H), 1,96-2,06 (m, 1H), 2,86-3,18 (m, 3H), 3,20-сa. 3,29 (m, 1H), сa. 3,62-5,58 (дуже широкі сигнали, 2H), 7,19-7,31 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,54-7,74 (m, 4H), 8,29 (s, 1H), 12,60 (широкий s, 1H).

Приклад 109

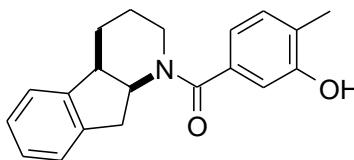
(2-Аміно-бензотіазол-6-ил)-(цис-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл)- метанон



Титульну сполуку приготували з 2-аміно-бензотіазол-6-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 63 % від теоретичного; PX (метод 4): t_R =1,76 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z =350 [M+H]⁺.

Приклад 110

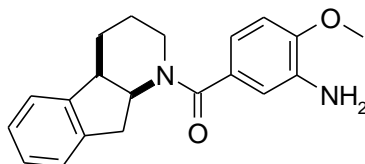
(цис-2,3,4,4a, 9,9a-Гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл)-(3-гідрокси-4-метил-феніл)-метанон



Титульну сполуку приготували з 3-гідрокси-4-метил-бензойної кислоти і цис-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 45 % від теоретичного; PX (метод 4): t_R =1,98 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z =308 [M+H]⁺.

Приклад 111

(3-Аміно-4-метокси-феніл)-(цис-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл)- метанон

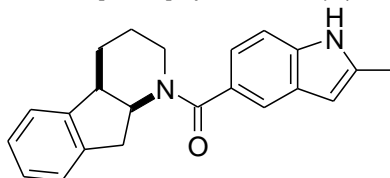


Титульну сполуку приготували з 3-аміно-4-метокси-бензойної кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату].

5 Вихід: 77 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,75$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=323$ [M+H]⁺

Приклад 112

(цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-(2-метил-1Н-індол-5-іл)-метанон



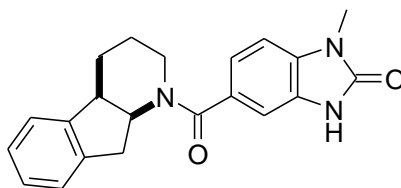
Титульну сполуку приготували з 2-метил-1Н-індол-5-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату].

10 Вихід: 39 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=2,01$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=331$ [M+H]⁺.

Приклад 113

5-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-карбоніл)-1-метил-1,3-дигідро-бензоімідазол-2-он

15

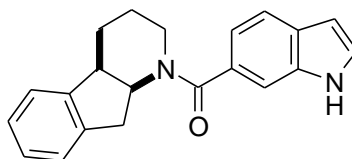


Титульну сполуку приготували з 1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензоімідазол-5- карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату].

20 Вихід: 27 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,89$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=348$ [M+H]⁺

Приклад 114

(цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-(1Н-індол-6-іл)-метанон



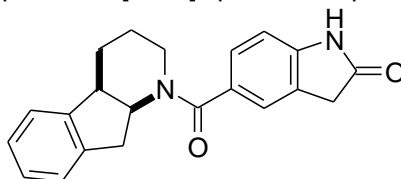
Титульну сполуку приготували з 1Н-індол-6-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафтор-фосфату].

25 Вихід: 41 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=2,00$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=317$ [M+H]⁺.

Приклад 115

5-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-карбоніл)-1,3-дигідро-індол-2-он

30

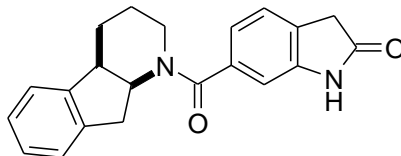


Титульну сполуку приготували з 2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1

[з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату].
Вихід: 29 % від теоретичного; РХ (метод 5): $t_R=0,98$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=333$ $[M+H]^+$.

Приклад 116

6-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-карбоніл)-1,3-дигідро-індол-2-он



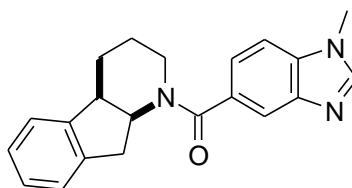
5

Титульну сполуку приготували з 2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату].
Вихід: 34 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,88$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=333$ $[M+H]^+$.

10

Приклад 117

(цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-(1-метил-1Н-бензоімідазол-5-іл)-метанон



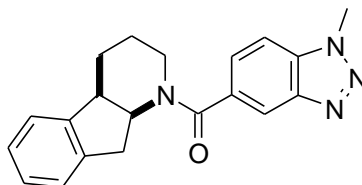
15

Титульну сполуку приготували з 1-метил-1Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату].
Вихід: 90 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,62$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=332$ $[M+H]^+$.

Приклад 118

(цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-(1-метил-1Н-бензотриазол-5-іл)-метанон

20

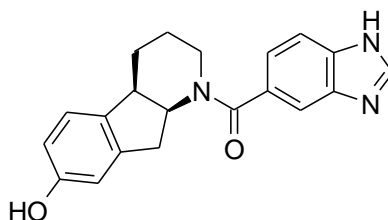


25

Титульну сполуку приготували з 1-метил-1Н-бензотриазол-5-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату].
Вихід: 65 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,88$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=333$ $[M+H]^+$.

Приклад 119

(1Н-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-7-гідрокси-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанон

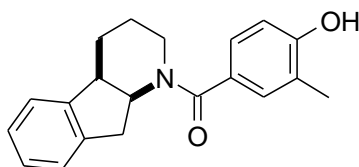


30

Титульну сполуку приготували з 1Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридин-7-олу у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 18 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=1,97$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=334$ $[M+H]^+$.

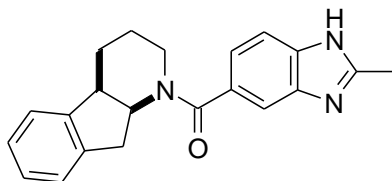
Приклад 120

(цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-(4-гідрокси-3-метил-феніл)-метанон



- Титульну сполуку приготували з 4-гідрокси-3-метилбензойної кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату].
 5 Вихід: 35 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,92$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=313$ $[M+H]^+$

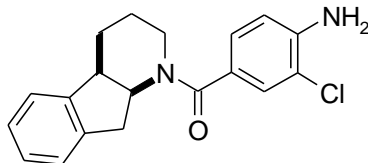
Приклад 121
 (цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-(2-метил-1Н-бензоімідазол-5-іл)-метанон



- 10 Титульну сполуку приготували з 2-метил-1Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату].
 Вихід: 89 % від теоретичного; РХ (метод 5): $t_R=0,95$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=332$ $[M+H]^+$.

Приклад 122

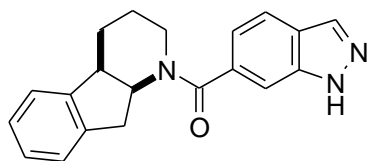
- 15 (4-Аміно-3-хлор-феніл)-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанон



Титульну сполуку приготували з 4-аміно-3-хлор-бензойної кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату].
 20 Вихід: 38 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,96$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=327/329$ (CI) $[M+H]^+$.

Приклад 123

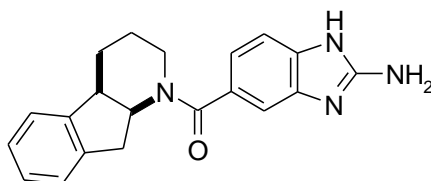
(цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-(1Н-індазол-6-іл)-метанон



- 25 Титульну сполуку приготували з 1Н-індазол-6-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату].
 Вихід: 5 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,92$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=318$ $[M+H]^+$.

Приклад 124

- 30 (2-Аміно-1Н-бензоімідазол-5-іл)-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанон

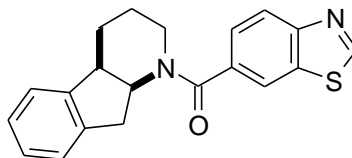


Титульну сполуку приготували з 2-аміно-1Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1

[з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату].
Вихід: 71 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,64$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=333$ [M+H]⁺

Приклад 125

Бензотіазол-6-іл-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанон



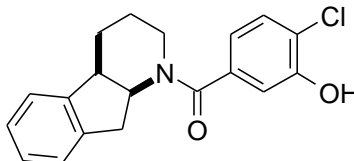
5

Титульну сполуку приготували з бензотіазол-6-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату].
Вихід: 36 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,94$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=335$ [M+H]⁺

10

Приклад 126

(4-Хлор-3-гідрокси-феніл)-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанон

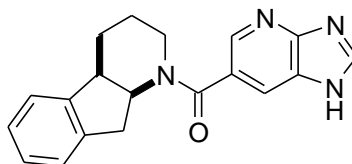


Титульну сполуку приготували з 4-хлор-3-гідрокси-бензойної кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату].
Вихід: 44 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,97$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=328$ [M+H]⁺

15

Приклад 127

(цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-(1Н-імідазол[4,5-б]піридин-6-іл)-метанон



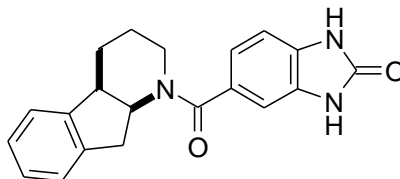
20

Титульну сполуку приготували з 1Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату].
Вихід: 71 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,79$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=319$ [M+H]⁺.

25

Приклад 128

5-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-карбоніл)-1,3-дигідро- бензоімідазол-2-он



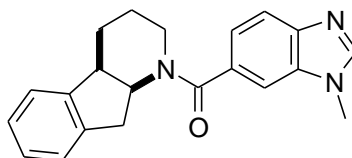
Титульну сполуку приготували з 2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 11 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,86$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=334$ [M+H]⁺.

30

Приклад 129

(цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-(3-метил-3Н-бензоімідазол-5-іл)-метанон

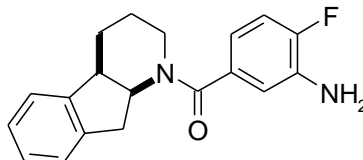
35



- 5 Титульну сполуку приготували з 3-метил-3H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 94 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,62$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=332$ $[M+H]^+$.

Приклад 130

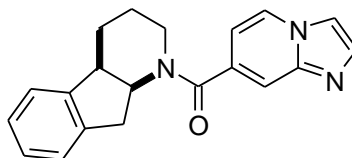
(3-Аміно-4-фтор-феніл)-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанон



- 10 Титульну сполуку приготували з 3-аміно-4-фтор-бензойної кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 68 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,91$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=311$ $[M+H]^+$.

Приклад 131

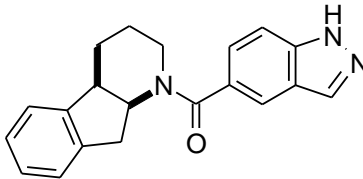
- 15 (цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-імідазо[1,2-а]піридин-7-іл-метанон



- 20 Титульну сполуку приготували з імідазо[1,2-а]піридин-7-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 18 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,56$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=318$ $[M+H]^+$.

Приклад 132

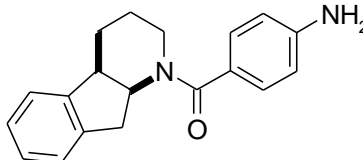
(цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-(1H-індазол-5-іл)-метанон



- 25 Титульну сполуку приготували з 1H-індазол-5-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 31 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,91$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=318$ $[M+H]^+$.

Приклад 133

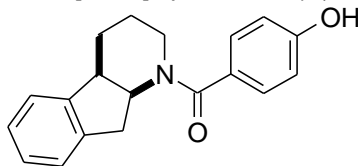
(4-Аміно-феніл)-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанон



- 30 Титульну сполуку приготували з 4-аміно-бензойної кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а- гексагідро-1H-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафтор-фосфату]. Вихід: 70 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,77$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=293$ $[M+H]^+$.

- 35 Приклад 134

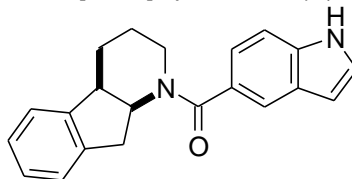
(цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-(4-гідрокси-феніл)-метанон



- 5 Титульну сполуку приготували з 4-гідрокси-бензойної кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафтор-фосфату]. Вихід: 25 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,91$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=294$ $[M+H]^+$.

Приклад 135

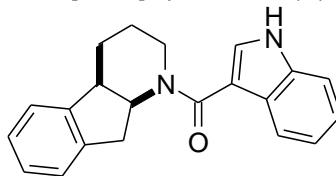
(цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-(1Н-індол-5-іл)-метанон



- 10 Титульну сполуку приготували з 1Н-індол-5-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 43 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,97$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=317$ $[M+H]^+$.

Приклад 136

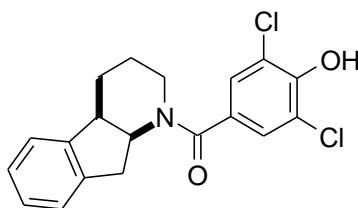
- 15 (цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-(1Н-індол-3-іл)-метанон



- 20 Титульну сполуку приготували з 1Н-індол-3-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 35 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,99$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=317$ $[M+H]^+$.

Приклад 137

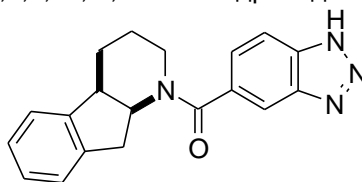
(3,5-Дихлор-4-гідрокси-феніл)-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанон



- 25 Титульну сполуку приготували з 3,5-дихлор-4-гідрокси-бензойної кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 32 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=2,01$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=362/364/366$ (Cl) $[M+H]^+$.

- 30 Приклад 138

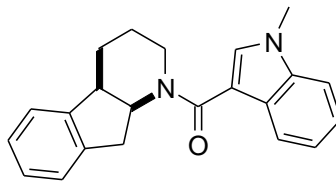
(1Н-Бензотриазол-5-іл)-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанон



Титульну сполуку приготували з 1Н-бензотриазол-5-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 19 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,87$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=319$ $[M+H]^+$.

5 Приклад 139

(цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-метанон

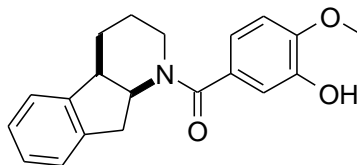


Титульну сполуку приготували з 1-метил-1Н-індол-3-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 26 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=2,02$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=331$ $[M+H]^+$.

10

Приклад 140

(цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-(3-гідрокси-4-метокси-феніл)-метанон



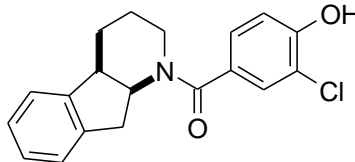
15

Титульну сполуку приготували з 3-гідрокси-4-метокси-бензойної кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 45 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,91$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=324$ $[M+H]^+$.

20

Приклад 141

(3-Хлор-4-гідрокси-феніл)-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанон

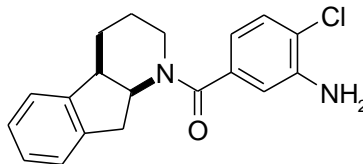


25

Титульну сполуку приготували з 3-хлор-4-гідрокси-бензойної кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 32 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,96$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=328/330$ (CI) $[M+H]^+$.

Приклад 142

(3-Аміно-4-хлор-феніл)-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанон



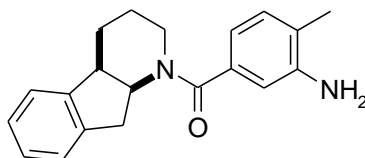
30

Титульну сполуку приготували з 3-аміно-4-хлор-бензойної кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 43 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,97$ хв.; Мас-спектр (ESI^+): $m/z=327/329$ (CI) $[M+H]^+$.

35

Приклад 143

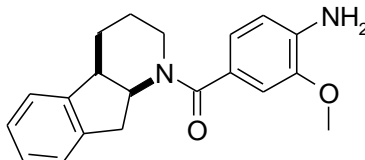
(3-Аміно-4-метил-феніл)-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанон



- 5 Титульну сполуку приготували з 3-аміно-4-метил-бензойної кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 63 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,81$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=307$ [M+H]⁺.

Приклад 144

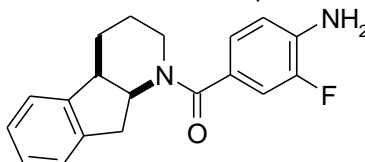
(4-Аміно-3-метокси-феніл)-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-ил)-метанон



- 10 Титульну сполуку приготували з 4-аміно-3-метокси-бензойної кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 59 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,80$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=323$ [M+H]⁺.

Приклад 145

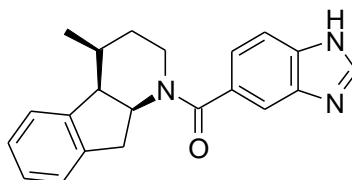
(4-Аміно-3-фтор-феніл)-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-ил)-метанон



- 15 Титульну сполуку приготували з 4-аміно-3-фтор-бензойної кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 62 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,91$ хв; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=311$ [M+H]⁺.

20 Приклад 146

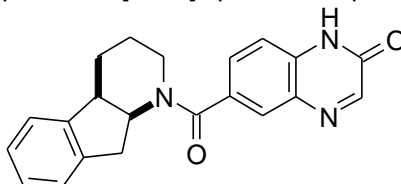
(1Н-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-4-метил-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-ил)-метанон



- 25 Титульну сполуку приготували з 1Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-4-метил-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 16 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,68$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=332$ [M+H]⁺.

Приклад 147

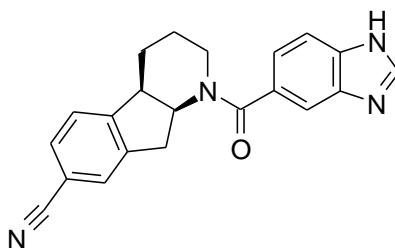
6-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-Гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-карбоніл)-1Н-хіноксалін-2-он



- 30 Титульну сполуку приготували з 2-оксо-1,2-дигідро-хіноксалін-6-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1Н-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1 [з використанням 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфату]. Вихід: 45 % від теоретичного; РХ (метод 4): $t_R=1,89$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=346$ [M+H]⁺.

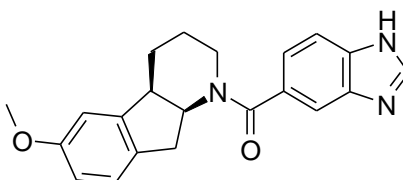
Приклад 148

(4a-R, 9a-S)-1-(1H-Бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-7-карбонітрил



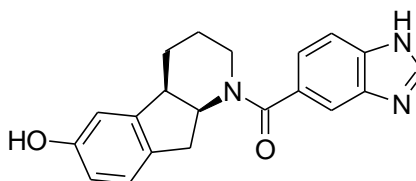
Оснащену мішалкою колбу, яка містила ціанід цинку (94 мг), (1H-бензоімідазол-5-іл)-[(4a-R, 9a-S)-7-бром-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл]-метанон (0,30 г) і N, N-диметилформамід (2 мл), продували аргоном впродовж 10 хвилин. Потім додали тетракіс(трифенілфосфін)-паладію(0) (0,10 г), і отриману суміш нагріли до 100 °C і перемішували при цій температурі впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури додали метиловий спирт, і отриману суміш профільтрували. Фільтрат концентрували і додали воду до залишку. Водну суміш екстрагували етилацетатом, об'єднані екстракти висушили (Na₂SO₄), а розчинник випарили. Залишок очистили методом ВЕРХ на оберненій фазі (ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота), щоб отримати титульну сполуку у вигляді її солі трифтороцтової кислоти. Вихід: 0.09 г (25 % від теоретичного); PX (метод 1): t_R=2,31 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=343 [M+H]⁺.

Приклад 149
(4a-R, 9a-S)-1-(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(6-метокси-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл)-метанон



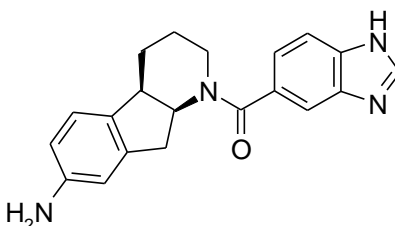
Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і (4a-R, 9a-S)-6-метокси-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 89 % від теоретичного; PX (метод 1): t_R=2,43 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=348 [M+H]⁺

Приклад 150
(4a-R, 9a-S)-1-(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(6-гідрокси-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл)-метанон



Титульну сполуку приготували з (4a-R, 9a-S)-1-(1H-бензоімідазол-5-іл)-(6-метокси-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-ил)-метанону у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 7. Вихід: 78 % від теоретичного; PX (метод 1): t_R=1,89 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=334 [M+H]⁺.

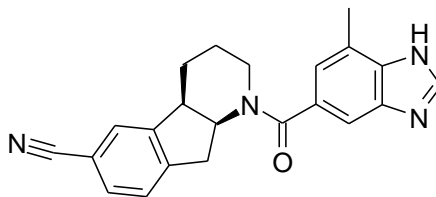
Приклад 151
(цис-7-Аміно-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл)-(1H-бензоімідазол-5-іл)-метанон



Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-7-іламіну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 30 % від теоретичного; PX (метод 1): t_R=0,79 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=333 [M+H]⁺.

Приклад 152

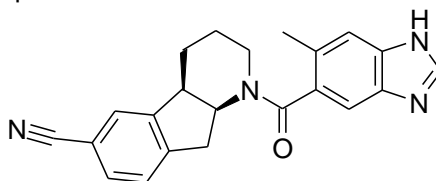
(4a-R, 9a-S)-1-(7-Метил-1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрил



5 Титульну сполуку приготували з 7-метил-1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і (4a-R, 9a-S)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрилу у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 53 % від теоретичного; РХ (метод 6): $t_R=1,05$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=357$ [M+H]⁺.

Приклад 153

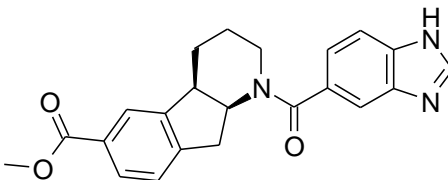
10 (4a-R, 9a-S)-1-(6-Метил-1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрил



15 Титульну сполуку приготували з 6-метил-1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і (4a-R, 9a-S)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрилу у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 69 % від теоретичного; РХ (метод 6): $t_R=0,99$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=357$ [M+H]⁺.

Приклад 154

Метильовий ефір цис-1-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонової кислоти



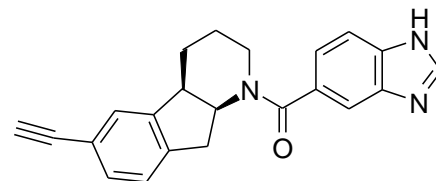
20 Оснащену мішалкою колбу, яка містила цис-1-(1-трифторметан-сульфоніл-1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти (суміш ізомерів у відношенні приєднання сульфонільної групи до N-1 чи N-3 бензімідазолу, 0,50 г), триетиламін (0,18 мл), N, N-диметилформамід (2 мл) і метиловий спирт (1 мл), продували аргонем впродовж 5 хвилин. Додали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен] з дихлорпаладію дихлорметаном (53 мг), і суміш продували монооксидом вуглецю ще 5 хвилин. Суміш потім нагріли до 70 °C в атмосфері монооксиду вуглецю (4 бар) і струшували при цій температурі впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш профільтрували, і фільтрат концентрували під зниженим тиском.

25 Залишок хроматографували на силікагелі (дихлорметан/метанол 1:0→9:1), щоб отримати титульну сполуку. Вихід: 0.27 г (87 % від теоретичного); РХ (метод 1): $t_R=2,43$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=376$ [M+H]⁺.

30

Приклад 155

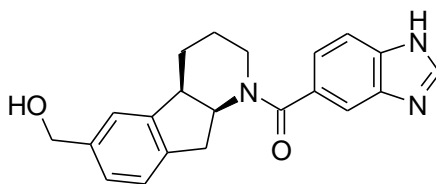
35 (1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-6-етиніл-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл)-метанон



Оснащену мішалкою колбу, яка містила цис-1-(1-трифторметан-сульфоніл-1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-іловий ефір

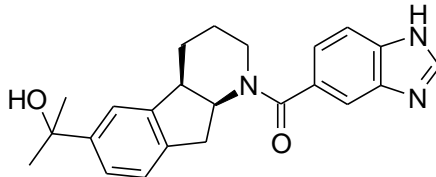
трифторметансульфонової кислоти (суміш ізомерів у відношенні приєднання сульфонільної групи до N-1 чи N-3 бензімідазолу, 0,20 г) і N, N-диметилформамід (2 мл), продували аргонм впродовж 5 хвилин. Додали йодид міді(І) (13 мг), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (25 мг), триетиламін (0,31 мл) і триметилсилілацетилен (0,14 мл) в такому порядку, колбу герметично закрили, і отриману суміш нагріли до 60 °С. Після перемішування суміші при 60 °С впродовж ночі її охолодили до кімнатної температури і додали водний розчин K₂CO₃. Отриману суміш екстрагували етилацетатом, об'єднані екстракти висушили (Na₂SO₄), а розчинник випарили. Залишок хроматографували на силікагелі (дихлорметан/метанол 1:0→9:1), щоб отримати триметилсиліловану титульну сполуку, яку забрали метиловим спиртом (3 мл) і обробляли насиченим водним розчином K₂CO₃ при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Потім суміш концентрували, додали до залишку воду, і отриману суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти висушили (Na₂SO₄) і концентрували. Залишок хроматографували на силікагелі (дихлорметан/метанол 1:0→9:1), щоб отримати титульну сполуку. Вихід: 0.03 г (26 % від теоретичного); РХ (метод 1): t_R=2,65 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=342 [M+H]⁺

Приклад 156
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-6-гідроксиметил-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанон



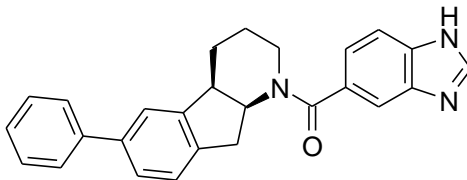
Титульну сполуку приготували з метилового ефіру цис-1-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-б]піридин-6-карбонової кислоти у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 34. Вихід: 30 % від теоретичного; РХ (метод 1): t_R=1,87 хв; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=348 [M+H]⁺.

Приклад 157
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-[цис-6-(1-гідрокси-1-метил-етил)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл]-метанон



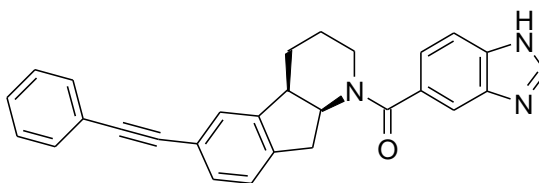
Титульну сполуку приготували з метилового ефіру цис-1-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-б]піридин-6-карбонової кислоти у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 41, за виключенням використання MeLi замість MeMgBr. Вихід: 21 % від теоретичного; РХ (метод 1): t_R=2,13 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=376 [M+H]⁺.

Приклад 158
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-6-феніл-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанон



Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-6-феніл-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 63 % від теоретичного; РХ (метод 1): t_R=3,28 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=394 [M+H]⁺.

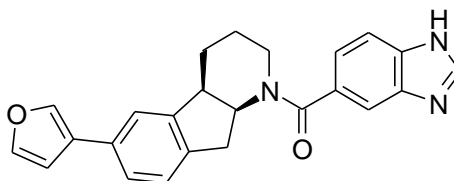
Приклад 159
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-6-фенілетиніл-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанон



Титульну сполуку приготували з цис-1-(1-трифторметан-сульфоніл-1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-б]піридин-6-ілового ефіру (суміш ізомерів у відношенні приєднання сульфонільної групи до N-1 чи N-3 бензімідазолу) і фенілацетилену у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 155; у випадку, коли сульфонільна група на одному з атомів азоту бензімідазолу не була видалена в результаті реакції повністю, суміш обробляють 1-гідрокси-бензотриазолом і водою. Вихід: 24 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=3,58$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=418$ [M+H]⁺.

Приклад 160

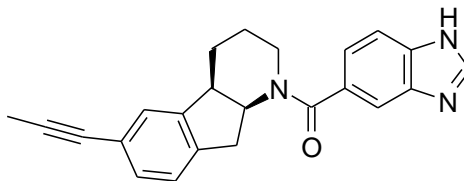
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-6-фуран-3-іл-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанон



Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-6-фуран-3-іл-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 14 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,89$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=384$ [M+H]⁺.

Приклад 161

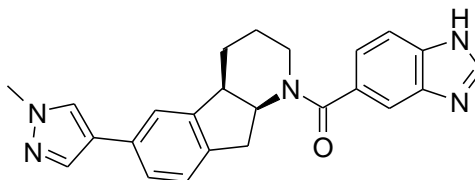
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-6-проп-1-иніл-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанон



Титульну сполуку приготували з цис-1-(1-трифторметан-сульфоніл-1H- бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-б]піридин-6-ілового ефіру (суміш ізомерів у відношенні приєднання сульфонільної групи до N-1 чи N-3 бензімідазолу) і пропіну у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 155; у випадку, коли сульфонільна група на одному з атомів азоту бензімідазолу не була видалена в результаті реакції повністю, суміш обробляють 1-гідрокси-бензотриазолом і водою. Вихід: 30 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,92$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=356$ [M+H]⁺.

Приклад 162

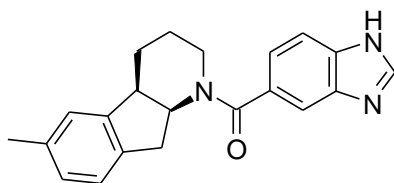
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-[цис-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро- індено[2,1-б]піридин-1-іл]-метанон



Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 78 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,35$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=398$ [M+H]⁺.

Приклад 163

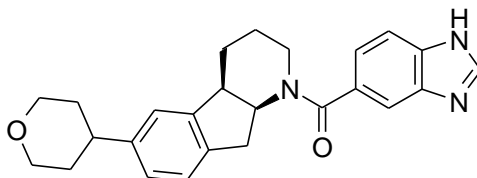
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-6-метил-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанон



Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-6-метил-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-б]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 60 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,75$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=332$ [M+H]⁺.

5 Приклад 164

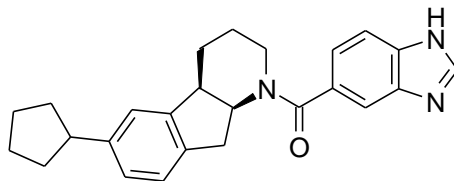
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-6-(тетрагідро-піран-4-іл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанон



10 Суміш (1H-бензоімідазол-5-іл)-[6-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-2,3,4,4а, 9,9а- гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанону (48 мг), 10 % паладію на вуглеці (10 мг) і метилового спирту (3 мл) струшували в атмосфері водню (5 бар) при кімнатній температурі впродовж ночі. Каталізатор потім відділили фільтрацією, і фільтрат концентрували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол 1:0→9:1), щоб отримати титульну сполуку. Вихід: 15 мг (31 % від теоретичного); РХ (метод 1): $t_R=2,63$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=402$ [M+H]⁺.

15 Приклад 165

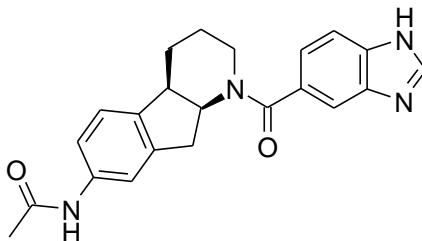
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-6-циклопентил-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанон



20 Титульну сполуку приготували з (1H-бензоімідазол-5-іл)-(6-циклопент-1-еніл-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанону у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 164. Вихід: 50 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=3,53$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=386$ [M+H]⁺.

Приклад 166

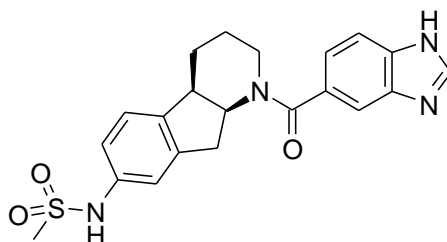
25 N-[цис-1-(1H-Бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-б]піридин-7-іл]-ацетамід



30 Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і N-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-б]піридин-7-іл)-ацетаміду у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 34 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=1,97$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=375$ [M+H]⁺.

Приклад 167

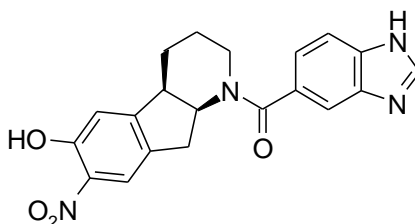
N-[цис-1-(1H-Бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-б]піридин-7-іл]-метансульфонамід



- 5 Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і N-(цис-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-б]піридин-7-іл)-метансульфонамід у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 7 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,07$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=411$ [M+H]⁺.

Приклад 168

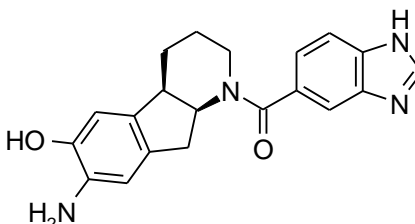
(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-6-гідрокси-7-нітро-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанон



- 10 Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і цис-7-нітро-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-1H-індено[2,1-б]піридин-6-олу у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. Вихід: 32 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,43$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=379$ [M+H]⁺.

Приклад 169

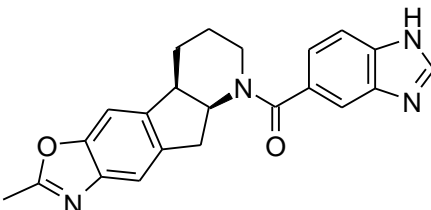
- 15 (цис-7-Аміно-6-гідрокси-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-(1H-бензоімідазол-5-іл)-метанон



- 20 Суміш (1H-бензоімідазол-5-іл)-(цис-6-гідрокси-7-нітро-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-метанону (0.56 г), 10 % паладію на вуглєці (50 мг) і метилового спирту (10 мл) струшували в атмосфері водню (1 бар) при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Каталізатор відділили фільтрацією, і фільтрат концентрували. Залишок хроматографували (дихлорметан/метанол 1:1→7:3), щоб отримати титульну сполуку. Вихід: 0,32 г (63 % від теоретичного); РХ (метод 1): $t_R=0,65$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=349$ [M+H]⁺.

Приклад 170

- 25 (1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-2-метил-4b, 5,6,7,8а, 9-гексагідро-3-окса-1,8-діаза-циклопента[б]флуорен-8-іл)-метанон



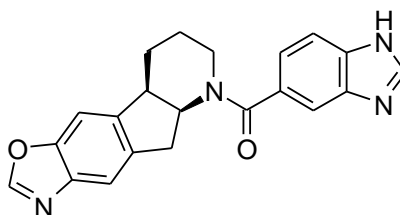
- 30 (цис-7-Аміно-8-гідрокси-2,3,4,4а, 9,9а-гексагідро-індено[2,1-б]піридин-1-іл)-(1H-бензоімідазол-5-іл)-метанон (0,10 г) в триетилортоформаті (0,5 мл) перемішували при 60 °С впродовж 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували і залишок хроматографували на силікагелі (дихлорметан/метанол 1:0→7:3), щоб отримати титульну сполуку. Вихід: 64 % від теоретичного; РХ (метод 1): $t_R=2,28$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=373$ [M+H]⁺.

Приклад 171

(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-4b,
циклопента[b]флуорен-8-іл)-метанон

5,6,7,8a,

9-гексагідро-3-окса-1,8-діаза-

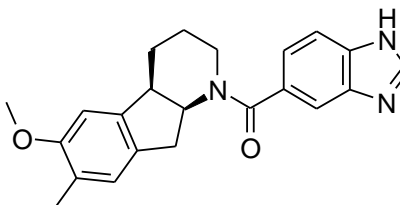


- 5 Суміш (цис-7-аміно-8-гідрокси-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-іл)-(1H-бензоімідазол-5-іл)-метанону (100 мг), 4-толуолсульфонові кислоти гідрату (5 мг), триетилортоформату (40 мкл) і метанолу (1 мл) перемішували при 60 °C впродовж 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували, а залишок розчинили в етилацетаті. Отриманий розчин промили 1M розчином NaOH, висушили (Na₂SO₄) і концентрували, щоб отримати титульну сполуку. Вихід: 50 мг (49 % від теоретичного); PX (метод 1): t_R=2,24 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=359 [M+H]⁺.

Приклад 172

(1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-6-метокси-7-метил-2,3,4,4a,
b)піридин-1-іл)-метанон

9,9a-гексагідро-індено[2,1-

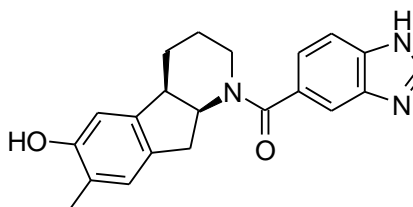


- 15 Титульну сполуку приготували з 1H-бензоімідазол-5-карбонів кислоти і цис-6-метокси-7-метил-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридину у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 1. PX (метод 7): t_R=1,04 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=362 [M+H]⁺.

Приклад 173

- 20 (1H-Бензоімідазол-5-іл)-(цис-6-гідрокси-7-метил-2,3,4,4a,
b)піридин-1-іл)-метанон

9,9a-гексагідро-індено[2,1-

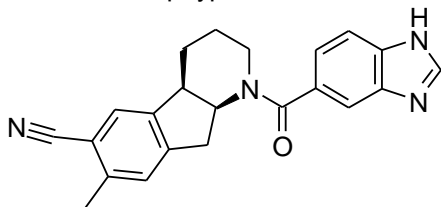


- 25 Титульну сполуку приготували з (1H-бензоімідазол-5-іл)-(цис-6-метокси-7-метил-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-індено[2,1-b]піридин-1-ил)-метанону у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 7. PX (метод 7): t_R=0,82 хв.; Мас-спектр (ESI⁺): m/z=348 [M+H]⁺.

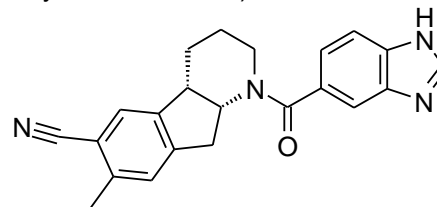
Приклади 174 і 175

(4a-R, 9a-S)-1-(1H-Бензоімідазол-5-карбоніл)-7-метил-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрил (174) і (4a-S, 9a-R)-1-(1H-Бензоімідазол-5-карбоніл)-7-метил-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрил (175)

(Абсолютна конфігурація цим двом сполукам приписується довільно)



174



175

- 30 Титульні сполуки приготували з цис-7-метил-1-(1-трифторметансульфоніл-1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-ілового ефіру трифторметансульфонові кислоти (суміш ізомерів у відношенні приєднання сульфонільної групи до N-1 чи N-3 бензімідазолу) і ціаніду цинку у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 106; титульні сполуки розділили за допомогою SFC на хіральній фазі.

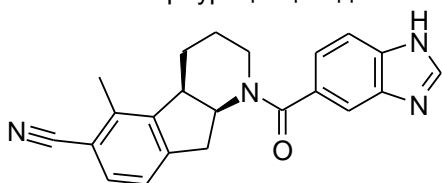
(4a-R, 9a-S)-1-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-7-метил-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрил (174): PX (метод 7): $t_R=0,88$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=357$ [M+H]⁺, 379 [M+Na]⁺.

(4a-S, 9a-R)-1-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-7-метил-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрил (175): PX (метод 7): $t_R=0,88$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=357$ [M+H]⁺, 379 [M+Na]⁺.

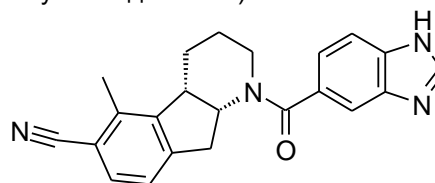
Приклади 176 і 177

(4a-R, 9a-S)-1-(1H-Бензоімідазол-5-карбоніл)-5-метил-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрил (176) і (4a-S, 9a-R)-1-(1H-Бензоімідазол-5-карбоніл)-5-метил-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрил (177)

(Абсолютна конфігурація цим двом сполукам приписується довільно)



176



177

Титульні сполуки приготували з цис-5-метил-1-(1-трифторметансульфоніл-1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-ілового ефіру трифторметансульфонової кислоти (суміш ізомерів у відношенні приєднання сульфонільної групи до N-1 чи N-3 бензоімідазолу) і ціаніду цинку у спосіб, аналогічний описаному в Прикладі 106; титульні сполуки розділили за допомогою SFC на хіральній фазі.

(4a-R, 9a-S)-1-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-5-метил-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрил (176): PX (метод 7): $t_R=0,89$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=357$ [M+H]⁺, 379 [M+Na]⁺.

(4a-S, 9a-R)-1-(1H-бензоімідазол-5-карбоніл)-5-метил-2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-індено[2,1-b]піридин-6-карбонітрил (177): PX (метод 7): $t_R=0,89$ хв.; Мас-спектр (ESI⁺): $m/z=357$ [M+H]⁺, 379 [M+Na]⁺.

Далі будуть описані деякі приклади лікарських форм, в яких термін "активна речовина" означає одну чи більше сполук за цим винаходом, включаючи їх солі. У випадку однієї з комбінацій з одним чи додатковими активними речовинами, як описувалось раніше, термін "активна речовина" включає також ці додаткові активні речовини.

Приклад А

Таблетки, що містять 100 мг активної речовини

Склад:

1 таблетка містить:

активна речовина	100,0 мг
лактоза	80,0 мг
кукурудзяний крохмаль	34,0 мг
полівінілпіролідон	4,0 мг
стеарат магнію	2,0 мг
	220,0 мг

Спосіб приготування:

Активну речовину, лактозу і крохмаль змішували разом і рівномірно зволожували водним розчином полівінілпіролідону. Після пропускання вологої композиції через сито (з розміром вічок 2,0 мм) і сушки в решітчастій сушильній шафі при 50°C матеріал знову пропускали через сито (з розміром вічок 1,5 мм) і додавали лубрикант. Готову суміш пресували, щоб отримати таблетки.

Маса таблетки: 220 мг.

Діаметр таблетки: 10 мм, двояко плоска, з фасетками на обох боках і роздільною борозенкою з одного боку.

Приклад В

Таблетки, що містять 150 мг активної речовини

Склад:

1 таблетка містить:

активна речовина	150,0 мг
лактоза, порошкова	89,0 мг
кукурудзяний крохмаль	40,0 мг
колоїдний двоокис кремнію	10,0 мг
полівінілпіролідон	10,0 мг
стеарат магнію	1,0 мг
	300,0 мг

Спосіб приготування:

- 5 Активну речовину, змішану з лактозою, кукурудзяним крохмалем і кремнеземом, зволожили 20 %-ним водним розчином полівінілпіролідону і пропустили через сито з розміром вічок 1,5 мм. Гранули, висушені при 45°C, знову пропустили через те саме сито і змішали з передбаченою кількістю стеарату магнію. З цієї суміші пресували таблетки.

Маса таблетки: 300 мг.

Пуансон: діаметр 10 мм, з плоскою робочою поверхнею.

Приклад С

- 10 Капсули з твердої желатини, що містять 150 мг активної речовини

Состав:

1 капсула містить:

активна речовина	150,0 мг
кукурудзяний крохмаль	
(висушений) приблизно	180,0 мг
лактоза (порошкова)	
приблизно	87,0 мг
стеарат магнію	3,0 мг
приблизно	420,0 мг

Спосіб приготування

- 15 Активну речовину змішують з допоміжними речовинами, просіюють через сито з розміром вічок 0,75 мм і перемішують до гомогенності з використанням відповідного апарату. Готовою сумішшю наповнюють оболонки капсул з твердої желатини розміру 1.

Маса вмісту капсули: приблизно 320 мг.

Оболонка капсули: капсула з твердої желатини розміру 1.

Приклад D

- 20 Супозиторії, що містять 150 мг активної речовини

Склад:

1 супозиторій містить:

активна речовина	150,0 мг
поліетилен гліколь 1500	550,0 мг
поліетилен гліколь 6000	460,0 мг
поліоксиетилен сорбит	
моностеарат	840,0 мг
	2000,0 мг

Спосіб приготування

Після розплавлення маси для супозиторіїв в ній рівномірно розподіляють активну речовину.

- 25 Потім розплавлену масу розливають у попередньо охолоджені форми.

Приклад E

Ампули, що містять 10 мг активної речовини

Склад:

активна речовина	10,0 мг
0,01N соляна кислота	q.s.
двічі дистильована вода	до 2,0 мл

Спосіб приготування

- 30 Активну речовину розчиняють в необхідній кількості 0,01N HCl, роблять розчин ізотонічним звичайною сіллю, після чого стерилізують фільтрацією і наповнюють готовим розчином 2-мл ампули.

Пример F

Ампули, що містять 50 мг активної речовини

35

Склад:

активна речовина 50,0 мг

0,01N соляна кислота q.s.

двічі дистильована вода до 10,0 мл

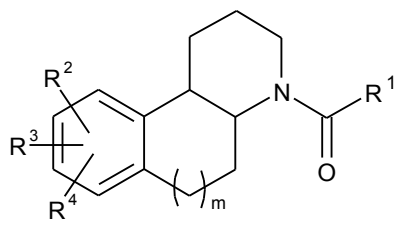
Спосіб приготування

Активну речовину розчиняють в необхідній кількості 0,01N HCl, роблять розчин ізотонічним звичайною сіллю, після чого стерилізують фільтрацією і наповнюють готовим розчином 10-мл ампули.

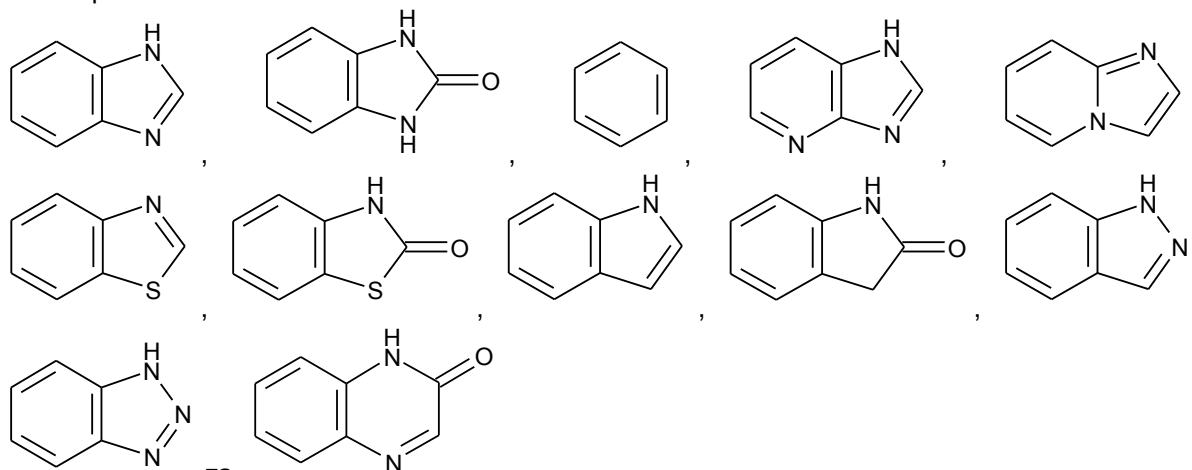
5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I



в якій
R¹ вибирається з



де R¹ є приєднаним до карбонільної групи у формулі I через атом ароматичного вуглецю, і де R¹ може необов'язково заміщуватись одним R⁵, від одного до трьох ідентичних та/або різних R⁶ та/або одним R⁷, за тієї умови, що, коли R¹ є фенольною групою, заміщення R⁵, R⁶ та/або R⁷ не приєднуються до атомів вуглецю поряд з тим атомом вуглецю, що є приєднаним до карбонільної групи у формулі I;

R² вибирається з групи, яка містить

водень, фтор, бром, C₁₋₃-алкіл-, циклопентил, етиніл, 2-фенілетиніл-, циклогексилметил, фенілметил, 4-метоксифенілметил, гідроксиметил, 2-гідроксипроп-2-іл, феніл, ціано, амінокарбоніл, метиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл, піролідін-1-ілкарбоніл, морфолін-4-ілкарбоніл, карбокси, метоксикарбоніл, аміно, нітро, ацетиламіно, метилсульфоніламіно, гідрокси, метокси, ураніл, тетрагідропіран-4-іл, 1-метил-1Н-піразол-4-іл, 4-метоксифенокси та 6-метилпіридазин-3-ілокси;

R³, R⁴ вибираються незалежно один від одного з групи, яка містить

водень, фтор, хлор, бром, метил, ціано, гідрокси і метокси, або R³ і R⁴ є зв'язаними з суміжними атомами вуглецю і сполучені з утворенням 2-метил-4,5-дигідрооксазолу або 4,5-дигідрооксазолу;

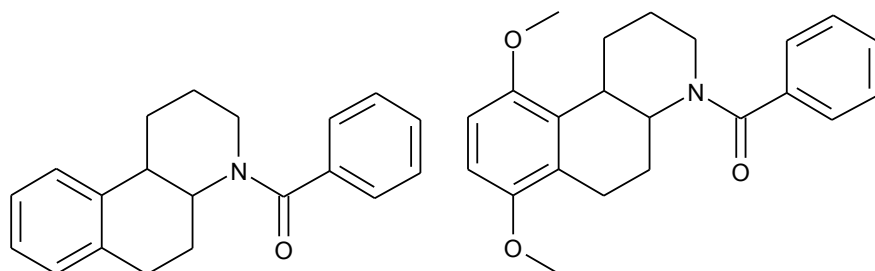
R⁵ вибирається з групи, яка містить

фтор, хлор; C₁₋₃-алкіл-, аміно, гідрокси, амінокарбоніл та C₁₋₃-алкокси-;

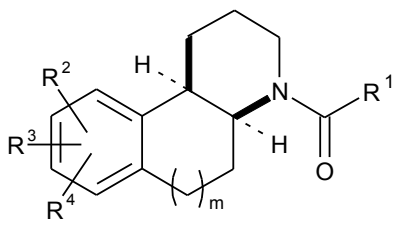
R⁶, R⁷ вибираються незалежно один від одного з групи, яка містить фтор, хлор; C₁₋₃-алкіл-, аміно, гідрокси, амінокарбоніл та C₁₋₃-алкокси-;

m означає 0 або 1;

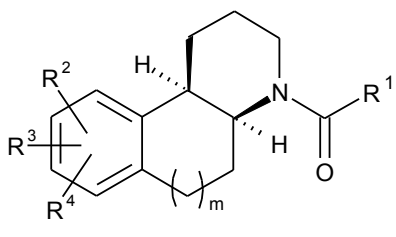
- і де аліфатична частина трициклічної серцевинної структури загальної формули I є, необов'язково, заміщеною однією або двома різними або ідентичними групами, вибраними з R⁸; де R⁸ незалежно одна від одної є метил або етил;
- 5 або її стереоізомер, її суміш, її сіль або її сольват, при тому, що наступні сполуки виключаються:



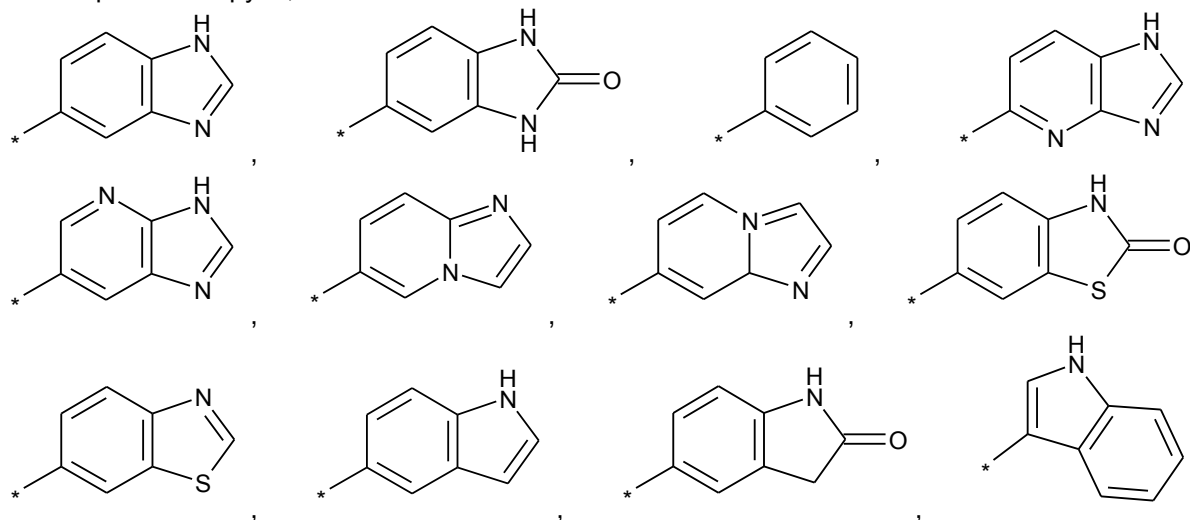
2. Сполука за пунктом 1, що має структурну формулу I.a

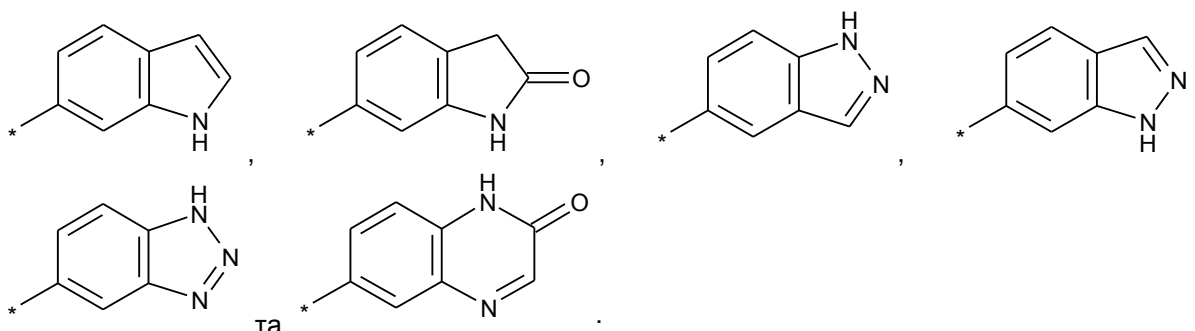


- 10 або її суміш, її сольват або її сіль, де піперидинова субструктура і тетралінова (m=1) або інданова (m=0) субструктура утворюють трициклічну серцевинну структуру в цис-конфігурації.
3. Сполука за пунктом 1 або 2, що має структурну формулу I.b



- 15 або її суміш, її сольват або її сіль, де трициклічною серцевинною структурою є R, конфігурований при C-10b (для m=1)/C-4a (для m=0), і S, конфігурований при C-4a (для m=1)/C-9a (для m=0).
4. Сполука за будь-яким із пунктів 1-3, де m є 0.
5. Сполука за будь-яким із пунктів 1-4, де R¹ вибирається з групи, яка містить:

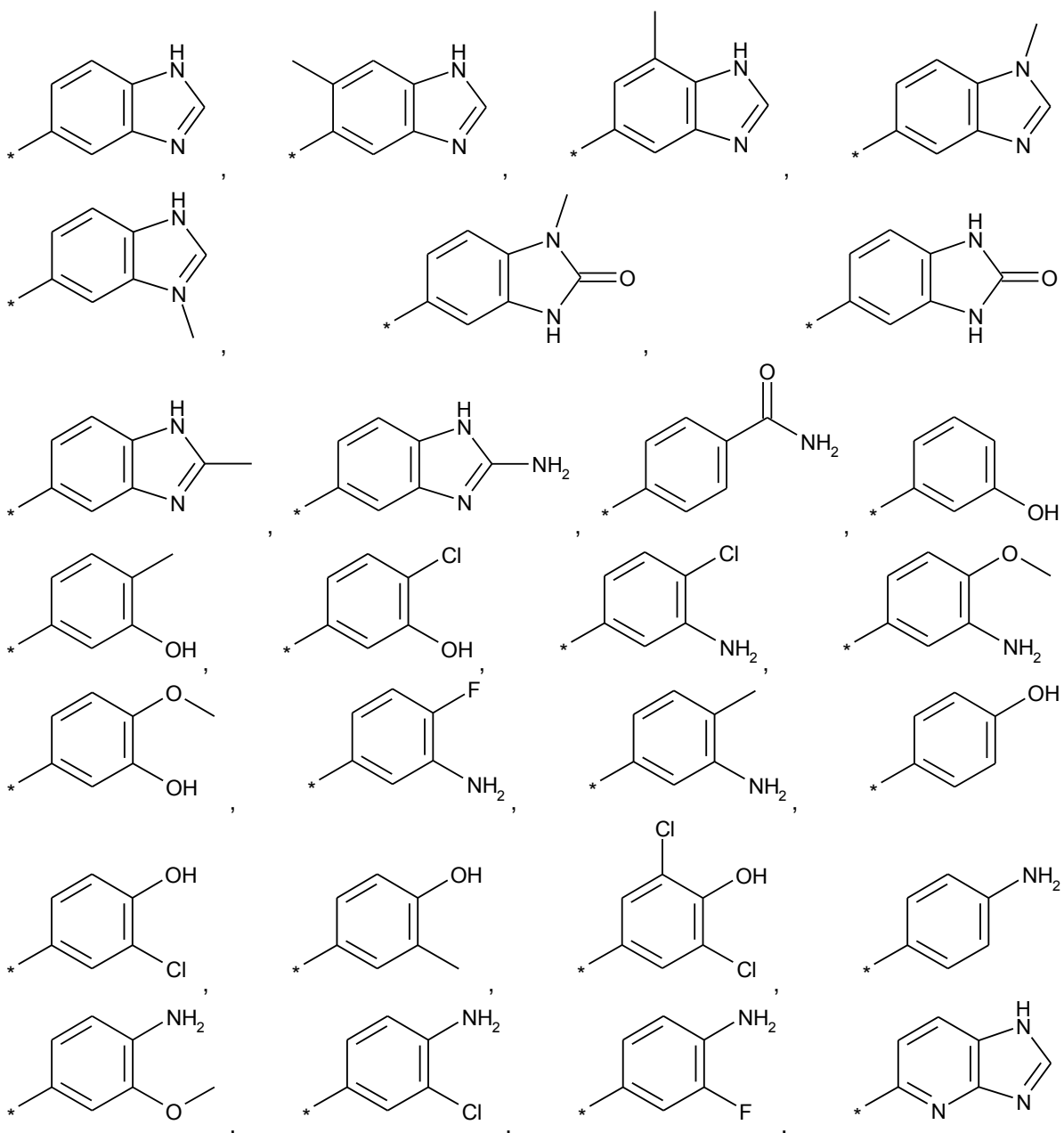


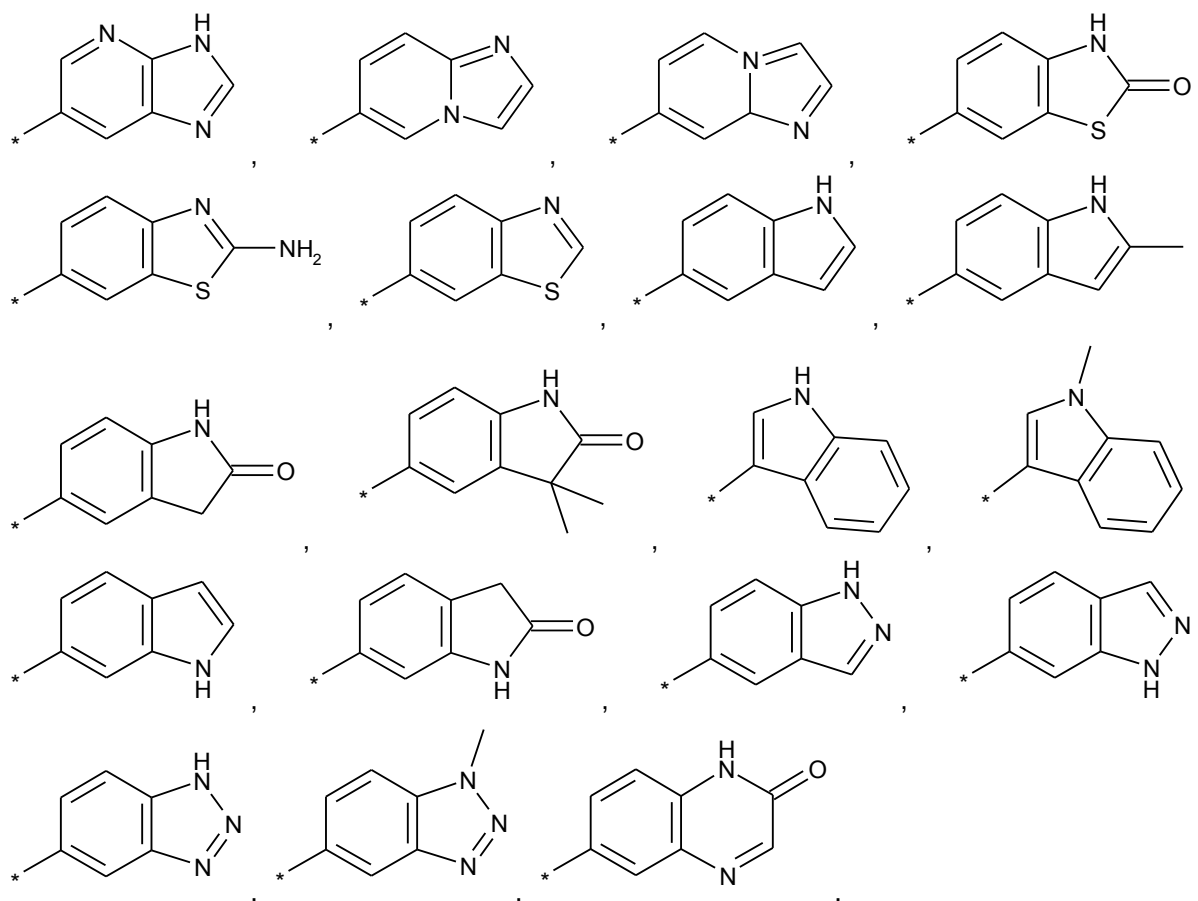


де члени групи R^1 є приєднаними до карбонільної групи у формулі I через атом ароматичного вуглецю, і

- 5 де члени групи R¹ можуть необов'язково заміщуватись одним R⁵, одним R⁶ та/або одним R⁷, за умови, що у випадку, коли R¹ є фенольною групою, заміщення R⁵, R⁶ та/або R⁷ не є приєднаними до атомів вуглецю поряд з тим атомом вуглецю, який є приєднаним до карбонільної групи у формулі I.

- 10 6. Сполука за будь-яким із пунктів 1-5, де R^1 вибирається з групи, яка містить:





7. Сполука за будь-яким із пунктів 1-6, де R^1 вибирається з групи, яка містить бензімідазол-5-іл, 6-метилбензімідазол-5-іл і 7-метилбензімідазол-5-іл.

8. Сполука за будь-яким із пунктів 1-7, де

R^2 вибирається з групи, яка містить

водень, фтор, бром, циклогексилметил, фенілметил, 4-метоксифенілметил, гідроксиметил, 2-гідроксипроп-2-іл, феніл, ціано, амінокарбоніл, метиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл, піролідін-1-ілкарбоніл, морфолін-4-ілкарбоніл, карбокси, метоксикарбоніл, аміно, гідрокси, метокси, 4-метоксифенокси та 6-метилпіридазін-3-ілокси.

9. Сполука за будь-яким із пунктів 1-8, де

R^2 вибирається з групи, яка містить водень та ціано.

10. Сполука за будь-яким із пунктів 1-9, де

R^3 , R^4 вибираються незалежно один від одного з групи, яка містить водень, фтор, хлор, метил, ціано, гідрокси та метокси.

11. Сполука за будь-яким із пунктів 1-10, де

R^3 , R^4 вибираються незалежно один від одного з групи, яка містить водень, фтор та метил.

12. Сполука за будь-яким із пунктів 1-11, де

R^3 , R^4 вибираються незалежно один від одного з групи, яка містить водень та фтор.

13. Сполука за будь-яким із пунктів 1-12, де

R^5 вибирається з групи, яка містить водень, фтор, хлор, метил, аміно, гідрокси та метокси.

14. Сполука за будь-яким із пунктів 1-13, де

R^5 вибирається з групи, яка містить фтор, хлор, метил, аміно, гідрокси та метокси.

15. Сполука за будь-яким із пунктів 1-14, де

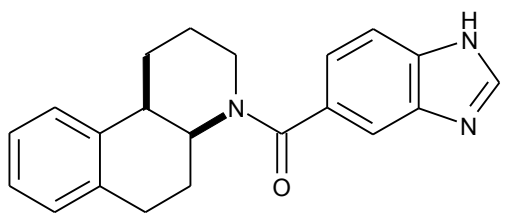
R^1 - це бензімідазол-5-іл, 6-метилбензімідазол-5-іл або 7-метилбензімідазол-5-іл;

R^2 - це водень або ціано;

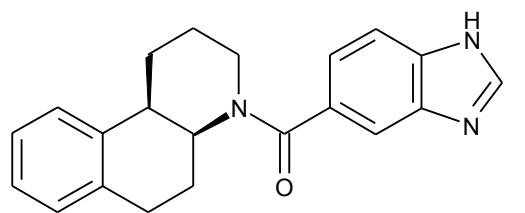
R^3 , R^4 незалежно вибираються з водню і фтору; і

m - це 0.

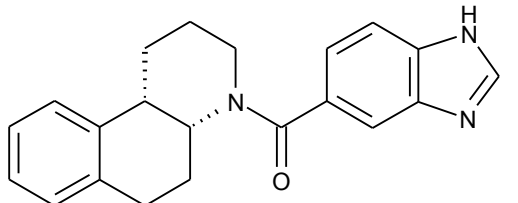
16. Сполука за пунктом 1, вибрана з групи, що включає:



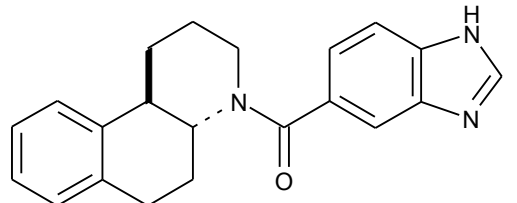
;



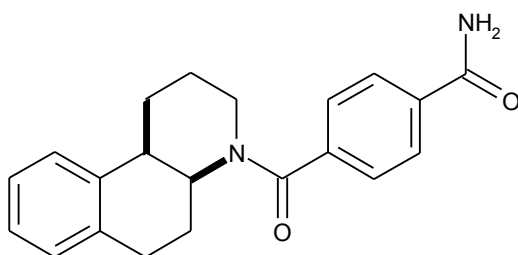
;



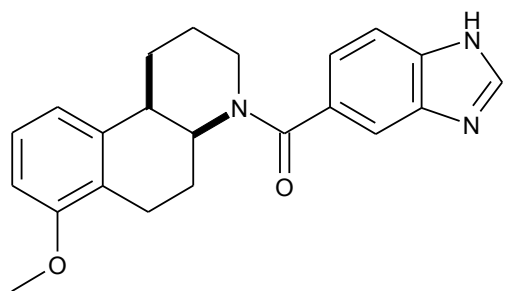
;



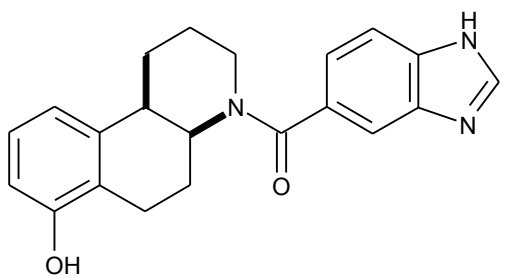
;



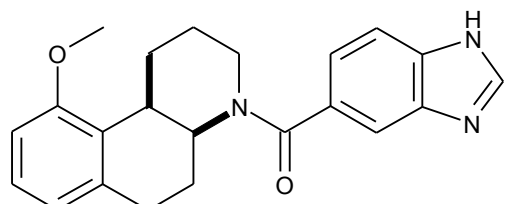
;



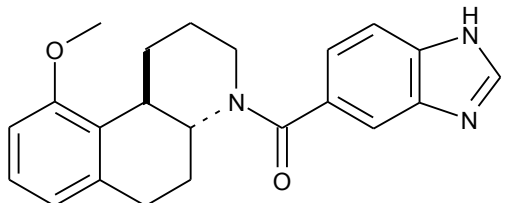
;



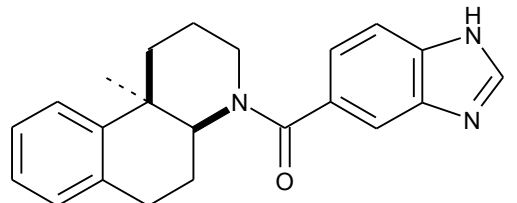
;



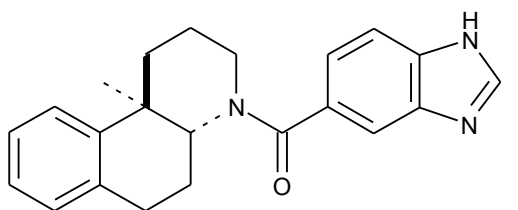
;



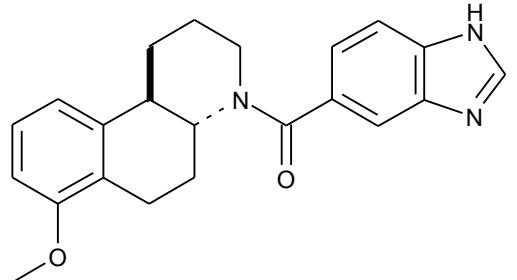
;



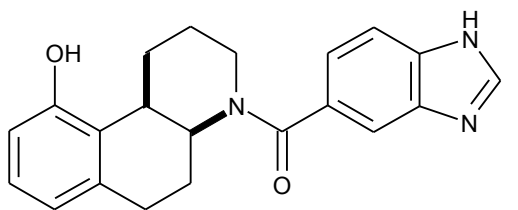
;



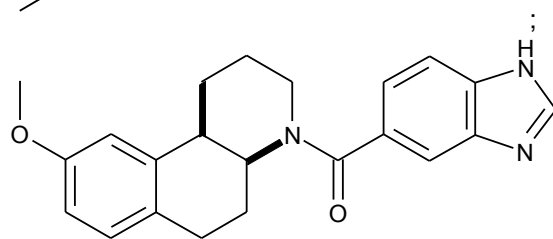
;



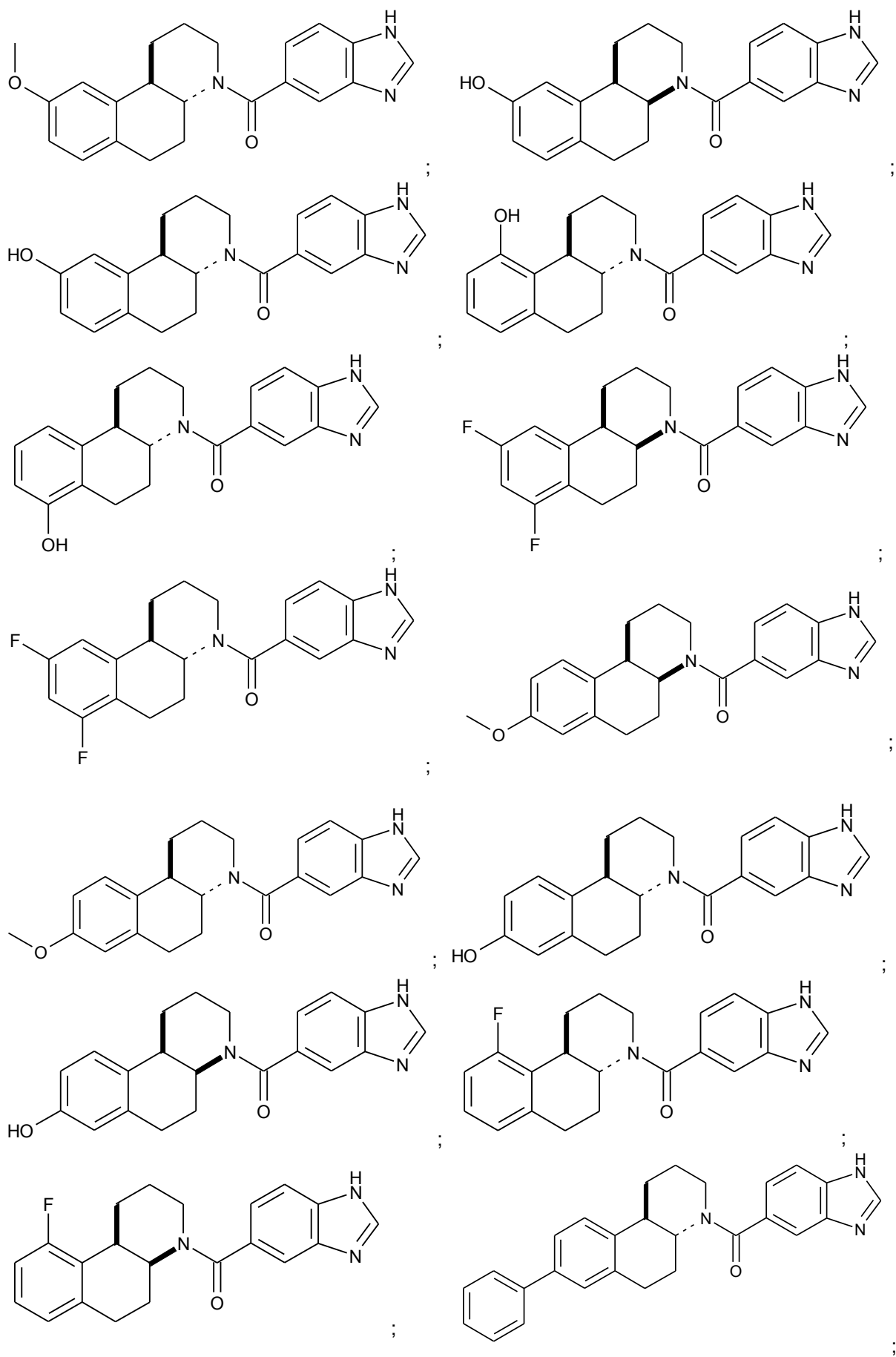
;

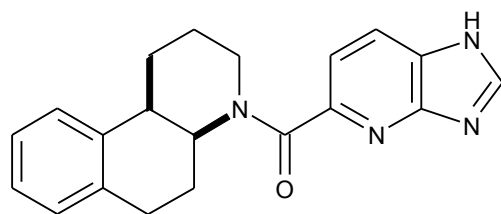
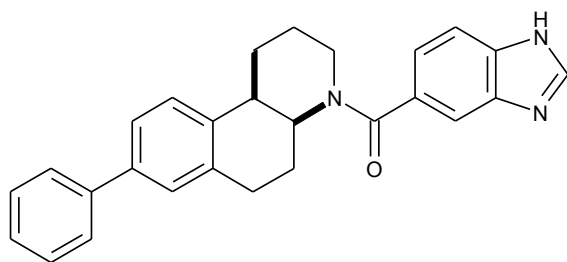


;

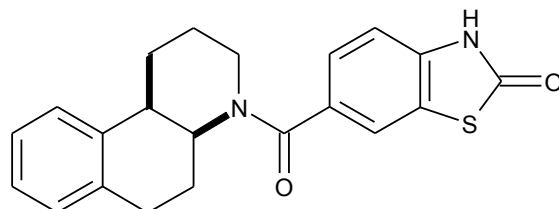
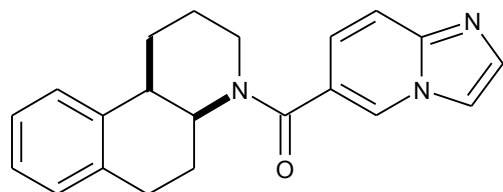


;

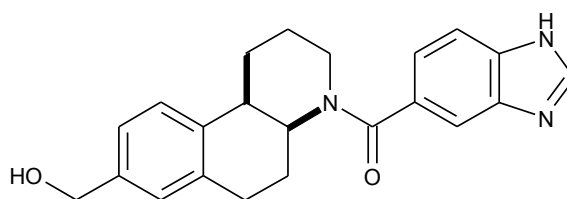
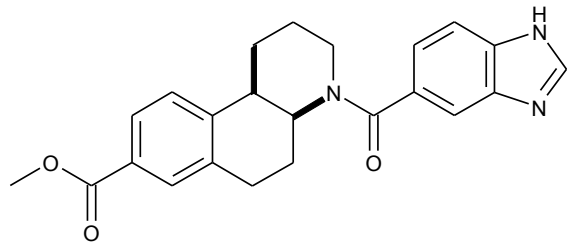




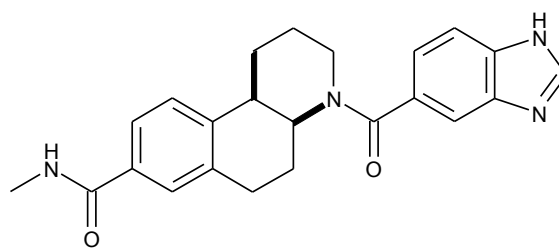
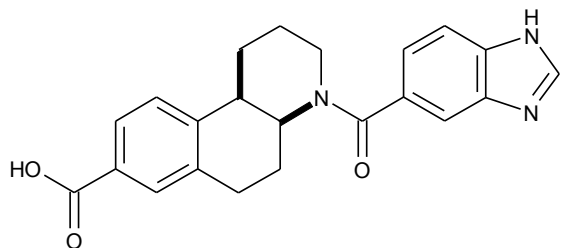
;



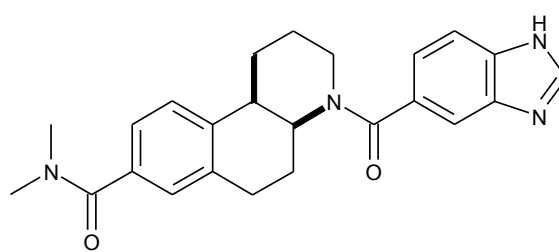
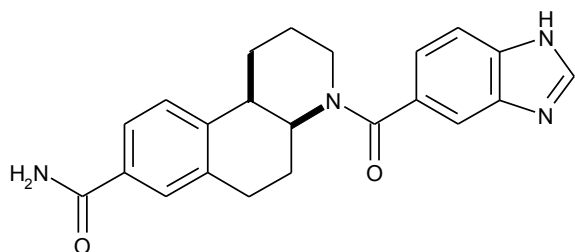
;



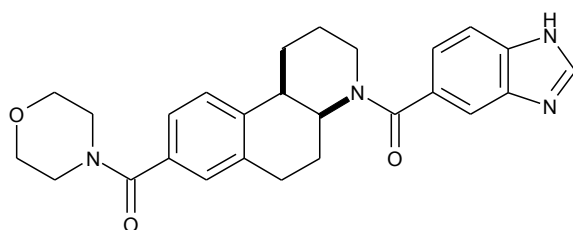
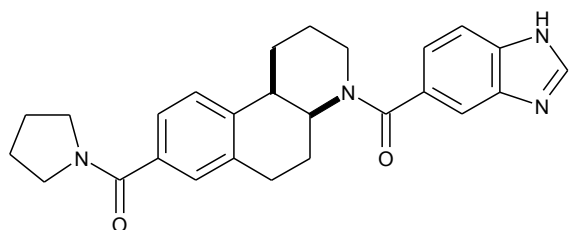
;



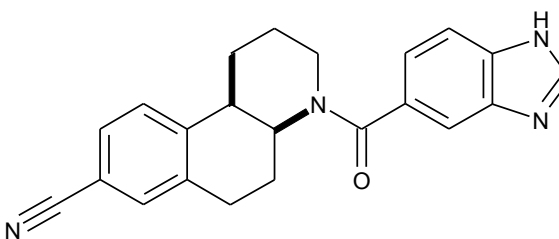
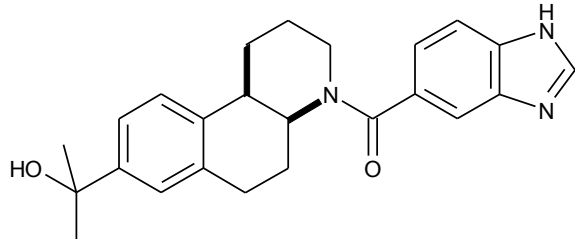
;



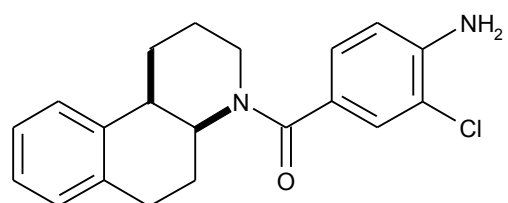
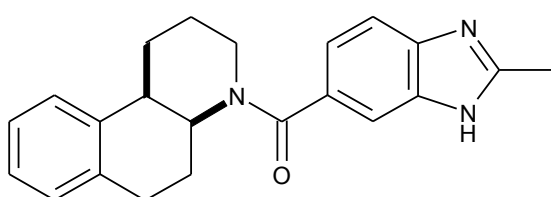
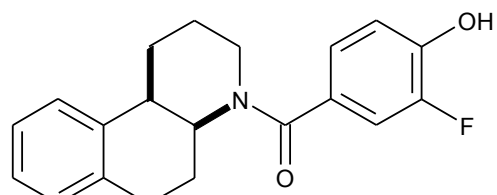
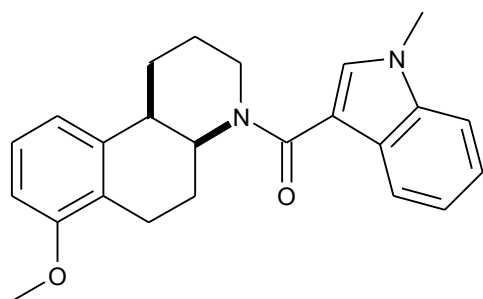
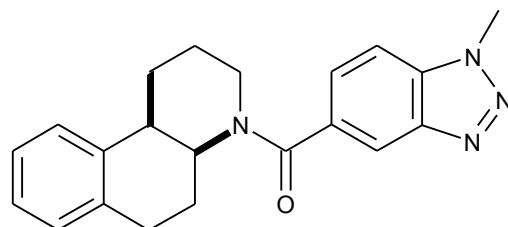
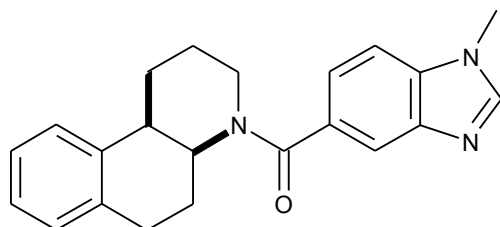
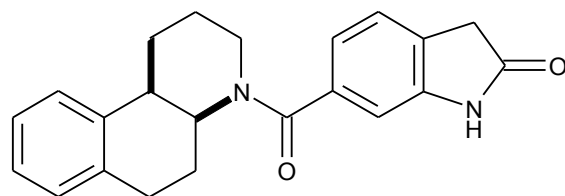
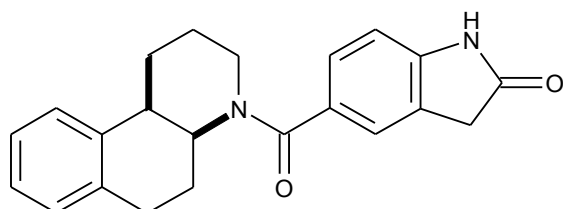
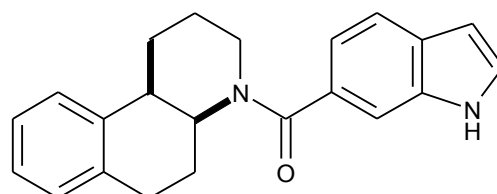
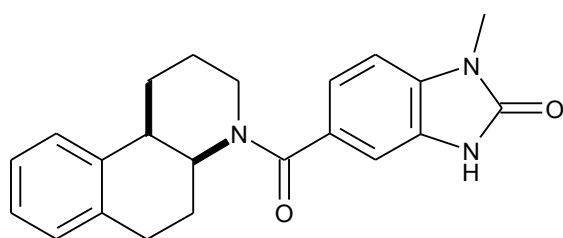
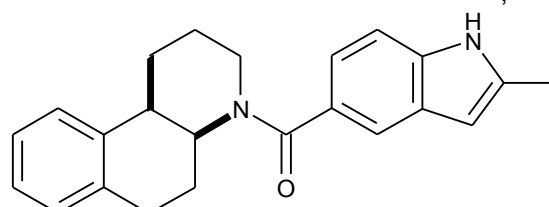
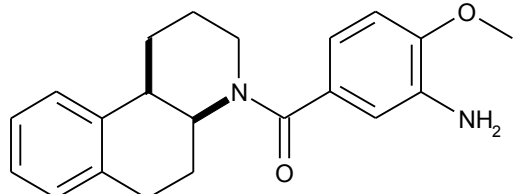
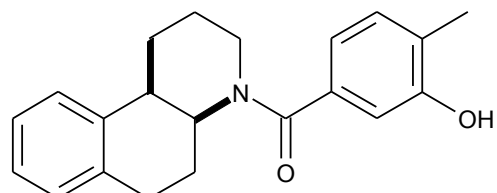
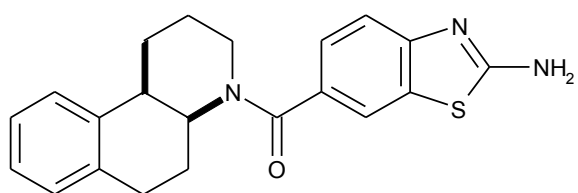
;

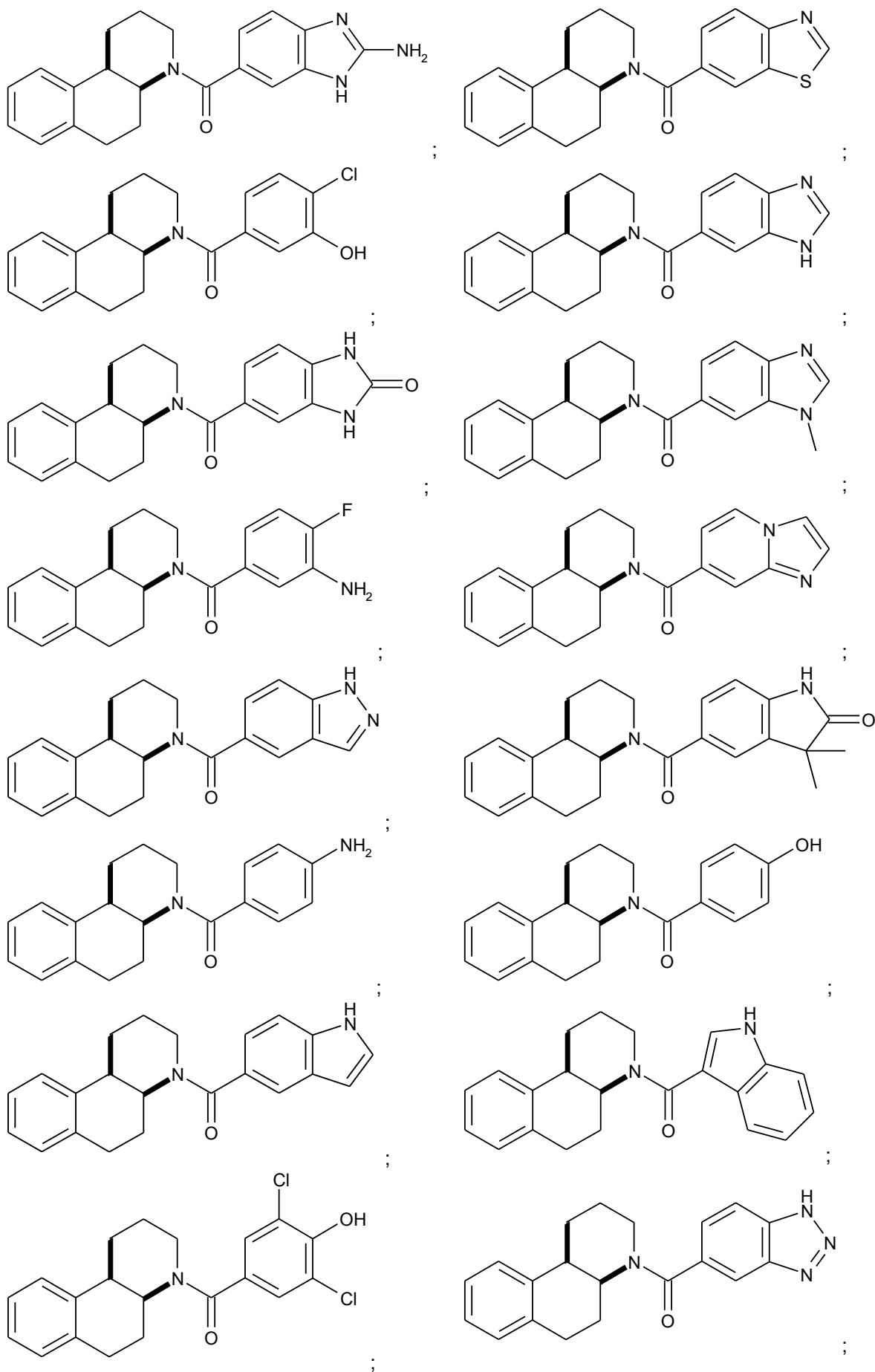


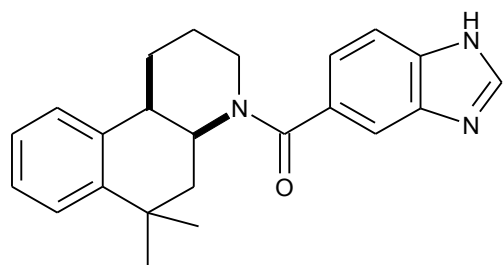
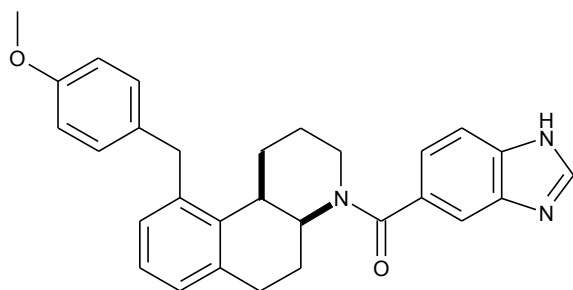
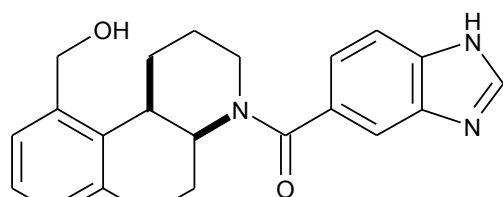
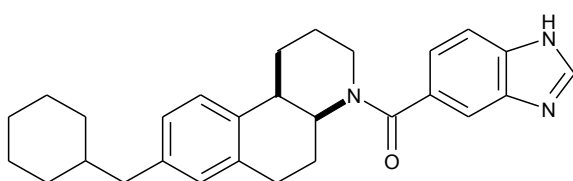
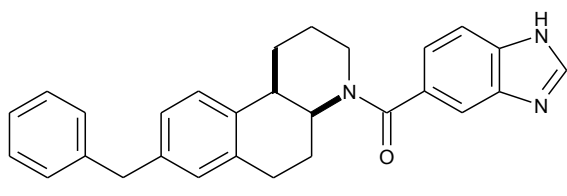
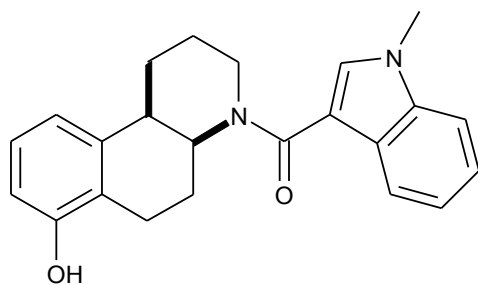
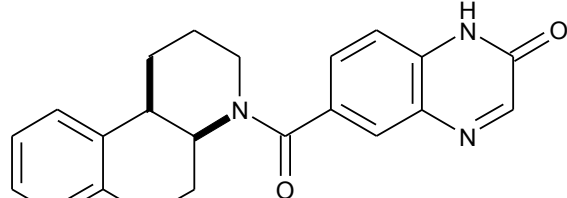
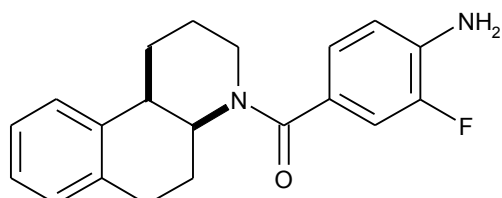
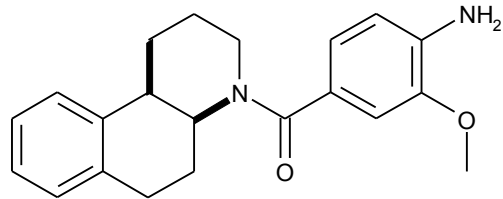
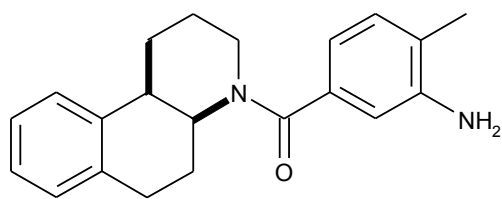
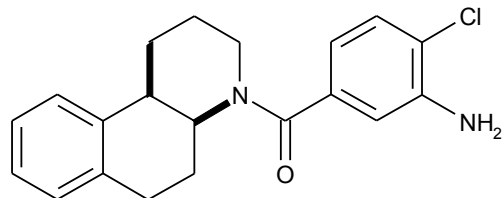
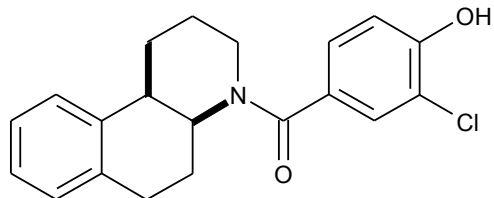
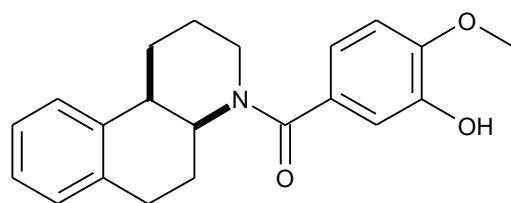
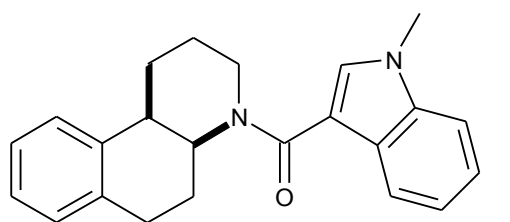
;

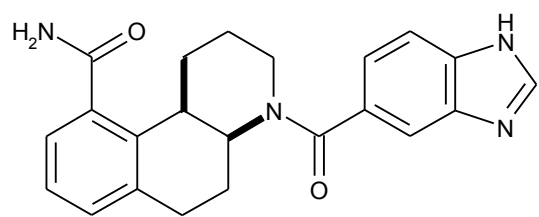


;

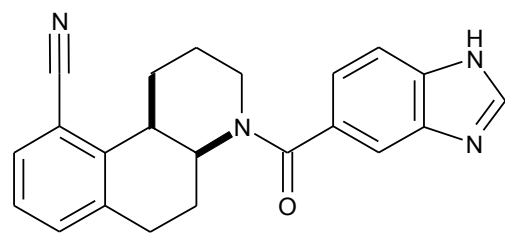




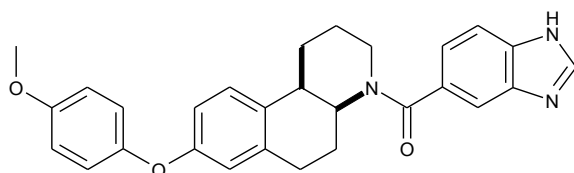




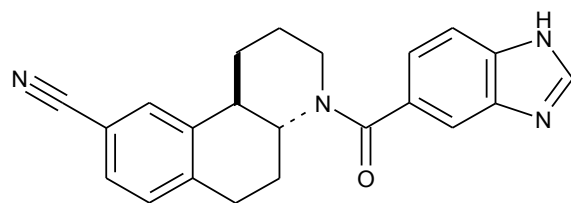
;



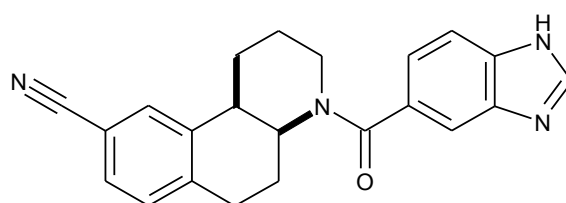
;



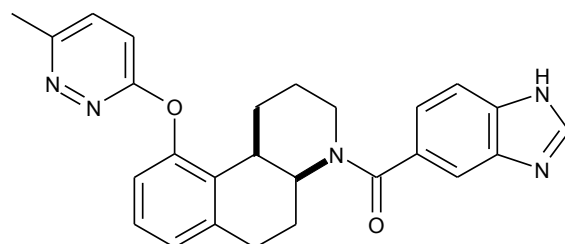
;



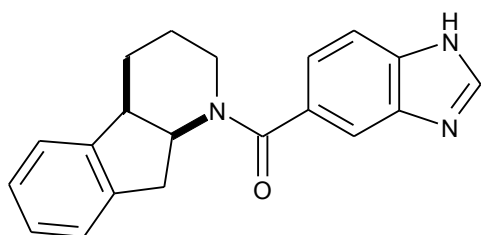
;



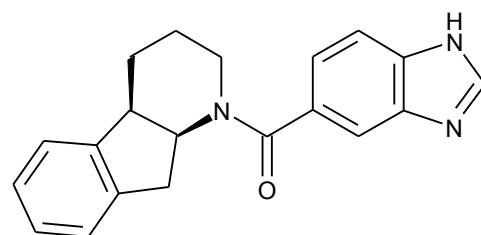
;



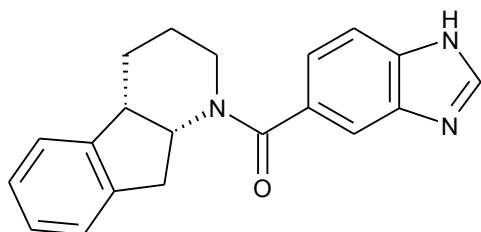
;



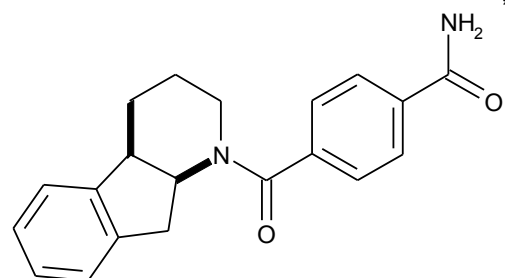
;



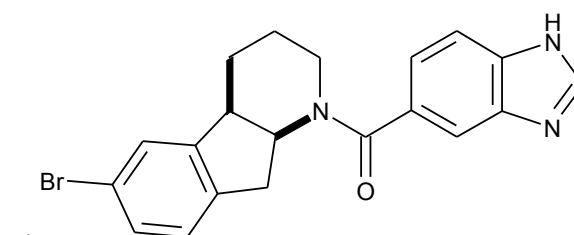
;



;

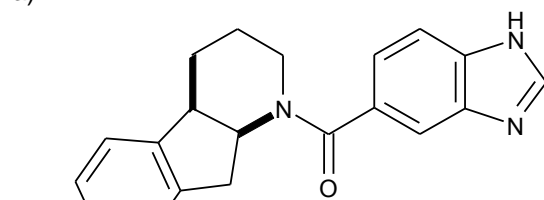


;



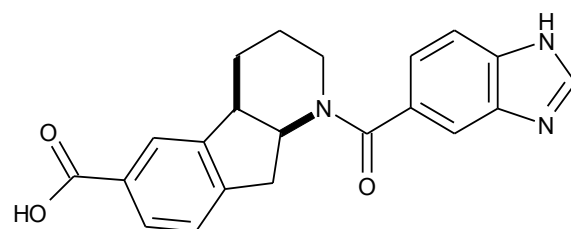
a)

;

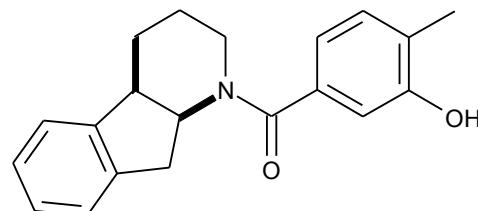
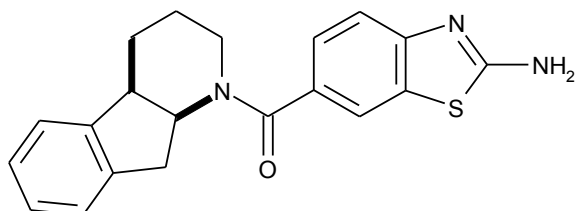
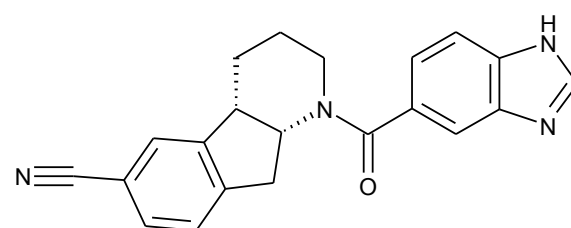
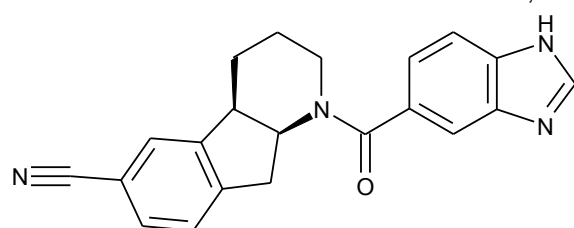
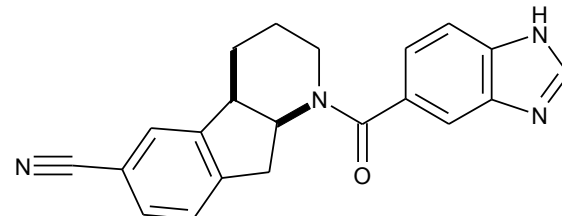
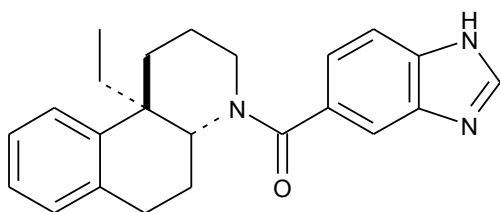
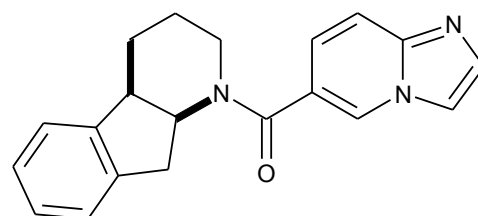
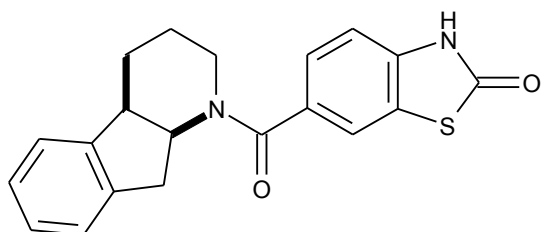
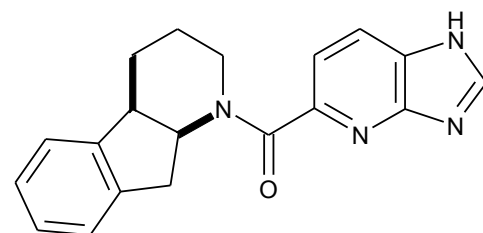
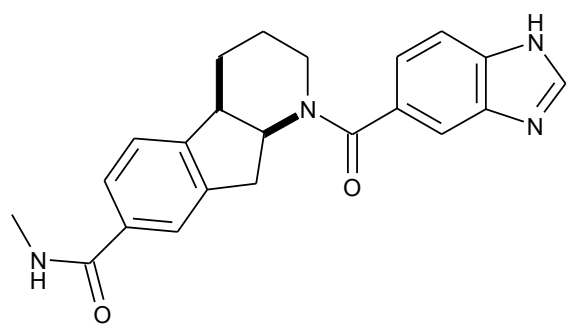
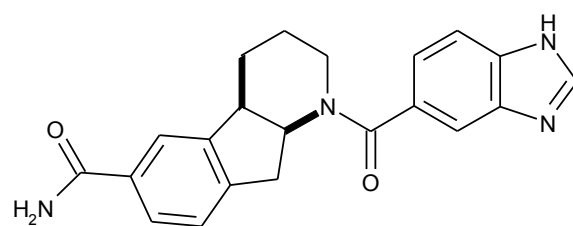
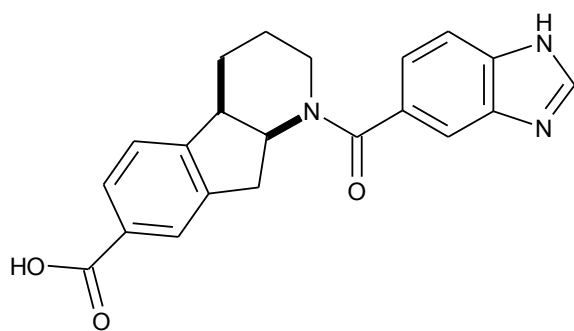


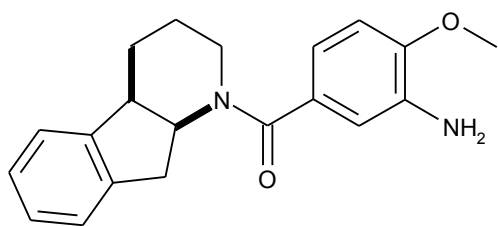
b)

;

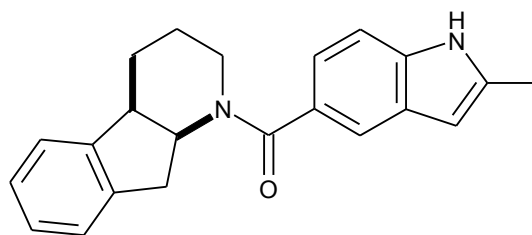


;

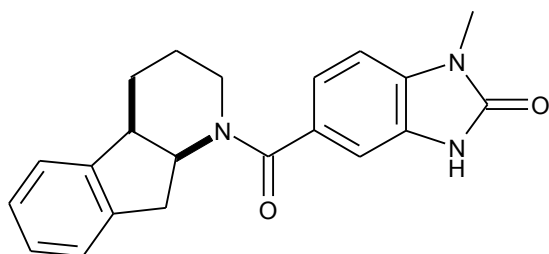




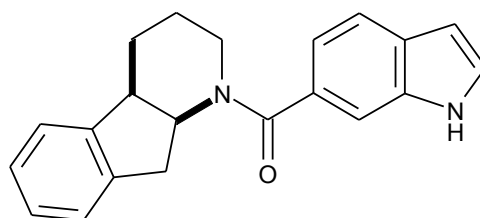
;



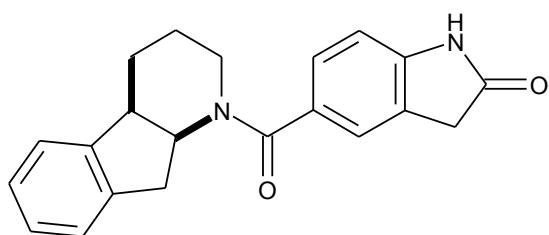
;



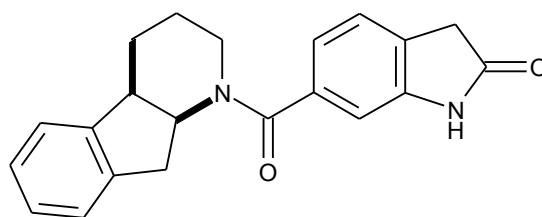
;



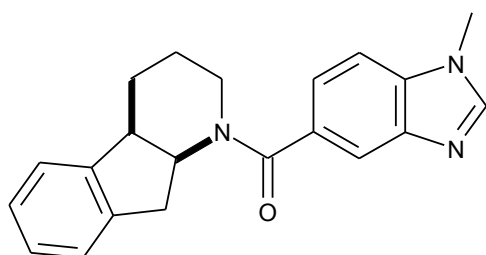
;



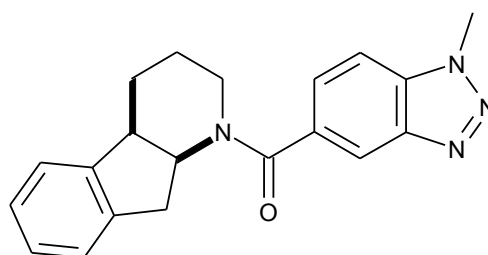
;



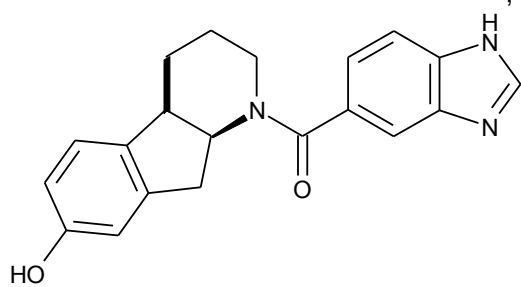
;



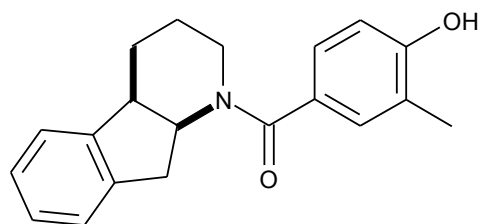
;



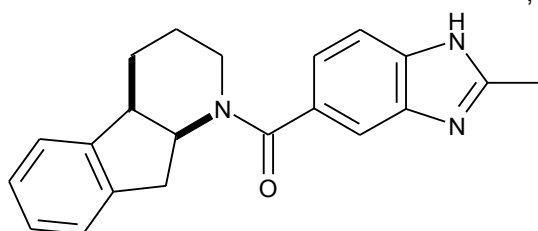
;



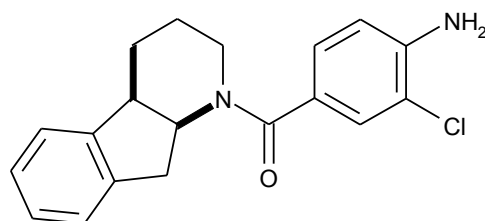
;



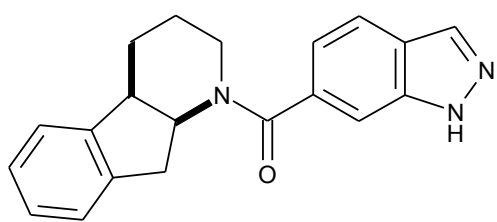
;



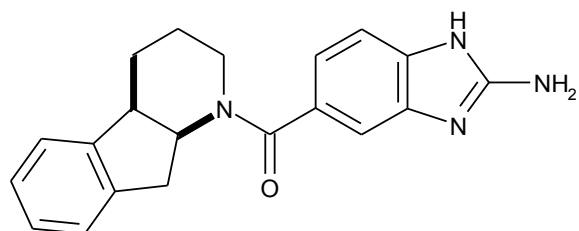
;



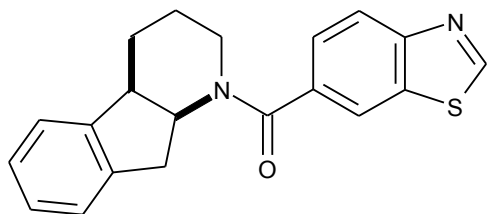
;



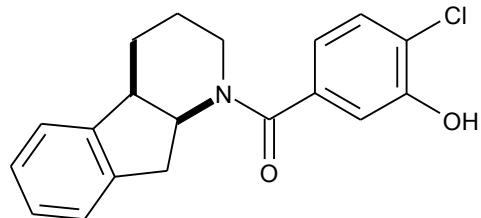
;



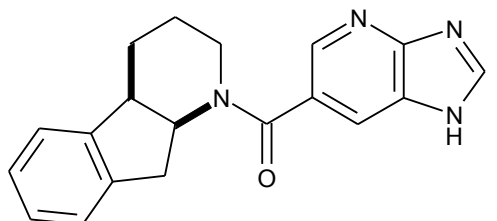
;



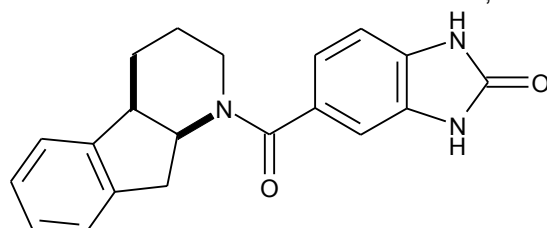
;



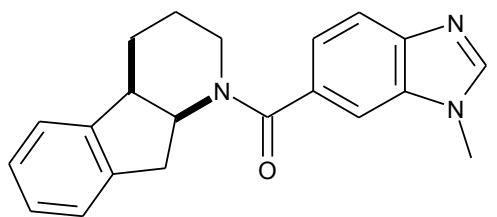
;



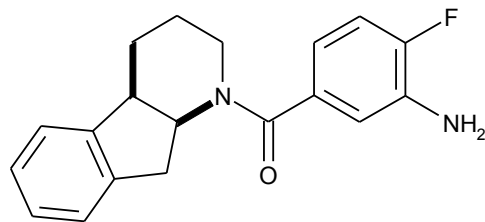
;



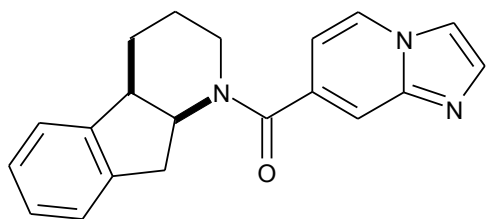
;



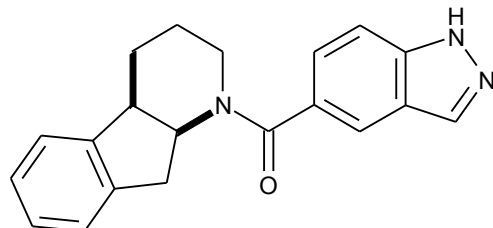
;



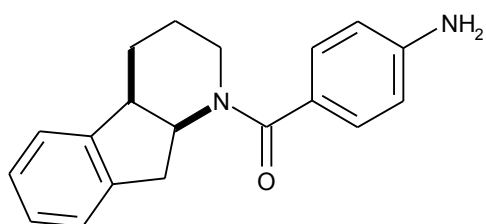
;



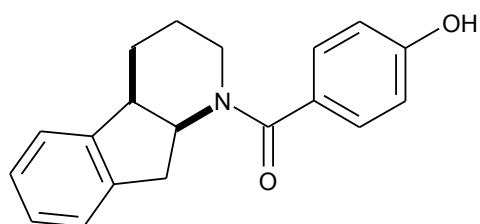
;



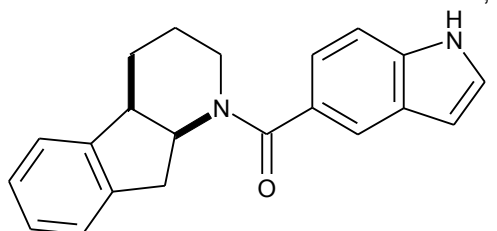
;



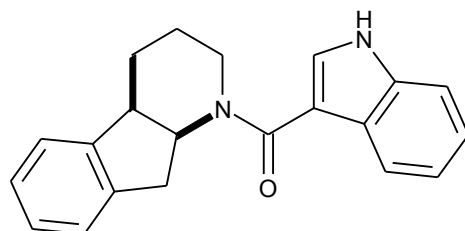
;



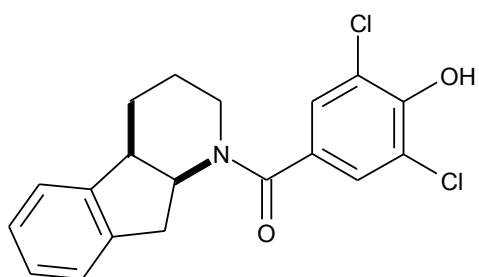
;



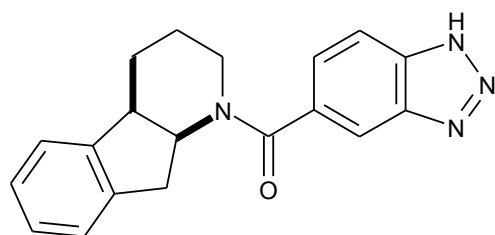
;



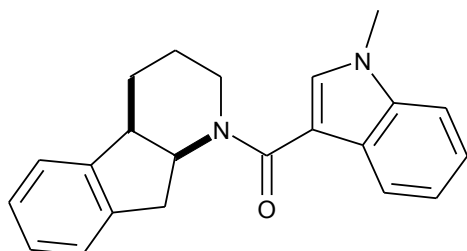
;



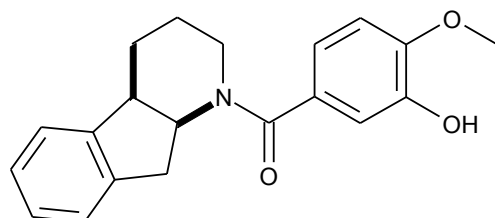
;



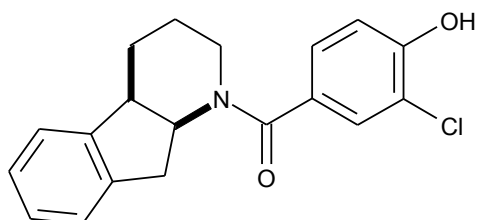
;



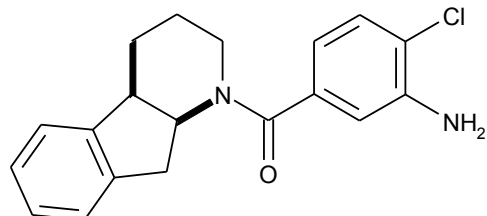
;



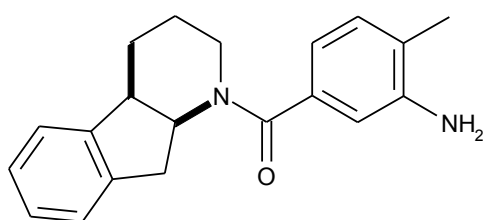
;



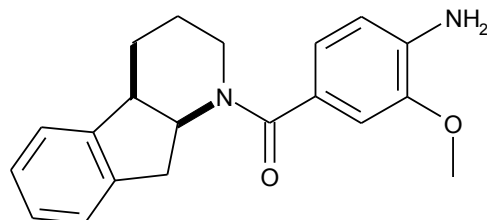
;



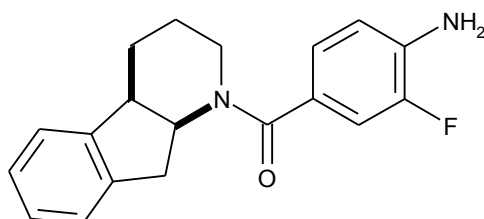
;



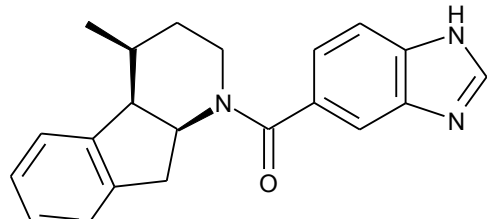
;



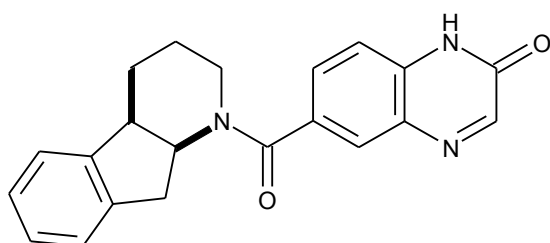
;



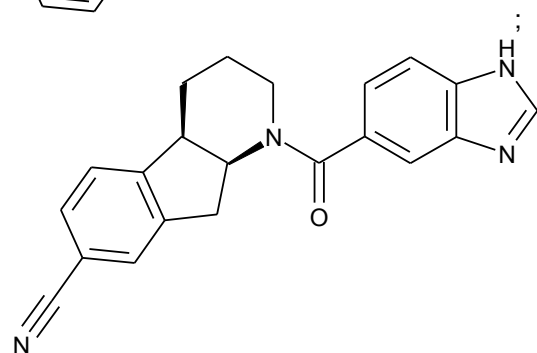
;



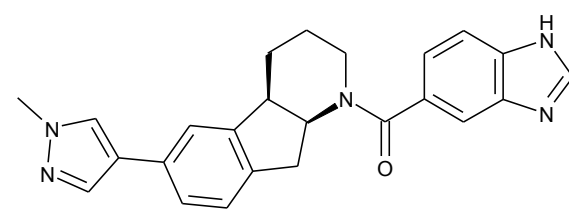
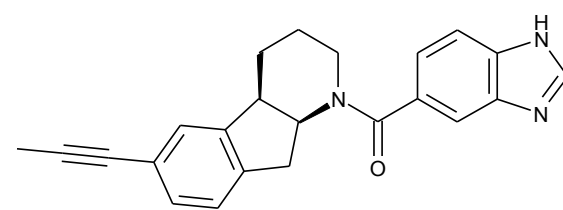
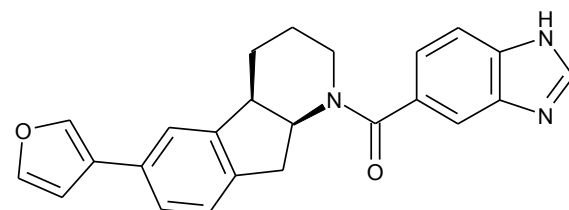
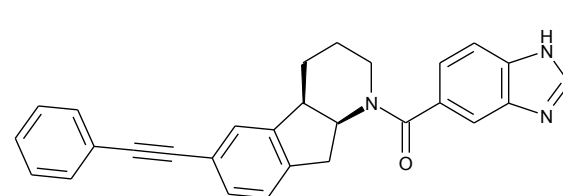
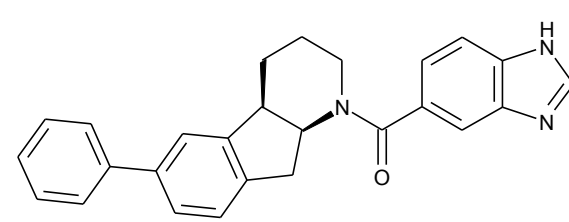
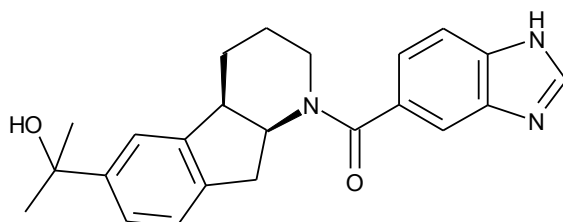
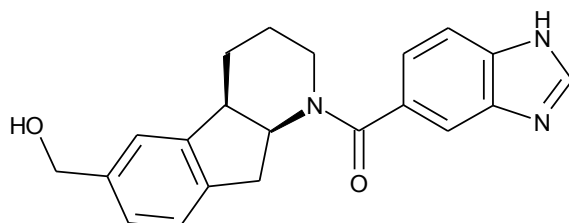
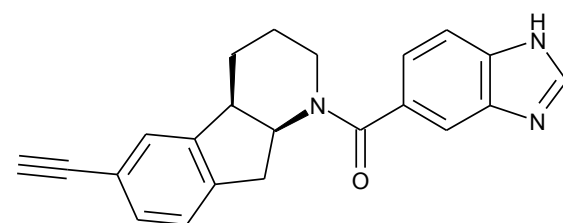
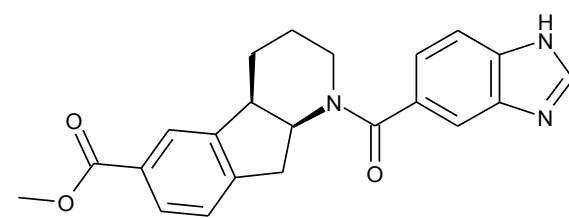
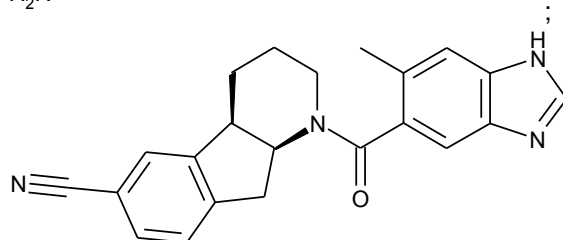
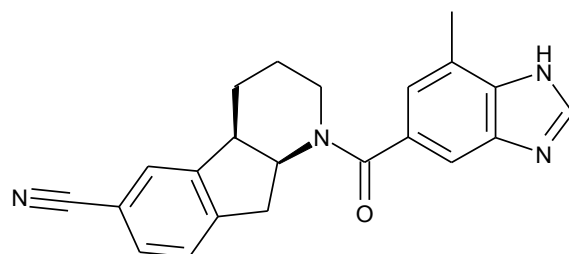
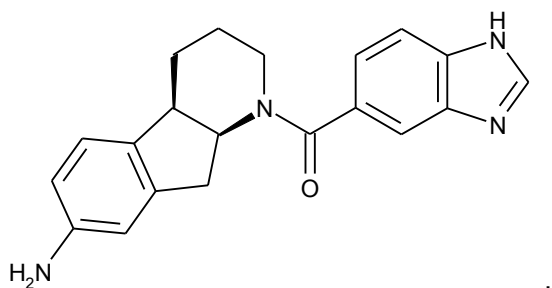
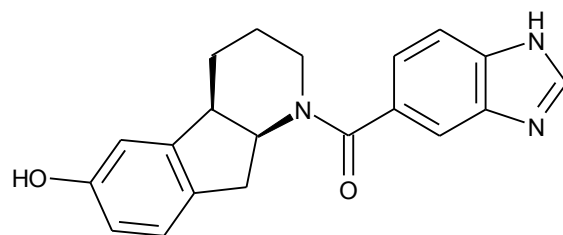
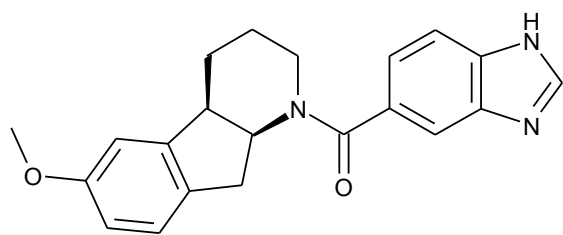
;

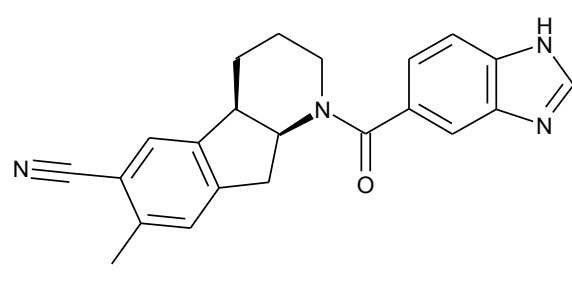
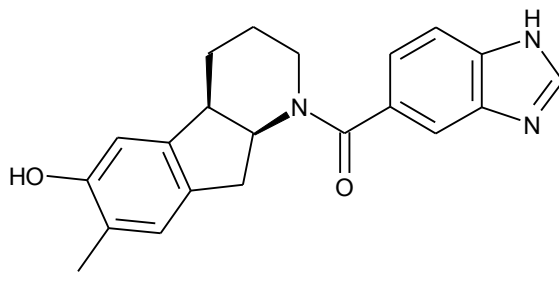
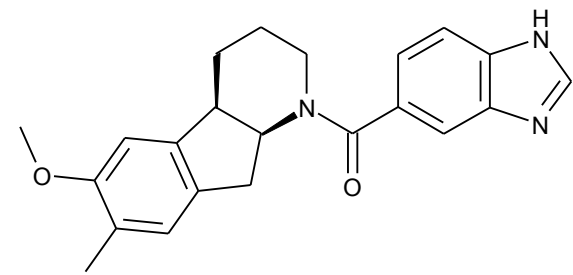
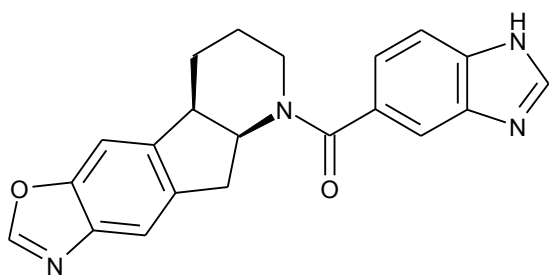
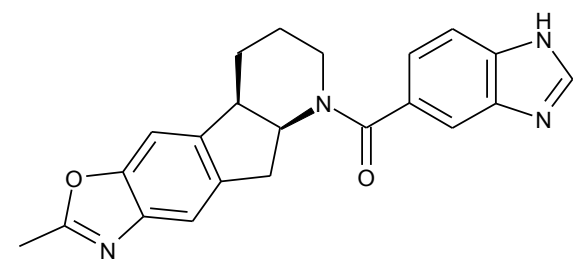
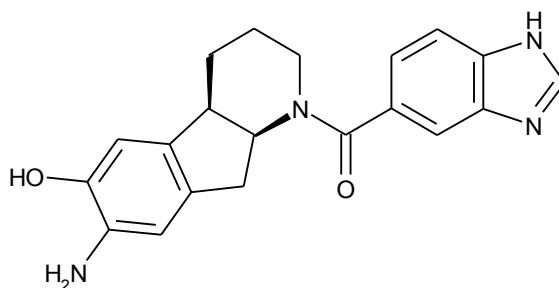
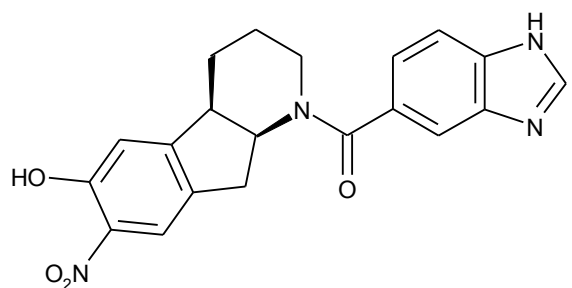
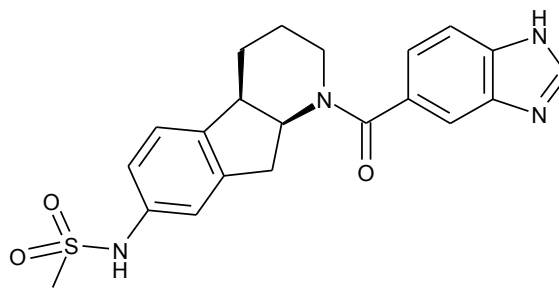
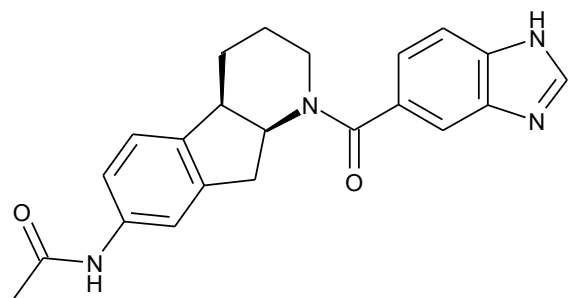
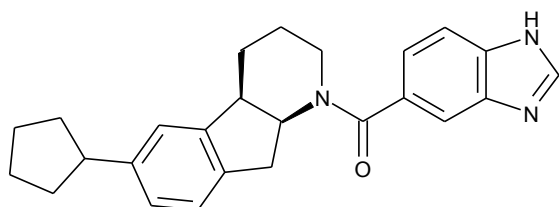
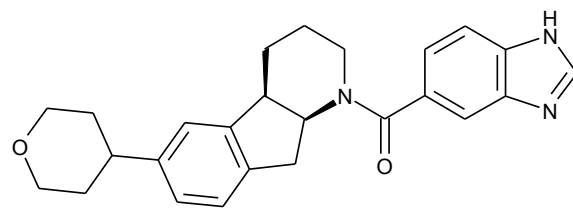
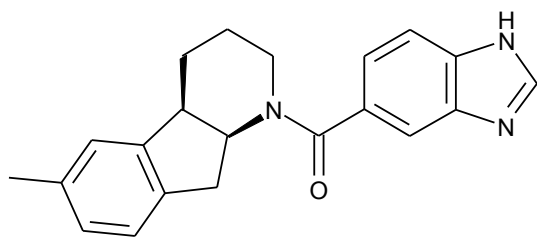


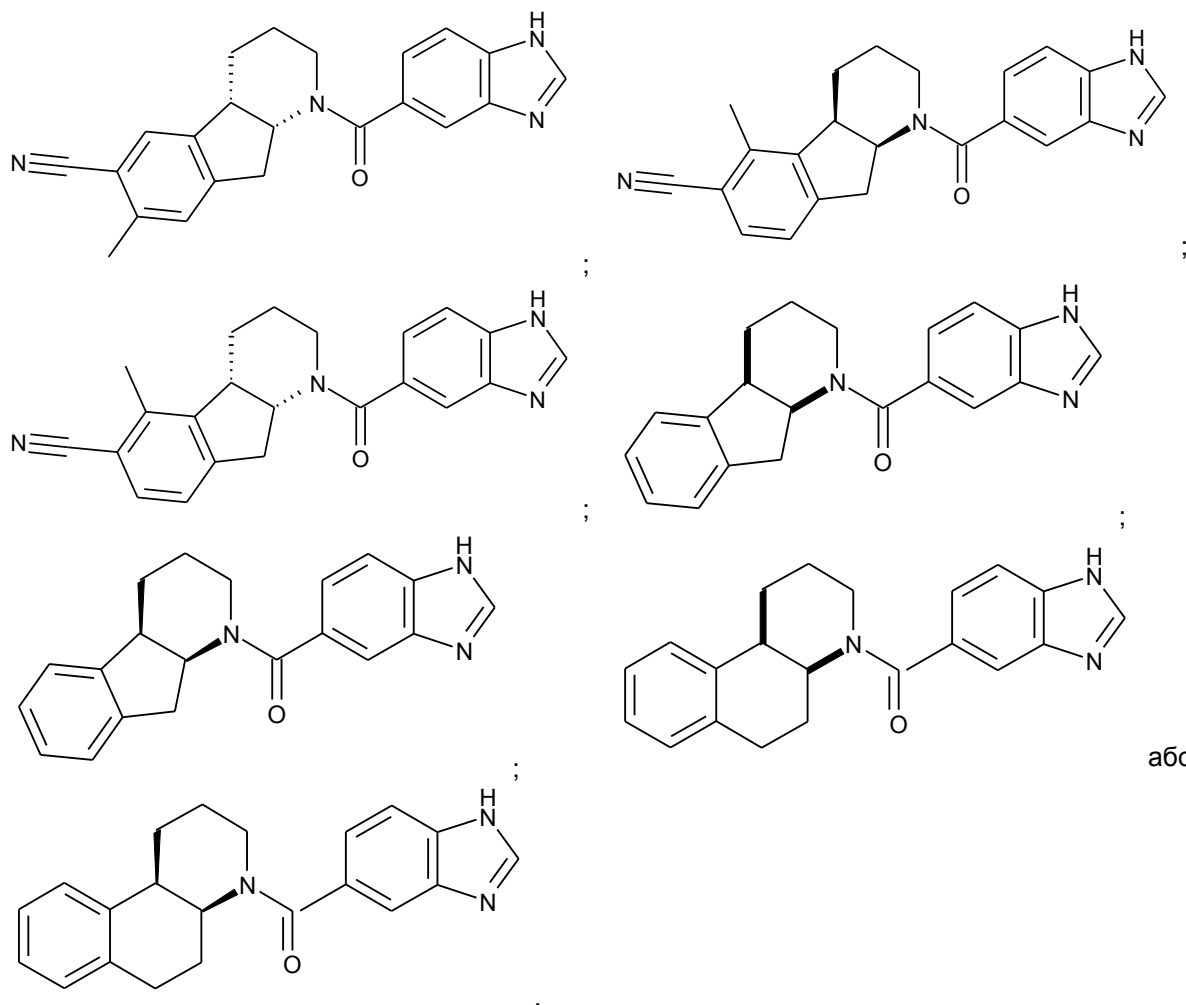
;



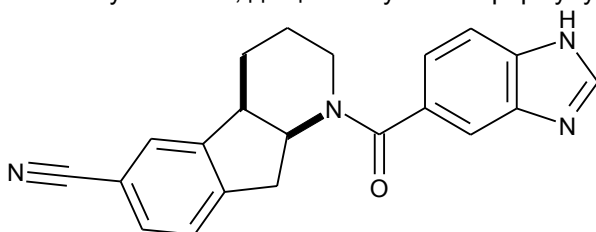
;



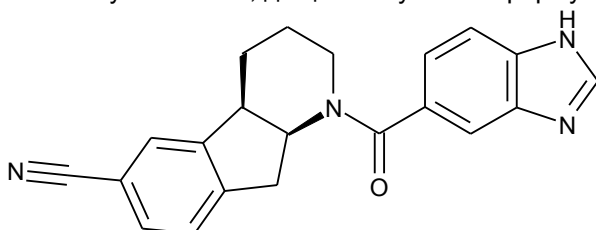




або її фармацевтично прийнятна сіль, або її сольват.
17. Сполука за п. 1, де ця сполука має формулу



5 або її фармацевтично прийнятна сіль, або її сольват.
18. Сполука за п. 17, де ця сполука має формулу



або її фармацевтично прийнятна сіль, або її сольват.

- 10 19. Сполука за будь-яким із пунктів 1-18 або її фармацевтично прийнятна сіль як медикамент.
20. Фармацевтична композиція, яка містить щонайменше одну сполуку за будь-яким із пунктів 1-18 або її стереоізомер, або її фармацевтично прийнятну сіль, або її сольват разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями.

21. Сполука за будь-яким із пунктів 1-18 або її стереоізомер, або її суміші, або її фармацевтично прийнятна сіль, або її сольват для лікування або профілактики захворювань або станів, на які можна впливати шляхом пригнічення ферменту 11 β -гидроксистероїддегідрогеназа (HSD) 1, таких як метаболічні розлади.
- 5 22. Сполука за пунктом 21, де захворювання або стан вибираються з цукрового діабету типу 1 і типу 2, метаболічного розладу, ретинопатії, нефропатії, невропатії, гіпоглікемії, гіперінсулінемії, резистентності до інсуліну, метаболічного синдрому, дисліпідемії, атеросклерозу, ожиріння, високого кров'яного тиску, хронічної серцевої недостатності, набряку, гіперурикемії, гострої ниркової недостатності, глаукоми, остеопорозу, когнітивного порушення, тривожності, депресії,
- 10 23. Сполука за пунктом 21, де захворювання або стан вибираються з групи, яка складається з цукрового діабету 2 типу, ожиріння, непереносимості глюкози, гіперглікемії, гіперліпідемії, резистентністю до інсуліну і дисліпідемії.
- 15 24. Сполука за пунктом 21, де захворюванням або станом є цукровий діабет 2 типу.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601