



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92009** (13) **C2**(51) **МПК (2009)****A61K 31/47****C07D 215/20** (2006.01)**C07D 401/12** (2006.01)**A61K 31/4709**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**  
**ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД****(54) ПОХІДНІ 4-ФЕНІЛ-5-ОКСО-1,4,5,6,7,8-ГЕКСАГІДРОХІНОЛІНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДНОСТІ**

1

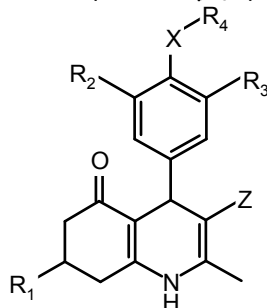
2

**(21)** a200711804**(22)** 02.05.2006**(24)** 27.09.2010**(86)** PCT/EP2006/061978, 02.05.2006**(31)** 05103741.4**(32)** 04.05.2005**(33)** EP**(46)** 27.09.2010, Бюл.№ 18, 2010 р.**(72)** КАРСТЕНС ВІЛЛЕМ ФРЕДЕРІК ЙОГАН, NL,  
ТІММЕРС КОРНЕЛІС МАРИУС, NL**(73)** Н.В. ОРГАНОН, NL**(56)** WO 03004028 A

US 6087503 A

WO 0078768 A

WO 9606610 A

DATABASE CAPLUS CHEMICAL ABSTRACTS  
SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002288485  
retrieved from STN accession no. 1802 Database  
accession no.1981:497547 compound with rn: 78050-  
81-4P abstract & VITOLINA, R. et al: "Synthesis and  
study of the pharmacological activity of derivatives of  
condensed 1,4-dihydropyridines" KHIMIKO-  
FARMATSEVTICHEKII ZHURNAL, 15(1), 39-42  
CODEN: KHFZAN; ISSN: 0023-1134, 1981.**(57)** 1. Похідна 2-метил-4-феніл-5-оксо-1,4,5,6,7,8-  
гексагідрохіноліну формули 1

, Формула 1

в якій

R<sup>1</sup> - (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл або (2-6C)алкініл;R<sup>2</sup> - галоген;R<sup>3</sup> - SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> або (1-4C)алкокси, як варіант, за-  
міщений одним або більше атомами флуору;X - O або NR<sup>7</sup>;R<sup>4</sup> - R<sup>8</sup>-(2-8C)алкіл, R<sup>8</sup>-(3-8C)алкеніл, R<sup>8</sup>-(3-  
8C)алкініл або R<sup>8</sup>-(2-4C)алкокси(2-4C)алкіл;Z - CN або NO<sub>2</sub>;R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> є незалежно H або (1-4C)алкілом;або R<sup>5</sup> разом з R<sup>6</sup> і N, до якого вони приєднані,  
утворюють 3-8-членне насичене кільце, яке, як  
варіант, має додаткові гетероатоми, вибрані з O і  
S;R<sup>8</sup> - OH, (1-4C)алкокси, NH<sub>2</sub>; NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>,  
NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> або C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;R<sup>7</sup> і R<sup>9</sup> є незалежно H або (1-4C)алкілом;R<sup>10</sup> - (1-4C)алкіл, (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, або  
феніл(1-4C)алкіл або (2-5C)гетероарил(1-4C)алкіл,  
обидва, як варіант, заміщені на (гете-  
ро)ароматичному кільці одним або більше заміс-  
никами, вибраними з OH, NH<sub>2</sub>, галогену, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>,  
CN, (1-4C)алкілу, (1-4C)алкокси і (ді)(1-  
4C)алкіламіно;R<sup>11</sup> - (1-4C)алкіл, (2-4C)алкеніл, (2-4C)алкініл, (1-  
4C)алкокси(1-4C)алкіл, (3-6C)циклоалкіл, (1-  
4C)алкокси, (ді)(1-4C)алкіламіно або феніл або (2-  
5C)гетероарил, обидва, як варіант, заміщені на  
(гетеро)ароматичному кільці одним або більше  
замісниками, вибраними з OH, NH<sub>2</sub>, галогену, NO<sub>2</sub>,  
CF<sub>3</sub>, CN, (1-4C)алкілу, (1-4C)алкокси і (ді)(1-  
4C)алкіламіно;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Похідна 2-метил-4-феніл-5-оксо-1,4,5,6,7,8-  
гексагідрохіноліну за п. 1, яка **відрізняється** тим,  
що X є O.3. Похідна 2-метил-4-феніл-5-оксо-1,4,5,6,7,8-  
гексагідрохіноліну за п. 1 або 2, яка **відрізняється**  
тим, що R<sup>1</sup> є (1-6C)алкілом.4. Похідна 2-метил-4-феніл-5-оксо-1,4,5,6,7,8-  
гексагідрохіноліну за будь-яким пп. 1-3, яка **відрі-**  
**зняється** тим, що R<sup>2</sup> є Cl, Br або I.5. Похідна 2-метил-4-феніл-5-оксо-1,4,5,6,7,8-  
гексагідрохіноліну за будь-яким пп. 1-4, яка **відрі-**  
**зняється** тим, що Z є CN.6. Похідна 2-метил-4-феніл-5-оксо-1,4,5,6,7,8-  
гексагідрохіноліну за будь-яким пп. 1-5, яка **відрі-**  
**зняється** тим, що R<sup>3</sup> є SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>.7. Похідна 2-метил-4-феніл-5-оксо-1,4,5,6,7,8-  
гексагідрохіноліну за будь-яким пп. 1-6, яка **відрі-**(13) **C2**(11) **92009**(19) **UA**

зняється тим, що призначена для застосування у терапії.

8. Фармацевтична композиція, яка містить похідну 2-метил-4-феніл-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагідрокіноліну за будь-яким пп. 1-6 і фармацевтично прийнятні допоміжні речовини.

Винахід стосується похідних 2-метил-4-феніл-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагідрокіноліну, фармацевтичних композицій, що містять їх, і застосування зазначених похідних у виготовленні медикаментів для лікування безплідності.

Гонадотропіни грають важливу роль у різних функціях тіла, включаючи метаболізм, терморегуляцію і репродуктивний процес. Гонадотропіни діють на певні типи гонадних клітин, ініціюючи цим оварійну і тестикулярну диференціацію і стероїдогенез. Слизовий гонадотропін FSH (гормон стимуляції фолікул), наприклад, грає головну роль у стимуляції розвитку і дозрівання фолікул, а LH (гормон лютеїнізації) викликає овуляцію (Sharp, R.M. Clin Endocrinol. 33:787-807, 1990; Dorrington and Armstrong, Recent Prog. Horm. Res. 35:301-342, 1979). Наразі FSH застосовують у клініці для оваріальної стимуляції, тобто оваріальної гіперстимуляції для запліднення *in vitro* (TVF) і індукування овуляції у безплідних ановуляторних жінок (Insler, V., Int. J. Fertility 33:85-97, 1988, Navot and Rosenwaks, J. Vitro Fert. Embryo Transfer 5:3-13, 1988), а також при чоловічому гіпогадізмі і безплідності. Гонадотропін FSH вивільняється з переднього гіпофізу під впливом гормону, що вивільняє гонадотропін і естрогени, і з плаценти під час вагітності. У жінок FSH діє на яєчник, сприяючи розвитку фолікул і є головним гормоном, що регулює секрецію естрогенів. У чоловіків FSH відповідає за цілісність насіннєносних трубочок і діє на клітини Сертолі, сприяючи гаметогенезу. Очищений FSH використовують клінічно для лікування безплідності у жінок і деяких типів порушення сперматогенезу у чоловіків. Гонадотропін, призначений для терапевтичних цілей може бути ізольований з сечі людини, але з низькою чистотою (Morse et al., Amer. J. Reproduct. Immunol. and Microbiology 17:143, 1988). Вони також можуть бути приготовлені як рекомбінантні гонадотропіни. Рекомбінантний людський FSH є у продажу і використовується для сприяння репродукції (Olijve et al. Mol. Hum. Reprod. 2:371, 1996; Devroey et al. Lancet 339:1170, 1992).

Дія гормону FSH опосередковується специфічним рецептором плазмової мембрани, який є членом великої родини рецепторів, сполучених з G-протеїнами. Ці рецептори складаються з одиночних поліпептидів з 7 трансмембранними доменами і можуть взаємодіяти з G-протеїнами, викликаючи активацію аденілатциклази.

Рецептор FSH є високоспецифічним об'єктом у процесі росту оваріальних фолікул і експресується виключно у яєчнику. Блокування цього рецептора або пригнічення сигналів, що звичайно відбувається після активації опосередкованого FSH рецептора, порушує розвиток фолікули і, отже,

9. Застосування похідної 2-метил-4-феніл-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагідрокіноліну за будь-яким пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятних солі або сольвату у виготовленні медикаменту для лікування розладів плодючості.

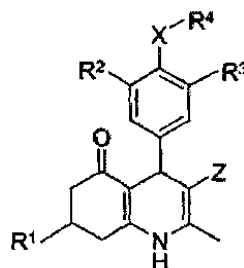
овуляцію і плідність. Низькомолекулярні антагоністи FSH можуть бути основою нових контрацептивів, а низькомолекулярні агоністи FSH можуть бути використані у тих же клінічних застосуваннях, як і природний FSH, тобто для лікування безплідності і гіперстимуляції яєчника при заплідненні *in vitro*.

Низькомолекулярні міметики FSH з агоністичними властивостями були описані у заявках WO 2000/08015 і WO 2002/09706.

Деякі похідні тетрагідрокіноліну були описані у заявці WO 2003/004028 як модулятори FSH з агоністичними або антагоністичними властивостями.

Залишається потреба у низькомолекулярних гормоніміметиках, здатних селективно активувати рецептор FSH.

Винахід стосується похідних 2-метил-4-феніл-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагідрокіноліну загальної формули I



Формула I

де  
 $R^1$  - (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл або (2-6C)алкініл;  
 $R^2$  - галоген;  
 $R^3$  -  $SO_2NR^5R^6$  або (1-4C)алкокси, як варіант, заміщений одним або більше атомами флуору;  
 $X$  - O або  $NR^7$ ;  
 $R^4$  -  $R^8$ -(2-8C)алкіл,  $R^8$ -(3-8C)алкеніл,  $R^8$ -(3-8C)алкініл або  $R^8$ -(2-4C)алкокси(2-4C)-алкіл;  
 $Z$  - CN або  $NO_2$ ;  
 $R^5$  і  $R^6$  є незалежно H або (1-4C)алкілом; або  $R^5$  разом з  $R^6$  і N, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членне насичене кільце, як варіант, з додатковими гетероатомами, вибраними з O і S;  
 $R^8$  - OH, (1-4C)алкокси,  $NH_2$ ;  $NR^9C(O)R^{11}$ ,  $NR^9SO_2R^{11}$  або  $C(O)NR^9R^{10}$ ;  
 $R^7$  і  $R^9$  є незалежно H або (1-4C)алкілом;  
 $R^{10}$  - (1-4C)алкіл, (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл або феніл(1-4C)алкіл, або (2-5C)гетероарил(1-4C)алкіл, як варіант, обидва заміщені на (гетеро)ароматичному кільці одним або більше замісниками, вибраними з OH,  $NH_2$ , галогену,  $NO_2$ ,  $CF_3$ , CN, (1-4C)-алкілу, (1-4C) і (ди)(1-4C)алкіламіно;

$R^{11}$  - (1-4C)алкіл, (2-4C)алкеніл, (2-4C)алкініл, (1-4C)алкокси(1-4C)алкіл, (3-6C)-циклоалкіл, (1-4C)алкокси, (ди)(1-4C)алкіламіно або феніл або (2-5C)гетероарил, обидва, як варіант, заміщені на (гетеро)ароматичному кільці одним або більше замісниками, вибраними з OH, NH<sub>2</sub>, галогену, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, (1-4C)алкілу, (1-4C)алкокси і (ди)(1-4C)алкіламіно;

або її фармацевтично прийнятної солі.

Похідні 2-метил-4-феніл-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагідрокіноліну згідно з винаходом є потужними активаторами рецептора FSH і можуть бути використані у тих же клінічних застосуваннях, як і природний FSH, оскільки вони діють як агоністи, але з тією перевагою, що вони можуть бути приготувані синтетично, можуть мати іншу стабільність і можуть бути введені пацієнту іншим шляхом.

Отже, агоністи рецептора FSH згідно з винаходом можуть бути застосовані у лікуванні розладів плодючості, наприклад, для контрольованої оваріальної гіперстимуляції і процедур IVF.

Термін (1-4C)алкіл означає розгалужену або нерозгалужену алкільну групу з 1-4 атомами карбону, а саме, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, втор-бутіл і трет-бутіл.

Термін (1-6C)алкіл означає розгалужену або нерозгалужену алкільну групу з 1-6 атомами карбону, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, трет-бутіл, n-пентил і n-гексил.

Термін (2-4C)алкіл означає розгалужену або нерозгалужену алкільну групу з 2-4 атомами карбону.

Термін (2-8C)алкіл означає розгалужену або нерозгалужену алкільну групу з 2-8 атомами карбону.

Термін (3-8C)алкеніл означає розгалужену або нерозгалужену алкенільну групу з 3-8 атомами карбону, наприклад, 2-пропеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, пентеніл, гексеніл і октеніл.

Термін (2-6C)алкеніл означає розгалужену або нерозгалужену алкенільну групу з 2-6 атомами карбону, наприклад, етеніл, n-пропеніл, 2-метил-2-пропеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, пентеніл і гексеніл.

Термін (2-4C)алкеніл означає розгалужену або нерозгалужену алкенільну груп з 2-4 атомами карбону, наприклад, етеніл, 2-пропеніл, 2-метил-2-пропеніл, 2-бутеніл і 3-бутеніл.

Термін (3-8C)алкініл означає розгалужену або нерозгалужену алкінільну групу з 3-8 атомами карбону, наприклад, 2-пропініл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, пентиніл, гексиніл і октиніл.

Термін (2-6C)алкініл означає алкінільну групу з 2-6 атомами карбону, наприклад, ети-ніл, 2-пропініл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, пентиніл і гексиніл.

Термін (2-4C)алкініл означає алкінільну групу з 2-4 атомами карбону, наприклад, етиніл, 2-пропініл, 2-бутиніл і 3-бутиніл.

Термін (1-4C)алкокси означає алкоксигрупу з 1-4 атомами карбону, з алкільним компонентом, який був визначений вище. Бажаними є (1-2C)алкоксигрупи.

Термін (3-6C)циклоалкіл означає циклоалкільну групу з 3-6 атомами карбону, а саме, циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

Термін (3-6C)циклоалкіл(1-4C)алкіл означає циклоалкілалкільну групу, в якій цикло-алкільна

група має 3-6 атомів карбону і є такою ж, що була визначена вище, а алкільна група з 1-4 атомами карбону є такою ж, що була визначена вище.

Термін (2-5C)гетероарил означає заміщену або незаміщену ароматичну групу з 2-5 атомами карбону і щонайменше з одним гетероатомом, вибраним з N, O і S, наприклад, імідазоліл, тіадіазоліл, піридиніл, тієніл або фурил. Бажаними гетероарильними групами є тієніл, фурил і піридиніл. (2-5C)гетероарильна група може бути приєднана через атом карбону або гетероатом.

Термін (2-5C)гетероарил(1-4C)алкіл означає гетероарилалкільну групу, гетероарильна група якої має 2-5 атомів карбону і є подібною визначеній вище, а алкільна група має 1-4 атомів карбону і подібна визначеній вище. (2-5C)гетероарильна група може бути заміщена на (гетеро)ароматичному кільці одним або більше замісниками, вибраними з OH, NH<sub>2</sub>, галогену, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, (1-4C)алкілу, (1-4C)алкокси і (ди)(1-4C)алкіламіно.

Термін феніл(1-4C)алкіл означає фенільну групу, приєднану до алкільної групи з 1-4 атомами карбону, визначеної вище. Фенільна група може бути заміщена одним або більше замісниками, вибраними з OH, NH<sub>2</sub>, галогену, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, (1-4C)алкілу, (1-4C)алкокси і (ди)(1-4C)алкіламіно.

Термін (ди)(1-4C)алкіламіно означає аміногрупу, монозаміщену або дизаміщену алкільними групами, кожна з яких має 1-4 атомів карбону і є подібною зазначеній вище.

У формулі I  $R^5$  разом з  $R^6$  і N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-8-членне кільце, як варіант, з додатковими гетероатомами, вибраними з O і S. Прикладами такого кільця є піролідин-1-іл, піперидин-1-іл, азепін-1-іл, морфолін-4-іл і тіоморфолін-4-іл.

Термін галоген означає флуор, хлор, бром або йод; бажаними є хлор, бром або йод.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" означає солі, які з медичної точки зору є придатними для застосування у контакті з тканинами людини і нижчих тварин без проявів токсичності, подразнень, алергічних реакцій тощо і мають прийнятне відношення перевага/ризик. Фармацевтично прийнятні солі є добре відомими. Вони можуть бути отримані під час кінцевої ізоляції і очищення сполуки винаходу або реакцією вільноосновної функції з придатною неорганічною кислотою, наприклад, гідрохлорною, фосфорною або сульфуровою, або з органічною кислотою, наприклад, аскорбіною, лимонною, виннокам'яною, молочною, малеїною, маленовою, фумаровою, гліколевою, бурштиною, пропіоною, оцтовою, метансульфоною тощо.

В одному з аспектів винахід стосується сполуки формули I, в якій X=O.

Винахід також стосується сполуки формули I, в якій  $R^1$  - (1-6C)алкіл. Зокрема, винахід стосується сполук, в яких  $R^1$  - (1-4C)алкіл. Бажано, коли  $R^1$  - n-пропіл.

Іншим аспектом винаходу є сполуки формули I, в якій R є Cl, Br або I.

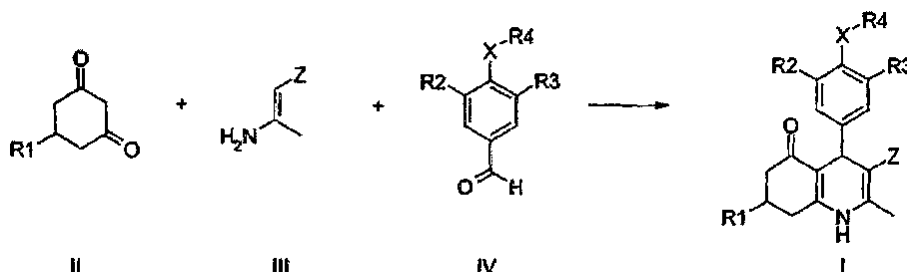
В іншому аспекті винахід стосується сполуки формули I, в якій Z є CN.

Винахід також стосується сполуки загальної формули I, в якій  $R^3$  є  $SO_2NR^5R^6$ .

У ще одному аспекті винахід стосується сполук, в яких одне або більше конкретних визначень груп  $R^1$ - $R^4$ , X і Z комбінуються з визначенням похідних 2-метил-4-феніл-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагідрохіноліну формули I.

В іншому аспекті винахід стосується сполук формули I, де  $E_{K50}$  в аналізі на зв'язування становить менше  $10^{-6}M$  (приклад 33).

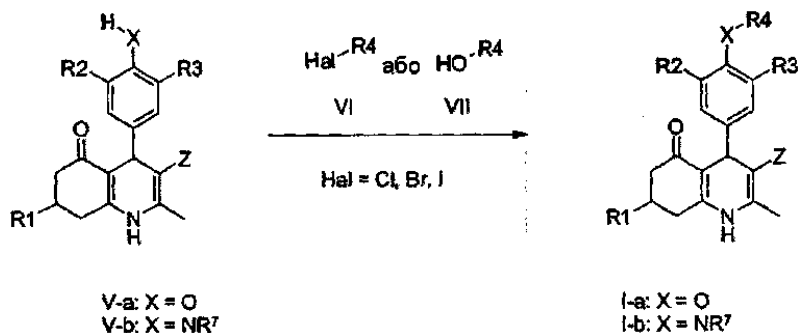
Далі розглядаються способи приготування похідних 2-метил-4-феніл-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагідрохіноліну винаходу.



Похідні 1,4,5,6,7,8-гексагідрохіноліну I винаходу можуть бути приготовлені реакцією циклогексан-1,3-діонів загальної формули II, енамінів загальної формули III і бензальдегідів загальної формули IV, в якій  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X і Z є такими, що були визначені вище (добре відома трикомпонентна реакція циклоконденсації типу Ганцша).

Опис таких реакцій можна знайти у: Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002) 1481-1484, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (2002) 1141-1156, Synlett

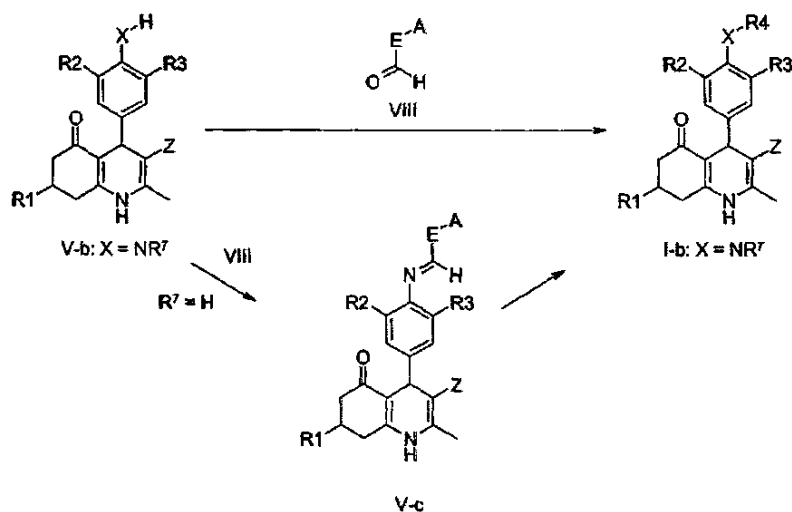
(2002) 89-92, Drug Dev. Res. 51 (2000) 233-243, J. Med. Chem. 42 (1999) 10 1422-1427, *ibid.* 5266-5271, *ibid.* 41 (1998) 2643-2650, WO 9408966, Arzneim.-Forsch./Drug Res. 45 (1995) 1054-1056, J. Med. Chem. 34 (1991) 2248-2260, *ibid.* 17 (1974) 956-65, Chem. Rev. 72 (1972), 1-42. Такі реакції звичайно проводять при підвищеній температурі у протонному розчиннику, наприклад, оцтовій кислоті, (ізо)пропанолі, етанолі, метанолі або їх сумішах.



В іншому варіанті сполуки загальної формули I-a, в якій  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і Z є такими, що були визначені вище, а  $X=O$ , можна отримати стандартним O-алкілюванням сполуки загальної формули V-a. Звичайно цю реакцію проводять у розчиннику, наприклад, ДХМ, N,N-ДМФ, ДМСО, етанолі, ТГФ, 1,4-діоксані або толуолі з відповідними заміщеними алкілгалогенідами формули VI ( $Hal=Cl, Br, I$ ), у присутності основи, наприклад, тріетиламіну, N,N-діізопропілетиламіну (DIPEA), карбонату калію, карбонату цезію або гідриду натрію, як варіант, у присутності каталітичної кількості йодиду калію або йодиду тетрабутиламонію, і отримують O-алкіловані похідні формули I-a. В іншому варіанті

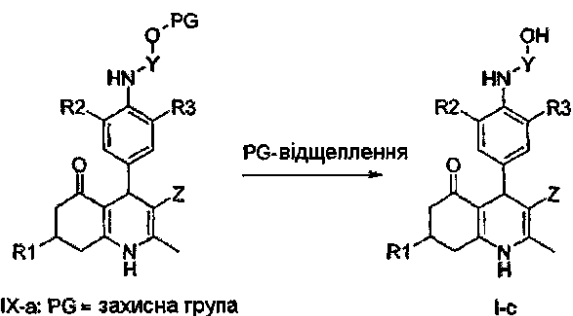
O-алкіловані сполуки загальної формули I-a можна отримати відомою реакцією Міцунобу з спиртами формули VII, трифенілфосфіном (як варіант, зв'язаним смолою) і діалкіл-азодикарбоксилатом (наприклад, діетил-азодикарбоксилатом) у належному розчиннику, наприклад, 1,4-діоксані, ТГФ або ДХМ при підвищеній або зовнішній температурі.

Сполуки загальної формули I-b, в якій  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і Z є такими, що були визначені вище, а  $X=NR^7$ , можуть бути отримані N-алкілюванням сполук загальної формули V-b сполуками загальної формули VI, як це було описано для перетворення сполуки V-a у I-a



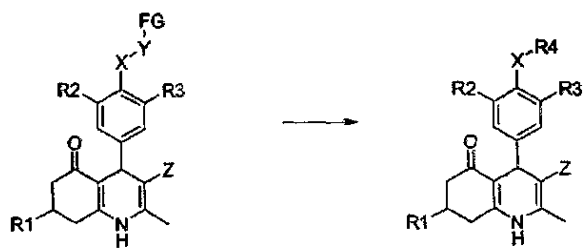
В іншому варіанті сполуки загальної формули I-b можуть бути приготовлені відновлювальним амінуванням відповідних заміщених альдегідів формули VIII, в якій E-A є заміщеною алкільною групою (наприклад, 3-етокси-пропіональдегідом, (2-метокси-етокси)-ацетальдегідом, 7-гідроксипентаналом) з сполуками V-b і відповідним відновлювачем, наприклад, ціаноборогідридом натрію або триацетоксиборогідридом натрію або цинк/оцтовою кислотою. Відновлювальне амінування добре відоме фахівцям. Сполуки загальної формули V-b можуть бути перетворені у відповідні іміни формули V-c реакцією з альдегідами VIII добре відомими методами з подальшим відновленням, наприклад, борогідридом натрію, з отриманням сполук I-b.

Наприклад, сполуки загальної формули I-c можуть бути отримані видаленням захисної групи з сполук загальної формули IX-a, в якій PG - придатна



IX-a: PG = захисна група

Y = алкіл, алкеніл, алкініл або алкоксиалкільна група



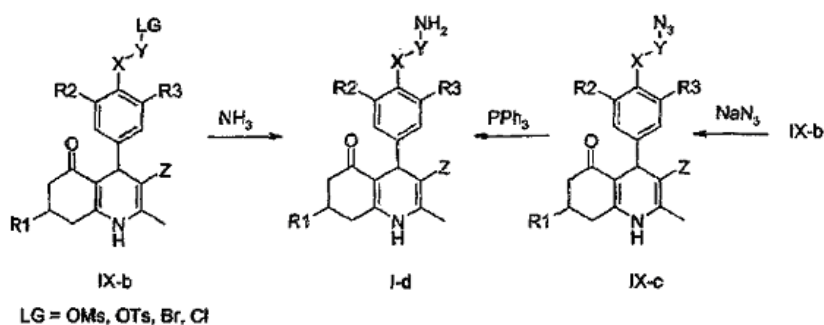
IX: Y = алкіл, алкеніл, алкініл або алкоксиалкільна група

FG = функціональна група

Крім того, похідні 1,4,5,6,7,8-гексагідрокіноліну I винаходу можуть бути приготовлені з відповідних функціоналізованих похідних 1,4,5,6,7,8-гексагідрокіноліну загальної структури IX, в якій R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X і Z є такими, що були визначені вище, а Y є заміщеним алкілом, алкенілом, алкінілом або алкоксиалкільною групою і FG є функціональною групою (наприклад, галогенідом, захищеним гідроксилом, захищеною аміно, азидо, ціано, карбоною кислотою, естером тощо, яка може бути перетворена у групи R<sup>8</sup>).

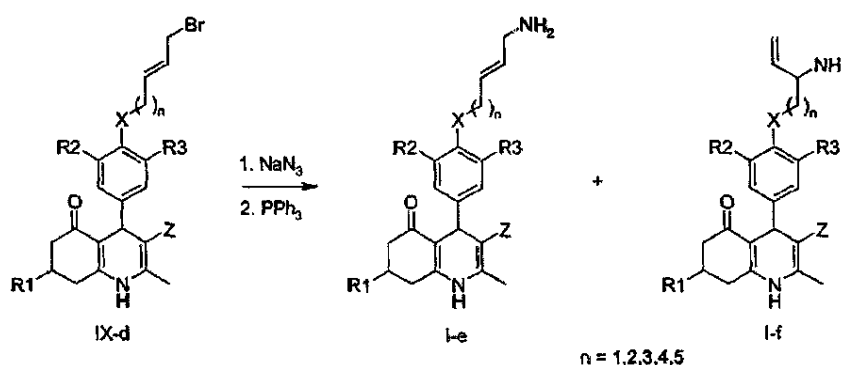
захисна група, наприклад, t-бутилдиметилсиліл (TBDMS), тетрагідропіраніл (ТГП) або бензоат. Маніпуляції з захисними групами є добре відомими (див. Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, John Wiley & sons, Inc., New York, 1999).

Сполуки загальної формули I-d, в якій R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X і Z є такими, що були визначені вище, приготують з сполук загальної формули IX-b, де LG - відщеплювана група, обробкою водним амонієм у відповідному розчиннику, наприклад, 1,4-діоксані, ацетонітрилі або ТГФ. В іншому варіанті сполуки загальної формули IX-b можуть бути оброблені азидом натрію у відповідному розчиннику, наприклад, N,N-ДМФ або ТГФ з отриманням сполук загальної формули IX-c, які можуть бути відновлені відомою реакцією Стодінджера, з використанням трифенілфосфіну (як варіант, зв'язаного смолою) у вологому ТГФ, як варіант, у присутності водної HCl з отриманням сполук загальної формули I-d.

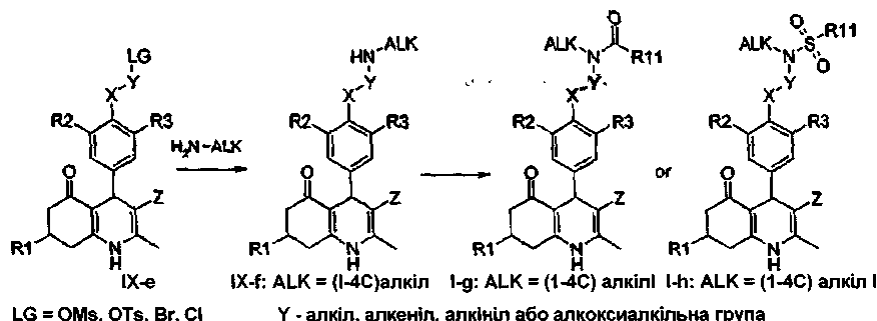


Y = алкіл, алкеніл, алкініл або алкоксиалкільна група

В окремих випадках сполук IX-d, в яких LG - бромід в алінійній позиції, реакція з азидом натрію і потім відновленням Стодінджера дає



регіоізомерні продукти загальних формул I-e і I-f, відповідно.



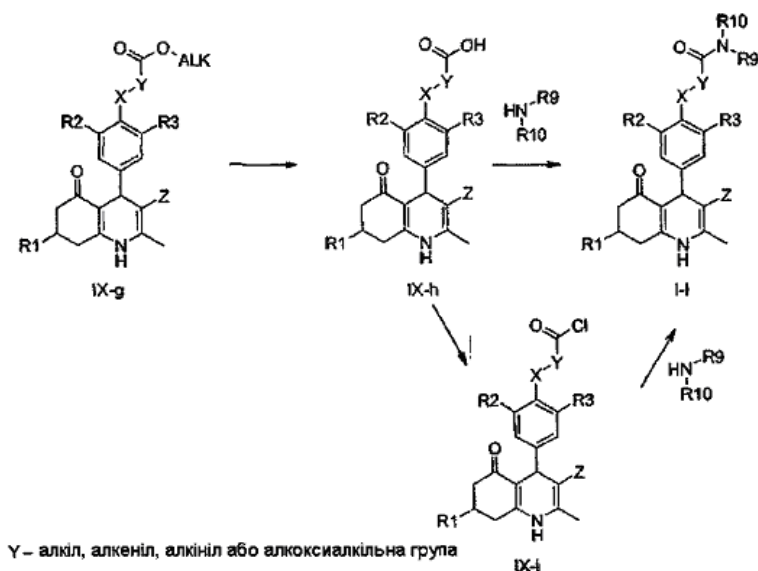
Сполуки загальних формул I-g і I-h, в яких  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{11}$ , X і Z є такими, що були визначені вище, можуть бути приготовлені стандартним N-ацилюванням або N-сульфонілюванням сполук загальної формули IX-f, які синтезують з похідних IX-e і (1-4C)алкіламінів загальної формули  $H_2N-ALK$ . Звичайно сполуки IX-f реагують у розчиннику, наприклад, ДХМ, N,N-ДМФ, етанолі, ТГФ, 1,4-діоксані, толуолі, 1-метилпіролідін-2-оні або піридині з відповідним чином заміщеним ацилгалогенідом (наприклад,  $R^{11}-C(O)-Cl$ ), кислотним ангідридом ( $R^{11}-C(O)-O-C(O)-R^{11}$ ) або сульфонілгалогенідом (наприклад,  $R^{11}-SO_2-Cl$ ) у присутності основи, наприклад, тріетиламіну, N,N-діізопропілетиламіну (DIPEA) або піридину, з отриманням N-ацилованих або N-сульфонілованих похідних формули I-g і I-h, відповідно. В іншому варіанті, N-ациловані сполуки загальної формули I-g можуть бути отримані реакцією похідних IX-f з карбоновими кислотами за-

гальної формули  $R^{11}-COOH$  у присутності сполучаючого реагента, наприклад, діізопропілкарбодііміду (DIC), (3-диметиламінопропіл)-етилкарбодііміду (EDCI), тетрафлуорборату O-(бензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (TBTU) або гексафлуорфосфату O-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (HATU) і третинної амінової основи (наприклад, DIPEA) у розчинник наприклад, N,N-ДМФ або ДХМ при зовнішній або підвищеній температурі.

Похідні карбонової кислоти загальної формули IX-h, які можна отримати сапоніфікацією відповідних алкілових естерів IX-g, можуть бути конденсовані з амінами загальної структур  $R^9R^{10}NH$  з використанням сполучаючого реагента, як це було описано для приготування похідних I-g з сполук IX-f, і з отриманням сполук формули I-i, в яких  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ , X і Z є такими, що були визначені вище, а Y є алкілом, алкенілом, алкінілом або алкоксиал-

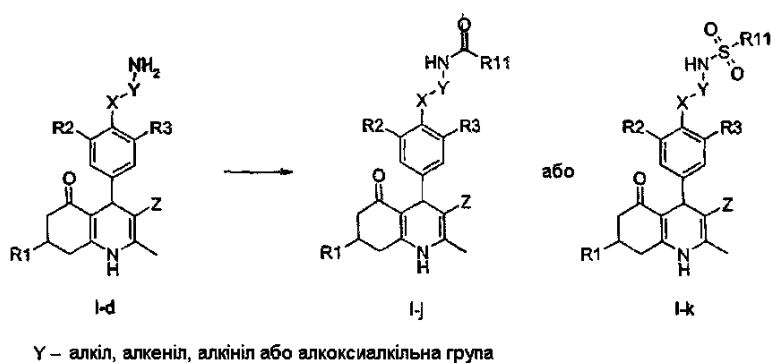
кільною групою. В іншому варіанті сполуки загальної формули IX-h можуть бути перетворені у відповідні кислотні хлориди IX-i відомими методами. Обробка карбонових кислот загальної формули IX-h тіонілхлоридом або оксалілхлоридом і ДМФ у відповідному розчиннику, наприклад, ДХМ або

толуолі, дає відповідні кислотні хлориди IX-i. Подальша реакція з амінами загальної структури  $R^9R^{10}NH$ , як варіант, у присутності відповідної третинної амінової основи дає сполуки загальної формули I-i.



Сполуки загальної формули I-d можуть бути N-ациловані з отриманням сполук загальної форму-

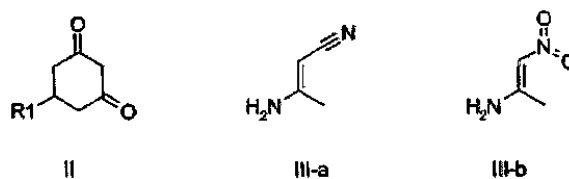
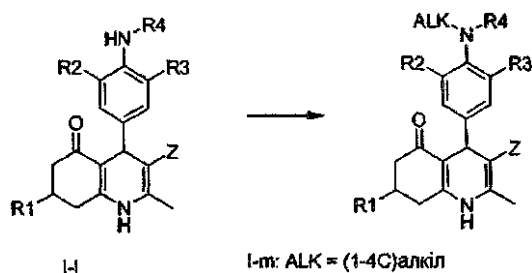
ли I-j, в якій  $R^1, R^2, R^3, R^{11}, X$  і  $Z$  є такими, що були визначені вище.



Ці ацилювання можна здійснити згідно з процедурами синтезу описаними для приготування похідних I-g з сполук IX-f.

Подібно до реакції N-сульфонілування похідних IX-f для отримання сполук I-h сполуки I-d можуть бути сульфоновані для отримання сполук I-k, в яких  $R^1, R^2, R^3, R^{11}, X$  і  $Z$  є такими, що були визначені вище.

Сполуки загальної формули 1-1, в якій  $R^1, R^2, R^3, R^4$  і  $Z$  є такими, що були визначені вище, можуть бути відновлювально алкіловані простими альдегідами або кетонами (формальдегідом, ацетальдегідом, пропіональдегідом, бутіральдегідом, ацетоном або бутан-2-оном) методом, описаним для приготування сполук I-b з V-b, з отриманням сполук загальної формули I-m, в яких  $R^1, R^2, R^3, R^4$  і  $Z$  є такими, що були визначені вище.



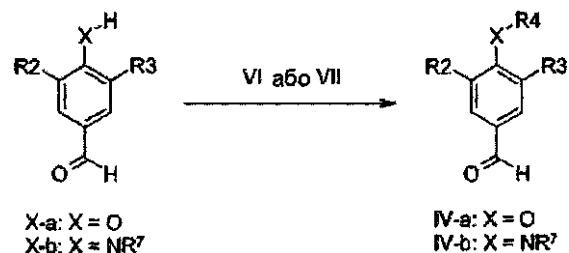
Заміщені циклогексан-1,3-діони загальної формули II є у продажу або можуть бути приготовлені за відомими процедурами. Відповідні приклади

можна знайти у: J. Med. Chem. 43 (2000) 4678-4693, Tetrahedron 56 (2000) 4753-4758, J. Med. Chem. 35 (1992) 3429-3447, *ibid.* 24 (1981) 1026-1034, Org. Synt. Coll. Vol. V (1973) 400, Chem. Ber. 88 (1955) 316-327, Justus Liebig Ann. Chem. 570 (1950) 15-31.

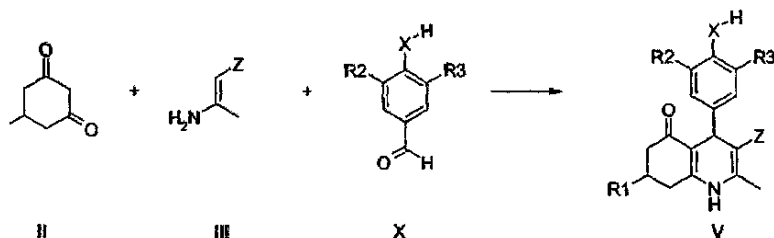
Сполуки формули III-a є у продажу, а сполуки III-b описано у літературі: DrugDev. Res. 51 (2000) 225-232.

Бензальдегіди загальної формули IV-a, в якій  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  є такими, що були визначені вище, а  $X=O$  можна приготувати з бензальдегідів загальної формули X-а методом, описаним для перетворення сполук формули V-a у I-a. Сполуки загальної формули IV-b, в якій  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  є такими, що були визначені вище, а  $X=N-R^7$ , приготують з похід-

них X-b методом, описаним для перетворення сполук формули V-b у похідні I-b.

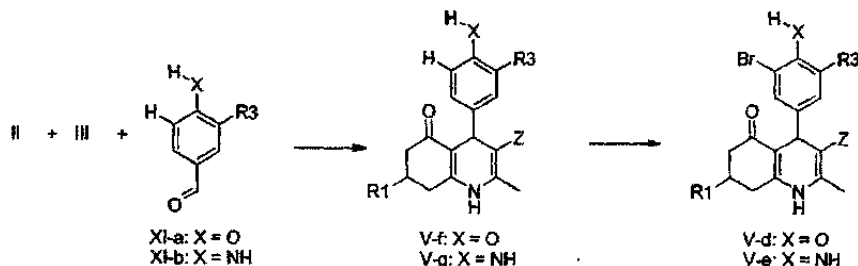


Похідні 1,4,5,6,7,8-гексагідрохіноліну загальної формули V можуть бути приготувані згаданою вище реакцією Ганцша циклоконденсації між циклогександіонами II, енамінами III і альдегідами X.



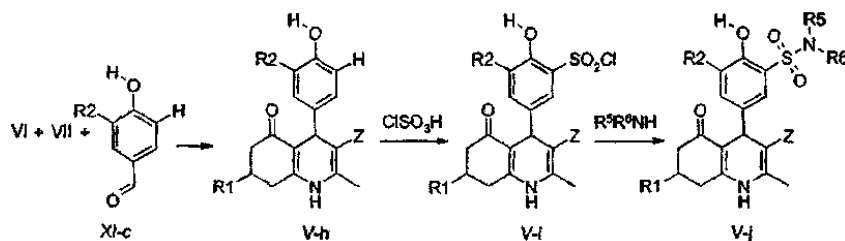
Сполуки загальної формули V-d-e, де  $R^2$  є Br, можуть бути також отримані ортобромінуванням фенолів або анілінів відомими методами. Так, сполуки формули V-f-g, синтезовані з сполук II і III і альдегідів XI реакцією циклоконденсації (Ганц-

ша) дають сполуки формули V-d-e після обробки бромом у відповідному розчиннику, наприклад, оцтовій кислоті, етанолі або ДХМ або їх сумішах, як варіант у присутності ацетату натрію.



В іншому варіанті, N-бромсукцинімід у N,N-ДМФ або ацетонітрилі може бути використаний для здійснення цього перетворення (див., напри-

клад, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 6 (2000) 1113-1118, J. Org. Chem. 44 (1979), 4733-4735).

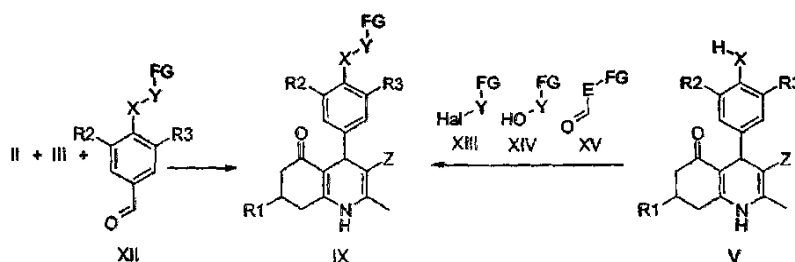


Крім того, сполуки загальної формули V-j, в якій  $R^3$  - аminosульфонільна група, а  $X=O$ , можуть бути отримані реакцією амінів загальної формули  $R^5R^6NH$  з сполуками загальної формули V-i, як варіант, у присутності третинної амінової основи, наприклад, тріетиламіну або DIPEA. Сполуки V-i отримують хлорсульфонілуванням сполук загаль-

ної формули V-h, наприклад, хлоросульфонуванням фенолів (див. Tetrahedron 53 (1997) 4145-4158, Bioorg. Med. Chem. Lett. 13 (2003) 379-382).

Сполуки загальної формули VI, VII і VIII є у продажу, описані у літературі або можуть бути приготувані.

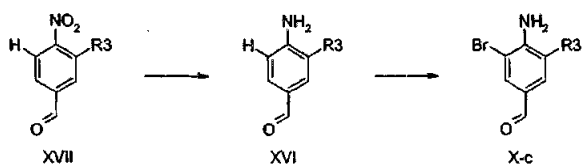




Y, E – алкіл, алкеніл, алкініл або алкоксиалкільна група

Похідні 1,4,5,6,7,8-гексагідрохіноліну загальної формули IX можуть бути приготовлені реакцією циклоконденсації (Ганцша) між циклогександіонами II, енамінами III і альдегідами XII. В іншому варіанті алкілювання похідних загальної формули V реагентами XIII-XV (які описані у літературі, є у продажу або можуть бути легко приготовлені) також дає похідні методом, використаним для приготування сполук I-a-b з V-a-b, описаного вище.

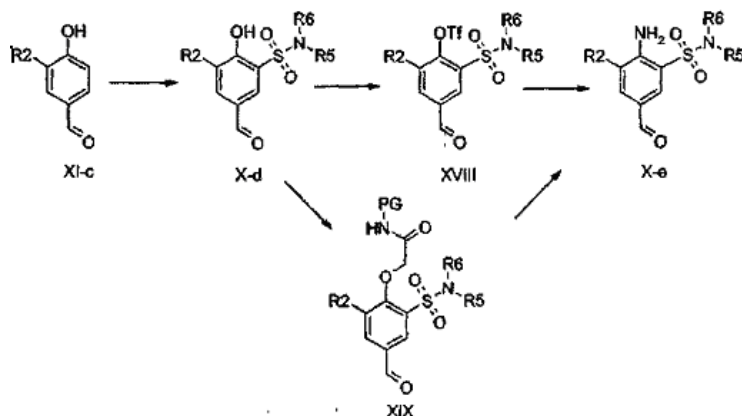
Бензальдегіди загальної формули X і XI є у продажу або можуть бути приготовлені за відомими з літератури процедурами: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 (2000) 1119-1124, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 4 (1993) 419-420, Synth. Commun. 20 (1990) 2659-2666, Chem. Pharm. Bull. 34 (1986) 121-129, Indian J. Chem. Sect. B 20 (1981) 1010-1013, Monatsh. Chem. 106 (1975) 1191-1201, DE 1070162, J. Org. Chem. 23 (1958) 120, Tetrahedron Lett. 25 (1984), 2901-2904, J. Org. Chem. 25 (1960), 2053-2055, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 (1992), 2235-2242. Бензальдегіди загальної формули X-c, в якій R<sup>2</sup> – бромід, а X є N-H, може бути отриманий бромінуванням сполук загальної формули XVI за процедурами, описаними для перетворення сполук загальної формули V-g у V-e.



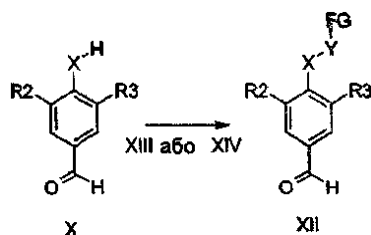
Сполуки загальної формули XVI можуть бути отримані відновленням нітрогрупи у сполуках за-

гальної формули XVII до відповідної аміногрупи. Звичайно сполуки XVII обробляють цинком і оцтовою кислотою у відповідному розчиннику, наприклад, ТГФ або діоксані при температурі між 0°C і температурою флегми. В іншому варіанті цей метод включає обробку залізом, SnCl<sub>2</sub> або гідрогеном у присутності перехідного металу як каталізатора, наприклад, паладію або платини на вугіллі, з використанням відомих методів.

Бензальдегіди загальної формули X-d, в якій R<sup>2</sup>, ідентична визначеній вище R<sup>3</sup>, є аміносольфонільною групою, а X є O, можуть бути отримані хлорсульфонілуванням сполук загальної формули XI-c і потім реакцією з амінами загальної формули R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NH за процедурами, описаними для синтезу сполук загальної формули V-j з V-h через V-i. Гідроксильна група сполук X-d може бути трифлюоридована відомими методами для отримання сполук XVtfi, які можна піддати нуклеофільному ароматичному заміщенню амонієм і отримати бензальдегіди X-e. Реакції ароматичного заміщення описані у: J. Med. Chem. 6 (1963) 272-275, Indian J. Chem. Sect. B 18 (1979), 88-90. Крім того, похідні X-d можуть бути перетворені у сполуки формули XIX, в якій PG є H або, як варіант, захисною групою, наприклад, 4-нітробензилом або 2,5-диметоксibenзілом, з подальшим відомим переупорядкуванням Смайлса з отриманням продуктів загальної формули X-e після видалення захисту (якщо потрібно). Такі реакції переупорядкування описано, наприклад, у J. Org. Chem. 48 (1983) 5140-5143, Tetrahedron Lett. 30 (1989) 931-934, Tetrahedron 53 (1997) 11919-11928, Synth. Commun. 33 (2003) 2725-2736.



Бензальдегіди загальної формули XII приготують з описаних вище альдегідів формули X алкілюванням сполуками загальної формули XIII або XIV, подібно до приготування альдегідів IV-a-b з X-a-b. В іншому варіанті, бензальдегіди формули XII, в якій X=NH, можуть бути приготовлені методами, описаними для перетворення похідних X-d у X-e, з використанням належним чином заміщених амінів загальної формули H<sub>2</sub>N-Y-FG у реакції:



Сполуки винаходу мають щонайменше два хіральні атоми карбону і можуть існувати як чисті енантімери або як суміш енантімерів, або як суміш діастереомерів. Методи отримання чистих енантімерів добре відомі, наприклад, кристалізацією солей, отриманих з оптично активних кислот і рацемічних сумішей або хроматографією на хіральных колонках. Для розділення діастереомерів можна використати прямо- або зворотнофазні колонки.

Сполуки винаходу можуть утворювати гідрати або сольвати. Відомо, що заряджені сполуки утворюють гідратовані версії при ліофілізації водою або утворюють сольватовані версії при концентруванні у розчині з належним органічним розчинником. Сполуки винаходу включають гідрати або сольвати зазначених сполук.

Похідні 2-метил-4-феніл-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагідрокіноліну згідно з винаходом знаходять в агоністах рецептора FSH. Добре відомими є методи аналізів *in vitro* і *in vivo* для визначення зв'язування рецептора і визначення біологічної активності гонадотропінів. Взагалі експресований рецептор контактує з тестовою сполукою, і після цього вимірюють зв'язування або стимуляцію, або пригнічення функціональної реакції.

Для вимірювання функціональної реакції ізолювану ДНК, що кодує рецептор FSH, бажано, людського, експресують у придатних клітинах. Такими клітинами можуть бути клітини яєчника китайського хом'яка, хоча придатними можуть бути і інші клітини. Бажаними є клітини ссавців (Jia et al., *MoLEndocrin.*, 5:759-776, 1991).

Методи конструювання рекомбінантних ліній клітин, що експресують FSH є добре відомими (Sambrook et al., *Molecular Cloning: a Laboratory Manual.*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, latest edition). Експресування рецептора здійснюють експресуванням ДНК, що кодує бажаний протеїн. Методи спрямованого на сайт мутагенезу, лігування додаткових послідовностей, PCR і конструювання придатних систем експресії є добре відомими. Частина ДНК або повна ДНК, що кодує бажаний протеїн, може бути конструйована синтетично стандартними твердофазними методами, бажано з включенням рестрикційних сайтів

для полегшення лігування. У кодуючі послідовності ДНК можуть бути введені контрольні елементи для транскрипції і трансляції включених кодуючих послідовностей. Сучасні системи експресії є сумісними з різноманітними хазяями, включаючи прокаріоти, наприклад, бактерії, і еукаріоти, наприклад, дріжджі, клітини рослин, клітини комах, клітини ссавців і плазунів тощо.

Потім клітини, що експресують рецептор, вводять у контакт з тестовою сполукою для спостереження зв'язування або стимуляції, або пригнічення функціональної реакції.

В іншому варіанті ізолювані мембрани клітин, які містять експресований рецептор, можуть бути використані для вимірювання зв'язування сполуки.

Для вимірювання зв'язування можуть бути використані радіоактивні або флюоресцентні сполуки. Як еталон може бути використаний людський рекомбінантний FSH.

Можуть бути виконані порівняльні аналізи на зв'язування.

Інший аналіз включає скринінг сполук-агоністів рецептора FSH через визначення стимуляції рецептора, опосередкованої cAMP. Такий метод включає експресування рецептора на поверхні хазяйської клітини і дію на клітину тестовою сполукою, після чого вимірюють кількість cAMP. Рівень cAMP підвищиться стимулюючою дією тестової сполуки на зв'язування рецептора.

На додаток до прямого вимірювання, наприклад, рівнів cAMP у цих клітинах можуть бути використані лінії клітин, які на додаток до трансфекції ДНК, що кодує рецептор, трансфектують також другою ДНК, що кодує ген репортера, експресія якого реагує на рівень cAMP. Такі репортерні гени можуть бути адаптованими до cAMP або можуть бути конструйовані таким чином, щоб приєднуватись до нових елементів реакції cAMP. Взагалі експресію репортерного гену можна контролювати будь-яким елементом реакції, який реагує на зміну рівнів cAMP. Придатними репортерними генами є, наприклад, LacZ, лужна фосфатаза, люцифераза світлячка і протеїн зеленої флюоресценції. Принципи такого трансактиваційного аналізу є добре відомими (див., наприклад, Stratowa, C, Himmler, A., Czernilofsky, A., (1995) *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:574).

Винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять похідну 2-метил-4-феніл-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагідрокіноліну або її фармацевтично прийнятні солі загальної формули I у суміші з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами і, як варіант, з іншими терапевтичними агентами. Допоміжні речовини мають бути "прийнятними", тобто сумісними з іншими інгредієнтами композиції і не шкідливими для реципієнта.

Композиції можуть бути придатними для перорального, під'язичного, підшкірного, внутрішньовенного, внутрішньом'язового, носового, локального або ректального введення у формі одиничних доз.

Для перорального введення активний інгредієнт може бути у вигляді дискретних одиниць, наприклад, таблеток, капсул, порошків, гранул, розчинів, суспензій тощо.

Для парентерального введення, фармацевтична композиція винаходу може мати форму ододозових або багатовдозових контейнерів, наприклад, рідин для ін'єкції у заздалегідь визначеній кількості у герметичних флаконах або ампулах і можуть також зберігатись у висушеному заморожуванні стані (ліофілізованими) і потребувати лише додання стерильного водного носія, наприклад, води, перед використанням.

У суміші з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, наприклад, описаними у стандартному довіднику (Gennaro, A.R. et al., Remington: Science i Practice of Pharmacy (20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, Part 5: Farmaceutical Manufacturing) активний агент може бути спресований у тверді дозовані одиниці, наприклад, пігулки, таблетки або виготовлені у формі капсул або супозиторіїв. З фармацевтично прийнятними рідинами активний агент може мати форму рідкої композиції, наприклад, препаратів для ін'єкції, зокрема, розчинів, суспензій, емульсій або аерозолів, наприклад, носового.

Для виготовлення твердих дозованих одиниць використовують звичайні добавки, наприклад, наповнювачі, барвники, полімерні зв'язуючі тощо. Взагалі може бути використана будь-яка фармацевтично прийнятна добавка, яка не порушує функцій активних сполук. Відповідні носії, з якими можна вводити активний агент винаходу у твердій композиції, включають лактозу, крохмаль, похідні целюлози тощо або їх суміші у належній кількості. Для парентерального введення можуть бути використані водні суспензії, ізотонічні сольові розчини і стерильні ін'єкційні розчини, які містять фармацевтично прийнятні диспергенти і/або зволожувачі, наприклад, пропіленгліколь або бутиленгліколь.

Винахід включає описану вище фармацевтичну композицію у комбінації з пакувальним матеріалом, відповідним зазначеній композиції, разом з інструкціями з використання композиції згідно з описаним вище.

Точна доза і режим введення активного інгредієнта або фармацевтичної композиції, що містить його, залежать від конкретної сполуки, способу введення і віку і стану пацієнта, якому вводять даний медикамент.

Взагалі парентеральне введення потребує менших доз, ніж інші способи введення, що більше залежать від поглинання. Відповідні дози для людини можуть становити 0,05-25 мг на кг маси тіла. Бажана доза може бути реалізована як єдина доза або декілька субдоз, які вводять з належним інтервалом протягом дня, або (у випадку реципієнтів-жінок) як дози які мають бути введені з денним інтервалом протягом менструального циклу. Дози і режим введення можуть бути різними для жінок і чоловіків.

Отже, сполуки згідно з винаходом можуть бути використані у терапії.

Ще один аспект винаходу полягає у використанні похідної 2-метил-4-феніл-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагідроксіноліну загальної формули I у виготовленні медикаменту для лікування розладів, що викликаються порушеннями, опосередкованими рецептором FSH, бажано, для лікування розладів плодючості. Отже, пацієнтам, що потребують тако-

го лікування, можна вводити відповідні кількості сполук згідно з винаходом.

Інший аспект винаходу полягає у використанні похідної 2-метил-4-феніл-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагідроксіноліну загальної формули I у виготовленні медикаменту для лікування безплідності.

Винахід ілюструється наведеними далі прикладами.

Загальні умови:

Абревіатури:

ДМА = N,N-диметиланілін,

ДІПЕА = N,N-діізопропілетиламін,

ТФК = трифлуороцтова кислота,

НАТУ = гексафлуорфосфату O-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію

ДМФ = N,N-диметилформамід,

ТГФ = тетрагідрофуран,

EtOAc = етилацетат.

Якщо не зазначено інше, всі кінцеві продукти наведених нижче прикладів ліофілізують з сумішю вода/1,4-діоксан, вода/трет-бутанол або вода/ацетонітріл. Якщо сполуку отримують як сіль ТФК, ТФК додають у належній кількості до розчинника перед ліофілізацією.

Назви кінцевих продуктів у прикладах сформовані за допомогою програми Beilstein Autonom (ver. 2,02,304).

Для визначення часів утримання використовують такі аналітичні методи ЖХВР:

Метод 1: Колонка: 5 мкм Luna C-18(2) 150x4,6 мм; потік 1 мл/хвил.; виявлення: 210 нм; температура колонки 40°C; розчинник А: CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O=1/9 (об'єм/об'єм); розчинник В: CH<sub>3</sub>CN; розчинник С: 0,1 М водна трифлуороцтова кислота; градієнт: розчинники А/В/С=75/20/5 до 15/80/5 (об'єм/об'єм/об'єм) за 30,00 хвил, потім константа протягом ще 10,00 хвил. при А/В/С=15/80/5 (об'єм/об'єм/об'єм).

Метод 2: Ідентичний до методу 1, але з іншим градієнтом: розчинники А/В/С=95/0/5 до 15/80/5 (об'єм/об'єм/об'єм) за 20,00 хвил., потім константа протягом ще 10,00 хвил. при А/В/С=15/80/5 (об'єм/об'єм/об'єм).

Діастереомерне відношення (відношення діастереомерів) визначають, якщо основна сепарація окремих діастереомерів здійснюється належним методом аналітичної ЖХВР. В іншому варіанті, діастереомерне відношення визначають аналізом <sup>1</sup>H ЯМР, ідентифікуючи відповідні діастереомери згідно з окремими сигналами. Отримані діастереомерні відношення відповідають конфігураціям C-4 і C-7 ядра 1,4,5,6,7,8-гексагідроксіноліну.

Очищення препаративною ЖХВР:

Метод А: Колонка = Luna C-18. Градієнт: 0,1% трифлуороцтова кислота у H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN (9/1, об'єм/об'єм)/CH<sub>3</sub>CN=80/20 до 0/100 (об'єм/об'єм) за 30-45 хвил., залежно від легкості розділення. Виявлення: 210 нм.

Метод В: Колонка = Luna C-18. Градієнт: H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN (9/1, об'єм/об'єм)/CH<sub>3</sub>CN=80/20 до 0/100 (об'єм/об'єм) за 30-45 хвил. Залежно від легкості розділення. Виявлення: 210 нм.

Приклад 1. {4-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідроксінолін-4-іл)-6-етокси-феноксид]-бут-2-еніл}-амід фуран-2-карбонової кислоти

(а) 4-(3-бром-5-етокси-4-гідрокси-феніл)-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил

Суміш 3-бром-5-етокси-4-гідрокси-бензальдегіду (6 г), 3-амінокротонітрил (2,01 г) і 5-пропілциклогексан-1,3-діон (3,8 г) в етанолі (20 мл) перемішують при 80°C 4 год. Реакційну суміш концентрують *in vacuo* і залишок хроматографують на силікагелі у гептан/*EtOAc*=1/1 (об'єм/об'єм) як елюент. Вихід: 6,3 г. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 445/447$ .

(б) 4-[3-бром-4-(4-бром-бут-2-етокси-5-етокси-феніл)-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил]

Суміш 4-(3-бром-5-етокси-4-гідрокси-феніл)-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрилу (3,04 г), 1,4-дибромбутен (11,68 г) і карбонат калію (1,887 г) у діоксані (100 мл) перемішують при 80°C 5 год. Суміш вливають у воду і екстрагують ДХМ. Органічний шар сушать ( $MgSO_4$ ), фільтрують і концентрують *in vacuo*. Залишок розчиняють в ацетонітрилі, промивають петролейним етером і гептаном для видалення більшості надлишку дибромбутену. Ацетонітрильний шар концентрують *in vacuo* і залишок рекристалізують з ДХМ і гептану. Вихід: 3,02 г. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 579,2$ .

(с) Суміш 4-[4-(4-азидо-бут-2-енілокси)-3-бром-5-етокси-феніл]-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрилу і 4-[4-(2-азидо-бут-3-енілокси)-3-бром-5-етокси-феніл]-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрилу

Суміш сполуки, отриманої у прикладі 1b (1,0 г) і азид натрію (0,34 г) у ДМФ (50 мл) перемішують 2 год. Суміш вливають у воду, отриманий осад збирають фільтруванням, промивають водою і сушать *in vacuo*. Вихід: 914 мг, суміш 2 регіоізомерів. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 540,2/542,2$ .

(д) Суміш 4-[4-(4-аміно-бут-2-енілокси)-3-бром-5-етокси-феніл]-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрилу і 4-[4-(2-аміно-бут-3-енілокси)-3-бром-5-етокси-феніл]-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрилу

До розчину сирової суміші регіоізомерних сполук, отриманих у прикладі 1с (0,914 г) у ТГФ/ДХМ (2/1 (об'єм/об'єм), 18 мл) додають воду (2 мл) і зв'язаний смолою трифенілфосфін (1,13 г, 3,0 ммоль/г). Суміш перемішують при 40°C 8 год. Смола відфільтровують і промивають ДХМ і метанолом. Об'єднані органічні шар концентрують *in vacuo*. Вихід: 0,8 г, суміш 2 регіоізомерів. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 514,2/516,2$ .

(е) {4-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-феноксид]-бут-2-еніл}-амід фуран-2-карбонової кислоти

Розчин продуктів отриманих у прикладі 1d (88,8 мг), ДІПЕА (151 мкл) і 2-фуроїлхлорид (34 мкл) у ДХМ (4 мл) перемішують 17 год. Суміш розріджують ДХМ і промивають насич. водн.  $NaHCO_3$ , органічний шар сушать ( $MgSO_4$ ), фільтрують і концентрують *in vacuo*. Залишок очищають препаративною ЖХВР (Метод В). Вихід: 46,4 мг. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 608,2/610,2$ ; ЖХВР:  $R_t = 19,45$  хвил.

(діаст. 1)  $R_t = 19,73$  хвил. (діаст. 2) (метод 1). Відношення діастереомерів: 4:1

Приклад 2. N-{4-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-феноксид]-бут-2-еніл}-ізобутирамід

Розчин продуктів прикладу 1d (200 мг), ДІПЕА (339 мкл) і ізобутирилхлорид (81 мкл) у ДХМ (4 мл) перемішують 17 год. Суміш розріджують ДХМ і промивають насич. водн.  $NaHCO_3$ . Органічний шар сушать ( $MgSO_4$ ), фільтрують і концентрують *in vacuo*. Залишок очищають препаративною ЖХВР (Метод В). Вихід: 82 мг. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 584,2/586,2$ ; ЖХВР:  $R_t = 19,41$  хвил. (метод 1). Відношення діастереомерів: 4:1

Приклад 3. {4-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-феноксид]-бут-2-еніл}-амід циклопропанкарбонової кислоти

Названу сполуку отримують з суміші сполуки прикладу 1d (88,8 мг), ДІПЕА (151 мкл) і циклопропанкарбонілхлориду (31 мкл) за процедурою прикладу 2 і очищають препаративною ЖХВР (Метод В). Регіоізомер (приклад 4) може бути ізольований. Вихід: 39 мг. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 582,2/584,2$ ; ЖХВР:  $R_t = 18,75$  хвил. (діаст. 1)  $R_t = 18,99$  хвил. (діаст. 2) (метод 1). Відношення діастереомерів: 4:1

Приклад 4. {1-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-феноксиметил]-аліл}-амід циклопропанкарбонової кислоти

Див. приклад 3. Регіоізомер прикладу 3 також ізолюють препаративною ЖХВР (Метод В). Вихід: 18 мг. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 582,2/584,2$ ; ЖХВР:  $R_t = 20,05$  хвил. (діаст. 1)  $R_t = 20,37$  хвил. (діаст. 2) (метод 1). Відношення діастереомерів: 4:1

Приклад 5. N-{4-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-феноксид]-бут-2-еніл}-2-метокси-ацетамід

Названу сполуку отримують з суміші сполук, описаної у прикладі 1d (88,8 мг), ДІПЕА (151 мкл) і метоксиацетилхлориду (31 мкл) за процедурою прикладу 2 і очищають препаративною ЖХВР (Метод В). Вихід: 44,7 мг. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 586,4/588,4$ ; ЖХВР:  $R_t = 17,26$  хвил. (діаст. 1)  $R_t = 17,56$  хвил. (діаст. 2) (метод 1). Відношення діастереомерів: 4:1

Приклад 6. Етиловий естер {4-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-феноксид]-бут-2-еніл}-карбамової кислоти

Названу сполуку отримують з суміші сполук, описаної у прикладі 1d (88,8 мг), ДІПЕА (151 мкл) і етилхлорформату (33 мкл) за процедурою описаною у прикладі 2 і очищають препаративною ЖХВР (Метод В), регіоізомер (приклад 7) також може бути ізольований. Вихід: 45,4 мг. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 586,2/588,2$ . ЖХВР:  $R_t = 21,21$  хвил. (діаст. 1)  $R_t = 21,52$  хвил. (діаст. 2) (метод 1). Відношення діастереомерів: 4:1

Приклад 7. Етиловий естер {1-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-феноксиметил]-аліл}-карбамової кислоти

Див. приклад 6. Регіоізомер прикладу 6 ізолюють препаративною ЖХВР (Метод В). Вихід: 20 мг. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 586,2/588,2$ ; ЖХВР:  $R_t = 22,96$  хвил.

(діаст. 1)  $R_t=23,33$  хвил. (діаст. 2) (метод 1). Відношення діастереомерів: 4:1

Приклад 8. N-{1-[бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-феноксиметил]-аліл}-бензамід

Названу сполук отримують з суміші сполуки, описаної у прикладі 1d (88,8 мг), ДІПЕА (151 мкл) і бензоїлхлориду (40 мкл) за процедурою прикладу 2 і очищують препаративною ЖХВР (Метод В). Вихід: 14,5 мг. MS-ESI:  $[M+H]^+=618,4/620,4$ ; ЖХВР:  $R_t=22,97$  хвил. (діаст. 1)  $R_t=23,27$  хвил. 5 (діаст. 2) (метод 1). Відношення діастереомерів: 3:1

Приклад 9. N-{1-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-феноксиметил]-аліл}-ацетамід

Названу сполуку отримують з суміші сполуки, описаної у прикладі 1d (88,8 10 мг), ДІПЕА (151 мкл) і ацетилхлориду (24 мкл) за процедурою прикладу 2 і очищують препаративною ЖХВР (Метод В). Вихід: 16,7 мг. MS-ESI:  $[M+H]^+=556,2/568,2$ ; ЖХВР:  $R_t=17,13$  хвил. (діаст. 1)  $R_t=17,44$  хвил. (діаст. 2) (метод 1). Відношення діастереомерів: 3:1

Приклад 10. (2-метокси-етил)-амід 4-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-фенокси]-бут-2-енової кислоти

(а) Метиловий естер 4-[бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-фенокси]-бут-2-енової кислоти

Суміш сполук, описану у прикладі 1а (1,48 г), карбонат калію (0,919 г) і метил 4-бромкродонат (4,759 г) у діоксані (60 мл) перемішують при 80°C в атмосфері нітрогену протягом 17 год. Суміш розріджують ДХМ і промивають водою. Органічний шар сушать ( $MgSO_4$ ), фільтрують і концентрують in vacuo. Залишок хроматографують на силікагелі з гептан/ $EtOAc$  (від 1/0 до 0/1) як елюентом. Вихід: 1,2 г. MS-ESI:  $[M+H]^+=543,2/545,2$ .

(б) 4-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-фенокси]-бут-2-енова кислота

Розчин метилового естеру 4-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-фенокси]-бут-2-енової кислоти (1,2 г) у діоксані (100 мл) і 2N гідроксид натрію (2,2 мл) перемішують 5 днів. Суміш вливають у воду і рН доводять до 2 доданням 4N водної  $HCl$ . Отриману суміш екстрагують  $EtOAc$ . Органічний шар сушать ( $MgSO_4$ ), фільтрують і концентрують in vacuo. Вихід: 1,5 г. MS-ESI:  $[M+H]^+=529,2/531,2$ .

(с) (2-метокси-етил)-амід 4-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-фенокси]-бут-2-енової кислоти

Суміш 4-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-фенокси]-бут-2-енову кислоту (0,1 г), НАТУ (0,108 г), ДІПЕА 5 (165 мкл) і 2-метоксиетиламін (25 мкл) у ДХМ перемішують 2 год. Реакційну суміш розріджують водою і екстрагують  $EtOAc$ . Органічний шар сушать ( $MgSO_4$ ), фільтрують і концентрують in vacuo. Залишок очищують препаративною ЖХВР (Метод В). Вихід: 65,5 мг. MS-ESI:

$[M+H]^+=586,4/588,4$ ; ЖХВР:  $R_t=16,39$  хвил. (метод 1). Відношення діастереомерів: 5:1.

Приклад 11. Ізопропіл-метил-амід 4-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-фенокси]-бут-2-енової кислоти

Названу сполуку отримують з сполуки, описаної у прикладі 10b (100 мг), ДІПЕА (165 мкл), НАТУ (108 мг) і ізопропіл-метил-аміну (29 мкл) за процедурою описаною у прикладі 10с. Вихід: 65 мг. MS-ESI:  $[M+H]^+=584,4/586,4$ ; ЖХВР:  $R_t=19,27$  хвил. (діаст. 1)  $R_t=19,54$  хвил. (діаст. 2) (метод 1). Відношення діастереомерів: 5:1.

Приклад 12. (піридин-2-ілметил)-амід 4-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-фенокси]-бут-2-енової кислоти

Названу сполуку отримують з сполуки, описаної у прикладі 10b (100 мг), ДІПЕА (165 мкл), НАТУ (108 мг) і 2-піколіламіну (29 мкл) за процедурою прикладу 10с. Залишок очищують препаративною ЖХВР (Метод А). Вихід: 63 мг (сіль ТФК). MS-ESI:  $[M+H]^+=619,4/621,4$ ; ЖХВР:  $R_t=25,9,92$  хвил. (метод 1). Відношення діастереомерів: 5:1.

Приклад 13. N-{4-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-фенокси]-бутил}-ізобутирамід

(а) 4-[3-бром-4-(4-бром-бутокс)-5-етокси-феніл]-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил

Суміш сполук, описану у прикладі 1а (2,23 г), 1,4-дибромбутан (8,65 г) і карбонат калію (3 г) у ДМФ (25 мл) перемішують при 60°C 2 год. Суміш охолоджують до кімнатної температури і промивають гептаном для видалення надлишку дибромбутану. Шар ДМФ розріджують водою і отриману суміш екстрагують  $EtOAc$ . Органічний шар сушать ( $MgSO_4$ ), фільтрують і концентрують in vacuo. Залишок хроматографують на силікагелі з гептан/ $EtOAc$  (від 4/1 до 1/2) як елюентом. Вихід: 2,23 г. MS-ESI:  $[M+H]^+=581,1$ .

(б) 4-[4-(4-аміно-бутокс)-3-бром-5-етокси-феніл]-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил

До розчину продукту операції (а) (2 г) у діоксані (60 мл) додають конц. водн.  $NH_4OH$  (40 мл). Суміш перемішують в автоклаві при 80°C протягом 17 год. і концентрують in vacuo. Вихід: 2,21 г, сіль  $HBr$ . MS-ESI:  $[M+H]^+=516,4/518,4$ .

(с) N-{4-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-фенокси]-бутил}-ізобутирамід

Суміш продуктів операції (б) (117 мг), тріетиламін (81 мкл) і ізобутирилхлорид (24 мкл) у ДХМ (3 мл) перемішують 17 год. Суміш розріджують ДХМ і промивають 0.5N водн.  $HCl$ . Органічний шар сушать ( $MgSO_4$ ), фільтрують і концентрують in vacuo. Залишок хроматографують на силікагелі з гептан/ $EtOAc$  (від 1/0 до 0/1) як елюентом. Вихід: 69 мг. MS-ESI:  $[M+H]^+=610,4/612,4$ ; ЖХВР:  $R_t=19,45$  хвил. (метод 1). Відношення діастереомерів: 5:1.

Приклад 14. {4-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-фенокси]-бутил}-амід етансульфонової кислоти

Названу сполук отримують з сполуки, описаної у прикладі 13b (150 мг), тріетиламіну (104 мкл) і етанесульфонілхлориду (28 мкл) за процедурою прикладу 13с. Вихід: 99 мг. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 608,2/610,2$ ; ЖХВР:  $R_t = 19,32$  хвил. (діаст. 1)  $R_t = 19,57$  хвил. (діаст. 2) (метод 1). Відношення діастереомерів: 4:1.

Приклад 15. {3-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-фенокси]-пропіл}-амід циклопропан карбонової кислоти

(а) 4-[3-бром-4-(3-бром-пропокси)-5-етокси-феніл]-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил

Названу сполуку отримують з сполуки, описаної у прикладі 1а (2 г), 1,3-дибромпропану (3,67 мл) і карбонату калію (2,49 г) за процедурою прикладу 13а. Вихід: 2,47 г. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 567,2$ .

(б) 4-[4-(3-аміно-пропокси)-3-бром-5-етокси-феніл]-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил

Названу сполуку отримують з продукту операції (2,37 г) і конц. водн.  $NH_4OH$  (40 мл) за процедурою прикладу 13b. Вихід: 2,45 г 5 (сіль  $HBr$ ). MS-ESI:  $[M+H]^+ = 502,3/504,3$ .

(с) {3-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-фенокси]-пропіл}-амід циклопропанкарбонової кислоти

Суміш продуктів операції (б) (165 мг), тріетиламіну (118 мкл) і циклопропанкарбонілхлориду (31 мкл) у ДХМ (2 мл) перемішують 17 год. Реакційну суміш розріджують  $EtOAc$  і промивають 0,5N водн.  $HCl$ . Органічний шар сушать ( $MgSO_4$ ), фільтрують і концентрують *in vacuo*. Залишок хроматографують на силікагелі з гептан/ $EtOAc$  (від 3/1 до 0/1) як елюентом. Вихід: 111,2 мг. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 570,4/572,4$ ; ЖХВР:  $R_t = 18,23$  хвил. (метод 1). Відношення діастереомерів: 5:1.

Приклад 16. N-{5-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-фенокси]-пентил}-ацетамід

(а) 4-[3-бром-4-(5-хлорпентилокси)-5-етокси-феніл]-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил

Названу сполуку отримують з сполуки описаної у прикладі 1а (2 г), 1,5-дихлорпентану (4,76 мл) і карбонату калію (2,49 г) за процедурою прикладу 13а. Вихід: 2,1 г. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 549,2/551,2$ .

(б) 4-[4-(5-аміно-пентилокси)-3-бром-5-етокси-феніл]-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил

Названу сполуку отримують з продукту операції (2,0 г) і конц. водн.  $NH_4OH$  (40 мл) за процедурою прикладу 13b. Вихід: 2,1 г (сіль  $HCl$ ). MS-ESI:  $[M+H]^+ = 530,3/532,3$ .

(с) N-{5-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-фенокси]-пентил}-ацетамід

Названу сполуку отримують з продукту операції (б) (147,5 мг), тріетиламіну (108 мкл) і ацетилхлориду (22 мкл) за процедурою прикладу 15с. Вихід: 53,6 мг. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 572,4/574,4$ ; ЖХВР:  $R_t = 17,44$  хвил. (діаст. 1)  $R_t = 17,75$  хвил. (діаст. 2) (метод 1). Відношення діастереомерів: 5:1.

Приклад 17. N-{5-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-фенокси]-пентил}-2-метокси-ацетамід

Названу сполуку отримують з сполуки описаної у прикладі 16b (147,5 мг), тріетиламіну (108 мкл) і метоксиацетилхлориду (28 мкл) за процедурою прикладу 15с. Вихід: 88,5 мг. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 602,4/604,4$ ; ЖХВР:  $R_t = 18,87$  хвил. (діаст. 1)  $R_t = 19,20$  хвил. (діаст. 2) (метод 1). Відношення діастереомерів: 5:1.

Приклад 18. {4-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-фенокси]-бутил}-амід фуран-2-карбонової кислоти

Названу сполуку отримують з сполуки, описаної у прикладі 13b (117 мг), тріетиламін (81 мкл) і 2-фурилхлориду (23 мкл) за процедурою прикладу 13с. Вихід: 85,7 мг. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 610,4/612,4$ ; ЖХВР:  $R_t = 19,66$  хвил. (метод 1). Відношення діастереомерів: 5:1.

Приклад 19. N-{2-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-фенокси]-етил}-метансульфонамід

(а) 4-[3-бром-5-етокси-4-(2-гідрокси-етокси)-феніл]-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил

Суміш сполук, описану у прикладі 1а (4 г), карбонат калію (3,73 г) і 2-брометанол (1,274 мл) у ДМФ (30 мл) перемішують при 60°C 3 год. Реакційну суміш розріджують водою і екстрагують двічі  $EtOAc$ . Об'єднані органічні шари сушать ( $MgSO_4$ ), фільтрують і концентрують *in vacuo*. Залишок хроматографують на силікагелі з гептан/ $EtOAc$  (від 1/1 до 0/1) як елюентом. Вихід: 3,1 г. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 489,4/491,4$ .

(б) 2-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-фенокси]-етилловий естер метансульфонової кислоти

Суміш продуктів операції (2,9 г), тріетиламіну (2,46 мл) і метансульфонілхлориду (550 мкл) у ДХМ (50 мл) перемішують 17 год. Суміш екстрагують 0,5N водн.  $HCl$ . Органічний шар сушать ( $MgSO_4$ ), фільтрують і концентрують *in vacuo*. Залишок хроматографують на силікагелі з ДХМ/метанол (від 1/0 до 95/5) як елюентом. Вихід: 3,38 г. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 567,2/569,2$ .

(с) 4-[4-(2-аміно-етокси)-3-бром-5-етокси-феніл]-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил

Суміш продуктів операції (б) (3,38 г) і конц. водн.  $NH_4OH$  (60 мл) у діоксані (90 мл) перемішують при 80°C в автоклаві протягом 17 год. Суміш концентрують *in vacuo*. Вихід: 3,82 г (сіль  $MeSO_3H$ ). MS-ESI:  $[M+H]^+ = 488,2/490,2$ .

(д) N-{2-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-фенокси]-етил}-метансульфонамід

Суміш продуктів операції (с) (130,7 мг), тріетиламіну (93 мкл) і метансульфонілхлориду (21 мкл) у ДХМ (3 мл) перемішують 17 год. Суміш розріджують ДХМ і промивають 0,5N водн.  $HCl$ . Органічний шар сушать ( $MgSO_4$ ), фільтрують і концентрують *in vacuo*. Залишок очищають препаративною ЖХВР (Метод В). Вихід: 57,1 мг.

MS-ESI:  $[M+H]^+ = 566,0/568,0$ ; ЖХВР:  $R_t = 12,49$  хвил. (метод 1). Відношення діастереомерів: 4:1.

Приклад 20. {6-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-фенокси]гексил}-амід пропан-2-сульфонової кислоти

(а) 4-[3-бром-4-(6-бром-гексил)-5-етокси-феніл]-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил

Названу сполуку отримують з сполуки описаної у прикладі 1а (1 г), 1,6-дибромгексану (2,78 мл) і карбонату калію (1,24 г) за процедурою прикладу 13а. Вихід: 0,93 г. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 607,4/609,4$ .

(б) 4-[4-(6-аміно-гексилокси)-3-бром-5-етокси-феніл]-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил

Названу сполуку отримують з продукту операції (0,93 г) і конц. водн.  $NH_4OH$  (20 мл) за процедурою прикладу 13б. Вихід: 1,08 г (сіль  $HBr$ ). MS-ESI:  $[M+H]^+ = 544,4/546,4$ .

(с) {6-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-фенокси]гексил}-амід пропан-2-сульфонової кислоти

Названу сполуку отримують з сполуки описаної в операції (б) (134 мг), тріетиламіну (89 мкл) і ізопропілсульфонілхлориду (29 мкл) за процедурою прикладу 13с. Вихід: 22,5 мг. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 650,4/652,4$ ; ЖХВР:  $R_t = 20,20$  хвил. (діаст. 1)  $R_t = 20,55$  хвил. (діаст. 2) (метод 1). Відношення діастереомерів: 5:1.

Приклад 21. 4-{4-[2-(2-аміно-етокси)-етокси]-3-бром-5-етокси-феніл]-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил

(а) 4-(3-бром-5-етокси-4-[2-(2-гідрокси-етокси)-етокси]-феніл)-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-хінолін-3-карбонітрил

Алкілювання сполуки, описаної у прикладі 1а (5 г) (2-хлоретокси)-етанолом (1,42 мл) проводять методом, описаним у прикладі 10а. Залишок хроматографують на силікагелі з гептан/ $EtOAc$  як елюентом. Вихід: 3,03 г. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 533,2/535,21$ .

(б) Етиловий естер метансульфонової кислоти 2-[2-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-фенокси]-етокси]

Названу сполуку отримують, як у прикладі 19б, з сполуки описаної у прикладі 21а (3,0 г) і метансульфонілхлориду (522 мкл). Вихід: 2,98 г. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 611,4/613,4$ .

(с) 4-{4-[2-(2-аміно-етокси)-етокси]-3-бром-5-етокси-феніл]-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил

Названу сполуку отримують, як у прикладі 19с, з сполуки описаної у (б) (2,98 г). Вихід 3,0 г (сіль  $MeSO_3H$ ). Невелику кількість (214 мг) очищають препаративною ЖХВР (Метод А). Вихід: 221,7 мг (сіль ТФК). MS-ESI:  $[M+H]^+ = 532,2/534,2$ ; ЖХВР:  $R_t = 15,39$  хвил. (метод 2). Відношення діастереомерів: 5:1.

Приклад 22. (2-[2-[2-бром-4-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-6-етокси-фенокси]-етокси]-етиламід циклопропан-карбонової кислоти

Названу сполуку отримують, як у прикладі 19д, з сирової сполуки (солі  $MeSO_3H$ ) описаної у прикладі 21с (214 мг) і циклопропанкарбонілхлориду (37 мкл) у присутності тріетиламіну (141 мкл). Залишок очищають препаративною ЖХВР (Метод В). Вихід: 165 мг. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 600,4/602,4$ ; ЖХВР:  $R_t = 22,40$  хвил. (метод 2). Відношення діастереомерів: 8:1.

Приклад 23. 3-бром-5-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-хінолін-4-іл)-2-[2-(2-гідрокси-етокси)-етокси]-N,N-диметил-бензолсульфонамід

(а) 4-(3-бром-4-гідроксифеніл)-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил

Реакцію 3-бром-4-гідрокси-бензальдегіду (13,07 г) з 3-амінокрототієрилом (5,34 г) і 5-пропілциклогексан-1,3-діоном (10,02 г) проводять, як у прикладі 1а. Вихід: 20,25 г. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 401/403$ .

(б) 3-бром-5-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідро-хінолін-4-іл)-2-гідрокси-бензолсульфонілхлорид

При  $-10^\circ C$  в атмосфері нітрогену сполуку, описану у прикладі 23а (20,25 г), додають порціями протягом 1 год. до  $ClSO_3H$  (47 мл). Після перемішування при  $-10^\circ C$  протягом 1 год. реакційну суміш залишають нагрітись до кімнатної температури і перемішують ще 17 год. Реакційну суміш вливають у подрібнений лід (800 мл) і екстрагують декілька разів  $EtOAc$ . Об'єднані органічні шари сушать ( $MgSO_4$ ), фільтрують і концентрують *in vacuo*. Залишок рекристалізують з  $EtOAc$ . Вихід: 23,7 г. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 499,0/501,0$ .

(с) 3-бром-5-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-2-гідрокси-N,N-диметил-бензолсульфонамід

Диметиламін пропускають бульбашками через суспензію сполуки, описаної у прикладі 23б (4,1 г) у діоксані (85 мл) протягом 30 хвил. Після перемішування протягом 17 год. реакційну суміш розділюють  $EtOAc$  і промивають водою. Під час екстрагування названа сполука кристалізується у водному шарі і її отримують фільтруванням. Вихід: 2,19 г. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 508,2/510,2$ .

(д) 3-бром-5-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-2-[2-(2-гідрокси-етокси)-етокси]-N,N-диметил-бензолсульфонамід

Алкілювання сполуки, описаної у прикладі 23с (740 мг), 2-(2-хлоретокси)-етанолом (185 мкл) проводять, як у прикладі 10а. Вихід: 35,6 мг. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 596/598$ ; ЖХВР:  $R_t = 14,73$  хвил. (метод 1)

Приклад 24. 4-(3-бром-4-[2-(2-гідрокси-етокси)-етокси]-5-ізопропокси-феніл)-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил

(а) 3-бром-5-гідрокси-4-(4-нітро-бензилокси)-бензальдегід

Суміш 3-бром-4,5-дигідрокси-бензальдегід (2 г), 4-нітробензилбромід (2 г), карбонат літію (680 мг) і невелику кількість йодиду тетрабутиламонію (прибл. 50 мг) у ДМФ (15 мл) перемішують при  $60^\circ C$  протягом 4 год. Суміш розділюють  $EtOAc$  і промивають водою. Органічний шар сушать ( $MgSO_4$ ), фільтрують і концентрують *in vacuo*. Вихід: 2,82 г. MS-ESI:  $[M+H]^+ = 352,0/354,0$ .

(b) 3-бром-5-ізопропокси-4-(4-нітро-бензилокси)-бензальдегід

Суміш продуктів операції (2,82 г), ізопропілйодид (1,6 мл) і карбонат калію (2,21 г) у ДМФ (25 мл) перемішують при 60°C 4 год. Суміш розріджують EtOAc і промивають водою. Органічний шар сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують і концентрують in vacuo. Вихід: 1,66 г. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup>=394,0/396,0.

(c) 4-[3-бром-5-ізопропокси-4-(4-нітро-бензилокси)-феніл]-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил

Суміш продуктів операції b (1,06 г), 3-амінокротонітрил (221 мг) і 5-пропілциклогексан-1,3-діон (415 мг) в етанолі (20 мл) перемішують при 80°C протягом 17 год. Реакційну суміш концентрують in vacuo і залишок хроматографують на силікагелі з гептан/EtOAc=1/1 (об'єм/об'єм) як елюентом. Вихід: 750 мг. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup>=594,4/596,4.

(d) 4-(3-бром-4-гідрокси-5-ізопропокси-феніл)-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил

До розчину продукту операції (c) (750 мг) і оцтової кислоти (1,5 мл) у ТГФ (50 мл) додають цинковий пил (1,5 г) з енергійним перемішуванням. Суміш перемішують 2 год. і потім фільтрують, розріджують EtOAc і промивають насич. водн. NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують і концентрують in vacuo. Вихід: 720 мг. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup>=457,6/459,6.

(e) 4-{3-бром-4-[2-(2-гідрокси-етокси)-етокси]-5-ізопропокси-феніл}-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил

Суміш сирої сполуки (d) (100 мг), 2-(2-хлоретокси)етанолу (27 мкл), карбонату калію (90 мг) і каталітичної кількості йодиду тетрабутиламонію у ДМФ (3 мл) перемішують протягом 20 год. Суміш розріджують EtOAc і промивають водою. Органічний шар сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують і концентрують in vacuo. Залишок хроматографують на силікагелі з гептан/EtOAc (від 1/0 до 0/1) як елюентом. Вихід: 29 мг. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 547,2/549,2; ЖХВР: R<sub>t</sub>=18,25 хвил. (метод 1). Відношення діастереомерів: 3:1

Приклад 25. 4-{3-бром-5-етокси-4-[2-(2-гідрокси-етокси)-етокси]-феніл}-2-метил-3-нітро-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-тетрагідро-1H-хінолін-5-он

(a) 1-нітропропан-2-он

До охолодженого розчину нітродетану (1,73 мл) у ТГФ (50 мл) додають гідрид натрію (1,28 г) і перемішують 20 хвил. Цю суміш додають до розчину ацетилімідазолу (2,72 г) у ТГФ (50 мл) і гріють під зворотним холодильником 17 год. Осад збирають фільтруванням, тверду речовину розчиняють у воді і рН доводять до 3. Водний шар екстрагують EtOAc тричі. Органічний шар сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують і концентрують in vacuo. Вихід: 1,84 г.

(b) 1-метил-2-нітро-вініламін

Суміш 1-нітро-пропан-2-ону (1,6 г) і ацетату амонію (1,3 г) у толуол (25 мл) гріють під зворотним холодильником 17 год. Видаляють воду з реакційної суміш апаратом Дина-Старка. Реакційну суміш концентрують in vacuo. Залишок хроматографують на силікагелі з гептан/EtOAc (від 1/0 до 0/1) як елюентом. Вихід: 1,07 г.

(c) 4-(3-бром-5-етокси-4-гідрокси-феніл)-2-метил-3-нітро-7-пропіл-4,6,7,8-тетрагідро-1H-хінолін-5-он

Суміш 1-метил-2-нітро-вініламіну (1 г), 5-пропілциклогексан-1,3-діону (1,61 20 г) і 3-бром-5-етокси-4-гідрокси-бензальдегіду (2,57 г) в етанолі (50 мл) перемішують під зворотним холодильником протягом 17 год. Реакційну суміш концентрують in vacuo, залишок розчиняють у ДХМ. Осад збирають фільтруванням. Тверду речовину хроматографують на силікагелі з гептан/EtOAc (від 1/0 до 0/1) як елюентом. Вихід: 2,8 г. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup>=465,0/467,0

(d) 4-{3-бром-5-етокси-4-[2-(2-гідрокси-етокси)-етоксил-феніл]-2-метил-3-нітро-7-пропіл-4,6,7,8-тетрагідро-1H-хінолін-5-он

Суміш продуктів (c) (120 мг), 2-(2-хлор-етокси)-етанол (39 мг) і карбонат калію (110 мг) у ДМФ (1 мл) перемішують при 60° 17 год. Суміш розріджують ДХМ і промивають 1N водн. HCl. Органічний шар сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують і концентрують in vacuo. Залишок очищають препаративною ЖХВР (Метод В). Вихід: 21,7 мг. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup>=553,0/555,0; ЖХВР: R<sub>t</sub>=16,12 хвил. (діаст. 1) R<sub>t</sub>=16,46 хвил. (діаст. 2) (метод 1). Відношення діастереомерів: 4:1.

Приклад 26. 3-бром-5-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-2-(2-гідрокси-етокси)-N,N-диметил-бензолсульфонамід

Суміш сполуки, описаної у прикладі 23c (203 мг), 2-брометанолу (29,5 5 и,1), карбонату калію (187 мг) і йодиду калію (8 мг) у ДМФ (10 мл) перемішують при 60°C протягом 17 год. Суміш розріджують EtOAc і промивають водою. Органічний шар сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують і концентрують in vacuo. Залишок очищають препаративною ЖХВР (Метод В). Вихід: 17 мг. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup>=552,2/554,2; ЖХВР: R<sub>t</sub>=14,56 хвил. (метод 1).

Приклад 27. 4-[3-бром-5-етокси-4-(2-гідрокси-етокси)-феніл]-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил

Названу сполуку отримують з сполуки, описаної у прикладі 1a (350 мг), 2-брометанолу (111 мкл), карбонату калію (326 мг) і йодиду калію (8 15 мг) за процедурою прикладу 26. Вихід: 272,3 мг. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup>=489,2/491,2; ЖХВР: R<sub>t</sub>=21,15 хвил. (метод 2). Відношення діастереомерів: 6:1.

Приклад 28. 4-[3-бром-5-етокси-4-(4-гідрокси-бут-2-енілокси)-феніл]-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил

До розчину сполуки, описаної у прикладі 1b (150 мг) у діоксан (2,5 мл) і води (2,5 мл) додають карбонат кальцію (130 мг). Суміш перемішують в атмосфері нітрогену при 100°C протягом 4 год., потім розріджують EtOAc і промивають 1N водн. HCl. Органічний шар сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують і концентрують in vacuo. Залишок хроматографують на силікагелі з гептан/EtOAc (від 1/0 до 0/1) як елюентом. Вихід: 95 мг. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup>=515,2/517,2; ЖХВР: R<sub>t</sub>=16,19 хвил. (метод 1).

Приклад 29. 3-бром-5-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолін-4-іл)-2-(2-метокси-етокси)-N,N-диметил-бензолсульфонамід



Суміш сполуки, описаної у прикладі 23с (200 мг), 2-брометил-метилового етеру (39 мкл), карбонату калію (109 мг) і йодиду калію (20 мг) у ДМФ (5 мл) перемішують при 60°C протягом 17 год. Суміш розріджують EtOAc і промивають водою. Органічний шар сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують і концентрують in vacuo. Залишок хроматографують на кремнеземі з EtOAc як елюентом. Вихід: 46,8 мг. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup>=566,0/568,0; ЖХВР: R<sub>t</sub>=19,84 хвил. (метод 1).

Приклад 30. 3-бром-5-(3-ціано-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрокінолін-4-іл)-2-[2-(2-метокси-етокси)-етокси]-N,N-диметил-бензолсульфонамід

Суміш сполуки, описаної у прикладі 23с (202 мг), 2-(2-метоксиетокси)-етанолу (78 мкл), діетилазодикарбоксилату (75 мкл) і зв'язаного смолою трифенілфосфіну (237 мг (1,69 ммоль/г) у ДХМ (3 мл) і ТГФ (0,75 мл) перемішують 17 год. Смола відфільтровують і промивають метанолом. Об'єднані органічні шари сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують і концентрують in vacuo. Залишок очищають препаративною ЖХВР (Метод В). Вихід: 22,5 мг. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup>=610,2/612,2; ЖХВР: R<sub>t</sub>=19,13 хвил. (метод 1).

Приклад 31. 4-[3-бром-4-(2-метокси-етиламіно)-5-(морфолін-4-сульфоніл)-феніл]-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрокінолін-3-карбонітрил

(а) 3-бром-5-хлорсульфоніл-4-флуор-бензойна кислота

3-бром-4-флуор-бензойну кислоту (2,0 г) розчиняють у хлоросульфоновій кислоті (97%, 35 мл) і гріють при 170°C протягом 72 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають краплями до льодо-водяної суміші. Екстрагування EtOAc, сушіння (MgSO<sub>4</sub>) і концентрування in vacuo дають бажану сполуку. Вихід: 2,5 г.

(б) 3-бром-4-флуор-5-(морфолін-4-сульфоніл)-бензойна кислота

До розчину 3-бром-5-хлорсульфоніл-4-флуор-бензойної кислоти (3,0 г) у діоксан/воді (9/1 (об'єм/об'єм), 30 мл) додають ДІПЕА (5 мл) і морфолін (1,65 мл). Після 2-годинного перемішування суміш розріджують EtOAc і промивають 2М водн. HCl. Органічний шар сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують in vacuo. Вихід: 2,6 г.

(с) 3-бром-4-(2-метокси-етиламіно)-5-(морфолін-4-сульфоніл)-бензойна кислота

Розчин 3-бром-4-флуор-5-(морфолін-4-сульфоніл)-бензойної кислоти (500 мг) у 2-метокси-етиламіні гріють при 80°C протягом 3 год. Суміш розчиняють у 2М водн. NaOH і промивають EtOAc. Водний шар підкислюють 2М HCl і екстрагують EtOAc. Органічний шар сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують in vacuo. Вихід: 575 мг.

(д) 3-бром-4-(2-етокси-етиламіно)-5-(морфолін-4-сульфоніл)-бензальдегід

До розчину продукту, описаного в операції (с) (571 мг), у ТГФ додають ВН<sub>3</sub>-ТГФ (4,5 мл, 1М у ТГФ) і перемішують 2 год. при кімнатній температурі, обробляють водою, екстрагують (EtOAc) і концентрують in vacuo, отримуючи сирий спирт, який розчиняють у ТГФ. Додають MnO<sub>2</sub> (587 мг) і суміш перемішують протягом ночі. Фільтрація через декаліт і концентрування in vacuo дає бажану

сиру сполуку, яку очищають кристалізацією з діетилетеру. Вихід: 243 мг.

(е) 4-[3-бром-4-(2-метокси-етиламіно)-5-(морфолін-4-сульфоніл)-феніл]-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрокінолін-3-карбонітрил

Суміш продукту операції (д) (61 мг), 3-амінокротонітрилу (12,3 мг) і 5-пропілциклогексан-1,3-діону (23,1 мг) в етанолі (5 мл) перемішують при 80°C протягом 17 год. Реакційну суміш концентрують in vacuo і залишок очищають препаративною ЖХВР (Метод В). Вихід: 57 мг. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup>=607,3/609,3; ЖХВР: R<sub>t</sub>=16,51 хвил. (діаст. 1) R<sub>t</sub>=16,83 хвил. (діаст. 2) (метод 1). Відношення діастереомерів: 9:1.

Приклад 32. 4-[3-бром-4-(2-метокси-етиламіно)-5-(піролідін-1-сульфоніл)-феніл]-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрокінолін-3-карбонітрил

(а) 3-бром-4-флуор-5-(піролідін-1-сульфоніл)-бензойна кислота

До розчину 3-бром-5-хлорсульфоніл-4-флуор-бензойної кислоти (3,0 г) у діоксані/воді (9/1 (об'єм/об'єм), 30 мл) додають ДІПЕА (5 мл) і піролідін (1,55 мл). Після перемішування протягом 2 год. суміш розріджують EtOAc і промивають 2М водн. HCl. Органічний шар сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують in vacuo. Вихід: 2,3 г.

(б) 3-бром-4-(2-метокси-етиламіно)-5-(піролідін-1-сульфоніл)-бензойна кислота

Розчин 3-бром-4-флуор-5-(піролідін-1-сульфоніл)-бензойної кислоти (500 мг) у 2-метокси-етиламіні гріють при 80°C протягом 3 год. Суміш розчиняють у 2М водн. NaOH і промивають EtOAc. Водний шар підкислюють 2М HCl і екстрагують EtOAc. Органічний шар сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують in vacuo. Вихід: 543 мг.

(с) 3-бром-4-(2-метокси-етиламіно)-5-(піролідін-1-сульфоніл)-бензальдегід

До розчину продукту, описаного в опер. (с) (542 мг) у ТГФ додають ВН<sub>3</sub>-ТГФ 30 (4,0 мл, 1М у ТГФ). Після перемішування протягом 2 год. при кімнатній температурі обробляють водою, екстрагують (EtOAc) і концентрують in vacuo, отримуючи сирий спирт, який розчиняють у ТГФ. Додають MnO<sub>2</sub> (578 мг) і суміш перемішують протягом ночі. Фільтрація через декаліт і концентрування in vacuo дають бажану сиру сполуку, яку кристалізацією з діетилетеру. Вихід: 294 мг.

(д) 4-[3-бром-4-(2-метокси-етиламіно)-5-(піролідін-1-сульфоніл)-феніл]-2-метил-5-оксо-7-пропіл-1,4,5,6,7,8-гексагідрокінолін-3-карбонітрил

Суміш продукту операції (с) (59 мг), 3-амінокротонітрилу (12,3 мг) і 5-пропілциклогексан-1,3-діону (23,1 мг) в етанолі (5 мл) перемішують при 80°C протягом 17 год. Реакційну суміш концентрують in vacuo і залишок очищають препаративною ЖХВР (Метод В). Вихід: 57 мг. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup>=591,3/593,3; ЖХВР: R<sub>t</sub>=18,43 хвил. Відношення діастереомерів: 9:1.

Приклад 33. Агоністична активність сполук до рецептора FSH людини, експресованого у клітинах CHO

Агоністичну активність сполук до рецептора FSH людини досліджували на клітинах яєчника китайського хом'яка (CHO), стабільно трансфектованих людським рецептором FSH і співтрансфек-

тованих реактивним елементом cAMP (CRE)/промотером, що спрямовує експресію репортерного гену люцифери світлячка. Зв'язування сполуки до G-сполученого рецептора FSH підвищує cAMP, що у свою чергу викликає підвищену транс-активацію репортерного конструкта люцифери. Активність люцифери виміряли лічильником люмінесценції. Сполуки випробували при концентраціях від 0,1 нМ до 10 мкМ. Цим аналізом визначали  $EC_{50}$  (концентрація тестової сполуки,

яка викликає напівмаксимальну (50%) стимуляцію люцифери) і ефективність сполуки порівняно з рекомбінантним людським FSH. Для цього використовували програму XLfit (Excel, version 2,0, built 30, ID Business Solution Limited).

Сполуки всіх прикладів мали активність ( $EC_{50}$ )  $10^{-6}$ М. Деякі сполуки, зокрема, у прикладах 2, 3, 5, 6, 12, 13, 17, 20, 22, 23, 24, 26, 28, 29, 30, 31 і 32 показали  $EC_{50}$  менше  $10^{-6}$ М.

---

В описі до патенту на винахід графічні зображення та текст подаються в редакції заявника

Комп'ютерна верстка О. Гапоненко

Підписне

Тираж 28 прим.

---

Міністерство освіти і науки України

Державний департамент інтелектуальної власності, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601