



УКРАЇНА

(19) UA (11) 51623 (13) C2

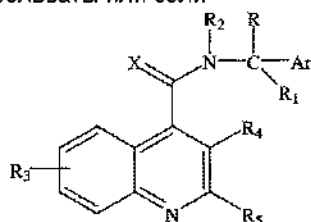
(51) 6 C07D215/50, 215/22, 215/36, 215/42, A61K31/47

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ПОХІДНІ ХІНОЛІНУ ЯК АНТАГОНІСТИ NK₃ РЕЦЕПТОРА, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ**

1

2

- (21) 96124918
(22) 23 05 1995
(24) 16 12 2002
(86) PCT/EP95/02000, 23 05 1995
(31) MI94A001099
(32) 27 05 1994
(33) IT
(31) MI95A000494
(32) 14 03 1995
(33) IT
(46) 16 12 2002, Бюл. №12, 2002 р
(72) Фаріна Карло, ІТ, Джардіна Джузеппе Арнальдо, ІТ, Гругні Маріо, ІТ, Равеглія Люка Франческо, ІТ
(73) СМІТКЛАЙН БІЧАМ С П А, ІТ
(56) EP 0112776, 1984
EP 0384313, 1990
US 5071987, 1991
(57) 1 Производные хинолина формулы (I), его сольваты или соли



(I)

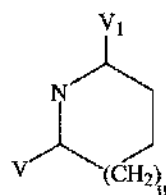
в которой

Ar представляет необязательно замещенную фенильную, нафтильную или C₅₋₇ циклоалкидиенильную группу или необязательно замещенную одинарную или сконденсированную кольцевую гетероциклическую группу, имеющую ароматический характер, содержащую от 5 до 12 кольцевых атомов и включающую до четырех гетероатомов в кольце или каждом кольце, выбранных из S, O, N, R представляет линейный или разветвленный C₁₋₈ алкил, C₃₋₇ циклоалкил, C₄₋₇ циклоалкилалкил, необязательно замещенный фенил или фенил C₁₋₆ алкил, необязательно замещенное пятичленное гетероароматическое кольцо, включающее до четырех гетероатомов, выбранных из O и N, гидрокси C₁₋₈ алкил, амино C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкиламиноалкил, ди C₁₋₆ алкиламиноалкил, C₁₋₆ ациламиноалкил, C₁₋₆ алкоксиалкил, C₁₋₆ алкил-

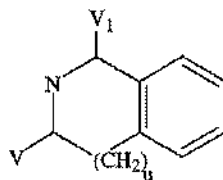
карбонил, карбокси, C₁₋₆ алкоксикарбонил, C₁₋₆ алкоксикарбонил C₁₋₆ алкил, аминокарбонил, C₁₋₆ алкиламинокарбонил, ди C₁₋₆ алкиламинокарбонил, галоид C₁₋₆ алкил, или представляет группу -(CH₂)_p-, когда он циклизован с Ar, где p представляет 2 или 3,

R₁ и R₂, которые могут быть одинаковыми или различными, представляют независимо водород или C₁₋₆ линейный, или разветвленный алкил, или вместе образуют группу -(CH₂)_n-, в которой n представляет 3, 4 или 5, или R₁ вместе с R образует группу -(CH₂)_q-, в которой q представляет 2, 3, 4 или 5,

R₃ и R₄, которые могут быть одинаковыми или различными, представляют независимо водород, C₁₋₆ линейный или разветвленный алкил, C₁₋₆ алкенил, арил, C₁₋₆ алкокси, гидрокси, галоген, нитро, циано, карбокси, карбоксамидо, сульфонамидо, C₁₋₆ алкоксикарбонил, трифторметил, ацилокси, фталимидо, amino, моно- или ди-C₁₋₆ алкиламино, -O(CH₂)_r-NT₂, в которой r представляет 2, 3 или 4, и T представляет водород или C₁₋₆ алкил, или он образует с соседним азотом группу



или



в которой V и V₁ представляют независимо водород или кислород, и u представляет 0, 1 или 2, -O(CH₂)_s-OW, в которой s представляет 2, 3 или 4, и W представляет водород или C₁₋₆ алкил, гидроксиалкил, аминоалкил, моно- или ди-алкиламиноалкил, ациламино, алкилсульфониламино, аминокациламино, моно- или ди-алкиламиноациламино, причем в хинолиновом

(13) C2

(11) 51623

(19) UA

ядре присутствует до четырех R_3 заместителей, или R_4 представляет группу $-(CH_2)_t$, когда он циклизован с R_5 в виде арила, в которой t представляет 1, 2 или 3,

R_5 представляет линейный или разветвленный C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-7} циклоалкилалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенную одинарную или сконденсированную кольцевую гетероциклическую группу, имеющую ароматический характер, содержащую от 5 до 12 кольцевых атомов и включающую до четырех гетероатомов в кольце или в каждом кольце, выбранных из S, O, N,

X представляет O, S или $N-C \equiv N$

2 Соединение по п 1, в котором

Ag представляет фенил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом или галогеном, тиенильную или C_{5-7} циклоалкидиенильную группу

3 Соединение по п 1 или 2, в котором

R представляет C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкоксикарбонил, C_{1-6} алкилкарбонил или гидроксид C_{1-6} алкил

4 Соединение по любому из пп 1 - 3, в котором R_1 и R_2 каждый представляет водород или C_{1-6} алкил

5 Соединение по любому из пп 1 - 4, в котором R_3 представляет водород, гидроксид, галоген, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкил

6 Соединение по любому из пп 1 - 5, в котором R_4 представляет водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, гидроксид, амино, галоген, аминоксид, моно- или ди-алкиламиноалкокси, моно- или ди-алкиламиноалкил, фталоилалкокси, моно- или ди-алкиламиноацетиламино или ацетиламино

7 Соединение по любому из пп 1 - 6, в котором R_5 представляет фенил, тиенил, фурил, пиррил или тиазолил

8 Соединение формулы (I) по п 1 или его соль или сольват, в котором

Ag представляет фенил, 2-хлорфенил, 2-тиенил или циклогексадиенил,

R представляет метил, этил, н-пропил, $-COOMe$ или $-COMe$,

R_1 и R_2 каждый представляет водород или метил,

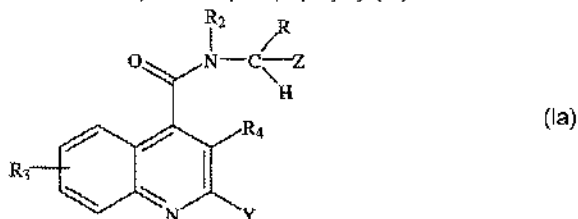
R_3 представляет водород, метокси или гидроксид,

R_4 представляет водород, метил, этил, метокси, гидроксид, амино, хлор, бром, диметиламиноэтоксид, 2-(1-фталоил)этоксид, аминоэтоксид, 2-(1-пирролидинил)этоксид, диметиламинопропоксид, диметиламиноацетиламино, ацетиламино или диметиламинометил,

R_5 представляет фенил, 2-тиенил, 2-фурил, 2-пиррил, 2-тиазолил или 3-тиенил, и

X представляет кислород

9 Соединение по любому из пп 1 - 7 или его соль, или сольват, имеющее формулу (Ia)

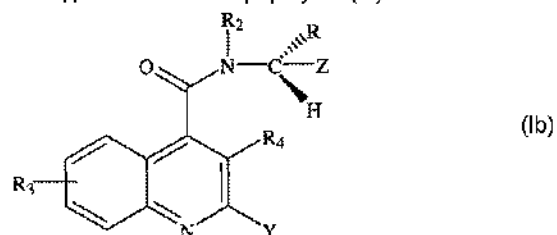


в которой

R , R_2 , R_3 и R_4 имеют значения, определенные для формулы (I) в любом из пп 1 - 7, и Y и Z, которые могут быть одинаковыми или различными, каждый

представляет Ag, как он определен для формулы (I) в п 1 или 2

10 Соединение по п 9 формулы (Ib)



в которой R, R_2 , R_3 и R_4 , Y и Z имеют значения, определенные в п 9

11 Соединение по п 1, выбранное из группы, состоящей из

(R,S)-N-(α -метилбензил)-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,

(+)-(S)-N-(α -метилбензил)-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,

(-)-(R)-N-(α -метилбензил)-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,

(R,S)-N-[α -(метоксикарбонил)бензил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,

(+)-(S)-N-[α -(метоксикарбонил)бензил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,

(-)-(R)-N-[α -(метоксикарбонил)бензил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,

(R,S)-N-[α -(метоксикарбонил)бензил]-7-метокси-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,

(R,S)-N-[α -(метоксикарбонил)бензил]-7-гидрокси-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,

хлоргидрата(R,S)-N-[α -(карбокси)бензил]-7-метокси-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,

(R,S)-N-[α -(метиламинокарбонил)бензил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,

(R,S)-N-[α -(метоксикарбонил)бензил]-2-(2-тиенил)хинолин-4-карбоксамида,

(R,S)-N-[α -(метоксикарбонил)бензил]-2-(2-фурил)хинолин-4-карбоксамида,

(R,S)-N-[α -(метоксикарбонил)бензил]-2-(4-пиридил)хинолин-4-карбоксамида,

(R,S)-N-[α -(метоксикарбонил)-2-тиенилметил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,

(R,S)-N-[α -(метоксикарбонилметил)бензил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,

(-)-(R)-N-[α -(метоксикарбонил)-1,4-циклогексадиенилметил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,

индивидуального диастереомера (R,S)-N-[α -(1-гидроксиэтил)бензил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,

(R,S)-N-(α -этилбензил)-3-метокси-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,

(R,S)-N-(α -этилбензил)-3-н-бутил-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,

(R,S)-N-[α -(метоксикарбонил)бензил]бензо-1,3-циклопентадиено[1,2-b]хинолин-8-карбоксамида,

(R,S)-N-(α -этилбензил)-3-гексил-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,

(-)-(S)-N-(α -этилбензил)-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,

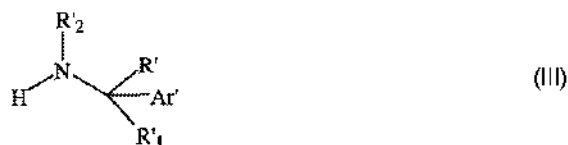
(+)-(R)-N-(α -этилбензил)-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,

(+)-(R)-N-(α -этилбензил)-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,

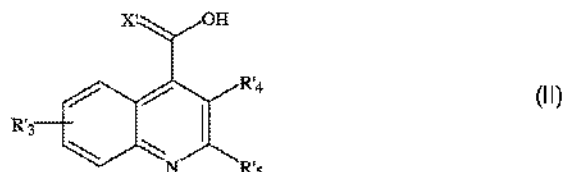
(+)-(R)-N-(α -этилбензил)-3-гидрокси-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 (-)-(R)-N-[α -(метоксикарбонил)бензил]-3-гидрокси-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 (-)-(R)-N-[α -(диметиламинометил)бензил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 (R,S)-N-[α -(диметиламинокарбонил)бензил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 (R,S)-N-[α -(аминокарбонил)бензил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 (R,S)-N-[α -(1-пирролидинилкарбонил)бензил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 хлоргидрата (-)-(R)-N-[α -(карбокси)бензил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 (R,S)-N-[α -(метоксикарбонил)бензил]-2-(4-хлорфенил)хинолин-4-карбоксамида,
 (R)-N-[α -(метоксикарбонил)-4-метоксибензил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 хлоргидрата (R,S)-N-[α -(метоксикарбонил)- α -(метил)бензил]-N-метил-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 (R,S)-N-[α -(метилкарбонил)бензил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 (R,S)-N-[α -(2-гидроксиэтил)бензил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 хлоргидрата (-)-(S)-N-(α -этилбензил)-3-(2-метиламиноэтоксид)-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 (-)-(S)-N-(α -этилбензил)-3-ацетиламино-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 хлоргидрата (-)-(S)-N-(α -этилбензил)-3-(3-диметиламинопропокси)-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 хлоргидрата (-)-(S)-N-(α -этилбензил)-3-[2-(1-фталойл)этоксид]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 хлоргидрата (-)-(S)-N-(α -этилбензил)-3-(2-аминоэтоксид)-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 хлоргидрата (+)-(S)-N-(α -этилбензил)-3-[2-(1-пирролидинил)этоксид]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 (-)-(S)-N-(α -этилбензил)-3-(диметиламиноацетиламино)-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 N-(α , α -диметилбензил)-3-гидрокси-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 N-(α , α -диметилбензил)-3-амино-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 (-)-(S)-N-(α -этилбензил)-5-метил-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 (R,S)-N-[α -(1-гидроксиэтил)бензил]-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 (R,S)-N-[α -(метилкарбонил)бензил]-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 (R,S)-N-[α -(этил)-4-пиридилметил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 (R,S)-N-[α -(этил)-2-тиенилметил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 хлоргидрата (+)-(S)-N-(α -этилбензил)-3-диметиламинометил-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 (S)-N-(α -этилбензил)-3-метил-7-метокси-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,

(S)-N-(α -этилбензил)-3-амино-5-метил-2-фенилхинолин-4-карбоксамида,
 (S)-N-(α -этилбензил)-3-метокси-5-метил-2-фенилхинолин-4-карбоксамида

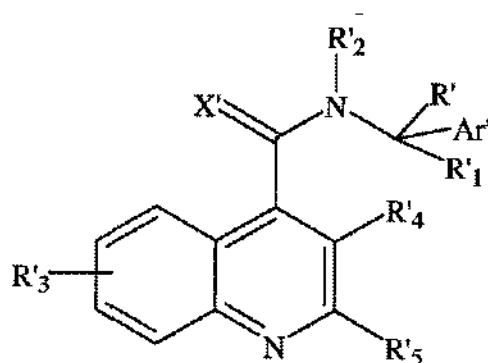
12 Способ получения соединения формулы (I), определенного в любом из пп 1 - 11, или его сольвата, или соли, который включает реакцию соединения формулы (III)



в которой R', R'1, R'2 и Ar' имеют значения R, R1, R2 и Ar, определенные для формулы (I), или представляют группу или атом, превращаемые в R, R1, R2 и Ar, с соединением формулы (II)



или его активным производным, в которой R'3, R'4, R'5 и X' имеют значения R3, R4, R5 и X, определенные для формулы (I), или представляют группы, превращаемые в R3, R4, R5 и X, с получением соединения формулы (Ic)



(Ic)

и после этого необязательно осуществляют одну или более из следующих стадий

(а) когда R', R'1 - R'5, Ar' и X' являются иными, чем R, R1 - R5, Ar и X, превращение любого одного из R', R'1 - R'5, Ar' и X' в R, R1 - R5, Ar и X с получением соединения формулы (I),

(б) когда R', R'1 - R'5, Ar' и X' представляют R, R1 - R5, Ar и X, превращение любого одного из R, R1 - R5, Ar и X в иной R, R1 - R5, Ar и X с получением соединения формулы (I),

(с) образование соли и/или сольвата полученного соединения формулы (Ic)

13 Способ по п 12, в котором активным соединением формулы (II) является галоидангидрид кислоты

14 Фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что включает соединения формулы (I), определенные в любом из пп 1 - 11, или его соли, или сольваты и фармацевтически приемлемый носитель

15 Соединения формулы (I), определенные в любом из пп 1 - 11, или их сольваты, или соли для использования в качестве активного терапевтического вещества

16 Соединения формулы (I), определенные в любом из пп 1 - 11, или их сольваты, или соли для использования при лечении легочных расстройств (астмы, хронических обструктивных легочных заболеваний -COPD-, гиперреактивности дыхательных путей, кашля), кожных нарушений и зуда или чесотки (например атопического дерматита и кожных волдырей, и красного дермографизма), нейрогенного воспаления и расстройств ЦНС (болезни Паркинсона, нарушений двигательной способности, беспокойства или страха и психоза), конвульсивных расстройств, эпилепсии, почечных расстройств, недержания мочи, глазных воспалений, воспалительных болей, расстройств приема пищи (торможение приема пищи), аллергического ринита, нейродегенеративных расстройств (например болезни Альцгеймера), псориаза, болезни Хантингтона и депрессии

17 Соединения формулы (I), определенные в любом из пп 1 - 11, или их сольваты, или соли как непептидные антагонисты рецептора NK_3 для использования при лечении конвульсивных расстройств, эпилепсии, почечных расстройств, недержания мочи, глазных воспалений, воспалительных болей, расстройств приема пищи (торможение приема пищи), аллергического ринита, нейродегенеративных расстройств (например болезни Альцгеймера), псориаза, болезни Хантингтона и депрессии

18 Соединения формулы (I), определенные в любом из пп 1 - 11, или их сольваты, или соли как

непептидные антагонисты NK_3 рецептора для использования при лечении вторичных расстройств

19 Способ лечения и/или профилактики легочных расстройств (астмы, хронических обструктивных легочных заболеваний -COPD-, гиперреактивности дыхательных путей, кашля), кожных нарушений и зуда или чесотки (например атопического дерматита и кожных волдырей, и красного дермографизма), нейрогенного воспаления и расстройств ЦНС (болезни Паркинсона, нарушений двигательной способности, беспокойства или страха и психоза), конвульсивных расстройств, эпилепсии, почечных расстройств, недержания мочи, глазных воспалений, воспалительных болей, расстройств приема пищи (торможение приема пищи), аллергического ринита, нейродегенеративных расстройств (например болезни Альцгеймера), псориаза, болезни Хантингтона и депрессии у млекопитающих, который включает назначение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, эффективного количества соединения формулы (I), определенного в п 1, или его сольвата, или соли

20 Способ лечения и/или профилактики конвульсивных расстройств, эпилепсии, почечных расстройств, недержания мочи, глазных воспалений, воспалительных болей, расстройств приема пищи (торможение приема пищи), аллергического ринита, нейродегенеративных расстройств (например болезни Альцгеймера), псориаза, болезни Хантингтона и депрессии у млекопитающих, который включает назначение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, эффективного количества соединений формулы I по п 1 как непептидных антагонистов NK_3 рецептора

Настоящее изобретение относится к новым производным хинолина, к способам их получения и их использованию в медицине

Пептид млекопитающих Нейрокинин В (NKВ) принадлежит к семейству пептида Тахикинина (TK), которое включает также Вещество Р (SP) и Нейрокинин А (NKA). Фармакологические и молекулярно-биологические свидетельства показали существование трех подтипов ТК рецептора (NK_1 , NK_2 и NK_3), и NKВ связывается предпочтительно с NK_3 рецептором, хотя он также распознает и другие два рецептора с более низким сродством (Maggi et al, 1993, J. Auton. Pharmacol., 13, 23 - 93)

Известны селективные пептидные антагонисты NK_3 рецептора (Drapeau, 1990 Regul. Pept., 31, 125 - 135) и находки или открытия, связанные с пептидными антагонистами NK_3 рецептора, предполагают, что NKВ путем активирования NK_3 рецептора играет ключевую роль в модуляции нейрального входа в верхние дыхательные пути, кожу, спинной мозг и nigro-стриатальные пути (Myers and Undem, 1993, J. Physiol., 470, 665 - 679, Counture et al, 1993, Regul. Peptides, 46, 426 - 429, Mccarson and Krause, 1994, J. Neurosci., 14(2), 712 - 720, Arenas et al, 1991, J. Neurosci., 11, 2332-8)

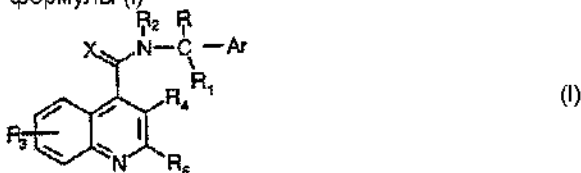
Однако, пептидно-подобный характер известных антагонистов заставляет их, вероятно, быть слишком лабильными с метаболической точки зрения, чтобы служить в качестве практических терапевтических агентов

В настоящее время изобретатели обнаружили новый класс селективных не-пептидных NK_3 антагонистов, которые являются гораздо более стабильными с метаболической точки зрения, чем известные пептидные антагонисты NK_3 рецептора, и представляют потенциальную терапевтическую полезность или применимость при лечении легочных расстройств (астмы, хронических обструктивных легочных заболеваний -COPD-, гиперреактивности дыхательных путей, кашля), кожных нарушений и зуда или чесотки (например, атопического дерматита и кожных волдырей и красного дермографизма), нейрогенного воспаления и расстройств ЦНС (болезни Паркинсона, нарушений двигательной способности, беспокойства или страха и психоза). Данные расстройства или нарушения далее здесь называются первичными нарушениями или расстройствами

Новые антагонисты NK_3 настоящего изобретения представляют также потенциальную тера-

певтическую полезность при лечении конвульсивных расстройств (например, эпилепсии), почечных расстройств, недержания мочи, глазных воспалений, воспалительных болей, расстройств приема пищи (торможения приема пищи), аллергического ринита, нейродегенеративных расстройств (например, болезни Альцгеймера), псориаза, болезни Хантингтона и депрессии (далее называемых здесь вторичными нарушениями)

Согласно настоящему изобретению предоставляются соединения, или их сольваты, или соли формулы (I)



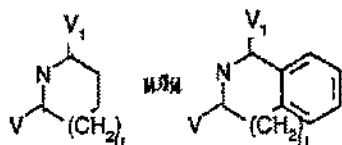
в которой

Ar представляет необязательно замещенную фенильную, нафтильную или C_{5-7} циклоалкдиенильную группу или необязательно замещенную одинарную или сконденсированную кольцевую гетероциклическую группу, имеющую ароматический характер, содержащую от 5 до 12 кольцевых атомов и включающую до четырех гетеро-атомов в кольце или в каждом кольце, выбранных из S, O, N,

R представляет линейный или разветвленный C_{1-8} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-7} циклоалкилалкил, необязательно замещенный фенил или фенил C_{1-6} алкил, необязательно замещенное пятичленное гетероароматическое кольцо, включающее до четырех гетеро-атомов, выбранных из O и N, гидрокси C_{1-6} алкил, amino C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкиламиноалкил, ди C_{1-6} алкиламиноалкил, C_{1-6} ациламиноалкил, C_{1-6} алкоксиалкил, C_{1-6} алкилкарбонил, карбокси, C_{1-6} алкоксикарбонил, C_{1-6} алкоксикарбонил- C_{1-6} алкил, аминокарбонил, C_{1-6} алкиламинокарбонил, ди C_{1-6} алкиламинокарбонил, галогид C_{1-6} алкил, или представляет группу $-(CH_2)_p-$, когда он циклизован с Ar, где p представляет 2 или 3

R3 и R2, которые могут быть одинаковыми или различными, представляют независимо водород или C_{1-6} линейный или разветвленный алкил, или вместе образуют группу $-(CH_2)_n$, в которой n представляет 3, 4 или 5, или R1 вместе с R образует группу $-(CH_2)_q$, в которой q представляет 2, 3, 4 или 5

R3 и R4, которые могут быть одинаковыми или различными, представляют независимо водород, C_{1-6} линейный или разветвленный алкил, C_{2-6} алкенил, арил, C_{1-6} алкокси, гидрокси, галоген, нитро, циано, карбокси, карбоксамидо, сульфонамидо, C_{1-6} алкоксикарбонил, трифторметил, ацилокси, фталимидо, amino, моно- или ди- C_{1-6} алкиламино, $-O(CH_2)_r-NT_2$, в которой r представляет 2, 3 или 4, и T представляет водород или C_{1-6} алкил, или он образует с соседним азотом группу



в которой V и V1 представляют независимо водород или кислород, и u представляет 0, 1 или 2, $-O(CH_2)_s-OW$, в которой s представляет 2, 3 или 4, и W представляет водород или C_{1-6} алкил, гидроксипалкил, аминопалкил, моно- или ди-алкиламиноалкил, ациламино, алкилсульфониламино, аминокциламино, моно или ди-алкиламиноациламино, причем в хинолиновом ядре присутствует до четырех R3 заместителей, или R4 представляет группу $-(CH_2)_t$, когда он циклизован с R5 в виде арила, в которой t представляет 1, 2 или 3,

R5 представляет линейный или разветвленный C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{4-7} циклоалкилалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенную одинарную или сконденсированную кольцевую гетероциклическую группу, имеющую ароматический характер, содержащую от 5 до 12 кольцевых атомов и включающую до четырех гетеро-атомов в кольце или в каждом кольце, выбранных из S, O, N,

X представляет O, S или $N-C\equiv N$

Примерами Ar являются фенил, необязательно замещенный гидрокси, галогеном, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкилом. Примерами галогена являются хлор и фтор, примером C_{1-6} алкокси является метокси, и примером C_{1-6} алкила - метил

Примерами Ar как гетероциклической группы являются тиенил и пиридил

Примерами Ar как C_{5-7} циклоалкдиенильной группы является циклогексадиенил

Примерами R являются следующие

C_{1-8} алкил метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, гептил,

фенил C_{1-6} алкил бензил, гидрокси C_{1-6} алкил $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $CH(Me)OH$,

амино C_{1-6} алкил $-CH_2NH_2$,

ди C_{1-6} алкиламиноалкил $-CH_2NMe_2$,

C_{1-6} алкоксиалкил $-CH_2OMe$,

C_{1-6} алкилкарбонил $COMe$,

C_{1-6} алкоксикарбонил $COOMe$,

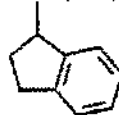
C_{1-6} алкоксикарбонил C_{1-6} алкил CH_2COOMe ,

C_{1-6} алкиламинокарбонил $CONHMe$,

ди C_{1-6} алкиламинокарбонил $CONMe_2$, CO(1-пирролидинил),

галоген C_{1-6} алкил трифторметил,

$-(CH_2)_p$, когда циклизован с Ar



Примером R1 и R2 в виде C_{1-6} алкила является метил, примером R1 вместе с R, образующими группу $-(CH_2)_q$, является спироциклопентан

Примерами R3 и R4 являются метил, этил, n-пропил, n-бутил, метокси, гидрокси, amino, хлор, фтор, бром, ацетил, 2-(диметиламино)этокси, 2-(1-фталил)этокси, аминоэтокси, 2-(1-пирролидинил)этокси, фталил, диметиламинопропокси, диметиламиноацетиламино, ацетиламино, диметиламинометил и фенил

Примерами R5 являются циклогексил, фенил, необязательно замещенный, как это определено выше для Ar, примерами R5 в виде гетероциклической группы являются фурил, тиенил, пиррил,

тиазолил, бензофурил и пиридил

Предпочтительной группой соединений формулы (I) являются соединения, в которых

Ar представляет фенил, необязательно замещенный C_{1-8} алкилом или галогеном, тиенил или C_{5-7} циклоалкидиенильную группу,

R представляет C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкоксикарбонил, C_{1-6} алкилкарбонил, гидрокси C_{1-6} алкил,

R_1 и R_2 представляют каждый водород или C_{1-8} алкил,

R_3 представляет водород, гидрокси, галоген, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил,

R_4 представляет водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, гидрокси, amino, галоген, aminoалкокси, моно- или ди-алкиламиноалкокси, моно- или ди-алкиламиноалкил, фталоилалкокси, моно- или ди-алкиламиноацетиламино и ацетиламино,

R_5 представляет фенил, тиенил, фурил, пиррил и тиазолил

Дополнительную предпочтительную группу соединений формулы (I) составляют соединения, в которых

Ar представляет фенил, 2-хлорфенил, 2-тиенил или циклогексадиенил,

R представляет метил, этил, n-пропил, -COOMe, -COMe,

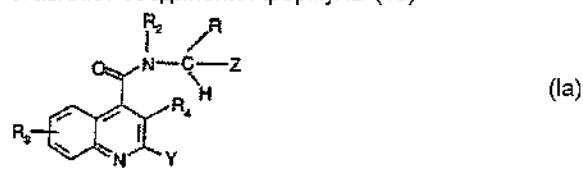
R_1 и R_2 каждый представляет водород или метил,

R_3 представляет водород, метокси или гидрокси,

R_4 представляет водород, метил, этил, метокси, гидрокси, amino, хлор, бром, диметиламиноэтокси, 2-(1-фталоил)этокси, aminoэтокси, 2-(1-пирролидинил)этокси, диметиламинопропокси, диметиламиноацетиламино, ацетиламино и диметиламинометил,

R_5 представляет фенил, 2-тиенил, 2-фурил, 2-пиррил, 2-тиазолил и 3-тиенил, и X представляет кислород

Предпочтительную подгруппу соединений в объеме формулы (I), представленной выше, составляют соединения формулы (Ia)

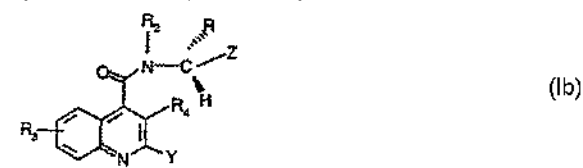


в которой

R , R_2 , R_3 и R_4 имеют значения, определенные для формулы

(I), и Y и Z, которые могут быть одинаковыми или различными, каждый представляет Ar, как он определен для формулы (I)

Особенно предпочтительной группой соединений формулы (Ia) являются соединения формулы (Ib), в которой группа R ориентирована в направлении вниз, и H - вверх



Соединения формулы (I) или их соли или сольваты представлены предпочтительно в фар-

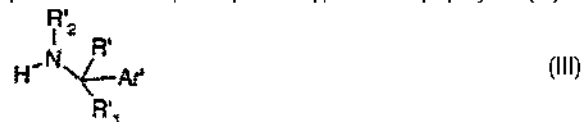
мацевтически приемлемой или по существу чистой форме Под фармацевтически приемлемой формой соединений имеются в виду, наряду с другими, соединения фармацевтически приемлемого уровня чистоты, исключая обычные фармацевтические добавки, такие как разбавители и носители, и не включающие вещества, считающиеся токсичными при обычных дозировочных уровнях По существу чистая форма обычно содержит, по крайней мере, 50% (исключая обычные фармацевтические добавки), предпочтительно 75%, более предпочтительно 90% и еще более предпочтительно 95% соединения формулы (I) или его соли или сольвата Одну из предпочтительных фармацевтически приемлемых форм составляет кристаллическая форма, включая такую форму в фармацевтической композиции В случае солей и сольватов дополнительные части - ионная и растворителя также должны быть нетоксичными

Примеры фармацевтически приемлемых солей соединения формулы (I) включают кислотно-аддитивные соли с обычными фармацевтическими кислотами, например, maleиновой, соляной, бромидоводородной, фосфорной, уксусной, фумаровой, салициловой, лимонной, молочной, миндальной, винной, янтарной, бензойной, аскорбиновой кислотами и метансульфоновой кислотой

Примеры фармацевтически приемлемых сольватов соединения формулы (I) включают гидраты

Соединения формулы (I) могут иметь, по крайней мере, один асимметрический центр и поэтому могут существовать в более, чем одной, стереоизмерной форме Данное изобретение охватывает все такие формы и их смеси, включая рацематы

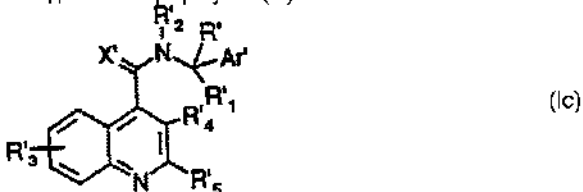
Данное изобретение предоставляет также способ получения соединений формулы (I), который включает реакцию соединения формулы (II)



в которой R' , R'_1 , R'_2 и Ar' представляют R, R_1 , R_2 и Ar, как они определены для формулы (I), или группу или атом, способные превращаться в R, R_1 , R_2 и Ar, с соединением формулы (I)



или его активным производным, в которой R'_3 , R'_4 , R'_5 и X' представляют R_3 , R_4 , R_5 и X, как они определены для формулы (I), или группу способную превращаться в R_3 , R_4 , R_5 и X, с получением соединения формулы (Ic)



и необязательное выполнение после этого одной или более из следующих стадий

(а) когда R' , $R'_1 - R'_5$, Ar' и X' являются иными, чем R , $R_1 - R_5$, Ar и X , превращение любого одного из R' , $R'_1 - R'_5$, Ar' и X' в R , $R_1 - R_5$, Ar и X с получением соединения формулы (I),

(b) когда R' , $R'_1 - R'_5$, Ar' и X' представляют R , $R_1 - R_5$, Ar и X , превращение любого одного из R , $R_1 - R_5$, Ar и X в иной R , $R_1 - R_5$, Ar и X с получением соединения формулы (I),

(с) образование соли и/или сольвата полученного соединения формулы (Ic)

Подходящими активными производными соединений формулы (II) являются гапоидангидриды кислот (предпочтительно хлорангидриды), азиды кислот или ангидриды кислот. Еще одним подходящим производным является смешанный ангидрид, образованный между кислотой и алкилхлорформиатом, еще одним подходящим производным является активированный сложный эфир, такой как цианометилловый, тиофениловый, п-нитрофениловый, п-нитротииофениловый эфиры, 2,4,6-трихлорфениловый эфир, пентахлорфениловый, пентафторфениловый эфиры, N-гидроксифталимидо эфир, N-гидроксипиперидиновый эфир, N-гидроксисукцинимидный эфир, N-

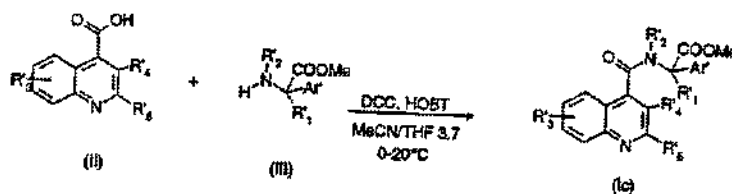
гидроксидбензотриазоловый эфир, или карбокси группа может активироваться с использованием карбодиимида или N,N'-карбонилдиимидазола

Например, согласно стандартным методам, хорошо известным специалистам в данной области, соединения формулы (II) могут сочетаться

(а) с хлорангидридом кислоты в присутствии неорганического или органического основания в подходящем апротонном растворителе, таком как диметилформамид (DMF или ДМФ), при температуре в интервале от -70 до 50°C (предпочтительно в интервале от -10 до 20°C),

(b) с кислотой в присутствии подходящего конденсирующего агента, такого как, например, N,N'-карбонилдиимидазол (GDI) или карбодиимид, такой как дициклогексилкарбодиимид (DCC) или N-диметиламинопропил-N'-этилкарбодиимид и N-гидроксидбензотриазол (HOBT), для достижения максимальных выходов и для того, чтобы избежать процессов рацемизации (Synthesis, 453, 1972) в апротонном растворителе, таком как смесь ацетонитрила (MeCN) и тетрагидрофурана (THF) в соотношении от 1:9 до 7:3 соответственно, при температуре в интервале от -70 до 50°C (предпочтительно в интервале от -10 до 25°C) (смотри Схему 1)

Схема 1

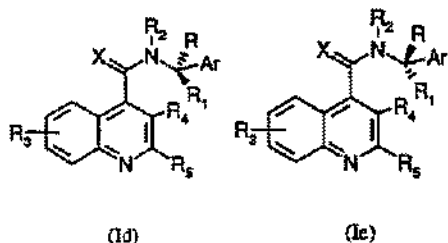


(с) со смешанным ангидридом, получаемым на месте (инситу) из кислоты и алкил (например, изопропил)хлорформиата в подходящем апротонном растворителе, таком как дихлорметан, при температуре в интервале от -70 до 50°C (предпочтительно в интервале от -20 до 20°C)

Очевидно, понятно, что соединение формулы (Ic) может превращаться в соединение формулы (I), или одно соединение формулы (I) может превращаться в другое соединение формулы (I) с помощью взаимопревращений подходящих заместителей. Таким образом, некоторые соединения формулы (I) и (Ic) являются полезными промежуточными соединениями при образовании других соединений настоящего изобретения

Например, R'_2 может представлять водород и превращаться в R_2 алкильную группу, например, метильную, с помощью общепринятых процедур амидного алкилирования (Zabicky, The chemistry of amides, Interscience, London, 1970, стр. 749). Когда X' представляет кислород, он может превращаться в X серу с помощью стандартных реагентов образования тиоамидов, таких как P_2S_5 (Chem Rev., 61, 45, 1961 или Angew Chem., 78, 517, 1966) или реагент Lawesson (Tetrahedron, 41, 5081, 1985). Когда Ar' или R'_5 представляет метокси-замещенный фенил, он может превращаться в иной Ar' или R'_5 гидрокси-замещенный фенил с помощью стандартных приемов деметилирова-

ния с использованием кислот Льюиса, таких как трехбромистый бор (Synthesis, 249, 1983), или минеральных кислот, таких как бромистоводородная или иодистоводородная кислота. Когда R представляет алкоксикарбонильную группу, например, метоксикарбонильную, он может превращаться в иной R , такой как этоксикарбонил с помощью сложной трансэтерификации соответствующим спиртом при температуре в интервале от 0 до 120°C , карбокси с помощью гидролиза в кислой или основной среде, аминокарбонил, алкиламинокарбонил или диалкиламинокарбонил с помощью трансамидирования аммиаком, первичным амином или вторичным амином в метаноле в качестве растворителя при температуре в интервале от 10 до 120°C , необязательно в присутствии каталитического количества $NaCN$ (J. Org. Chem., 52, 2033, 1987) или с помощью использования триметилалюминия (Me_3Al) (Tetrahedron Letters, 48, 4171, 1977), гидроксиметил с помощью селективного восстановления гидридом металла, такого как восстановление боргидридом лития (Tetrahedron, 35, 567, 1979) или восстановление боргидридом натрия в смеси ТГФ + MeOH (Bull. Chem. Soc. Japan, 57, 1948, 1984 или Synthesis Commun., 12, 463, 1982), алкилкарбонил - с помощью образования ацилхлорида и последующей реакции с алкилмагни-галогенидами в ТГФ в качестве растворителя при



Соединения формулы (II) являются известными или могут получаться из известных соединений с помощью известных способов

Например, соединение формулы (II), в которой X' представляет кислород, R₅, R₄ и R₃ представляют водород, описано в работе Pfitzinger, J Prakt Chem, 38, 582, 1882 и в работе Pfitzinger, J Prakt Chem, 56, 293, 1897, соединение формулы (II), в которой X' представляет кислород, R₅ и R₄ представляют водород и R₃ представляет 2-пиридил, описано в работе Risaliti, Ric Scient, 28, 561, 1958, соединения формулы (II), в которой X' представляет кислород, R₃ и R₄ представляют водород, и R₅ представляет о-, м- и п-хлорфенил, о-фторфенил и 3,4-дихлорфенил, описаны в работе Brown et al J Am Chem Soc, 68, 2705, 1946, соединение формулы (II), в которой X' представляет кислород, R₃ и R₄ представляют водород, и R₅ представляет, п-метоксифенил,

описано в работе Ciusa и Luzzatto, Gazz Chim Ital, 44, 64, 1914, соединение формулы (II), в которой X' представляет кислород, R₃ и R₄ представляют водород, и R₅ представляет м-трифторметилфенил, описано в работе Shargier и Lalezari, J Chem Eng Data, 8, 276, 1963, соединение формулы (II), в которой X' представляет кислород, R₅ и R₄ представляют водород, и R₃ представляет п-фторфенил, описано в работе Ви Нои et al, Rec Trav Chim, 68, 781, 1949, соединение формулы (II), в которой X' представляет кислород, R₃ и R₄ представляют водород, и R₅ представляет п-метилфенил, описано в работе Prevost et al, Compt Rend Acad Sci, 258, 954, 1964, соединение формулы (II), в которой X' представляет кислород, R₃ и R₄ представляют водород, и R₅ представляет п-бромфенил, описано в работе Nicolai et al, Eur J Med Chem, 27, 977, 1992, соединения формулы (II), в которой X' представляет кислород, R₄ и R₅ представляют водород, и R₃ представляет 6-метил, описано в работе Buchmann and Howton, J Am Chem Soc, 68, 2718, 1946, соединение формулы (II), в которой X' представляет кислород, R₄ и R₅ представляют водород, и R₃ представляет 8-нитро, описано в работе Buchmann et al, J Am Chem Soc, 69, 380, 1947, соединения формулы (II), в которой X' представляет кислород, R₄ представляет водород, R₅ представляет 6-хлор, R₃ представляет п-хлорфенил, описано в работе Lutz et al, J Am Chem Soc, 68, 1813, 1946, соединение формулы (II), в которой X' представляет кислород, R₃ и R₄ представляют водород, и R₅ представляет 2-тиазолил, описано в европейской патентной заявке EP 112776, соединения формулы (II), в которой X' представляет кислород, R₃ представляет 8-трифторметил, R₄ представляет водород и R₅ представляет фенил, о- и п-фторфенил, 3,4-

дихлорфенил, п-метоксифенил, описываются в работе Nicolai et al, Eur J Med Chem, 27, 977, 1992, соединения формулы (II), в которой X' представляет кислород, R₃ представляет 6-бром, R₄ представляет водород и R₅ представляет фенил или п-фторфенил, описываются в работе Nicolai et al, Eur J Med Chem, 27, 977, 1992, другие соединения формулы (II) описываются в немецкой выложенной заявке DE 3721222 и в европейской патентной заявке EP 384313

Соединения формул (III), (IIIa) и (IIIb) являются промышленно доступными соединениями или могут быть получены из известных соединений с помощью известных способов (например, соединения формулы (III), в которой R' представляет алкоксикарбонил, R₁ и R₂ представляют водород и Ar имеет значения, определенные для соединений формулы (I), описываются в Liebigs Ann der Chemie, 523, 199, 1936)

Активность соединений формулы (I) в качестве антагонистов NK₃ рецептора в стандартных испытаниях указывает на то, что они имеют потенциальную терапевтическую полезность при лечении как первичных, так и вторичных расстройств, на которые здесь ранее давалась ссылка. Обнаружение того, что антагонисты NK₃ рецептора представляют потенциальную терапевтическую полезность при лечении вторичных расстройств, является новым, и в соответствии со следующим аспектом настоящего изобретения предоставляется использование антагонистов NK₃ рецептора при лечении вторичных расстройств. Предоставляется также использование антагонистов NK₃ рецептора при производстве медикаментов для лечения любого из вторичных расстройств

Настоящее изобретение также предоставляет соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты для использования в качестве активных терапевтических веществ

Настоящее изобретение далее предоставляет фармацевтические композиции, включающие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемый носитель

Настоящее изобретение предоставляет также использование соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов в производстве медикаментов для лечения первичных и вторичных расстройств

Такие медикаменты и композиции данного изобретения могут быть получены с помощью смешения соединения изобретения с соответствующим носителем. Они могут содержать общепринятые разбавители, связующие, наполнители, дезинтегрирующие агенты, вкусовые или ароматизирующие агенты, красящие агенты, смазочные или консервирующие агенты

Данные общепринятые эксципиенты являются такими, как те, что могут применяться, например, при получении композиций с известными агентами для лечения указанных состояний

Предпочтительно фармацевтическая композиция изобретения находится в форме единичной дозы и в форме, приемлемой для использования в

медицинской или ветеринарной областях. Например, такие препараты могут быть в упакованной форме, сопровождаемой написанными или отпечатанными инструкциями по использованию в качестве агента при лечении указанных состояний.

Интервал подходящих доз для соединений изобретения зависит от применяемого соединения и от состояния пациента. Он зависит также от связи активности или силы действия и способности к поглощению и частоты и способа назначения к приему препарата.

Соединение или композиция изобретения могут быть изготовлены в виде препаративной формы для назначения любым способом, и предпочтительно в форме единичной дозы или в форме, которую человек может сам принять в виде дозы на один прием. Композиция с успехом может быть в форме, подходящей для орального, ректального, топического или местного, парентерального, внутривенного или внутримышечного приема. Препараты могут производиться таким образом, чтобы обеспечивать медленное высвобождение активного ингредиента.

Композиции могут быть, например, в форме таблеток, капсул, саше, флаконов или пробирок, порошков, гранул, лепешек, реконструируемых или пересоставляемых порошков или жидких препаратов, например, растворов или суспензий, или в форме медицинских свечей или суппозиториев.

Композиции, например, те, что являются подходящими для орального назначения, могут содержать общепринятые эксципиенты, такие как связующие агенты, например, сироп, камедь акации, желатин, сорбит, трагакант или поливинилпирролидон, наполнители, например, лактозу, сахар, кукурузный крахмал, фосфат кальция, сорбит или глицин, таблеточные смазочные агенты, например, стеарат магния, дезинтегрирующие агенты, например, крахмал, поливинилпирролидон, натрийкрахмалгликолят или микрокристаллическую целлюлозу, или фармацевтически приемлемые агенты для застывания, такие как лаурилсульфат натрия.

Твердые композиции могут получаться с помощью общепринятых методов смешения, заполнения, таблетирования или аналогичных. Повторные операции смешения могут использоваться для распределения или распространения активного агента в тех композициях, в которых применяются огромные количества наполнителей. Когда композиция находится в форме таблетки, порошка или лепешки, может использоваться любой носитель, подходящий для образования твердых фармацевтических композиций, причем, примерами являются стеарат магния, крахмал, глюкоза, лактоза, сахароза, рисовая мука и мел. Таблетки могут покрываться в соответствии со способами, хорошо известными в обычной фармацевтической практике, в частности энтерическим покрытием. Композиция может быть также в форме проглатываемой капсулы, например, из желатин-содержащего соединения, при желании, с носителем или другими эксципиентами.

Композиции для орального назначения в виде жидкостей могут быть в форме, например, эмульсий, сиропов или элекси-ров, или они могут быть

представлены в виде сухого продукта, предназначенного для реконституирования с водой или другим подходящим носителем перед использованием. Такие жидкие композиции могут содержать обычные добавки, такие как суспендирующие агенты, например, сорбит, сироп, метилцеллюлозу, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, алюминийстеаратный гель, гидрированные съедобные жиры, эмульгирующие агенты, например, лецитин, сорбитанмоноолеат или камеди акации, водные или неводные носители, которые включают съедобные масла, например, миндальное масло, фракционированное масло кокосовых орехов, масляные сложные эфиры, например, сложные эфиры глицерина или пропиленгликоля или этиловый спирт, глицерин, воду или обычный физиологический или солевой раствор, консервирующие агенты, например, метил- или пропил-п-гидроксibenzoат или аскорбиновую кислоту, и, при желании, общепринятые вкусовые или красящие агенты.

Композиции данного изобретения могут также назначаться для приема неоральным способом. В соответствии с обычными фармацевтическими процедурами, композиции могут формироваться для ректального назначения в виде медицинских свечей. Они могут также формироваться или состояться для представления в инъекционной форме в водном или неводном растворе, суспензии или эмульсии в фармацевтически приемлемой жидкости, например, стерильной, свободной от пирогенов воде или в парентерально приемлемом масле или смеси жидкостей. Жидкость может содержать антибактериальные агенты, антиоксиданты или другие предохраняющие агенты, буферы или растворенные вещества для придания раствору изотоничности по отношению к крови, загущающие агенты, суспендирующие агенты или другие фармацевтически приемлемые добавки. Такие формы представляются в форме единичной дозы, такой как ампулы или разовые изделия для инъекций или в форме многих доз, таких как бутылочка или флакон, из которых может быть взята соответствующая доза, или твердая форма или концентрат, которые могут использоваться для приготовления инъекционных готовых форм.

Соединения данного изобретения могут также назначаться с помощью ингаляции через нос или рот. Такой прием лекарства может осуществляться с помощью готовой формы в виде спрея, включающего соединение изобретения и подходящий носитель, необязательно суспендированные, например, в углеводородном реактивном топливном веществе.

Предпочтительные готовые формы в виде спрея включают мельчайшие (микрометризованные) частицы соединения в сочетании с поверхностно-активным агентом, растворителем или диспергирующим агентом для предотвращения оседания суспендированных частиц. Размер частиц соединения составляет предпочтительно примерно от 2 до 10 микрон.

Дополнительный способ назначения соединений изобретения включает трансдермальную доставку с использованием готовой формы препарата в виде кожного пластыря. Предпочтительная

готовая препаративная форма включает соединение изобретения, диспергированное в чувствительном к давлению адгезиве, который прилипает к коже, позволяя тем самым соединению диффундировать из адгезива через кожу для доставки пациенту. Для постоянной степени или скорости абсорбции через кожу могут использоваться чувствительные к давлению адгезивы, известные в данной области техники, такие как природный каучук или силикон.

Как упоминалось выше, эффективная доза соединения зависит от конкретно применяемого соединения, от состояния пациента и от частоты и способа назначения. Единица дозы обычно содержит от 20 до 1000 мг, и предпочтительно от 30 до 500 мг, в частности 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или 500 мг. Композиция может назначаться для приема один или более раз в сутки, например, 2, 3 или 4 раза в день, и общая дневная доза для взрослого человека весом 70 кг обычно составляет в интервале от 100 до 3000 мг. Альтернативно единица дозы содержит от 2 до 20 мг активного ингредиента и принимается многократно, если необходимо, чтобы дать указанную дневную дозу.

В случае соединений изобретения, когда они принимаются в соответствии с изобретением, не ожидается никаких неприемлемых токсикологических эффектов.

Настоящее изобретение также предоставляет способ лечения и/или профилактики первичных и вторичных расстройств у млекопитающих, в частности людей, который включает назначение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Изобретение далее предоставляет способ лечения и/или профилактики вторичных расстройств у млекопитающих, особенно людей, который включает назначение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, эффективного количества антагониста NK₃ рецептора.

Активность соединений настоящего изобретения в качестве лигандов NK₃ определяется по их способности ингибировать связывание радиоактивно меченых лигандов NK₃, [¹²⁵I] - [Me-Phe⁷]-NKВ или [³H]-Сенктида, с NK₃ рецепторами морских свинок и человека (Renzetti et al., 1991. Neuropeptide, 18, 104 - 114; Buell et al., 1992. FEBS, 299(1), 90 - 95; Chung et al., 1994, Biochem Biophys Res Commun, 198(3), 967-972). Используемые анализы связывания позволяют определить концентрацию отдельного соединения, требуемую для снижения на 50% специфического связывания [¹²⁵I]-[Me-Phe⁷]-NKВ и [³H]-Сенктида с NK₃ рецептором в условиях равновесия (IC₅₀). Анализы связывания дают для каждого испытанного соединения среднюю величину IC₅₀ от 2 - 5 отдельных экспериментов, выполненных с двукратным или трехкратным повторением. Наиболее активные соединения настоящего изобретения показывают величины IC₅₀ в интервале 1 - 1000 нМ, в частности, в опыте с корой головного мозга морских свинок с замещением (вытеснением) [³H]-Сенктида

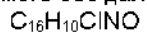
соединения. Примеры 22, 47, 48 и 85 показывают K_S (нМ) соответственно 5,6, 8,8, 12,0 и 4,8 (n=3). NK₃-антагонистическая активность соединений настоящего изобретения определяется по их способности ингибировать вызванное сенктидом сокращение подвздошной кишки морской свинки (Maggi et al., 1990, Br J Pharmacol, 101, 996 - 1000) и изолированной сфинктерной мышцы радужной оболочки кролика (Hall et al., 1991, Eur J Pharmacol, 199, 9 - 14) и опосредуемую NK₃-рецепторами Ca⁺⁺ мобилизацию (Mochizuki et al., 1994, J Biol Chem, 269 9651 - 9658). Функциональные анализы ин-витро на морских свинках и на кроликах дают для каждого испытываемого соединения среднюю величину K_B от 3 - 8 отдельных экспериментов, где K_B представляет концентрацию индивидуального соединения, необходимую для получения 2-кратного сдвига вправо на кривой сенктида концентрация-ответная реакция. Функциональный анализ с рецепторами человека позволяет определить концентрацию индивидуального соединения, необходимую для уменьшения на 50% (величины IC₅₀) Ca⁺⁺ мобилизации, индуцируемой антагонистом NKВ. В данном анализе соединения настоящего изобретения ведут себя как антагонисты.

Терапевтический потенциал соединений настоящего изобретения при лечении указанных состояний может быть оценен с использованием моделей заболевания на грызунах.

Следующие ниже описания иллюстрируют получение промежуточных соединений, тогда как примеры иллюстрируют получение соединений настоящего изобретения. Соединения приведенных примеров представлены в Таблицах 1-8.

ОПИСАНИЕ 1

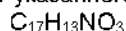
Хлорангидрид 2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты 11,7 мл (136,3 ммоль) оксалилхлорида растворялось в 150 мл метилхлорида. Раствор охлаждался при -10°C, и порциями добавлялось 20 г (80,2 ммоль) промышленно доступной 2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты. Реакционная смесь оставлялась на ночь при комнатной температуре, а затем выпаривалась досуха, давая 22 г указанного в заголовке соединения, используемого без дальнейшей очистки.



M B = 267,76

Описание 2

7-метокси-2-фенилхинолин-4-карбоновая кислота 5 г (28,2 ммоль) 6-метоксиизатина, 4 мл (33,8 ммоль) ацетофенона и 5,2 г (92,6 ммоль) гидроксида калия растворялось в 22,9 мл абсолютно этанола, и суспензия нагревалась при 80°C в течение 42 часов. После охлаждения реакционной смеси добавлялось 50 мл воды, и раствор экстрагировался 50 мл-ми диэтилового эфира. Охлажденная льдом водная фаза подкислялась до pH 1 с помощью 37% HCl, и осадок собирался фильтрованием и промывался водой. Полученное твердое вещество сушилось в вакууме при 40°C, давая 7,0 г указанного в заголовке соединения.



T пл = 226 - 228°C

M B = 279,30

Элементный анализ

Вычислено C 73 11, H 4 69, N 5 01
Найдено C 72 07, H 4 59, N 4 90

ИК (KBr) 3420, 1630 см⁻¹

Описание 3

Хлорангидрид 7-метокси-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты

2,8 мл (32,3 ммоль) оксалилхлорида растворялось в 60 мл метиленхлорида. Раствор охлаждался при -10°C, и порциями добавлялось 8 г (19,0 ммоль) 7-метокси-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты. Реакционная смесь оставлялась на ночь при комнатной температуре, а затем выпаривалась досуха, давая 7 г указанного в заголовке соединения, используемого без дальнейшей очистки.

С₁₇H₁₂ClNO₂ МВ - 297,74
Описание 4

Гидриодид 7-гидрокси-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты

1,5 г (5,4 ммоль) 7-метокси-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты добавлялось порциями к 50 мл 57% водного HI. Реакционная смесь нагревалась с обратным холодильником и энергично перемешивалась в течение 5 часов, затем она выпаривалась в вакууме досуха, давая 2,1 г указанного в заголовке соединения.

С₁₆H₁₁NO₃ HI
МВ = 393,17
ИК (KBr) 3120, 1650, 1620 см⁻¹

Описание 5

2-(2-тиенил)хинолин-4-карбоновая кислота 5 г (34,0 ммоль) изатина, 4,4 мл (40,8 ммоль) 2-ацетилтиофена и 6,3 г (112,2 ммоль) гидроокиси калия растворялось в 40 мл абсолютного этанола, и суспензия нагревалась при 80°C в течение 18 часов. После охлаждения реакционной смеси добавлялось 50 мл воды, и раствор экстрагировался 50 мл-ми диэтилового эфира. Охлажденная льдом водная фаза подкислялась до pH 1 с помощью 37% HCl, и осадок собирался фильтрованием и промывался водой. Полученный сырой продукт сушился в вакууме при 40°C и растирался с этилацетатом, давая 4,8 г указанного в заголовке соединения.

С₁₄H₉NO₂S
Тпл = 181 - 183°C
МВ = 255,29
ИК (KBr) 1620 см⁻¹
300 МГц ¹H-NMR (DMCO-d₆) δ 8,60 (д, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,10 (м, 2H), 7,78 (м, 2H), 7,68 (т, 1H), 7,22 (м, 1H)

Описание 6

2-(2-фурил)хинолин-4-карбоновая кислота 5 г (34,0 ммоль) изатина, 4 мл (40,8 ммоль) 2-ацетилфурана и 6,3 г (112,2 ммоль) гидроокиси калия растворялись в 40,9 мл абсолютного этанола, и суспензия нагревалась при 80°C в течение 12 часов. После охлаждения реакционной смеси добавлялось 50 мл воды, и раствор экстрагировался 50 мл-ми диэтилового эфира. Охлажденная льдом водная фаза подкислялась до pH 1 с помощью 37% HCl, и осадок собирался фильтрованием и промывался водой. Полученный сырой продукт сушился в вакууме при 40°C, давая 8,5 г указанного в заголовке соединения.

С₁₄HgNO₃
МВ - 239,23

Описание 7

Хлорангидрид 2-(2-фурил)хинолин-4-карбоновой кислоты

5,2 мл (60,4 ммоль) оксалилхлорида растворялось в 70 мл метиленхлорида. Раствор охлаждался при -10°C, и порциями добавлялось 8,5 г (35,5 ммоль) 2-(2-фурил)хинолин-4-карбоновой кислоты. Реакционная смесь оставлялась на ночь при комнатной температуре, а затем выпаривалась досуха, давая 9,2 г указанного в заголовке соединения, используемого без дальнейшей очистки.

С₁₄H₈ClNO₂
МВ = 257,78

Описание 8

Хлорангидрид 2-(4-пиридил)хинолин-4-карбоновой кислоты

5 г (34,0 ммоль) изатина, 4,5 мл (40,8 ммоль) 4-ацетилпиридина и 6,3 г (112,2 ммоль) гидроокиси калия растворялось в 40 мл абсолютного этанола, и суспензия нагревалась при 80°C в течение 12 часов. После охлаждения реакционной смеси добавлялось 50 мл воды, и раствор экстрагировался 50 мл-ми диэтилового эфира. Охлажденная льдом водная фаза подкислялась до pH 1 с помощью 37% HCl, и осадок собирался фильтрованием и промывался водой.

Водный раствор выпаривался в вакууме досуха, остаток растирался с этанолом и отфильтровывался. Выпаривание растворителя давало 6,0 г сырого указанного в заголовке соединения. Данный продукт объединялся с полученным ранее осадком и перекристаллизовывался из толуола, содержащего следы метанола, давая 4,5 г указанного в заголовке соединения.

С₁₅H₁₀N₂O₂ HCl
Тпл - 297 - 301°C
МВ = 286,72

ИК (KBr) 1705, 1635, 1610 см⁻¹
300 МГц ¹H-NMR (DMCO-d₆) δ 8,90 (д, 2H), 8,70 (м, 2H), 8,50 (с, 2H), 8,28 (д, 1H), 7,89 (дт, 2H)

ОПИСАНИЕ 9

Хлоридат хлорангидрида 2-(4-пиридил)хинолин-4-карбоновой кислоты

1,3 мл (10,4 ммоль) оксалилхлорида растворялось в 60 мл метиленхлорида. Раствор охлаждался при -10°C, и порциями добавлялось 3,0 г (14,4 ммоль) хлоридата 2-(4-пиридил)хинолин-4-карбоновой кислоты. Реакционная смесь оставлялась на 72 часа при комнатной температуре, а затем выпаривалась досуха, давая 4,0 г указанного в заголовке соединения, используемого без дальнейшей очистки.

С₁₅HgClN₂O HCl
МВ = 305,22

Пример 1

(R,S)-N-(α-метилбензил)-2-фенилхинолин-4-карбоксамид 1,2 мл (9,4 ммоль) (R,S) α-метилбензиламина и 1,6 мл (11,7 ммоль) триэтиламина (TEA) растворялось в атмосфере азота в 50 мл 1:1 смеси сухого метиленхлорида и CH₃CN. К охлажденному льдом раствору аминов добавлялось по каплям 2,0 г (7,8 ммоль) 2-фенилхинолин-4-карбонилхлорида, растворенного в 50 мл 1:4 смеси сухого метиленхлорида и ДМФ, и реакционная

смесь хранилась при 0-5°C в течение 1 часа и оставалась на ночь при комнатной температуре. Реакционная смесь выпаривалась в вакууме досуха, остаток растворялся в этилацетате и промывался дважды насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделялся, сушился над сульфатом натрия, фильтровался и выпаривался в вакууме досуха. Остаточное масло кристаллизовалось из этилацетата, давая 1,1г целевого соединения в виде белого твердого вещества.

$C_{24}H_{20}N_2O$

Т пл - 156 - 157°C

М В = 352,43

Элементный анализ

Вычислено C 81,79 H 5,72 N 7,95

Найдено C 81,99 H 5,69 N 7,89

ИК (KBr) 3240, 1645 см^{-1}

300 МГц ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,29 (д, 1H), 8,32 (д, 2H), 8,13 (д, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,81 (ддд, 1H), 7,68-7,52 (м, 4H), 7,47 (д, 2H), 7,39 (дд, 2H), 7,27 (дд, 1H), 5,30 (дкв, 1H), 1,52 (д, 3H)

МС (EI, источник 200°C, 70В, 200мА) 352 (M+), 337, 232, 204, 77

Пример 2

S-(+)-N-(α -метилбензил)-2-фенилхинолин-4-карбоксамид

Получался, как в примере 1, из 1,2мл (9,4ммоль) S-(-)- α -метилбензиламина, 1,6мл (11,7ммоль) TEA, 2,0г (7,8ммоль) 2-фенилхинолин-4-карбонилхлорида в 100мл смеси метиленхлорида, CH_3CN и ДМФ. Обработка реакционной смеси осуществлялась таким же образом, как описано в примере 1. Остаточное масло кристаллизовалось из этилацетата, давая 1,1г целевого соединения.

$C_{24}H_{20}N_2O$

Т пл = 161 - 162°C

М В = 352,43

$[\alpha]_D^{20} = +25$ (0-0,5 ДМФ) ИК (KBr) 3240, 1645 см^{-1}

300 МГц ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,29 (д, 1H), 8,32 (д, 2H), 8,13 (д, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,81 (ддд, 1H), 7,68-7,52 (м, 4H), 7,47 (д, 2H), 7,39 (дд, 1H), 7,27 (дд, 1H), 5,30 (дкв, 1H), 1,52 (д, 3H)

МС спектр был идентичен спектру примера 1

Пример 3

R-(-)-N-(α -метилбензил)-2-фенилхинолин-4-карбоксамид. Получался, как в примере 1, из 1,2мл (9,4ммоль) R-(+)- α -метилбензиламина, 1,6мл (11,7ммоль) TEA, 2,0г (7,8ммоль) 2-фенилхинолин-4-карбонилхлорида в 100мл смеси метиленхлорида, CH_3CN и ДМФ. Обработка реакционной смеси осуществлялась таким же образом, как описано в примере 1. Остаточное масло кристаллизовалось из этилацетата, давая 1,1г целевого соединения.

$C_{24}H_{20}N_2O$

Т пл = 158 - 160°C

М В = 352,43

$[\alpha]_D^{20} = -25$ (0-0,5 ДМФ) ИК (KBr) 3240, 1645 см^{-1}

^1H -ЯМР и МС спектры были идентичными спектрам примеров 1 и 2

Пример 4

(R,S)-N-[α -(метоксикарбонил)бензил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамид

2,0г (8,0ммоль) 2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты растворялась в атмосфере азота в 130мл сухого ТГФ и 100мл CH_3CN . Добавлялось 2,0г (9,9ммоль) хлоргидрата (D,L) метилфенилглицината и 1,5мл (10,7ммоль) TEA, и реакционная смесь охлаждалась при 5°C. По каплям добавлялось 2,5г (12,1ммоль) дициклогексилкарбодиимида (DCC), растворенного в 10мл сухого метиленхлорида, и раствору давалась возможность достичь комнатной температуры, раствор перемешивался в течение 5 часов и оставлялся на ночь. Выпавшая в осадок дициклогексилмочевина отфильтровывалась, и раствор выпаривался в вакууме досуха. Остаток растворялся в метиленхлориде, а затем промывался водой. Органический слой отделялся, сушился над сульфатом натрия и выпаривался в вакууме досуха, давая 6,0г сырого продукта, который растворялся в 20мл метиленхлорида и оставлялся на ночь. Еще некоторое количество дициклогексилмочевины выпадало в осадок и отфильтровывалось.

Раствор выпаривался в вакууме досуха, и остаток подвергался флешхроматографии на 230 - 400меш силикагеле, с элюированием смесью гексан/этилацетат 3/2, содержащей 0,5% гидроокиси аммония. Полученное сырое или неочищенное твердое вещество растиралось с теплым диизопропиловым эфиром, отфильтровывалось, промывалось и сушилось, давая 1,1г целевого соединения.

$C_{25}H_{20}N_2O_3$

Т пл - 170 - 172°C

М В = 396,45

Элементный анализ

Вычислено C 75,74 H 5,09 N 7,07

Найдено C 75,88 H 5,12 N 7,06

ИК (нуйол) 3240, 1750, 1670 см^{-1}

300МГц ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,72 (д, 1H), 8,28 (дд, 2H), 8,20 (дд, 1H), 8,13 (дд, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,83 (ддд, 1H), 7,66 (ддд, 1H), 7,60-7,50 (м, 5H), 7,47-7,37 (м, 3H), 5,78 (д, 1H), 3,72 (с, 3H)

МС (EI, источник 200°C, 70 В, 200 мА) 396 (M+), 337, 232, 204

Пример 5

(+)-(S)-N-[α -(метоксикарбонил)бензил]-2-фенилхинолин-4-карбокеамид

2,0г (8,0ммоль) 2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты растворялась в атмосфере азота в 70мл сухого ТГФ и 30мл CH_3CN . Добавлялось 1,7г (8,4ммоль) хлоргидрата (L) метилфенилглицината, 1,1мл (9,9ммоль) N-метилморфолина и 2,1мл (15,5ммоль) N-гидроксibenзотриазола (HOBT), и реакционная смесь охлаждалась при 0°C. По каплям добавлялось 1,85г (9,0ммоль) DCC, растворенного в 10мл метиленхлорида, и раствор хранился при 0 - 5°C в течение 1 часа, а затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Выпавшая в осадок дициклогексилмочевина отфильтровывалась, и раствор выпаривался в вакууме досуха. Остаток растворялся в метиленхлориде и промывался водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия, 5% лимонной кислотой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным рас-

твором хлорида натрия Органический слой отделялся, сушился над сульфатом натрия и выпаривался в вакууме досуха, остаток растворялся в 20мл метилпенхлорида и оставлялся на ночь Еще некоторое количество дициклогексилмочевины выпадало в осадок и отфильтровывалось Раствор выпаривался в вакууме досуха, и получалось 2,6г сырого продукта, который растирался с петролейным эфиром, растворялся, промывался диизопропиловым эфиром, а затем перекристаллизовывался из 70мл изопропанола, давая 1,7г целевого соединения

$C_{25}H_{20}N_2O_3$ Т пл = 180 - 181°C М В - 396,45

ИК (нуйон) 3300, 1750, 1640 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{20} = +42$ (С=0,5 метанол)

¹Н-ЯМР и МС спектры были идентичными спектрам примера 4

Пример 6

(-)- (R)-N- [α-(метоксикарбонил) бензил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида

Получался, как в примере 5, из 2,0г (8,0 ммоль) 2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты, 1,7г (8,4ммоль) хлоргидрата (D) метилфенилглицината, 1,1мл (9,9 ммоль) N-метилморфолина, 2,1г (15,5ммоль) НОВТ и 1,85г (9,0ммоль) DCC в 70мл сухого ТГФ и 30мл CH_3CN Обработка реакционной смеси осуществлялась таким же образом, как описано в примере 5 Полученный сырой продукт (3,5г) растирался дважды с теплым диизопропиловым эфиром, фильтровался, промывался, а затем перекристаллизовывался из 80мл изопропанола, давая 2,3г целевого соединения

$C_{25}H_{20}N_2O_3$

Т пл - 180 - 181°C

М В - 396,45

ИК (нуйон) 3300, 1750, 1640 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{20} = -42,0$ (С=0,5 метанол)

¹Н-ЯМР и МС спектры были идентичными спектрам примеров 4 и 5

Пример 7

(R,S)-N-[α-(метоксикарбонил)бензил]-7-метокси-2-фенилхинолин-4-карбоксамида

1,0г (5,0ммоль) хлоргидрата (D,L) метилфенилглицината растворялся в атмосфере азота в 30мл сухого ДМФ Добавлялось 2,5г (18,1ммоль) безводного карбоната калия, и раствор охлаждался до 0°C По каплям добавлялось 0,7г (2,3ммоль) соединения Описания 3, растворенного в 25мл сухого ДМФ, и раствор хранился при 0 - 5°C в течение 1 часа и при комнатной температуре на протяжении ночи Реакционная смесь выпаривалась в вакууме досуха, и остаток растворялся в этилацетате и промывался дважды водой Органический слой отделялся, сушился над сульфатом натрия, фильтровался и выпаривался в вакууме досуха Остаточное масло подвергалось флеш-хроматографии на 230 - 400 меш силикагеле при элюировании смесью гексана и этилацетата 3/2, содержащей 0,5% гидроокиси аммония, давая 0,1г сырого продукта, который растирался с диизопропиловым эфиром, давая 0,08г целевого соединения

$C_{26}H_{22}N_2O_4$

Т пл - 187 - 190°C

М В = 426,48

ИК (KBr) 3220, 1750, 1660, 1620 cm^{-1}

300МГц ¹Н-ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,13-8,08 (м, 3Н), 7,80 (с, 1Н), 7,55-7,38 (м, 9Н), 7,21 (дд, 1Н), 7,02 (д широкий, Н), 5,88 (д, 1Н), 3,97 (с, 3Н), 3,80 (с, 3Н)

МС (EI, источник 200°C, 70 В, 200 мА) 426 (М+), 367, 282, 234, 191, 77

Пример 8

(R,S)-N-[α-(метоксикарбонил)бензил]-7-гидрокси-2-фенилхинолин-4-карбоксамида

Получался, как в примере 5, из 2,1г (5,3ммоль) соединения Описания 4, 1,08г (5,3ммоль) хлоргидрата (D,L) метилфенилглицината, 1,5мл (10,7ммоль) TEA, 1,7г (12,5ммоль) HOET и 1,2 г (5,8ммоль) DCC в 70мл сухого ТГФ и 30мл CH_3CN Обработка реакционной смеси осуществлялась таким же образом, как описано в примере 5 Полученный сырой продукт растирался с диизопропиловым эфиром, а затем перекристаллизовывался дважды из изопропанола, давая 0,06г целевого соединения

$C_{25}H_{20}N_2O_4$

Т пл - 256 - 257°C

М В = 412,45

ИК (EBr) 3270, 1750, 1650, 1620 cm^{-1}

300МГц ¹Н-ЯМР ($DMCO-d_6$) δ 10,30 (с широкий, 1Н), 9,64 (д, 1Н), 8,22 (д, 2Н), 8,04 (д, 1Н), 7,85 (с, 1Н), 7,60-7,34 (м, 9Н), 7,21 (дд, 1Н), 5,74 (д, 1Н), 3,71 (с, 3Н)

МС (EI, источник 200°C, 70 В, 200мА) 412 (М+), 353, 248, 220, 77

Пример 9

Хлоргидрат (R,S)-N- [α-(карбокси)бензил]-7-метокси-2-фенилхинолин-4-карбоксамида

0,18г (0,4ммоль) продукта примера 7 растворялось в 10мл 10% HCl и 5мл диоксана Реакционная смесь нагревалась с обратным холодильником и перемешивалась в течение 3 часов, а затем выпаривалась в вакууме досуха Сырой продукт растирался с теплым этилацетатом (содержащим несколько капель этанола), давая 0,16г целевого соединения

$C_{25}H_{20}N_2O_4 \cdot HCl$

Т пл = 228 - 230°C

М В = 448,91

ИК (KBr) 3180, 1735, 1655, 1630 cm^{-1}

300МГц ¹Н-ЯМР ($DMCO-d_6$) δ 9,6 (д, 1Н), 8,28 (дд, 2Н), 8,14 (д, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,63-7,52 (м, 6Н), 7,46-7,36 (м, 3Н), 7,33 (дд, 1Н), 5,66 (д, 1Н), 3,98 (с, 3Н)

МС (EI, источник 200°C, 70В, 200мА) 412 (М+), 368, 262, 234, 191, 77

Пример 10

(R,S)-N-[α-(метиламинокрбонил)бензил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида

0,45г (1,1ммоль) продукта примера 4 растворялось в 40мл смеси 33% $MeNH_2/EtOH$, добавлялось каталитическое количество NaCN, и реакционная смесь нагревалась при 70°C в течение 1 часа в аппарате Парра Внутреннее давление поднималось до 40фунт/кв дюйм (2,812кг/см²) Раствор выпаривался в вакууме досуха, и остаток растирался с водой, фильтровался и перекристаллизовывался из смеси изопропанола (50мл) и этанола (30мл), давая 0,2г целевого соединения

$C_{25}H_{21}N_3O_2$

Т пл = 261 - 263°C

M B = 395,47

Элементный анализ

Вычислено C 75,93 H 5,35 N 10,63
Найдено C 75,65 H 5,34 N 10,55

ИК (KBr) 3300, 3270, 1660, 1635 см⁻¹

300 МГц ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 9,48 (д, 1H), 8,33-8,25 (м, 3H), 8,18-8,10 (м, 3H), 7,80 (ддд, 1H), 7,68-7,50 (м, 6H), 7,40-7,28 (м, 3H), 5,75 (д, 1H), 2,63 (д, 3H)

МС (EI, источник 200°C, 70 В, 200 мА) 395 (M⁺), 337, 232, 204, 77

Пример 11

(R,S)-N-[α-(метоксикарбонил)бензил]-2-(2-тиенил)хинолин-4-карбоксамид

Получался, как в примере 5, из 2,0г (7,3ммоль) 2-(2-тиенил)хинолин-4-карбоновой кислоты, 1,7г (8,4ммоль) хлоргидрата (D,L)метилфенилглицината, 1,1мл (10ммоль) N-метилморфолина, 2,1г (15,5ммоль) НОВТ и 1,85г (9,0ммоль) DCC в 70мл сухого ТГФ, 30мл метилцианида и 10мл метиленхлорида. Обработка реакционной смеси осуществлялась таким же образом, как описано в примере 5. Полученный сырой продукт кристаллизовался из этилацетата, а затем перекристаллизовывался из абсолютного этанола, давая 0,9г целевого соединения

C₂₃H₁₈N₂O₃S

Т пл - 178 - 180°C

M B = 402,47

Элементный анализ

Вычислено C 68,64 H 4,51 N 6,96
Найдено C 67,50 H 4,99 N 7,43

ИК (KBr) 3300, 1745, 1645 см⁻¹

300 МГц ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 9,70 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,04 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,19 (т, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,53 (д, 2H), 7,46-7,37 (м, 3H), 7,3 (дд, 1H), 5,68 (д, 1H), 3,68 (с, 3H)

МС (EI, источник 200°C, 70 В, 200 мА) 402 (M⁺), 343, 238, 210, 77

Пример 12

(R,S)-N-[α-(метоксикарбонил)бензил]-2-(2-фурил)хинолин-4-карбоксамид

Получался, как в примере 1, из 7,2г (35,5ммоль) хлоргидрата (D,L) метилфенилглицината, 12,4мл (88,8ммоль) ТЕА и 9,1г (35,5ммоль) сырого 2-(2-фурил)хинолин-4-карбонилхлорида в 350мл смеси метиленхлорида, метилцианида и ДМФ. Обработка реакционной смеси осуществлялась таким же образом, как описано в примере 1. Полученный сырой продукт растирался с метанолом, давая 3,3г целевого соединения

C₂₃H₁₈N₂O₄

Т пл - 178 - 180°C

M B = 386,405

Элементный анализ

Вычислено C 71,49 H 4,70 N 7,25
Найдено C 71,67 H 4,74 N 7,17

ИК (KBr) 3300, 1750, 1650 см⁻¹

300 МГц ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 9,72 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,96 (дд, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,80 (ддд, 1H), 7,62 (ддд, 1H), 7,52 (дд, 2H), 7,45-7,35 (м, 4H), 6,73 (дд, 1H), 5,77 (д, 1H), 3,74 (с, 3H)

МС (EI, источник 200°C, 70 В, 200 мА) 386 (M⁺), 327, 222, 194, 77

Пример 13

(R,S)-N-[α-(метоксикарбонил)бензил]-2-(4-пиридил)хинолин-4-карбоксамид

Получался, как в примере 1, из 3,4г (16,7ммоль) хлоргидрата (D,L) метилфенилглицината, 3,9мл (27,8ммоль) ТЕА и 3,0г (11,1ммоль) 2-(4-пиридил)хинолин-4-карбонилхлорида в 100мл смеси метиленхлорида, метилцианида и ДМФ. Обработка реакционной смеси осуществлялась таким же образом, как описано в примере 1. Полученный сырой продукт перекристаллизовывался три раза из этилацетата, давая 1,9г целевого соединения

C₂₄H₁₉N₃O₃

Т пл - 172 - 174°C

M B = 397,43

Элементный анализ

Вычислено C 72,53 H 4,82 N 10,57
Найдено C 71,87 H 4,87 N 10,44

ИК (KBr) 3240, 1750, 1670 см⁻¹

300 МГц ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 9,74 (д, 1H), 8,79 (дд, 2H), 8,27-8,17 (м, 5H), 7,89 (ддд, 1H), 7,74 (ддд, 1H), 7,54 (дд, 2H), 7,47-7,38 (м, 3H), 5,8 (д, 1H), 3,75 (с, 3H)

МС (EI, источник 200°C, 70 В, 200 мА) 397 (M⁺), 338, 233, 205, 77

Пример 14

(R,S)-N-[α-(метоксикарбонил)-2-тиенилметил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамид

Получался, как в примере 1, из 1,94г (9,4ммоль) хлоргидрата (D,L) метилфенилглицината, 2,7мл (19,5ммоль) ТЕА и 2,0г (7,8ммоль) 2-фенилхинолин-4-карбонилхлорида в 100мл смеси метиленхлорида, метилцианида и ДМФ. Обработка реакционной смеси осуществлялась таким же образом, как описано в примере 1. Полученный сырой продукт перекристаллизовывался три раза из этилацетата, давая 0,68г целевого соединения

C₂₃H₁₈N₂O₃S

Т пл = 144 - 145°C

M B = 402,47

Элементный анализ

Вычислено C 68,64 H 4,51 N 6,96
Найдено C 68,81 H 4,46 N 6,96

ИК (KBr) 3295, 1745, 1640 см⁻¹

300 МГц ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 8,25 (дд, 1H), 8,22 (дд, 1H), 8,17 (дд, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,78 (ддд, 1H), 7,60 (ддд, 1H), 7,56-7,45 (м, 3H), 7,35 (дд, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 7,05 (с, широкий, 1H), 6,22 (д, 1H), 3,9 (с, 3H)

МС (EI, источник 200°C, 70 В, 200 мА) 402 (M⁺), 343, 232, 204

Пример 15

(R,S)-N-[α-(метоксикарбонилметил)бензил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамид

Получался, как в примере 5, из 1,39г (5,60ммоль) 2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты, 1,2г (5,60ммоль) хлоргидрата (R,S) метил-3-амино-3-фенилпропионата, 0,78мл (-5,60ммоль) ТЕА, 1,51г (11,2ммоль) НОВТ и 2,31г (11,2ммоль) DCC в 10мл ТГФ, 4мл CH₃CN и 7мл метиленхлориде. Обработка реакционной смеси осуществлялась таким же образом, как описано в примере 5. Полученный сырой продукт растворялся в метиленхлориде и оставлялся на ночь при 0°C. Выпало в осадок еще некоторое количество дицикло-

гексилмочевины и отфильтровывалось. Раствор выпаривался в вакууме досуха, и получалось 1,4г сырого продукта, который растирался со смесью диизопропилового эфира и ацетона 99/1, давая 1,2г целевого соединения в виде белого твердого вещества.

$C_{26}H_{22}N_2O_3$

Тпл = 156 - 158°C

МВ = 410,47

Элементный анализ

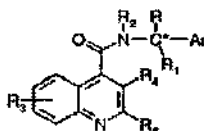
Вычислено C 76,07 H 5,40 N 6,82

Найдено C 75,77 H 5,38 N 6,94

ИК (KBr) 3295, 1755, 1645, 1590, 1530 cm^{-1}

^{1}H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,40 (д, 1H), 8,29 (дд, 2H), 8,14 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,83 (ддд, 1H), 7,66-7,52 (м, 4H), 7,50 (д, 2H), 7,40 (дд, 2H), 7,31 (ддд, 1H), 5,80 (дт, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,40-2,89 (м, 2H)

МС (EI, источник 200°C, 70 В, 200 МА) 410 (M⁺), 337, 233, 205



Прим	Ar	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	*	Молекулярная формула	Точка плавл. °C	$[\alpha]_D^{20}$ с=0,5, MeOH
1	Ph	Me	H	H	H	H	Ph	(R,S)	$C_{24}H_{20}N_2O$	156-157	
2	Ph	Me	H	H	H	H	Ph	(S)	$C_{24}H_{20}N_2O$	161-162	+25° в
3	Ph	Me	H	H	H	H	Ph	(R)	$C_{24}H_{20}N_2O$	158-160	-25° в
4	Ph	COOMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	$C_{25}H_{22}N_2O_3$	170-172	
5	Ph	COOMe	H	H	H	H	Ph	(S)	$C_{25}H_{22}N_2O_3$	180-181	+42°
6	Ph	COOMe	H	H	H	H	Ph	(R)	$C_{25}H_{22}N_2O_3$	180-181	-42°
7	Ph	COOMe	H	H	7-OMe	H	Ph	(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_4$	187-190	
8	Ph	COOMe	H	H	7-OH	H	Ph	(R,S)	$C_{25}H_{20}N_2O_4$	256-257	
9	Ph	COOH	H	H	7-OMe	H	Ph	(R,S)	$C_{25}H_{20}N_2O_4 \cdot HCl$	228-230	
10	Ph	CONHMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	$C_{25}H_{21}N_3O_2$	261-263	
11	Ph	COOMe	H	H	H	H	2-тиенил	(R,S)	$C_{23}H_{18}N_2O_3S$	178-180	
12	Ph	COOMe	H	H	H	H	2-фурил	(R,S)	$C_{23}H_{18}N_2O_4$	178-180	
13	Ph	COOMe	H	H	H	H	4-фурил	(R,S)	$C_{24}H_{19}N_2O_3$	172-174	
14	2-тиенил	COOMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	$C_{23}H_{18}N_2O_3S$	144-145	
15	Ph	CH ₂ COOMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	156-158	

*растворитель ДМС

Соединения примеров 16-49 общей формулы (I) (приведены в следующей Таблице 2) синтезировались, исходя из соответствующих ацилхлоридов соединений (II) и аминов (III), показанных в таблице, и следуя процедуре синтеза, описанной в Примере 1. Ацилхлориды синтезировались, ис-

ходя из соответствующей кислоты формулы (II) и следуя Описанию 1. Выходы в результате реакции вычислены на очищенном, но неперекристаллизованном материале. Аналитические и спектроскопические данные соединений примеров 16-49 приведены в Таблице 5.

Таблица 2

Ацилхлорид соединения (II) + (III) → (I)

Прим	Ацилхлорид соединения (II)	(III)	(II)	Стереохимия	Молекулярная формула	МВ	выход (%)	Тпл (°C) (раств (перекр))	$[\alpha]_D^{20}$ (с=1, MeOH)
16				(R)	$C_{25}H_{22}N_2O_3$	398,47	16	120-122 (Pr ₂ O)	-18,9 (с=0,5)
17				(R,S) Низкая чистота	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382,47	44	204-205 (PrOH/Pr ₂ O)	
18				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O_2$	396,49	48	163-165 (PrOH/Pr ₂ O)	

Прим.	Ацилхлорид соединения (II)	(III)	(I)	Стереохимия	Молекулярная формула	М.в.	выход (%)	т.пл. (°C) (раств., перекр.)	$[\alpha]_D^{20}$ (с=1, MeOH)
19				(R,S)	$C_{20}H_{16}N_2O$	422.38	30	147-150 (гексан)	
20				(R,S)	$C_{28}H_{24}N_2O_3$	436.52	43	186-188 (iPrOH / iPr ₂ O)	
21				(R,S)	$C_{31}H_{24}N_2O$	450.63	24	131-134 (гексан) (iPr ₂ O)	
22				(S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380.49	58	153-155 (iPr ₂ O)	-36.0
23				(R)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380.49	78	155-156 (iPr ₂ O)	+35.9
Прим.	Ацилхлорид соединения (II)	(III)	(I)	Стереохимия	Молекулярная формула	М.в.	выход (%)	т.пл. (°C) (раств., перекр.)	$[\alpha]_D^{20}$ (с=1, MeOH)
24				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_4$	426.48	55	124-125 (толуол)	
25				(R,S)	$C_{31}H_{26}N_2O$	442.57	49	198-200 (толуол)	
26				(R,S)	$C_{25}H_{19}FN_2O_3$	414.44	75	146-147 (толуол)	
27				(R,S)	$C_{25}H_{20}Cl_2N_2O$	435.36	44	193-194 (толуол)	
28				(R,S)	$C_{24}H_{20}N_2O_2$	368.43	24	117-119 (толуол)	
Прим.	Ацилхлорид соединения (II)	(III)	(I)	Стереохимия	Молекулярная формула	М.в.	выход (%)	т.пл. (°C) (раств., перекр.)	$[\alpha]_D^{20}$ (с=1, MeOH)
29				(R,S)	$C_{23}H_{22}N_2O$	366.47	80	141-143 (толуол)	
30				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410.48	60	180-181 (толуол / iPr ₂ O)	
31				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380.49	55	156-158 (толуол / гексан)	
32				(R,S)	$C_{25}H_{19}ClN_2O_3$	430.90	48	180-183 (толуол)	
33				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410.48	48	179-181 (толуол)	

Прим.	Ацилхлорид соединения (II)	(III)	(I)	Сtereo химия	Молекулярная формула	М. в.	выход (%)	Т. пл. (°C) (раств. перекр.)	$[\alpha]_D^{20}$ (с=1, MeOH)
34				(R,S)	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382.47	42	144-145 (толуол)	
35				(R,S)	$C_{25}H_{19}ClN_2O_3$	430.90	46	197-199 (толуол)	
36				(R,S)	$C_{27}H_{24}N_2O_3$	424.50	52	156-157 (толуол/гексан)	
37				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380.49	50	149-150 (толуол)	
38				(R,S)	$C_{27}H_{26}N_2O$	394.52	53	158-159 (Et ₂ O / iPr ₂ O)	
Прим.	Ацилхлорид соединения (II)	(III)	(I)	Сtereo химия	Молекулярная формула	М. в.	выход (%)	Т. пл. (°C) (раств. перекр.)	$[\alpha]_D^{20}$ (с=1, MeOH)
39				(R,S)	$C_{33}H_{25}N_3O_3$	511.58	16	201-202 (толуол)	
40				(R,S)	$C_{28}H_{28}N_2O$	408.55	71	149-151 (толуол/гексан)	
41				(S)	$C_{26}H_{22}Br_2N_2O$	538.30	24	230-231 (Et ₂ O / iPr ₂ O)	- 49.8 (с=0.2)
42				(S)	$C_{26}H_{23}BrN_2O$	459.40	39	179-180 (гексан/ iPrOH)	- 60.5
43				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_4$	426.48	45	209-211 (Me ₂ CO)	
Прим.	Ацилхлорид соединения (II)	(III)	(I)	Сtereo химия	Молекулярная формула	М. в.	выход (%)	Т. пл. (°C) (раств. перекр.)	$[\alpha]_D^{20}$ (с=1, MeOH)
44				(R,S)	$C_{27}H_{20}N_2O_4$	436.47	65	240-241 (EtOAc)	
45				(R,S)	$C_{30}H_{24}N_2O$	428.53	47	194-196 (EtOAc)	
46				(R,S)	$C_{24}H_{17}F_3N_2O$	406.41	45	180-181 (толуол)	
47				(S)	$C_{26}H_{24}N_2O_2$	396.49	58	132-134 (Me ₂ CO)	- 45 (с=0.5)

Прим.	Ацилхлорид соединения (II)	(III)	(I)	Стереохимия	Молекулярная формула	М.в.	Выход (%)	Т.пл. (°C) (раств. перекр.)	$[\alpha]_D^{20}$ (с=1, MeOH)
48				(S)	$C_{27}H_{26}N_2O$	394.52	53	118-120 (гексан)	-42 (с=0.5)
49				(R,S)	$C_{25}H_{21}ClN_2O$	400.91	40	177-178 (толуол)	

Соединения примеров 50-88 общей формулы (I) (приведены в следующей Таблице 3) синтезировались, исходя из соответствующих реагентов (II) и (III), показанных в таблице, и следуя процедуре синтеза, описанной в Примере 5. Реакцион-

ные выходы вычислены для очищенного, но неперекристаллизованного вещества. Аналитические и спектроскопические данные соединений примеров 50-88 приведены в Таблице 5.

Таблица 3



Прим.	(II)	(III)	(I)	Стереохимия	Молекулярная формула	М.в.	Выход (%)	Т.пл. (°C) (раств. перекр.)	$[\alpha]_D^{20}$ (с=1, MeOH)
50				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410.48	46	128-129 (iPrOH)	
51				(R,S)	$C_{23}H_{18}N_2O_3S$	402.47	38	169-171 (iPrOH)	
52				(R,S)	$C_{27}H_{22}N_2O_3$	422.49	41	217-219 (EtOH в бс.)	
Прим.	(II)	(III)	(I)	Стереохимия	Молекулярная формула	М.в.	Выход (%)	Т.пл. (°C) (раств. перекр.)	$[\alpha]_D^{20}$ (с=1, MeOH)
53				(R,S)	$C_{23}H_{19}N_3O_3$	385.42	44	181-182 (iPrOH)	
54				(R,S)	$C_{22}H_{17}N_3O_3S$	403.45	50	209-211 (iPrOH)	
55				(R,S)	$C_{25}H_{20}N_2O$	364.45	95	183-184 (iPrOH)	
56				(R,S)	$C_{27}H_{26}N_2O$	394.52	77	155-156 (iPrOH/ iPr2O)	

Прим.	(II)	(III)	(I)	Стеро- химия	Молекулярная формула	М.В.	Выход (%)	Т. пл. (°C) (раств., и перекр.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
57				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410.48	83	172-174 (iPrOH)	
58				(R,S)	$C_{30}H_{22}N_2O$	436.60	91	121-128 (Pr ₂ O)	
59				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410.48	79	180-182 (iPrOH)	
60				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_4$	426.48	62	182-183 (iPrOH)	

Прим.	(II)	(III)	(I)	Стеро- химия	Молекулярная формула	М.В.	Выход (%)	Т. пл. (°C) (раств., и перекр.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
61				—	$C_{27}H_{24}N_2O$	392.51	82	164-165 (iPrOH)	
62				(R,S)	$C_{25}H_{20}N_2O_4$	412.45	50	226-227 (iPrOH)	
63				(R,S)	$C_{26}H_{20}N_2O_5$	440.46	70	186-187 (iPrOH)	
64				—	$C_{25}H_{22}N_2O$	366.47	75	173-174 (iPrOH)	

Прим.	(II)	(III)	(I)	Стеро- химия	Молекулярная формула	М.В.	Выход (%)	Т. пл. (°C) (раств., и перекр.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
65				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380.49	90	160-162 (iPrOH)	
66				(R,S)	$C_{23}H_{19}N_3O_3$	385.42	10	202-204 (Pr ₂ O)	
67				(R,S)	$C_{25}H_{18}Cl_2N_2O_3$	465.34	59	164-165 (iPrOH)	
68				(R)	$C_{24}H_{21}N_3O$	367.45	49	139-141 (iPrOH/ Pr ₂ O)	-6.9 (c=0.5)

(a) фталимидо-защитная группа удалялась нагреванием с обратным холодильником в течение 4 часов с гидразингидратом в 95% EtOH/1,2 дихлорэтан, 9:1 соответственно и затем добавлением 37% HCl (до pH=1); нагреванием с обратным холодильником в течение дополнительного часа.

Прим	(II)	(III)	(I)	Стереохимия	Молекулярная формула	М.В.	Выход (%)	$t_{пл}$ (°C) (раств. перекр.)	$[\alpha]_D^{20}$ (с=1, MeOH)
69				(S)	$C_{25}H_{23}N_3O$	381.48	78	153-155 (iPrOH/ iPr ₂ O)	68.0 (с=0.5)
70				(S)	$C_{25}H_{21}ClN_2O$	400.91	58	137-139 (толуол/ гексан)	40.5 (с=0.5)
71				(S)	$C_{25}H_{21}BrN_2O$	445.37	20	119-122 (толуол/ гексан)	41.4 (с=0.5)
72				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380.49	59	165-166 (iPrOH)	
73				(S)	$C_{25}H_{22}N_2O$	366.46	77	140-141 (iPrOH)	-26.7
Прим	(II)	(III)	(I)	Стереохимия	Молекулярная формула	М.В.	Выход (%)	$t_{пл}$ (°C) (раств. перекр.)	$[\alpha]_D^{20}$ (с=1, MeOH)
74				(R)	$C_{25}H_{22}N_2O$	366.46	51	151-152 (iPrOH)	+26.6
75				(R,S)	$C_{25}H_{19}F_2N_2O_3$	414.44	44	174-176 (толуол/ EtOAc)	
76				(R,S)	$C_{25}H_{26}N_2O_3$	402.50	53	151-153 (EtOAc)	
77				(R,S)	$C_{25}H_{19}ClN_2O_3$	430.90	68	161-163 (толуол/ гексан)	
78				(R,S)	$C_{25}H_{19}ClN_2O_3$	430.90	43	175-178 (толуол/ гексан)	
Прим	(II)	(III)	(I)	Стереохимия	Молекулярная формула	М.В.	Выход (%)	$t_{пл}$ (°C) (раств. перекр.)	$[\alpha]_D^{20}$ (с=1, MeOH)
79				(R,S)	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382.47	47	168-169 (толуол)	
80				(R,S)	$C_{27}H_{22}N_2O_5$	454.49	16	193-194 (толуол)	
81				(R,S)	$C_{25}H_{20}N_2O_4$	412.40	32	178-180 (толуол)	
82				(R,S)	$C_{25}H_{18}Cl_2N_2O_3$	465.34	61	142-143 (iPrOH)	

Прим	(II)	(III)	(I)	Стеро химия	Молекулярная формула	М В	выход (%)	т пл (°C) (раств перекр)	$[\alpha]_D^{20}$ (с=1, MeOH)
83				(R)	$C_{25}H_{20}N_2O_4$ HCl	448.88	59	140 dec (Me ₂ CO)	7
84				-	$C_{29}H_{22}N_2O$	414.51	42	182-184 (EtOAc)	
85				(S)	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382.47	66	122-125 (iPr ₂ O)	-28.4 (с=0.5)
86				(R)	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382.47	66	122-125 (гексан/ EtOAc)	+27.2 (с=0.5)

Прим	(II)	(III)	(I)	Стеро химия	Молекулярная формула	М В	выход (%)	т пл (°C) (раств перекр)	$[\alpha]_D^{20}$ (с=1, MeOH)
87				(R)	$C_{25}H_{20}N_2O_4$	412.45	70	125-127 (iPr ₂ O)	50 (с=0.5)
88				(R)	$C_{26}H_{25}N_3O$	395.51	26	133-135 (iPr ₂ O/ iPrOH)	11.2 (с=0.5)

Соединения примеров 89-92 общей формулы (I) (приведены в следующей Таблице 4) синтезировались, исходя из других соединений формулы (I) (т.е. соединений формулы Ic) и следуя процедуре синтеза, описанной в Примере 10 (для соединений примеров 89, 90 и 91) и в примере 9 (для соединения примера 92). Реакционные выходы вычислены на очищенном, но неперекристаллизованном материале. Аналитические и спектроскопические данные соединений примеров 89-92 приведены в Таблице 5.

Имеющиеся в Таблице 5 условные обозначения имеют следующие значения:

IR - ИК (инфракрасный)

cm = см
MHz = МГц
¹NMR = ЯМР
DMSO = ДМСО
Calcd - вычислено
Found - найдено
d - д (дублет или двойной)
dd - dd (двойной дублет)
s - c (синглет)
br - широкий
m - м (мультиплет)
q - кв (квартет)
t - т (триплет)

Таблица 4

(Ic) → (I)

Прим	(Ic)	(I)	Стеро химия	Молекулярная формула	М В	выход (%)	т пл (°C) (раств перекр)	$[\alpha]_D^{20}$ (с=1, MeOH)
89			(R,S)	$C_{26}H_{23}N_3O_2$	409.49	22	219-221 (iPrOH/ EtOH)	
90			(R,S)	$C_{24}H_{19}N_3O_2$	381.43	95	237-238 (iPrOH/ EtOH)	
91			(R,S)	$C_{28}H_{25}N_3O_2$	435.53	69	199-200 (iPrOH)	
92			(R)	$C_{24}H_{18}N_2O_3$ HCl	418.88	94	203-205 (Ac ₂ O/TON)	-40.0 (с=0.5)

Таблица 5 Аналитические и спектроскопические данные соединений
примеров 16-92

Прим	Элементный анализ	IR (KBr), cm^{-1}	MS (EI, источник 200°C) 70 eV, 200 μA	300 MHz ^1H NMR (DMSO), 303 K
16		3240, 1750, 1640, 1595, 1545	398 (M ⁺), 232, 204	9.40 (d, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.63 7.51 (m, 3H), 5.87 (s br, 1H), 5.70 (m, 2H), 5.12 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.92 2.60 (m, 4H)
17	Calcd C, 78.51, H, 5.80, N, 7.32 Found C, 78.27, H, 5.83, N, 7.24	3400, 3200, 1640 1595, 1532	337 (M-C ₂ H ₄ OH) ⁺ , 232, 204	9.20 (d, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.64 7.51 (m, 4H), 7.47 (d, 2H), 7.37 (dd, 2H); 7.27 (dd, 1H), 5.10 (dd, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.13 (dq, 1H), 1.18 (d, 3H)
18	Calcd C, 78.76, H, 6.10, N, 7.07 Found C, 78.60, H, 6.08, N, 7.00	3260, 3220 1632, 1550 *	396 (M ⁺), 367, 262, 219	9.24 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.97 (dd, 2H), 7.76 7.70 (m, 1H), 7.62 7.51 (m, 3H), 7.46 (d, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.29 (dd, 1H), 5.10 (dt, 1H), 3.52 (s, 3H), 1.82 (dq, 2H), 1.00 (t, 3H)
19	Calcd C, 82.43, H, 7.16, N, 6.63 Found C, 82.31, H, 7.20, N, 6.58	3240, 1630, 1540	423 (MH ⁺) *	(353 K) 8.89 (d br, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.60 7.42 (m, 9H), 7.36 (dd, 2H), 7.28 (dd, 1H), 5.13 (dt, 1H), 2.66 (m, 2H), 1.90 (ddq, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.00 (t, 3H), 0.95 (m, 2H), 0.57 (t br, 3H)
20	Calcd C, 77.04, H, 5.54, N, 6.42 Found C, 76.81, H, 5.54, N, 6.35	3290, 1760, 1645, 1590, 1532	436 (M ⁺), 377, 272; 271	(353 K) 9.50 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.52 (dd, 2H), 7.47 7.30 (m, 6H), 5.90 (d, 1H), 2.60 (t, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.26-2.06 (m, 2H)
21	Calcd C, 82.63, H, 7.61, N, 6.22 Found C, 82.84, H, 7.64, N, 6.16	3270, 1635, 1530 *	450 (M ⁺), 421, 316	(373 K) 8.71 (d br, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.52 7.42 (m, 3H), 7.37 (dd, 2H), 7.27 (dd, 1H), 5.12 (dt, 1H), 2.67 (dd, 2H), 1.91 (ddq, 2H), 1.36-1.26 (m, 2H), 1.12 1.02 (m, 2H), 1.00 (t, 3H), 1.00 0.90 (m, 4H), 0.76 (t, 3H)
22	Calcd C, 82.07, H, 6.36, N, 7.36 Found C, 81.95, H, 6.33, N, 7.30	3260, 1630, 1535	380 (M ⁺), 351, 246, 218	(353 K) 8.90 (d br, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.65 (d br, 1H), 7.60 7.49 (m, 6H), 7.46 (d, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.24 (dd, 1H), 5.12 (dt, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.98-1.78 (m, 2H), 0.99 (t, 3H)
23	Calcd C, 82.07, H, 6.36, N, 7.36 Found C, 81.80, H, 6.37, N, 7.30	3260, 1630, 1535	380 (M ⁺), 351, 246, 218	(353 K) 8.90 (d br, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.65 (d br, 1H), 7.60-7.49 (m, 6H), 7.46 (d, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.24 (dd, 1H), 5.12 (dt, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.98 1.78 (m, 2H), 0.99 (t, 3H)
24	Calcd C, 73.22, H, 5.20, N, 6.57 Found C, 72.88, H, 5.25, N, 6.44	3282; 1750, 1640, 1530	426 (M ⁺), 367, 277	9.65 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.44 7.33 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 5.80 (d, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.71 (t, 3H)
25	Calcd C, 84.13, H, 5.92, N, 6.33 Found C, 82.28, H, 5.86, N, 6.19	3250, 1630, 1545	442 (M ⁺), 413, 308, 280	8.86 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.71-7.59 (m, 2H), 7.31-7.14 (m, 12H), 7.04 (d br, 2H), 4.75 (dt, 1H), 1.58-1.42 (m, 2H); 0.63 (t br, 3H)
26	Calcd C, 72.45, H, 4.62, N, 6.76 Found C, 72.19, H, 4.66, N, 6.69	3320, 1745, 1650, 1595	414 (M ⁺), 355; 250, 222	9.70 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.64 7.55 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H); 7.45-7.34 (m, 4H), 5.80 (d, 1H), 3.75 (s, 3H)
27	Calcd C, 69.03, H, 4.62, N, 6.44 Found C, 68.97, H, 4.63; N, 6.43	3250, 1650, 1585, 1550	434 (M ⁺), 405, 232, 204	9.50 (d, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.64 7.52 (m, 4H), 7.46 (dd, 1H), 4.11 (dt, 1H), 1.83 (dq, 2H), 0.98 (t, 3H)
28	Calcd C, 78.24, H, 5.47, N, 7.60 Found C, 78.49, H, 5.58, N, 7.41	3260, 1645, 1590, 1550	368 (M ⁺), 337, 232, 204	9.22 (d, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, 2H), 7.81 (dd, 1H), 7.64-7.51 (m, 4H), 7.46 (d, 2H), 7.37 (dd, 2H), 7.28 (dd, 1H), 5.21 (dt, 1H), 5.05 (t, 1H), 3.71 (dd, 2H)
29	Calcd C, 81.93, H, 6.05, N, 7.64 Found C, 81.79, H, 6.06, N, 7.62	3260, 1650, 1595, 1550	366 (M ⁺), 337, 232, 204	9.24 (d, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.63 7.51 (m, 4H), 7.46 (d, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.24 (dd, 1H), 5.14 (dt, 1H), 1.95 1.78 (m, 2H), 0.98 (t, 3H)
30	Calcd C, 76.08, H, 5.40, N, 6.83 Found C, 75.88, H, 5.37, N, 7.08	3260, 1755, 1735, 1640; 1580, 1530	410 (M ⁺), 351, 261; 246, 217	9.70 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.70 7.47 (m, 9H), 7.47 7.34 (m, 3H), 6.82 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.32 (s br, 3H)
31	Calcd C, 82.08, H, 6.36, N, 7.36 Found C, 81.82, H, 6.34, N, 7.33	3220, 1630, 1530	380 (M ⁺), 351, 246, 217	(353 K) 9.00 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.60 7.48 (m, 7H), 7.45 (d, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.28 (dd, 1H), 5.10 (dt, 1H); 2.28 (s, 3H), 2.00 1.80 (m, 2H), 1.00 (t, 3H)
32	Calcd C, 69.69, H, 4.45, N, 6.50 Found C, 69.58, H, 4.49, N, 6.49	3270, 1750, 1670, 1595, 1520	430 (M ⁺), 371, 266, 238, 203	9.78 (d, 1H), 8.29 (d, 2H), 8.24 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.61-7.49 (m, 3H), 7.47 7.36 (m, 3H), 5.80 (d, 1H), 3.79 (s, 3H)
33	Calcd C, 76.49, H, 5.40, N, 6.82 Found C, 76.74, H, 5.40, N, 6.88	3240, 1750, 1665, 1590, 1510, 1500	410 (M ⁺), 351; 246, 218	9.70 (d, 1H), 8.26 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.60 7.50 (m, 5H), 7.48 7.36 (m, 3H), 5.80 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)

Прим	Элементный анализ	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (EI источник 200°C) 70 eV; 200 μA	300 MHz ¹ H NMR (DMSO), 303 K
34	Calcd C 78.51, H 5.79, N 7.32, Found C 78.78, H 5.78, N 7.23	3220, 1740, 1695, 1535	382 (M+), 337, 232, 204	9.35 (d, 1H), 8.32 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.61 (s, 3H), 7.59 (d, 2H), 7.40 (dd, 2H), 7.30 (dd, 1H), 5.41 (dd, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.36 (s, 3H)
35	Calcd C 69.69, H 4.45, N 6.50 Found C 70.27, H 4.46, N 6.45	3240, 1750, 1670, 1590, 1550, 1500	430 (M+), 371, 266, 238, 203	9.80 (d, 1H), 8.29 (d, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.61 (s, 5H), 7.48 (s, 3H), 5.80 (d, 1H), 3.75 (s, 3H)
36	Calcd C 76.40, H 5.70, N 6.60 Found C 76.44, H 5.72, N 6.62	3240, 1760, 1640, 1540	425 (MH+)*	(353 K) 9.92 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.89 (s, br, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.54 (s, 4H), 7.44 (s, 3H), 4.88 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.91-2.68 (m, 2H), 0.91 (t, 3H)
37	Calcd C 82.08, H 6.36, N 7.36 Found C 82.21, H 6.39, N 7.34	3300, 1635, 1590, 1545	380 (M+), 337, 232, 204	9.28 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.64 (s, 5H), 7.46 (d, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.28 (dd, 1H), 5.15 (dt, 1H), 1.94 (s, 6H), 1.54 (s, 2H), 0.95 (t, 3H)
38	Calcd C 82.20, H 6.64, N 7.10 Found C 82.34, H 6.64, N 7.07	3240, 1640, 1550	395 (MH+), Cl газ реагент метан, P 5000 мторр источник 150°C	(353 K) 8.91 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.68 (s, 4H), 7.45 (d, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.29 (dd, 1H), 5.11 (dt, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.80 (m, 2H), 1.00 (t, 3H), 0.90 (t, br, 3H)
39	Calcd C 77.48, H 4.93, N 8.21 Found C 77.25, H 4.99, N 8.07	3330, 1790, 1720, 1665, 1530	511 (M+), 482; 377, 349, 321	(353 K) 8.90 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.88 (s, 6H), 7.74 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.48 (s, 4H), 7.36 (s, 3H), 7.31 (m, 3H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.18 (s, 2H), 4.85 (dd, 1H), 1.73 (dd, 1H), 0.82 (t, 3H)

Прим	Элементный анализ	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (EI источник 200°C) 70 eV; 200 μA	300 MHz ¹ H NMR (DMSO), 303 K
40	Calcd C 82.32, H 6.91, N 6.86 Found C 82.02, H 6.95, N 6.90	3250, 1635, 1550	408 (M+), 379, 289, 274, 246	(373 K) 8.72 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.55 (s, 4H), 7.42 (m, 9H), 7.38 (dd, 2H), 7.28 (dd, 1H), 5.15 (dt, 1H), 2.65 (dd, 2H), 1.94 (ddq, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.01 (t, 3H), 0.56 (t, 3H)
41	Calcd C 58.02, H 4.12, N 5.20, Br 29.69 Found C 58.14, H 4.18, N 5.22, Br 29.44	3250, 1690, 1540	537/539/541 (MH+)*	(353 K) 8.95 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.45 (dd, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.30 (dd, 1H), 5.10 (dt, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.88 (ddq, 2H), 1.01 (t, 3H)
42	Calcd C 67.98, H 5.04, N 6.10, Br 17.39 Found C 68.04, H 5.02, N 6.05, Br 17.26	3260, 1640, 1540	459/461 (MH+)*	(353 K) 8.94 (d, br, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.60 (s, 4H), 7.45 (d, 2H), 7.40 (dd, 2H), 7.30 (dd, 1H), 5.10 (dt, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.89 (ddq, 2H), 1.01 (t, 3H)
43	Calcd C 73.22, H 5.20, N 6.57 Found C 73.41, H 5.39, N 6.61	3200; 1730, 1665, 1620, 1520	426 (M+), 367, 262, 234	9.70 (d, 1H), 8.24 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.58-7.35 (m, 9H), 5.80 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)
44	Calcd C 74.30, H 4.62, N 6.42 Found C 74.28, H 4.61, N 6.41	3200, 1730, 1660, 1590, 1550, 1525, 1500	436 (M+), 337, 272, 244	9.80 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.47 (s, 3H), 5.80 (d, 1H), 3.78 (s, 3H)
45	Calcd C 84.08, H 5.65, N 6.54 Found C 84.13, H 5.65, N 6.51	3320, 1635, 1590, 1530	337 (M C ₇ H ₇) ⁺ , 232, 204, 91	9.32 (ABXY, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.09 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64-7.52 (m, 6H), 7.50 (s, 2H), 5.53 (ABXY, 1H), 3.20 (ABXY, 1H), 3.16 (ABXY, 1H)

Прим	Элементный анализ	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (EI источник 200°C) 70 eV; 200 μA	300 MHz ¹ H NMR (DMSO), 303 K
46	Calcd C 70.91, H 4.22, N 6.89, F 14.02 Found C 70.86, H 4.17, N 6.92, F 13.88	3300, 1635, 1590, 1540, 1500	406 (M+), 386, 232, 204	10.15 (d, 1H), 8.30 (dd, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.75-7.42 (m, 9H), 6.21 (m, 1H)
47	Calcd C 78.74, H 6.10, N 7.06 Found C 78.72, H 6.10, N 7.01	3250, 1635, 1550, 1500	396 (M+), 367, 262, 219	9.24 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.97 (dd, 2H), 7.76 (s, 7H), 7.62-7.51 (m, 5H), 7.46 (d, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.29 (dd, 1H), 5.10 (dt, 1H), 3.52 (s, 3H), 1.82 (dd, 2H), 1.00 (t, 3H)
48	Calcd C 82.18, H 6.64, N 7.10 Found C 81.93, H 6.64, N 7.05	3250, 1630, 1540, 1500	394 (M+), 365, 275, 260	(353 K) 8.90 (d, br, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.56-7.42 (m, 9H), 7.38 (dd, 2H), 7.29 (dd, 1H), 5.13 (dt, 1H), 2.72 (m, 2H), 1.90 (ddq, 2H), 1.00 (t, 3H), 0.90 (t, br, 3H)
49	Calcd C 74.90, H 5.28, N 6.99, Found C 74.67, H 5.33, N 7.03	3270, 1645, 1590, 1550, 1495, 770	400 (M+), 371, 232, 204	9.20 (d, 1H), 8.32 (d, 2H), 8.08 (dd, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.65-7.40 (m, 8H), 5.00 (dt, 1H), 1.93-1.73 (m, 2H), 0.98 (t, 3H)
50	Calcd C 76.08, H 5.40, N 6.82 Found C 76.16, H 5.42, N 6.84	1750, 1640, 1595, 1550	411 (MH+), 232, 204*	8.32 (d, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.60 (s, 9H), 3.86 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)
51	Calcd C 68.64, H 4.51, N 6.96 Found C 68.52, H 4.53, N 6.94	3290, 1740, 1640, 1590, 1530	402 (M+), 343, 238, 210	9.72 (d, 1H), 8.47 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.46 (s, 3H), 5.78 (d, 1H), 3.78 (s, 3H)
52	Calcd C 76.76, H 5.25, N 6.63 Found C 76.39, H 5.23, N 6.55	3250, 1730, 1660, 1590, 1520	422 (M+), 258, 230	9.70 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.80 (s, 3H), 5.83 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.20-2.80 (s, br, 4H)

Прим	Элементный анализ	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (EI, источн 200°C) 70 eV; 200 μA	300 MHz ¹ H NMR (DMSO), 303 K
53	Calcd C, 71.68, H, 4.97, N, 10.90 Found C, 71.39, H 4.99, N, 10.81	3410, 3250, 1740, 1678, 1600 *	385 (M+), 221, 193	11.68 (s br, 1H), 9.71 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.58-7.35 (m, 6H), 7.00 (s br, 2H), 6.22 (s br, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.73 (s, 3H)
54	Calcd C, 65.50, H, 4.25, N, 10.42 Found C, 65.48, H 4.22, N, 10.38	3300, 1755, 1645, 1585, 1530	344 (M COOCH ₃)+, 239, 211	9.82 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.47-7.36 (m, 3H), 5.80 (d, 1H), 3.78 (s, 3H)
55	Calcd C, 82.39, H 5.53, N, 7.69 Found C, 82.31 H, 5.52, N 7.65	3240, 1640, 1590, 1545	365 (M+)+ *	9.20 (d, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.62-7.46 (m, 4H), 7.32-7.23 (m, 3H), 5.69 (dt, 1H), 3.08-2.85 (m, 2H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H)
56	Calcd C, 82.29, H, 6.64, N, 7.10 Found C, 82.29, H 6.66, N, 7.05	3270, 1640, 1590, 1540	394 (M+), 337, 232, 204	9.12 (d, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.64-7.52 (m, 4H), 7.46 (d, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.28 (dd, 1H), 5.13 (dt, 1H), 1.96-1.71 (m, 2H), 1.48-1.27 (m, 4H), 0.9-0.3H
57	Calcd C, 76.08, H 5.40, N, 6.82 Found C, 75.92, H 5.44, N, 6.77	3300, 1752, 1642, 1590, 1530	410 (M+), 351, 246, 218, 203	9.74 (d, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.47-7.36 (m, 5H), 5.8 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)
Прим	Элементный анализ	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (EI, источн 200°C) 70 eV; 200 μA	300 MHz ¹ H NMR (DMSO), 303 K
58	Calcd C, 82.53, H, 7.39, N, 6.42 Found C, 82.59, H 7.45, N, 6.39	3260, 1650, 1590, 1550, 1540	337 (M C ₇ H ₁₅ N)+, 249, 232, 204	9.28 (d, 1H), 8.29 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.64-7.52 (m, 4H), 7.46 (d, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.28 (dd, 1H), 5.14 (dt, 1H), 1.98-1.71 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 10H), 0.96 (t br, 3H)
59	Calcd C, 76.08, H 5.40, N, 6.82 Found C, 76.21, H, 5.40, N, 6.79	3400, 3100, 1742, 1665, 1590, 1530	410 (M+), 261, 218	9.70 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 (dd, 2H), 7.45-7.33 (m, 5H), 5.80 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)
60	Calcd C, 73.22, H, 5.20, N, 6.57 Found C, 72.89, H 5.20, N, 6.48	3300, 1750, 1645, 1590, 1520	426 (M+), 367, 262, 234, 219, 191	9.72 (d, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.54 (dd, 2H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.12 (d, 2H), 5.80 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)
61	Calcd C, 82.62, H 6.16, N, 7.14 Found C, 82.76 H, 6.18, N, 7.19	3230, 1640, 1590, 1550 *	392 (M+), 249, 232, 204	9.00 (s, 1H), 8.32 (dd, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.64-7.52 (m, 6H), 7.39 (dd, 2H), 7.26 (dd, 1H), 2.61-2.50 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 2.00-1.75 (m, 4H)
62	Calcd C, 72.80, H 4.89, N, 6.79 Found C, 72.85, H 4.91, N, 6.75	3500, 3100, 1750, 1670, 1640, 1590	412 (M+), 353, 248, 220	9.90 (s, 1H), 9.70 (d, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.53 (dd, 2H), 7.46-7.35 (m, 3H), 6.94 (d, 2H), 5.80 (d, 1H), 3.75 (s, 3H)
63	Calcd C, 70.90, H, 4.58, N, 6.36 Found C, 70.73, H, 4.59, N, 6.35	3350, 1735, 1655, 1590	440 (M+), 381, 276, 248	9.70 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.42 (dd, 2H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.10 (d, 2H), 6.13 (s, 2H), 5.73 (d, 1H), 3.73 (s, 3H)
Прим	Элементный анализ	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (EI, источн 200°C) 70 eV; 200 μA	300 MHz ¹ H NMR (DMSO), 303 K
64	Calcd C, 81.94 H, 6.05, N, 7.64 Found C, 82.02, H 6.07, N, 7.60	3220, 1640, 1590, 1545	366 (M+), 351, 248, 232, 204	9.01 (s br, 1H), 8.34 (dd, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.66-7.52 (m, 6H), 7.39 (dd, 2H), 7.25 (dd, 1H)
65	Calcd C, 82.07, H, 6.36, N, 7.36 Found C, 82.15, H, 6.36, N, 7.41	3320, 1640, 1590, 1530	380 (M+), 351; 232, 204	9.20 (d, 1H), 8.29 (dd, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.64-7.50 (m, 4H), 7.34 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 5.00 (dt, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.93-1.73 (m, 2H), 0.98 (t, 3H)
66	Calcd C, 71.68, H, 4.97, N, 10.90 Found C, 70.42, H, 4.99, N, 10.56	3360, 3240, 1750, 1630, 1600, 1560	385 (M+), 326, 221, 193	11.20 (s br, 1H), 9.65 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.55-7.34 (m, 5H), 6.87 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 3.75 (s, 3H)
67	Calcd C, 64.53, H, 3.90, N, 6.02, Cl, 15.24 Found C, 64.59, H, 3.95, N, 5.94, Cl, 15.03	3200, 1755, 1635, 1590, 1535	464 (M+), 405, 300, 272, 237	9.70 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.54 (dd, 2H), 7.47-7.36 (m, 3H), 5.78 (d, 1H), 3.74 (s, 3H)
68		3300, 1635, 1590, 1530; 1495, 770	338, 337, 255, 233, 232, 204	9.18 (d br, 1H), 8.35 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.63-7.51 (m, 4H), 7.44 (d, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.28 (dd, 1H), 5.08 (dt br, 1H), 2.89 (d, 2H), 1.60 (s br, 2H)
69	Calcd C, 78.71, H, 6.08, N, 11.01 Found C, 78.45, H, 6.10, N, 10.96	3490, 3380, 3260, 1630, 1600	381 (M+), 352, 247, 219, 218	9.20 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.59-7.26 (m, 11H), 5.08 (dd, 1H), 4.80 (s br, 2H), 2.81 (dq, 2H), 0.95 (t, 3H)

Прим	Элементный анализ	IR (KBr), см ⁻¹	MC (EI источн 200°C, 70 eV, 200 μA)	360 MHz ¹ H NMR (DMSO), 303 K
70	Calcd C, 74.90, H, 5.28, N, 6.99, Cl 8.84 Found C, 74.88, H 5.25, N, 6.98, Cl 8.92	3230, 1640, 1550	400 (M+), 371, 266, 238, 203	9.37 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.75, 7.35 (m, 12H), 5.07 (dt, 1H), 1.80 (dq, 2H), 0.98 (t, 3H)
71	Calcd C, 67.42, H, 4.75, N, 6.29, Br, 17.94 Found C, 67.57, H, 4.80, N, 6.31, Br, 18.00	3240, 1640, 1545	444/446 (M+), 413/417, 310/312, 203	9.35 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.85 (dd br, 1H), 7.70, 7.30 (m, 12H), 5.05 (dt, 1H), 1.81 (dq, 2H), 0.99 (t, 3H)
72	Calcd C, 82.07, H, 6.36, N, 7.36 Found C, 82.00, H, 6.36, N, 7.33	3240, 1630, 1590, 1545	381 (MH) ⁺ , TSP calcd 381.13, 381.13 50 cal / 440.0000 C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O ₄ 381.13 C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O ₄ 381.13	9.24 (d, 1H), 8.29 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.64, 7.51 (m, 4H), 7.47, 7.36 (m, 4H), 7.29 (dd, 1H), 4.90 (dd, 1H), 2.19, 2.02 (m, 1H), 1.08 (d, 3H), 0.80 (d, 3H)
73	Calcd C, 81.94, H, 6.05, N, 7.64 Found C, 79.33, H, 5.82, N, 7.34	3320, 1635, 1590, 1535	366 (M+), 337, 232, 204	9.24 (d, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.63, 7.51 (m, 4H), 7.46 (d, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.24 (dd, 1H), 5.14 (dt, 1H), 1.95, 1.78 (m, 2H), 0.98 (t, 3H)
74	Calcd C, 81.94, H, 6.05, N, 7.64 Found C, 82.08, H, 6.09, N, 7.59	3280, 1637, 1590, 1540	366 (M+), 337, 232, 204	9.24 (d, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.63, 7.51 (m, 4H), 7.46 (d, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.24 (dd, 1H), 5.14 (dt, 1H), 1.95, 1.78 (m, 2H), 0.98 (t, 3H)
75	Calcd C, 72.45, H, 4.62, N, 6.76 Found C, 72.28, H, 4.59, N, 6.79	3280, 1740, 1650, 1630, 1550	414 (M+), 355, 250, 222	9.75 (d, 1H), 8.28 (dd, 2H), 8.21 (dd, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.77 (ddd, 1H), 7.61, 7.50 (m, 3H), 7.47, 7.36 (m, 3H), 5.80 (d, 1H), 3.74 (s, 3H)

Прим	Элементный анализ	IR (KBr) cm ⁻¹	¹ H (EI, источник 200°C, 70 eV; 200 μA)	¹ H NMR (DMSO), 303 K
76	Calcd C, 74.60, H 6.51, N 6.96 Found C, 74.32, H 6.50, N 6.90	1740, 1665, 1595, 1535	402 (M ⁺), 238, 210	9.61 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.47 7.35 (m, 4H), 5.74 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.90 (t, 1H), 2.00 1.20 (m, 10H)
77	Calcd C, 69.69, H 4.43, N 6.50 Found C 69.81, H 4.45, N 6.54	3290, 1745, 1660, 1640, 1585, 1530	431 (MH ⁺) *	9.71 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30-8.15 (m, 3H), 7.85 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.63-7.58 (m, 8H), 5.79 (d, 1H), 3.74 (s, 3H)
78	Calcd C, 69.69, H 4.44, N 6.50 Found C, 69.90, H 4.42, N 6.57	3290, 1745, 1660, 1600, 1520	431 (MH ⁺), TSP, ацетат этиловый (0.1 мл) / ацетонитрил 80:40 элюент источник 250°C	9.70 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.76 7.62 (m, 3H), 7.58-7.48 (m, 4H), 7.44 7.34 (m, 3H), 5.80 (d, 1H), 3.72 (s, 3H)
79	Calcd C, 78.51, H 5.80, N 7.32 Found C, 78.55, H 5.82, N 7.26	3310, 3110, 1645, 1575; 1535	382 (M ⁺), 353, 264, 247, 219	9.80 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.00-7.94 (m, 3H), 7.61-7.42 (m, 8H), 7.38 (dd, 2H), 7.28 (dd, 1H), 5.06 (d, 1H), 1.82 (ddq, 2H), 0.97 (t, 3H)
80	Calcd C, 71.36, H 4.88, N 6.16 Found C, 71.39, H 4.88, N 6.17	3320, 1760, 1735, 1650, 1539	435 (MH ⁺) *	9.74 (d, 1H), 8.24 (dd, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.70 7.50 (m, 7H), 7.46 7.35 (m, 3H), 5.75 (d, 1H), 3.75 (s, 3H)
81	Calcd C, 72.80, H 4.89, N 6.79 Found C, 73.24, H 5.00, N 6.42	3360, 3300, 1745, 1650, 1609, 1560	413 (MH ⁺) *	9.69 (d, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.49 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.64 7.35 (m, 10H), 7.18 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 3.77 (s, 3H)
82	Calcd C, 64.53, H 3.90, N 6.02 Found C, 64.71, H 3.96, N 6.00	3240, 1740, 1645, 1595, 1550	464 (M ⁺), 405, 300, 272, 237	10.68 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.44 7.33 (m, 3H), 6.78 (d, 1H), 3.74 (s, 3H)

Прим	Элементный анализ	IR (KBr), cm^{-1}	^{13}C (с1 источник 200°C, 70 eV; 200 pA)	$^{300}\text{ MHz } ^1\text{H NMR}$ (DMSO), 303 K
83	Calcd C 66,89, H 4,72, N 6,24; Cl 7,90 Found C 66,53, H 4,74, N 6,10, Cl 7,48	3180, 1750, 1660, 1645, 1610, 1535, 1510	412 (M+), 353, 232, 204	9 62 (d 1H), 8 28 (d,2H), 8 22 (d,1H), 8 16 (d,1H), 8 11 (s,1H), 7 86 (dd,1H), 7 68 (dd,1H), 7 61 7 51 (m,3H), 7 30 (d,2H), 6 80 (d,2H), 5 61 (d 1H), 3 71 (s,3H)
84	Calcd C 84,03, H 5,35, N 6,76 Found C 83,27, H 5,64, N 7,05	3210, 1640, 1590, 1525	414 (M+), 337, 232, 204	9 79 (d 1H), 8 30 (dd,2H), 8 15 (s 1H), 8 12 (d 1H), 8 02 (d,1H), 7 81 (dd,1H), 7 63-7 26 (m,14H), 6 52 (d,1H)
85	Calcd C 78 51, H 5 80, N 7 33 Found C 78 49, H 5 84, N 7 26	3370, 1625, 1525	382 (M+), 264, 247, 219	9 80 (s 1H), 9 11 (d,1H), 8 00-7 94 (m,3H), 7 61 7 42 (m,8H), 7 38 (dd,2H), 7 28 (dd,1H), 5 06 (dt,1H), 1 82 (ddq,2H), 0 97 (t,3H)
86	Calcd C 78 51, H 5 80, N 7 33 Found C 78 55, H 5 84, N 7 30	3270, 1650, 1630, 1570, 1535	382 (M+), 264, 247, 219	9 80 (s 1H), 9 11 (d,1H), 8 00-7 94 (m,3H), 7 61 7 42 (m,8H), 7 38 (dd,2H), 7 28 (dd,1H), 5 06 (dt,1H), 1 82 (ddq,2H), 0 97 (t,3H)
87	Calcd C 72 80, H 4 89, N 6 79 Found C 72 12, H 4 88, N 6 63	3360, 1735, 1625, 1530	412 (M+), 353, 248, 219	9 85 (s,1H), 9 63 (d, br,1H), 7 97 (m,3H), 7 89 (d, br 1H), 7 62 7 34 (m,10H), 5 75 (d,1H); 3 76 (s,3H)
88	Calcd C 78 96, H 6 37, N 10 62 Found C 78 63, H 6 39, N 10 65	3320, 1640, 1590, 1525, 770	395 (M+); 232, 204	9 15 (d,1H), 9 30 (d,2H), 9 18 (dd,1H), 8 06 (s,1H), 7 80 (t,1H), 7 70-7 20 (m, 8H); 5 30 (d,1H), 2 75 (dd,1H), 2 45 (dd,1H), 2 70 (s,6H)
89	Calcd C 76 26, H 5 66, N 10 26 Found C 75 74, H 5 66, N 10 06	3280, 1660; 1635, 1590	409 (M+); 337, 232, 204	9 40 (d 1H), 8 26 (d 2H), 8 22 (d,1H), 8 12 (d,1H), 8 05 (s,1H), 7 81 (dd,1H), 7 62 (dd,1H), 7 59 7 49 (m 5H), 7 43 7 33 (m,3H), 6 15 (d,1H), 3 00 (s,3H), 2 90 (s,3H)

Прим.	Элементный анализ	IR (KBr); см ⁻¹	МС (Е1; источн. 200°C, 70 эВ; 200 мкА)	300 МГц ¹ H NMR (DMSO), 303 К
90	Calcd. C, 75.57; H, 5.02; N, 11.02 Found C, 75.23; H, 5.12; N, 10.88	3360; 3270; 1680; 1650; 1609	381 (M+); 337; 232; 204	9.40 (d, 1H); 8.31 (d, 2H); 8.16 (s, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.12 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.78 (s br, 1H); 7.64-7.50 (m, 5H); 7.41-7.30 (m, 3H); 7.23 (s br, 1H); 5.71 (d, 1H)
91	Calcd. C, 77.22; H, 5.79; N, 9.55 Found C, 76.91; H, 5.87; N, 9.56	3220; 1660; 1620; 1590	436 (MH+); TSP, ацетат аммония (0.1 M/ацетонитрил 60:40 элемент; источн. 250°C)	9.48 (d, 1H); 8.27 (d, 2H); 8.23 (d, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.06 (s, 1H); 8.02 (dd, 1H); 7.63 (dd, 1H); 7.60-7.50 (m, 5H); 7.45-7.33 (m, 3H); 5.92 (d, 1H); 3.82-3.71 (m, 1H); 3.53-3.26 (m, 2H); 3.16-3.08 (m, 1H); 1.98-1.68 (m, 4H)
92	Calcd. C, 68.82; H, 4.57; N, 6.69; Cl, 8.46 Found C, 68.42; H, 4.60; N, 6.56; Cl, 8.22	1740; 1670; 1635; 1610; 1540	382 (M+); 337; 204	9.64 (d, 1H); 8.28 (d, 2H); 8.22 (d, 1H); 8.16 (d, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.84 (dd, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.62-7.51 (m, 5H); 7.46-7.34 (m, 3H); 5.70 (d, 1H)

* холодная намотка, * F43 FOS, титановая матрица, 20 газ, 8 keV, скорость 50°C.

Пример 93

(R, S)-N-[α-(метоксикарбонил)бензил]-2-(п-хлорфенил)хи-нолин-4-карбоксамида

2г (7.0 ммоль) 2-(п-хлорфенил)хинолин-4-карбоновой кислоты и 1.7мл (15.4 ммоль) N-метилморфолина растворялись в атмосфере азота в 50мл сухого ТГФ. Раствор охлаждался до -20°C, и добавлялось 0.91мл (7.0 ммоль) изобутилхлорформиата. Через 20 минут добавлялось 2.12г (10.5 ммоль) хлоргидрата метил (R,S)фенилглицината и 1.3мл (11.9 ммоль) N-метилморфолина, растворенных в 30мл сухого ТГФ, и реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавлялось 5мл H₂O, и реакционная смесь выпаривалась в вакууме досуха. Остаток растворялся в Et₂O, промывался насыщенным раствором NaHCO₃, отделялся, сушился над сульфатом натрия и выпаривался в вакууме досуха. Остаточное масло подвергалось мгновенной флеш хроматографии на силикагельной колонке 230-400 меш при элюировании смесью гексан/изопропиловый эфир 7:3, давая 0.9г неочищенного продукта, который перекристаллизовывался три раза смесью изо-PrO₂/толуол, давая 0.5г целевого соединения

C₂₅H₁₉ClN₂O₃

Тпл - 170-172°C

МВ = 430.90

Элементный анализ

Вычислено C, 69.72, H, 4.45, N, 6.50

Найдено C, 69.82, H, 4.47, N, 6.48

ИК (KBr) 3280, 1740, 1670, 1635, 1590, 1530 см⁻¹

300МГц ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) 9.71 (d, 1H), 8.32 (d, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.53 (dd, 2H), 7.46-7.38 (m, 3H), 5.79 (d, 1H), 3.74 (s, 3H)

МС (E1, источник 200°C, 70 эВ, 200 мкА) 430(M+), 371, 266, 238, 203

Пример 94

(R)-N-[α-(метоксикарбонил)-4-метоксибензил]-2-фенилхи-нолин-4-карбоксамида

0.82г (1.5 ммоль) (R)-N-[α-(метоксикарбонил)-4-гидроксибензил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида (соединение Пр. 83) растворялось в 30мл сухого ацетона и 2мл сухого ДМФ, затем добавлялось 0.14г (0.75 ммоль) K₂CO₃, и реакционная смесь перемешивалась в течение 30 минут. При комнатной температуре добавлялось 0.093мл (1.5 ммоль) метилиодида и реакционная смесь нагревалась при 40°C в течение 4 часов. Затем снова добавлялось 0.104г (0.75 ммоль) K₂CO₃ и

0.093 мл (1.5 ммоль) метилиодида, и смесь нагревалась с обратным холодильником в течение дополнительных 6 часов. Смесь выпаривалась в вакууме досуха, растворялась в EtOAc и промывалась водой. Органический слой сушился над сульфатом натрия и выпаривался в вакууме досуха. Остаток перекристаллизовывался из Et₂O, давая 0.45г целевого соединения

C₂₆H₂₂N₂O₄

Тпл - 160-162°C

МВ - 426.48

Элементный анализ

Вычислено C, 73.22, H, 5.20, N, 6.57

Найдено C, 73.01, H, 5.20, N, 6.48

ИК (KBr) 3210, 1750, 1635, 1625, 1590, 1530, 1515 см⁻¹

300МГц ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) 9.65 (d, 1H), 8.28 (d, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.61-7.49 (m, 3H), 7.44 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 4.70 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H)

МС (E1, источник 200°C, 70эВ, 200 мкА) 426 (M+), 367, 232, 204

Пример 95

Хлоргидрат (R,S)-N-[α-(метоксикарбонил)-α-(метил)бензил]-N-метил-2-фенилхинолин-4-карбоксамида

0.50г (1.3 ммоль) (R,S)-N-[α-(метоксикарбонил)бензил]-2-фенилхинолин-4-

карбоксамида (соединение Пр. 4) растворялось в 10мл сухого ДМФ в атмосфере азота. Раствор охлаждался до 0°C и добавлялось 0.052г (1.3 ммоль) NaI (60%), спустя 20 минут при 0°C, температура поднималась до комнатной, и добавлялось 0.09мл (1.4 ммоль) MeI. Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение ночи, затем процедура повторялась при добавлении дополнительных 0.052г (1.3 ммоль) NaI (60%) и 0.1мл (1.6 ммоль) MeI. Через 6 часов при комнатной температуре добавлялось 10мл насыщенного раствора NH₄Cl, и реакционная смесь выпаривалась в вакууме досуха. Остаток растворялся в CH₂Cl₂ и промывался водой, органический слой отделялся, сушился над сульфатом натрия и выпаривался в вакууме досуха. Остаточное масло подвергалось мгновенной хроматографии на силикагельной колонке 230-400 меш, элюировалось смесью гексан/этилацетат 3:2, содержащей 0.5% конц. NH₄OH, давая 0.18г неочищенного продукта, который растворялся в Et₂O и обрабатывался смесью HCl/Et₂O, давая 0.15г целевого соединения

$C_{27}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$
 МВ - 460 96
 ИК (KBr) 1745, 1640, 1610 cm^{-1}
 МС (EI, источник 200°C, 70эВ, 200мкА) 424 (M⁺), 365, 232, 204

Пример 96

(R,S)-N-[α -(метилкарбонил) бензил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида

0 27мл (3 1ммоль) оксалилхлорида растворялось в 2 3мл сухого CH_2Cl_2 в атмосфере азота. Раствор охлаждался до -55°C, и по каплям добавлялось 0 22мл (3 1ммоль) ДМСО, растворенного в 0 7мл сухого CH_2Cl_2 , с поддержанием температуры ниже -50°C. Реакционная смесь перемешивалась при -55°C в течение 7 минут, затем добавлялось 0 97г (2 5ммоль) (R,S)-N-[α -(1-гидроксиэтил)бензил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида (соединение Пр 17), растворенного в 25мл сухого CH_2Cl_2 , с поддержанием температуры между -50 и -55°C. Через 30 минут при -55°C добавлялось 1 9мл (13 6ммоль) TEA без превышения -40°C, затем реакционной смеси давалось достичь комнатной температуры и она перемешивалась дополнительные 15 минут. Реакционная смесь гасилась 5мл воды и экстрагировалась CH_2Cl_2 , органический слой промывался водой, 20% лимонной кислотой, насыщенным раствором $NaHCO_3$ и соевым раствором, органический слой отделялся, сушился над сульфатом натрия и выпаривался в вакууме досуха. Остаточное масло подвергалось мгновенной хроматографии на силикагельной колонке 230-400 меш, элюировалось смесью гексан/этилацетат 70/30, содержащей 0 5% конц NH_4OH , давая 0 64г неочищенного продукта, который растирался с теплой смесью изопропанол/изо-пропанол 2/1, фильтровался и сушился, давая 0 5г целевого соединения.

$C_{25}H_{20}N_2O_2$

Тпл - 160-161°C

МВ = 380 45

Элементный анализ

Вычислено C, 78 93, H, 5 30, N, 7 36
 Найдено C, 79 01, H, 5 31, N, 7 27
 ИК (KBr) 3400, 32(35), 1725, 1660, 1640, 1592 cm^{-1}

300МГц 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) 9 60 (д, 1H), 8 29 (д, 2H), 8 17 (д, 1H), 8 14 (д, 1H), 8 12 (с, 1H), 7 82 (дд, 1H), 7 65 (дд, 1H), 7 61-7 51 (м, 5H), 7 48-7 36 (м, 3H), 2 19 (с, 3H)

МС (EI, источник 200°C, 70эВ, 200мкА) 380(M⁺), 337, 232, 204

Пример 97

(R,S)-N-[α -(2-гидроксиэтил)бензил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида

0 7г (1 7ммоль) (R,S)-N-[α -(метоксикарбонилметил)бензил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида (соединение Пр 15) растворялось в 50мл трет-бутилового спирта и 2мл метанола в атмосфере азота. К кипящему раствору в течение 15 минут добавлялось 60мг (1 6ммоль) $NaBH_4$. Реакционная смесь нагревалась с обратным холодильником в течение 6 часов, гасилась 5мл насыщенного раствора NH_4Cl и затем выпаривалась в вакууме досуха. Остаток растворялся в CH_2Cl_2 и промывался соевым раствором, органический слой отделялся, сушился над сульфатом натрия и

выпаривался в вакууме досуха. Неочищенный продукт подвергался мгновенной хроматографии на силикагельной колонке 230-400 меш, элюировался Et_2O , содержащим 0 5% конц NH_4OH , и затем кристаллизовался из изопропанола, давая 0 19г целевого соединения.

$C_{25}H_{22}N_2O_2$

Тпл = 167-169°C

МВ = 382 47

Элементный анализ

Вычислено C, 78 52, H, 5 80, N, 7 32
 Найдено C, 78 49, H, 5 79, N, 7 29

ИК (KBr) 3360, 1650, 1592 cm^{-1}

300МГц 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) 9 30 (д, 1H), 8 31 (д, 2H), 8 13 (д, 1H), 8 10 (с, 1H), 8 03 (д, 1H), 7 81 (дд, 1H), 7 64-7 51 (м, 4H), 7 46 (д, 2H), 7 39 (дд, 2H), 7 29 (дд, 1H), 5 30 (дт, 1H), 4 61 (т, 1H), 3 61-3 41 (м, 2H), 2 11-1 86 (м, 2H)

МС (EI, источник 200°C, 70эВ, 200мкА) 382 (M⁺), 337, 232, 204

Пример 98

Хлоргидрат (S)-N-(α -этилбензил)-3-(2-диметиламиноэтокси)-2-фенилхинолин-4-карбоксамида

0 62г (1 6ммоль) (3)-N-(α -этилбензил)-3-гидрокси-2-фенилхинолин-4-карбоксамида (соединение Пр 85) растворялось в 30мл сухого ДМФ. Затем добавлялось 0 58г (4 0ммоль) хлоргидрата диметиламиноэтилхлорида и 0 56г (4 0ммоль) K_2CO_3 , и реакционная смесь нагревалась с обратным холодильником в течение 20 часов. K_2CO_3 отфильтровывался, и смесь выпаривалась в вакууме досуха, растворялась в $AcOEt$ и промывалась водой и 20% лимонной кислотой. Водный слой подщелачивался 2 норм $NaOH$ и экстрагировался $EtOAc$, органический слой промывался соевым раствором, отделялся, сушился над сульфатом натрия и выпаривался в вакууме досуха. Остаток подвергался мгновенной хроматографии на силикагельной колонке с 230-400 отверстиями, элюировался смесью CH_2Cl_2 /метанол 98/2, содержащей 0 4% конц NH_4OH , и затем смесью CH_2Cl_2 /метанол 86/10, содержащей 0 6% конц NH_4OH , давая 85мг неочищенного продукта, который растворялся в $EtOAc$ и обрабатывался смесью HCl/Et_2O для получения 75мг целевого соединения.

$C_{29}H_{31}N_3O_2 \cdot HCl$

Тпл = 70°C разлож

МВ = 490 05

ИК (нуйол) 3600, 3100, 1650 1550 cm^{-1}

300МГц 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) 10 28 (шир с, 1H), 9 50 (д, 1H), 8 10 (д, 1H), 7 96 (дд, 2H), 7 78 (м, 1H), 7 67-7 61 (м, 2H), 7 61-7 51 (м, 3H), 7 49-7 39 (м, 4H), 7 33 (дд, 1H), 5 08 (дт, 1H), 3 90 (т, 2H), 2 96 (дт, 2H), 2 49 (с, 6H), 1 85 (м, 2H), 0 97 (т, 3H)

МС (FAB POS, тироглицериновая матрица, Хе газ, 8 КэВ, источник 50°C) 454 (M⁺)

Пример 99

(S)-N-(α -этилбензил)-3-ацетиламино-2-фенилхинолин-4-карбоксамида

0 40г (1 05 ммоль) (S)-N-(α -этилбензил)-3-амино-2-фенилхинолин-4-карбоксамида (соединение Пр 69) нагревалось в 25мл уксусного ангидрида при 70°C в течение 1 часа и затем при 100°C в течение дополнительных 3 часов. Реак-

ционная смесь затем выпаривалась в вакууме досуха, и остаток растворялся в EtOAc, раствор промывался водой, насыщенным раствором NaHCO₃, соевым раствором, сушился над сульфатом натрия и выпаривался в вакууме досуха. Неочищенный продукт (0,39г) очищался с помощью мгновенной хроматографии на силикагелевой колонке, элюировался смесью гексан/EtOAc/конц NH₄OH, 70:30:0,5, соответственно, давая 0,2г чистого соединения, которое перекристаллизовывалось из ацетона, давая 0,14г целевого соединения.

C₂₇H₂₅N₃O₂

Т пл - 268-269°C

М В = 423,52

Элементный анализ

Вычислено C 76,57 H 5,95 N 9,92

Найдено C 76,38 H 5,98 N 9,90

ИК (KBr) 3230, 1670, 1640, 1555, 1525 см⁻¹
300МГц ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) 9,65 (с, 1H), 9,05 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,80 (т, 1H), 7,70-7,50 (м, 4H), 7,45-7,20 (м, 8H), 5,08 (дт, 1H), 1,85 (м, 2H), 1,60 (с, 3H), 0,97 (т, 3H)

МС (EI, источник 200°C, 70эВ, 200мкА) 423 (M⁺), 381, 334, 289, 261, 247, 218

Пример 100

Хлоргидрат (-) - (S)-N- (α-этилбензил)-3- (3-диметиламино-пропокси)-2-фенилхинолин-4-карбоксамида

1,2г (3,1ммоль) (-)-(5)-N-(α-этилбензил)-3-гидрокси-2-фенилхинолин-4-карбоксамида (соединение Примера 85) растворялось в 15мл сухого ТГФ. Добавлялся 1,0 (8,2ммоль) 3-диметиламинопропилхлорида, растворенного в 10мл Et₂O, 1,3г (9,4ммоль) K₂CO₃ и 0,16г KI, и реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 30 минут и затем нагревалась с обратным холодильником в течение 2 часов. Далее каждые 12 часов добавлялось 0,77г (6,3ммоль), 1,0г (8,2ммоль), 0,6г (4,9ммоль) и дополнительно 0,6г (4,9ммоль) 3-диметиламинопропилхлорида, каждый раз растворенного в 10мл Et₂O, и немного KI, и реакционная смесь нагревалась с обратным холодильником K₂CO₃ отфильтровывался, и смесь выпаривалась в вакууме досуха, растворялась в EtOAc и промывалась водой и 20% пимонной кислотой. Водный слой подщелачивался 2 норм NaOH и экстрагировался EtOAc, органический слой промывался соевым раствором, отделялся, сушился над сульфатом натрия и выпаривался в вакууме досуха. Остаток подвергался мгновенной хроматографии на силикагелевой колонке 230 - 400 меш, элюировался смесью CH₂Cl₂/MeOH 95:5, содержащей 0,5% конц NH₄OH, давая 0,9г неочищенного продукта, который растворялся в EtOAc и обрабатывался смесью HCl/Et₂O, давая 0,62г целевого соединения.

C₃₀H₃₃N₃O₂ HCl

Т пл - 108°C разл

М В - 504,08

[α]_D²⁰ = -16,0 (с - 0,5, MeOH)

ИК (KBr) 3400, 3080, 1655, 1545 см⁻¹

300МГц ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 10,55 (шир с, 1H), 9,35 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,92 (дд, 2H), 7,76 (ддд, 1H), 7,65-7,51 (м, 5H), 7,48-7,40 (м, 4H),

7,31 (дд, 1H), 5,10 (дт, 1H), 3,72-3,62 (м, 2H), 2,75-2,60 (м, 2H), 2,58 (д, 3H), 2,56 (д, 3H), 1,90-1,67 (м, 4H), 1,00 (т, 3H)

МС (EI, источник 180°C, 70 В, 200мА) 487 (M⁺), 466, 395, 58

Пример 101

Хлоргидрат (-) - (S)-N- (α-этилбензил)-3- [2- (1-фталойл) этокси]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида

1,9г (5,0ммоль) (-)-(3)-N-(α-этилбензил)-3-гидрокси-2-фенилхинолин-4-карбоксамида (соединение Примера 85) растворялось в 20мл сухого ТГФ. Затем добавлялось 3,8г (14,9ммоль) 2-фталимидоэтилбромида, растворенного в 15мл ТГФ, 2,0г (14,5ммоль) K₂CO₃ и 0,25г KI, и реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 2,5 часов и затем нагревалась с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем добавлялось 1,9г (7,4 ммоль) 2-фталимидоэтилбромида и немного KI, и реакционная смесь нагревалась с обратным холодильником дополнительно 3,5 часа. Снова добавлялось 0,5г (2,0ммоль) 2-фталимидоэтилбромида и немного KI, и смесь нагревалась с обратным холодильником в течение 5 часов. K₂CO₃ отфильтровывался, и смесь выпаривалась в вакууме досуха, растворялась в CH₂Cl₂ и промывалась водой. Органический слой сушился над сульфатом натрия и выпаривался в вакууме досуха. Остаток подвергался мгновенной хроматографии на силикагелевой колонке 230 - 400 меш, элюировался смесью гексан/EtOAc 80:20, содержащей 0,5% конц NH₄OH и затем смесью гексан/EtOAc 60:40, содержащей 0,5% конц NH₄OH, давая 2,6г очищенного продукта, который растривался с изо-Pr₂O, давая 2,5г целевого соединения.

C₃₅H₂₉N₃O₄

Т пл = 172 - 175°C

М В - 555,64

[α]_D²⁰ = -16,3 (с-0,5 MeOH)

ИК (KBr) 3280, 3060, 2960, 1780, 1715, 1660, 1530 см⁻¹

300МГц ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 9,27 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,92-7,84 (м, 4H), 7,78-7,69 (м, 3H), 7,60-7,53 (м, 2H), 7,46-7,38 (м, 4H), 7,27 (дд, 1H), 7,13-7,04 (м, 3H), 4,96 (дт, 1H), 3,92-3,78 (м, 2H), 3,72-3,55 (м, 2H), 1,78 (д кв, 2H), 0,93 (т, 3H)

МС (EI, источник 180°C, 70В, 200мА) 555 (M⁺), 526, 421, 174

Пример 102

Хлоргидрат (-) - (S) -N- (α-этилбензил) -3- (2-аминоэтокси)-2-фенилхинолин-4-карбоксамида

2,2г (3,9ммоль) хлоргидрата (-)-(S)-M-(α-этилбензил)-3-[2-(1-фталойл)этокси]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида (соединение Примера 101) растворялось в 150мл 96% EtOH, и к кипящему раствору добавлялось 0,38мл (7,8ммоль) гидразингидрата, и раствор нагревался с обратным холодильником в течение 4 часов. Далее через каждые 12 часов добавлялось 0,4мл (8,2ммоль), 0,2мл (4,1ммоль), 0,2мл (4,1ммоль), 0,4мл (8,2ммоль) и 0,4мл (8,2ммоль) гидразингидрата и реакционная смесь поддерживалась при нагревании с обратным холодильником. Реакционная смесь затем выпаривалась в вакууме досуха, растворялась в 20мл воды, охлаждалась и

подкислялась 10мл конц HCl. Смесь кипятилась в течение 1 часа и охлаждалась, фталгидразид отфильтровывался. Водный слой промывался EtOAc и затем подщелачивался 2 норм NaOH и экстрагировался EtOAc, органический слой промывался соевым раствором, отделялся, сушился над сульфатом натрия и выпаривался в вакууме досуха. Остаток подвергался хроматографии на силикагельной колонке 230 - 400 меш, элюировался смесью EtOAc/MeOH 96/4, содержащей 1,2% конц NH₄OH, давая очищенный продукт, который растворялся в EtOAc и обрабатывался смесью HCl/Et₂O, давая 1,2г целевого соединения

C₂₇H₂₇N₃O₂ HCl

т пл = 119°C разл

М В = 462,00

[α]_D²⁰ = -19,4 (с=0,5 MeOH)

ИК (KBr) 3400, 3080, 1640, 1545 см⁻¹

300МГц ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 9,45 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 8,00 (дд, 1H), 7,94 (шир с, 3H), 7,78 (ддд, 1H), 7,65-7,51 (м, 4H), 7,48-7,40 (м, 3H), 7,31 (ДД, 1H), 5,09 (дт, 1H), 3,83 (т, 2H), 2,72 (м, 2H), 1,93-1,80 (м, 2H), 0,99 (т, 3H)

МС (FAB POS, тиоглицериновая матрица, Хе газ, 8 кэВ, источник 500^oC) 426 (MH⁺)

Пример 103

Хдоргидрат (+)- (S)-N- (α-этилбензил)-3- [2- (1-пирролидинил)этокси]-2-фенилхинолин-4-карбоксамида

2,0г (5,2ммоль) (-)- (S)-N- (α-этилбензил)-3-гидрокси-2-фенилхинолин-4-карбоксамида (соединение Примера 85) растворялось в 25мл сухого ТГФ. Добавлялись 1,0г (7,5ммоль) 2-пирролидиноэтилхлорида и 2,2г (15,9ммоль) K₂CO₃, и реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 30 минут и затем нагревалась с обратным холодильником, к кипящему раствору добавлялось 1,1г (8,2ммоль) 2-пирролидиноэтилхлорида, и раствор нагревался с обратным холодильником в течение ночи. K₂CO₃ отфильтровывался, и смесь выпаривалась в вакууме досуха, растворялась в EtOAc и промывалась водой и 20% лимонной кислотой. Водный слой подщелачивался 2 норм NaOH и экстрагировался EtOAc, органический слой промывался соевым раствором, отделялся, сушился над сульфатом натрия и выпаривался в вакууме досуха. Остаток подвергался мгновенной хроматографии на силикагеле 230 - 400 меш, элюировался смесью CH₂Cl₂/MeOH 97/3, содержащей 0,5% конц NH₄OH, давая 1,8г очищенного продукта, который растворялся в EtOAc и обрабатывался смесью HCl/Et₂O, давая 2,0г целевого соединения

C₃₁H₃₃N₃O₂ HCl

Т пл = 110 - 115°C (разл)

М В = 516,08

[α]_D²⁰ = +4,5 (с=0,5 MeOH)

ИК (KBr) 3400, 3080, 1655, 1545 см⁻¹

300МГц ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 10,50 (шир с, 1H), 9,50 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,96 (дд, 2H), 7,78 (ддд, 1H), 7,68-7,30 (м, 10H), 5,10 (дт, 1H), 3,90 (м, 2H), 3,20 (м, 2H), 3,00 (м, 2H), 2,65 (м, 2H), 1,95-1,65 (м, 6H), 1,94 (т, 3H)

МС (EI, источник 180°C, 70 В, 200 МА) 479 (M⁺), 478, 383, 97, 84

Пример 104

(-)- (S)-N- (α-этилбензил)-3- (диметиламиноацетиламино)-2-фенилхинолин-4-карбоксамида

1,1г (2,8ммоль) (-)- (S)-N- (α-этилбензил)-3-амино-2-фенилхинолин-4-карбоксамида (соединение Примера 69) растворялось в 10мл теплого толуола в атмосфере азота. К раствору по каплям добавлялось 0,96г (5,6ммоль) хлоруксусного ангидрида, растворенного в 5мл толуола, и раствор нагревался с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционная смесь выпаривалась в вакууме досуха, суспендировалась в 10мл CH₂Cl₂ и по каплям вливалась в 5мл охлажденной льдом смеси 28% Me₂NH/EtOH. Раствор перемешивался при комнатной температуре в течение ночи, затем добавлялось 15мл смеси 28% Me₂NH/EtOH, и реакционная смесь нагревалась при 60°C в аппарате Парра. Смесь выпаривалась в вакууме досуха, растворялась в 20% лимонной кислоте и промывалась EtOAc. Водный слой подщелачивался 2 норм NaOH и экстрагировался EtOAc, органический слой промывался соевым раствором, отделялся, сушился над сульфатом натрия и выпаривался в вакууме досуха, давая 1,4г неочищенного продукта. Данный продукт растирался с теплым изо-Pr₂O, давая 0,86г целевого соединения

C₂₉H₃₀N₄O₂ Т пл = 189 - 191°C М В = 466,59

[α]_D²⁰ = -63,1 (с=0,5 MeOH)

ИК (KBr) 3230, 3180, 1670, 1630, 1540 см⁻¹

300МГц ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 9,41 (с, 1H), 8,97 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,70-7,59 (м, 4H), 7,49-7,26 (м, 8H), 5,00 (дт, 1H), 2,55 (с, 2H), 1,97 (с, 3H), 1,90-1,65 (м, 2H), 0,93 (т, 3H)

МС (EI, источник 180°C, 70 В, 200 МА) 466 (M⁺), 331, 58

Пример 105

N- (α,α-диметилбензил) -3-гидрокси-2-фенилхинолин-4-карбоксамида

2,0г (7,5ммоль) 3-гидрокси-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты в атмосфере азота растворялось в 70мл сухого ТГФ и 30мл CH₃CN. Затем добавлялось 1,02г (7,5ммоль) кумипамина и 1,12г (8,3ммоль) N-гидроксисбензотриазола (НОВТ), и реакционная смесь охлаждалась при -10°C. По каплям добавлялось 1,71г (8,3ммоль) DCC, растворенного в 20мл CH₂Cl₂, и раствор выдерживался при -5°C в течение 2 часов, а затем при комнатной температуре в течение ночи. Осажденная дициклогексилмочевина отфильтровывалась, и раствор выпаривался в вакууме досуха. Остаток растворялся в CH₂Cl₂ и промывался водой, насыщенным раствором NaHCO₃, 5% лимонной кислотой, насыщенным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой отделялся, сушился над сульфатом натрия и выпаривался в вакууме досуха, остаток растворялся в 20мл CH₂Cl₂ и оставлялся на ночь. Осаждалось еще некоторое количество дициклогексилмочевины и отфильтровывалось. Раствор выпаривался в вакууме досуха, давая 1,4г неочищенного продукта, который подвергался мгновенной хроматографии на силикагеле 230 - 400 меш, элюировался сначала смесью гексан/EtOAc 9/1, а затем смесью гексан/EtOAc 8/2, давая 0,4г очищенного продукта, который перекристаллизовывался дважды из изо-PrOH, давая 0,15г целевого соединения

C₂₅H₂₂N₂O₂ Т пл = 166 - 169°C разл М В =

382,47

ИК (нуйол) 3200, 1650, 1580, 1535 см⁻¹
 300МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 9,56 (с, 1H), 8,92 (шир с, 1H), 8,00-7,94 (м, 3H), 7,76 (шир д, 1H), 7,63-7,45 (м, 7H), 7,36 (дд, 2H), 7,24 (дд, 1H), 1,72 (с, 6H)

МС (EI, источник 180°C, 70 В, 200 МА) 382 (M+), 264, 247, 219, 119

Пример 106

N- (α, α- диметилбензил) -3-амино-2-фенилхинолин-4-карбок-самид

2,0г (7,6ммоль) 3-амино-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты в атмосфере азота растворялось в 70мл сухого ТГФ и 30мл CH₃CN. Затем добавлялось 1,02г (7,6ммоль) кумипамина и 1,12г (8,3ммоль) N-гидроксibenзотриазола (НОВТ), и реакционная смесь охлаждалась при -10°C. По каплям добавлялось 1,72г (8,3ммоль) DCC, растворенного в 20мл CH₂Cl₂, и раствор выдерживался при -5°C в течение 2 часов и затем при комнатной температуре в течение ночи. Осажденная дициклогексилмочевина отфильтровывалась, и раствор выпаривался в вакууме досуха. Остаток растворялся в CH₂Cl₂ и промывался водой, насыщенным раствором NaHCO₃, 5% лимонной кислотой, насыщенным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой отделялся, сушился над сульфатом натрия и выпаривался в вакууме досуха, остаток растворялся в 20мл CH₂Cl₂ и оставлялся на ночь. Осаждалось еще некоторое количество дициклогексилмочевины и отфильтровывалось. Раствор выпаривался в вакууме досуха с получением 2,0г неочищенного продукта, который подвергался мгновенной хроматографии на силикагеле 230 - 400 меш, элюировался смесью гексан/EtOAc 6/4, содержащей 1% конц. NH₄OH, давая 0,9г очищенного продукта, который перекристаллизовывался из смеси гексан/EtOAc 1/1 и затем из изо-PrOH, давая 0,45г целевого соединения

C₂₅H₂₃N₃O

Т пл = 166 - 168°C

МВ = 381,48

ИК (нуйол) 3460, 3360, 3220, 1667, 1605, 1527 см⁻¹

300МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 9,05 (с, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,74-7,68 (м, 3H), 7,60-7,42 (м, 7H), 7,37 (дд, 2H), 7,24 (дд, 1H), 4,74 (с, 2H), 1,71 (с, 6H)

МС (EI, источник 180°C, 70 В, 200 МА) 381 (M+), 263, 218, 119

Пример 107

(-)- (S)-N- (α-этилбензил)-5-метил-2-фенилхинолин-4-карбоксамид

0,8г (3,04ммоль) 5-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты в атмосфере азота растворялось в 30мл сухого ТГФ и 12мл CH₃CN. Добавлялось 0,43г (3,20ммоль) (3)-(-)- α-этилбензиламина и 0,78г (5,78ммоль) N-гидроксibenзотриазола (НОВТ), и реакционная смесь охлаждалась при -10°C. По каплям добавлялось 0,69г (3,34ммоль) DCC, растворенного в 5мл CH₂Cl₂, и раствор выдерживался при -5°C 2 часа и затем при комнатной температуре в течение ночи. Осажденная дициклогексилмочевина отфильтровывалась, и раствор выпаривался в вакууме досуха. Остаток

растворялся в CH₂Cl₂ и промывался водой, насыщенным раствором NaHCO₃, 5% лимонной кислотой, насыщенным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой отделялся, сушился над сульфатом натрия и выпаривался в вакууме досуха, остаток растворялся в 10мл CH₂Cl₂ и оставлялся на ночь. Осаждалось еще некоторое количество дициклогексилмочевины и отфильтровывалось. Раствор выпаривался в вакууме досуха с получением 1,15 г неочищенного продукта, который подвергался мгновенной хроматографии на силикагеле 230 - 400 меш, элюировался смесью гексан/EtOAc 6/2, содержащей 0,5% конц. NH₄OH, давая 0,47г очищенного продукта, который перекристаллизовывался из изо-Pr₂O, содержащего несколько капель EtOAc, давая 0,36г целевого соединения в виде белого порошка

C₂₆H₂₄N₂O

Т пл = 189 - 192°C

МВ = 380,49

[α]_D²⁰ = -3,8 (с-0,5 MeOH)ИК (KBr) 3280, 3070, 3020, 1635, 1545 см⁻¹

300МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 9,20 (д, 1H), 8,23 (д, 2H), 7,93 (д, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,20-7,70 (м, 10H), 5,00 (дт, 1H), 2,38 (шир с, 3H), 1,70-1,90 (м, 2H), 0,95 (т, 3H)

МС (EI, источник 180°C, 70 В, 200 МА) 380 (M+), 246, 218

Пример 108

(R,S)-N- [α- (1-гидроксиэтил)бензил]-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоксамид

Получено, как описано в Примере 1, исходя из 11,08г (39,33ммоль) неочищенного 3-метил-2-фенилхинолин-4-карбонилхлорида, 4,87г (32,20ммоль) 1-фенил-2-гидроксипропиламина и 10,33мл (74,14ммоль) TEA в 150мл смеси 1/1 сухого CH₂Cl₂ и CH₃CN. Осажденный хлоргидрат TEA отфильтровывался, и фильтрат концентрировался в вакууме досуха, остаток растворялся в CH₂Cl₂ (100мл) и промывался насыщенным раствором NaHCO₃, 20% лимонной кислотой и соевым раствором. Органический слой сушился над сульфатом натрия и выпаривался в вакууме досуха, давая 13,23г масла, которое кристаллизовалось из изо-PrO₂ (100мл), содержащего 6мл изо-PrOH, давая 9,14г целевого соединения в виде не совсем белого твердого вещества

C₂₆H₂₄N₂O₂

Т пл = 183 - 185°C

МВ = 396,49

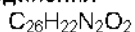
ИК (нуйол) 3400, 3260, 1635, 1580 см⁻¹

Пример 109

(R,S)-N- [α- (1-метилкарбонил) бензил]-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоксамид

Получался, как описано в Примере 96, исходя из 3,25г (25,60ммоль) оксалилхлорида, 3,88г (49,66ммоль) DMSO, 8,2г (20,68ммоль) (R,S)-N-[α- (1-гидроксиэтил)бензил]-3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоксамид (соединение Примера 108) и 15,72мл (112,78ммоль) TEA в 230мл сухого CH₂Cl₂. Реакционная смесь гасилась 40мл воды, и органический слой отделялся и промывался 20% лимонной кислотой, насыщенным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушился над сульфатом натрия и выпаривался в вакууме досуха, давая 9,4г неочищенного целево-

го соединения в виде масла. Данное остаточное масло подвергалось мгновенной хроматографии на силикагеле 230 - 400 меш, элюировалось смесью гексан/этилацетат 70/30, содержащей 1% конц. NH_4OH , давая 7,7г очищенного продукта, который кристаллизовался из смеси EtOAc /гексан 1/3 соответственно, давая 6,0г чистого целевого соединения



Тпл = 156 - 158°C

МВ = 394,48

ИК (нуйол) 3270, 3180, 1735, 1725, 1660, 1630, 1527, 1480 cm^{-1}

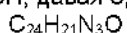
300МГц ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 5,53 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,62-7,35 (м, 12H), 5,97 (д, 1H), 2,30 (шир с, 3H), 2,18 (с, 3H)

МС (EI, источник 180°C, 70 В, 200 мА) 394 (M+), 352, 351, 246, 218, 217

Пример 110

(R,S)-N-[α -(этил)-4-пиридилметил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамид

4,12г (16,52ммоль) 2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты растворялось в атмосфере азота в 40мл сухого CH_2Cl_2 и 30мл ТГФ. Добавлялось 1,50г (11,01ммоль) 1-(4-пиридил)-n-пропиламина и 2,23г (16,52ммоль) N-гидроксibenзотриазола (НОВТ), и реакционная смесь охлаждалась при 0°C. По каплям добавлялось 3,41г (16,52ммоль) DCC, растворенного в 26мл сухого CH_2Cl_2 , и раствор выдерживался при 0°C в течение 2 часов и затем перемешивался при комнатной температуре в течение 36 часов. Осажденная дициклогексилмочевина отфильтровывалась, и раствор выпаривался в вакууме досуха. Остаток растворялся в 100мл CH_2Cl_2 и промывался водой, 10% K_2CO_3 , 5% лимонной кислотой и соевым раствором. Органический слой отделялся, сушился над сульфатом натрия и выпаривался в вакууме досуха, остаток растворялся в 30мл CH_2Cl_2 и оставлялся на ночь. Осаждалось еще некоторое количество дициклогексилмочевины и отфильтровывалось. Раствор выпаривался в вакууме досуха, давая 3,5г неочищенного продукта, который перекристаллизовывался три раза из изо-PrOH, давая 0,91г целевого соединения



Тпл = 218 - 219°C

МВ = 367,45

ИК (KBr) 3260, 3060, 1648, 1595, 1545, 1350 cm^{-1}

300МГц ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 9,33 (д, 1H), 8,53 (д, 2H), 8,33 (дд, 2H), 8,15 (д, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,66-7,52 (м, 4H), 7,47 (д, 2H), 5,05 (дт, 1H), 1,85 (дкв, 2H), 1,00 (т, 3H)

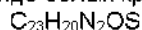
МС (EI, источник 180°C, 70 В, 200 мА) 367 (M+), 338, 232, 204

Пример 111

(R,S)-N-[α -(этил)-2-тиенилметил]-2-фенилхинолин-4-карбоксамид

1,40г (8,00ммоль) хлоргидрата 1-(2-тиенил)-n-пропиламина и 2,45мл (17,60ммоль) TEA в атмосфере азота растворялось в 50мл сухого CH_2Cl_2 и 30мл CH_3CN . Добавлялось 2,0г (8,00ммоль) 2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты и 1,30г (9,60ммоль) N-

гидроксibenзотриазола (НОВТ). По каплям добавлялось 2,48г (12,0ммоль) DCC, растворенного в 30мл сухого CH_2Cl_2 , и раствор перемешивался при комнатной температуре в течение 36 часов. Затем добавлялось 50мл 10% HCl, и раствор дополнительно перемешивался 2 часа. Осажденная дициклогексилмочевина отфильтровывалась, и органический слой промывался 10% лимонной кислотой и 10% K_2CO_3 . Органический слой отделялся, сушился над сульфатом натрия и выпаривался в вакууме досуха. Неочищенный продукт подвергался мгновенной хроматографии на силикагеле 230 - 400 меш, элюировался смесью гексан/ EtOAc / CH_2Cl_2 80/15/0,5, давая 2,0г желтого масла, которое кристаллизовалось из смеси толуол/гексан, давая 0,9г чистого целевого соединения в виде белых кристаллов



Тпл = 134 - 137°C

МВ = 372,49

ИК (KBr) 3230, 3060, 1630, 1590, 1545 cm^{-1}

300МГц ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 9,33 (д, 1H), 8,30 (дд, 2H), 8,15 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,84 (дд, 1H), 7,68-7,51 (м, 4H), 7,44 (дд, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,02 (дд, 1H), 5,33 (дт, 1H), 2,10-1,88 (м, 2H), 1,05 (т, 3H)

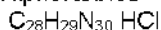
МС (EI, источник 180°C, 70 В, 200 мА) 372 (M+), 343, 232, 204

Пример 112

Хлоргидрат (+)-(S)-N-(α -этилбензил)-3-диметиламинометил-2-фенилхинолин-4-карбоксамид

5,60г (21,27ммоль) 3-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты растворялось в 100мл ди-хлорэтана. Добавлялось 7,60г (42,50ммоль) N-бромсукцинимид и 0,52г (2,00ммоль) перекиси дибензоила, и раствор нагревался с обратным холодильником 24 часа. Реакционная смесь выпаривалась в вакууме досуха, суспендировалась в 100мл смеси 33% $\text{Me}_2\text{NH}/\text{EtOH}$ и перемешивалась в течение ночи при комнатной температуре. Раствор выпаривался в вакууме досуха, растворялся в 50мл 20% K_2CO_3 и снова выпаривался в вакууме досуха. К остатку добавлялось 50мл воды, и раствор, подкисленный 37% HCl, выпаривался в вакууме досуха. Неочищенный остаток и 10,8мл (77,20ммоль) TEA растворялись в 50мл CH_2Cl_2 , 50мл ТГФ и 100мл CH_3CN . Добавлялось 3,00г (22,20ммоль) (S)-(-)- α -этилбензиламина, 0,78г (5,78ммоль) N-гидроксibenзотриазола (НОВТ) и 11,9г (57,90ммоль) DCC, и раствор перемешивался при комнатной температуре в течение ночи. Осажденная дициклогексилмочевина отфильтровывалась, и органический слой выпаривался в вакууме досуха. Коричневый маслянистый остаток растворялся в 100мл CH_2Cl_2 , и осадок отфильтровывался. Фильтрат экстрагировался три раза 40% лимонной кислотой. Водный слой, подщелоченный твердым K_2CO_3 , экстрагировался CH_2Cl_2 , органический слой сушился над сульфатом натрия и выпаривался в вакууме досуха, давая 10г коричневого масла. Неочищенный продукт подвергался мгновенной хроматографии на силикагеле 230 - 400 меш, элюировался смесью изо-PrOH/ CH_2Cl_2 9/1, давая 2,5г белого твердого вещества, которое растворялось в толуоле и оставлялось на ночь

Осажденная DCU отфильтровывалась, и раствор, обработанный этанольной HCl, выпаривался в вакууме досуха. Неочищенный продукт перекристаллизовывался из смеси толуол/EtOH, давая 0,7 г чистого целевого соединения в виде бесцветных кристаллов.



Т_{пл} = 164 - 167°C

МВ = 460,02

[α]_D²⁰ = +25,3 (с=1, MeOH)

ИК (KBr) 3440, 3150, 3020, 2560, 2460, 1650, 1540 см⁻¹

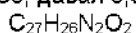
300 МГц ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 353 К) δ 9,70 (шир с, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,80 (шир с, 1H), 7,70-7,10 (м, 12H), 5,15 (дт, 1H), 4,38-4,20 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,22 (с, 6H), 2,10-1,82 (м, 2H), 1,00 (т, 3H)

МС (EI, источник 180°C, 70 В, 200 МА) 423 (М⁺), 380, 288

Пример 113

(S)-N-(α-этилбензил)-3-метил-7-метокси-2-фенилхинолин-4-карбоксамид

Получался, как описано в Примере 1, исходя из 1,27 г (4,09 ммоль) неочищенного 3-метил-7-метокси-2-фенилхинолин-4-карбонилхлорида, 0,55 г (4,09 ммоль) (S)-(-)-α-этилбензиламина и 1,71 мл (12,27 ммоль) TEA в 24 мл сухого CH₂Cl₂ и 1 мл ДМФ для способствования растворимости. Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 12 часов. После концентрирования в вакууме досуха остаток растворялся в CH₂Cl₂ (30 мл) и промывался 10% NaHCO₃, 5% лимонной кислотой, и соевым раствором. Органический слой сушился над сульфатом натрия и выпаривался в вакууме досуха, давая 1,87 г неочищенного продукта, который подвергался мгновенной хроматографии на силикагеле 230-400 меш, элюировался смесью гексан/EtOAc 70/30, давая 0,35 г желтого масла.



МВ = 410,51

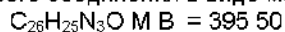
ИК (KBr) 3240, 2985, 2930, 1635, 1535, 1220 см⁻¹

Пример 114

(S)-N-(α-этилбензил)-3-амино-5-метил-2-фенилхинолин-4-карбоксамид

0,75 г (2,64 ммоль) 3-амино-5-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты, в атмосфере азота, растворялась в 30 мл сухого ТГФ и 10 мл CH₃CN. Добавлялось 0,38 г (2,83 ммоль) (3)-(-)-α-этилбензиламина и 0,69 г (5,18 ммоль) N-гидроксибензотриазола (НОВТ), и реакционная смесь охлаждалась при -10°C. По каплям добавлялось 0,61 г (2,97 ммоль) DCC, растворенного в 5 мл CH₂Cl₂, и раствор выдерживался при -5°-0°C 2 часа, нагревался при 50°C 4 часа и затем выдерживался при комнатной температуре в течение

ночи. Осажденная дициклогексилмочевина отфильтровывалась, и раствор выпаривался в вакууме досуха. Остаток растворялся в CH₂Cl₂ и промывался водой, насыщенным раствором NaHCO₃, 5% лимонной кислотой, насыщенным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой отделялся, сушился над сульфатом натрия и выпаривался в вакууме досуха, остаток растворялся в 10 мл CH₂Cl₂ и оставлялся на ночь. Осаждалось еще некоторое количество дициклогексилмочевины и отфильтровывалось. Раствор выпаривался в вакууме досуха с получением 0,86 г неочищенного продукта, который подвергался мгновенной хроматографии на силикагеле 230-400 меш, элюировался смесью CH₂Cl₂/MeOH/конц NH₄OH, 90/10/0,5 соответственно, давая 0,41 г целевого соединения в виде масла.



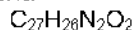
МВ = 395,50

ИК (KBr) 3480, 3390, 3230, 3020, 1635, 1615, 1545 см⁻¹

Пример 115

(S)-N-(α-этилбензил)-3-метокси-6-метил-2-фенилхинолин-4-карбоксамид

1,29 г (4,40 ммоль) 3-метокси-5-метил-2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты, в атмосфере азота, растворялась в 40 мл сухого ТГФ и 20 мл CH₃CN. Добавлялось 0,63 г (4,82 ммоль) (5)-(-)-α-этилбензиламина и 1,13 г (8,36 ммоль) N-гидроксибензотриазола (НОВТ), и реакционная смесь охлаждалась при -10°C. По каплям добавлялся 1,0 г (4,84 ммоль) DCC, растворенного в 5 мл CH₂Cl₂ и раствор выдерживался при -5°-0°C в течение 2 часов, нагревался при 50°C 4 часа и затем оставлялся на ночь при комнатной температуре. Осажденная дициклогексилмочевина отфильтровывалась, и раствор выпаривался в вакууме досуха. Остаток растворялся в CH₂Cl₂ и промывался водой, насыщенным раствором NaHCO₃, 5% лимонной кислотой, насыщенным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой отделялся, сушился над сульфатом натрия и выпаривался в вакууме досуха, остаток растворялся в 20 мл CH₂Cl₂ и оставлялся на ночь. Осаждалось еще некоторое количество дициклогексилмочевины и отфильтровывалось. Раствор выпаривался в вакууме досуха, давая 2,45 г неочищенного продукта, который подвергался мгновенной хроматографии на силикагеле 230-400 меш, элюировался смесью гексан/EtOAc 7/2, содержащей 0,5% конц NH₄OH, давая 0,28 г целевого соединения в виде масла.



МВ = 410,52

ИК (KBr) 3270, 3020, 1635, 1535 см⁻¹

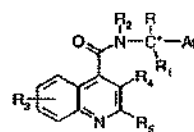
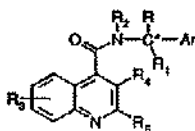


ТАБЛИЦА 5. Анализ исходных данных соединений Примеров 93-115

Прим.	Ar	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	*	Молекулярная формула	Т.пл. °C	α_D^{20} с=0.5 MeOH
93	Ph	COOMe	H	H	H	H	Ph(4-Cl)	(R,S)	C ₂₅ H ₁₉ ClN ₂ O ₃	170-172	—
94	Ph(4-tMe)	COOMe	H	H	H	H	Ph	(R)	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₄	160-162	—
95	Ph	COOMe	Me	Me	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O ₃ · HCl	—	—
96	Ph	COMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₂	160-161	—
97	Ph	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	167-169	—
98	Ph	Et	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	Ph	(S)	C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O ₂ · HCl	70 dec.	-6
99	Ph	Et	H	H	H	NHCOMe	Ph	(S)	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₂	268-269	-71.4
100	Ph	Et	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂	Ph	(S)	C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O ₂ · HCl	108 dec.	-16.0
101	Ph	Et	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ OTf (Tf = CF ₃ SO ₂)	Ph	(S)	C ₃₅ H ₂₉ N ₃ O ₄	172-175	-16.3
102	Ph	Et	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ NH ₂	Ph	(S)	C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₂ · HCl	119 dec.	-19.4
103	Ph	Et	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ OTf (Tf = CF ₃ SO ₂)	Ph	(S)	C ₃₁ H ₃₃ N ₃ O ₂ · HCl	110-115	+4.5
104	Ph	Et	H	H	H	NHCOCH ₂ NMe ₂	Ph	(S)	C ₂₉ H ₃₀ N ₄ O ₂	189-191	-63.1
105	Ph	Me	Me	H	H	OH	Ph	—	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	166-169	—
106	Ph	Me	Me	H	H	NH ₂	Ph	—	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O	166-168	—
107	Ph	Et	H	H	5-Me	H	Ph	(S)	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O	189-192	-3.8

* свободное основание; Т.пл. = I 11-I 13; α_D^{20} свободное основание: $\alpha_D^{20} = -16.6$ с=0.5; MeOH



Прим.	Ar	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	*	Молекулярная формула	Точка плавл. °C	α_D^{20} с=0.5 MeOH
108	Ph	CH(OH)Me	H	H	H	Me	Ph	(R,S)	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₂	163-165	—
109	Ph	COMe	H	H	H	Me	Ph	(R,S)	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₂	156-158	—
110	4-Py	Et	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O	218-219	—
111	2-Propyl-4-Py	Et	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ OS	134-137	—
112	Ph	Et	H	H	H	CH ₂ NMe ₂	Ph	(S)	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O · HCl	164-167	+23.3
113	Ph	Et	H	H	7-MeO	Me	Ph	(S)	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₂	в масле	—
114	Ph	Et	H	H	5-Me	NH ₂	Ph	(S)	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O	в масле	—
115	Ph	Et	H	H	5-Me	OMe	Ph	(S)	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₂	в масле	—

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71